

Το μέλλον της αντιδιαβητικής θεραπείας



Δρ Ιωαννίδης Ιωάννης
Παθολόγος με εξειδίκευση στον ΣΔ
Διευθυντής Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
και υπεύθυνος ιατρείου διαβήτη και παχυσαρκίας
Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο Πατησίων

Δήλωση πιθανής σύγκρουσης συμφερόντων

- Η παρουσίαση στοχεύει σε εκπαιδευτικό σκοπό και μόνο και δεν αντικαθιστά την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση.
- Οι τοποθετήσεις ως προς τα δεδομένα και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τον ομιλητή.

□ Ο ομιλητής

- 1. Την τελευταία 5ετία συμμετείχε σε συμβουλευτικές ομάδες των φαρμακευτικών εταιρειών **Sanofi, BIANEΞ/MSD, Astra-Zeneca, ΕΛΠΕΝ, Novartis** καθώς και σε **European Advisory Board** της **MSD**. (Mid European Region)
- 2. Την τελευταία 5ετία έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις εταιρείες **Sanofi, BIANEΞ/MSD, Astra-Zeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, ΕΛΠΕΝ, Boehringer-Ingelheim, Angelini, Novartis, Mylan, Galenica, Novartis Cyprus, Αλέκτωρ Κύπρου**.



ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΝΑ ΣΑΣ ΠΩ
ΤΗΝ ΑΛΗΘΕΙΑ !!!

Ποιο είναι το μέλλον της θεραπείας του ΣΔ;



The
FUTURE
depends on
what we do
in the
PRESENT.
Mahatma Gandhi

**ΔΕΝ ΕΊΝΑΙ ΤΟ ΝΈΟ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΚΑΛΥΤΕΡΟ...
ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ ΤΡΟΜΑΖΕΙ ΚΙΟΛΑΣ**



Διάρθρωση ομιλίας

Μέρος Α

- Νέες θεραπευτικές στρατηγικές

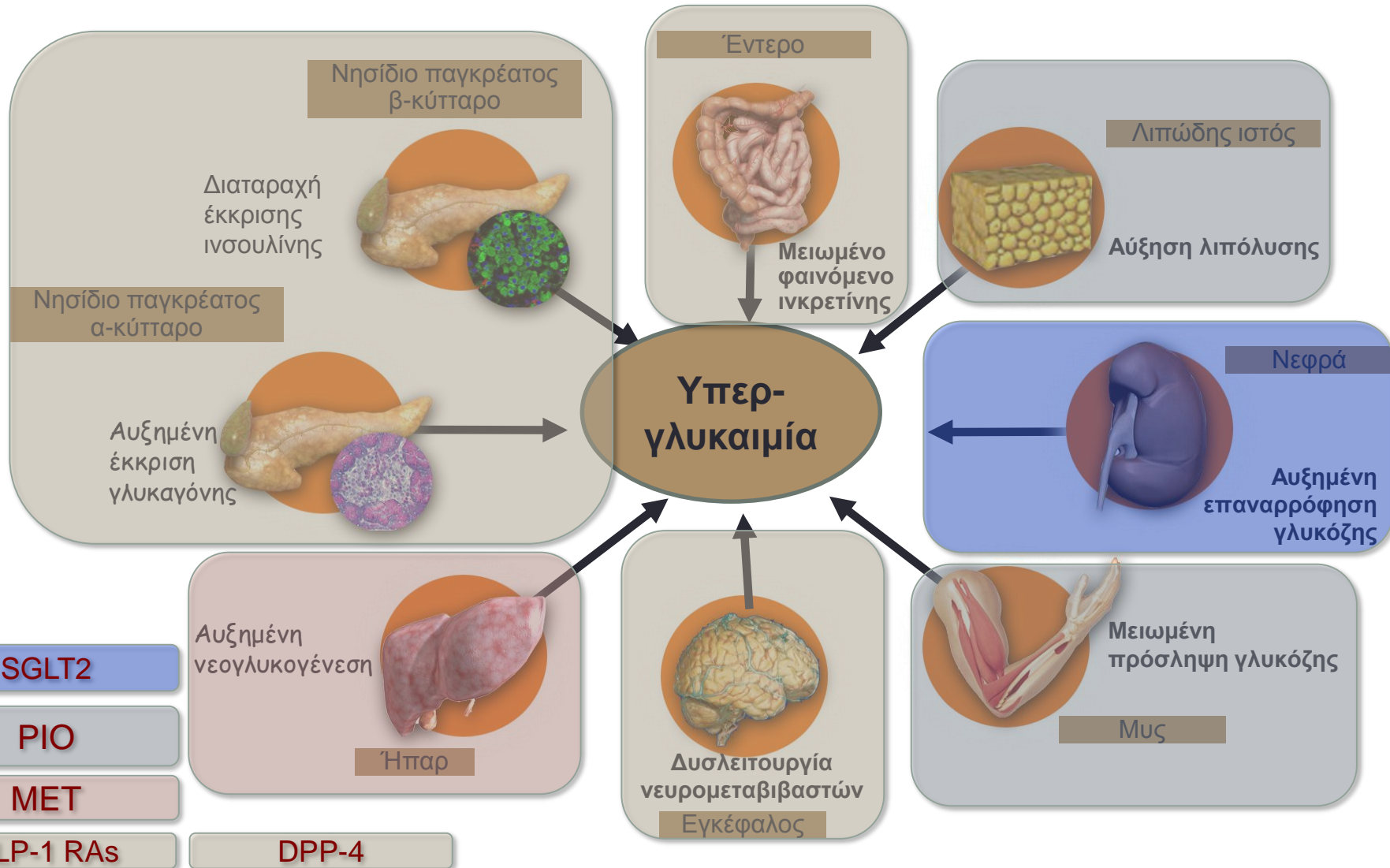
Μέρος Β

- Νέα φάρμακα στις υπάρχουσες κατηγορίες

Μέρος Γ

- Νέες κατηγορίες φαρμάκων

Πολύπλοκη η παθοφυσιολογία για τον ΣΔ τύπου 2. Μήπως χρειάζεται νωρίς συνδυασμένες θεραπείες;

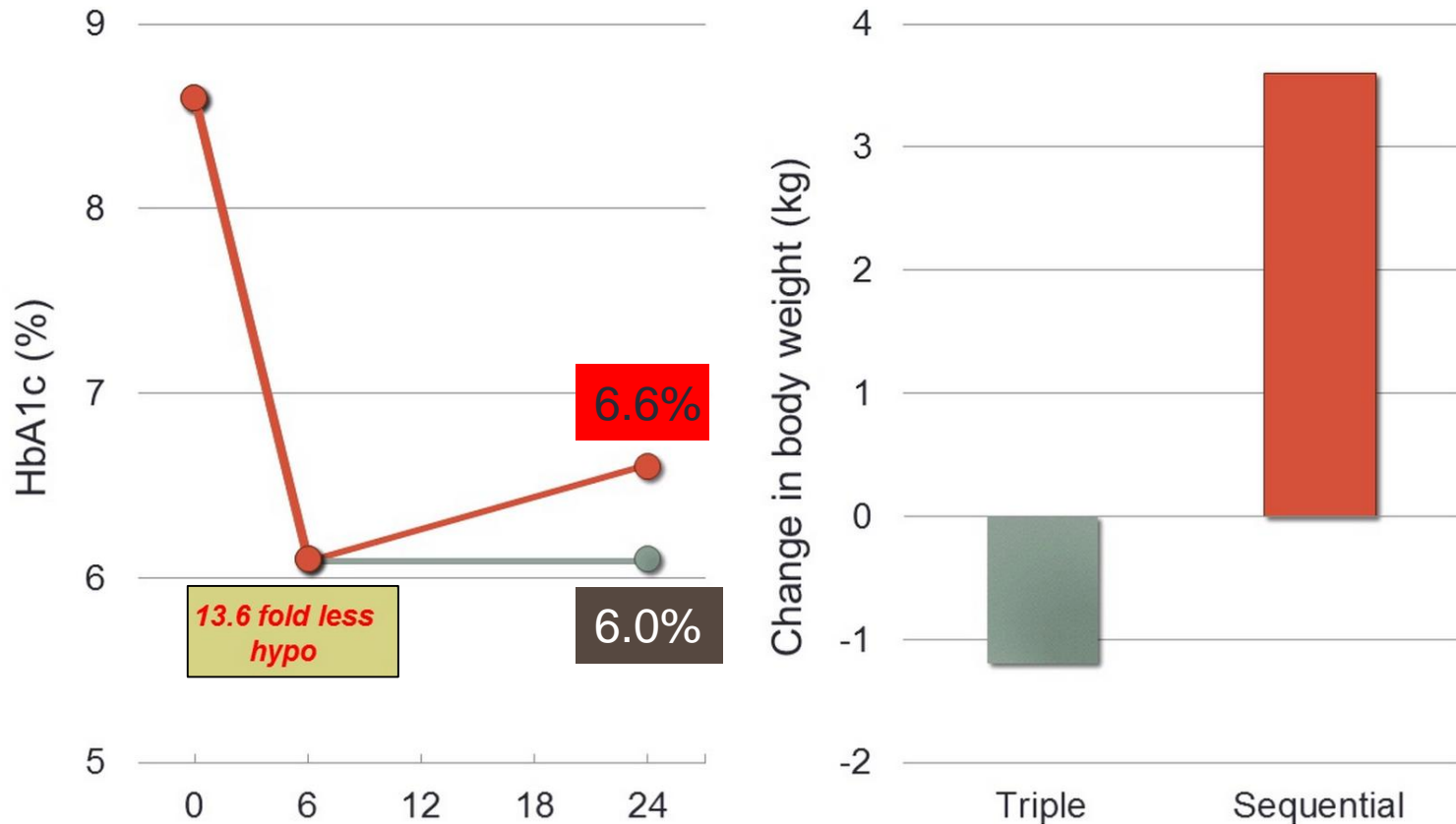


ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Επίτευξη και ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ στόχου. (β-κύτταρο!!)
2. Θεραπεία επίτευξης στόχων και όχι διαχείριση της αποτυχίας. (treat to target , not treat to failure).
3. Όχι υπογλυκαιμίες και αύξηση του ΣΒ
4. **Παθοφυσιολογική στόχευση και συμπληρωματική δράση φαρμάκων.**
5. Μείωση των παρενεργειών της μιας θεραπείας με τις άλλες.

Και ΤΕΛΙΚΑ.....Μείωση των επιπλοκών από τα μικρά και μεγάλα αγγεία !!!

Αρχικός τριπλός συνδυασμός (ΜΕΤ-ΠΙΟ-ΕΞΕΝΑΤΙΔΗ) vs σταδιακή προσθήκη φαρμάκων σε νεοδιαγνωσμένους ΣΔ (ΜΕΤ + Σουλφονουρία+ Γλαργινική Ινσουλίνη)- 2 χρόνια μετά

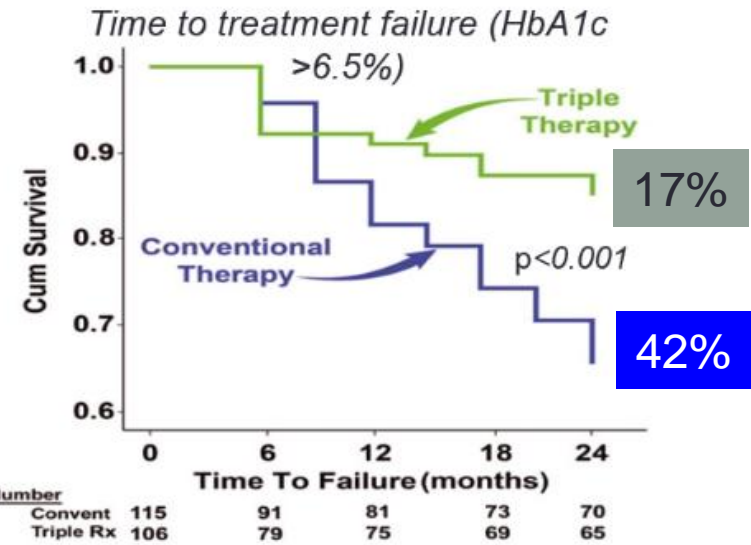
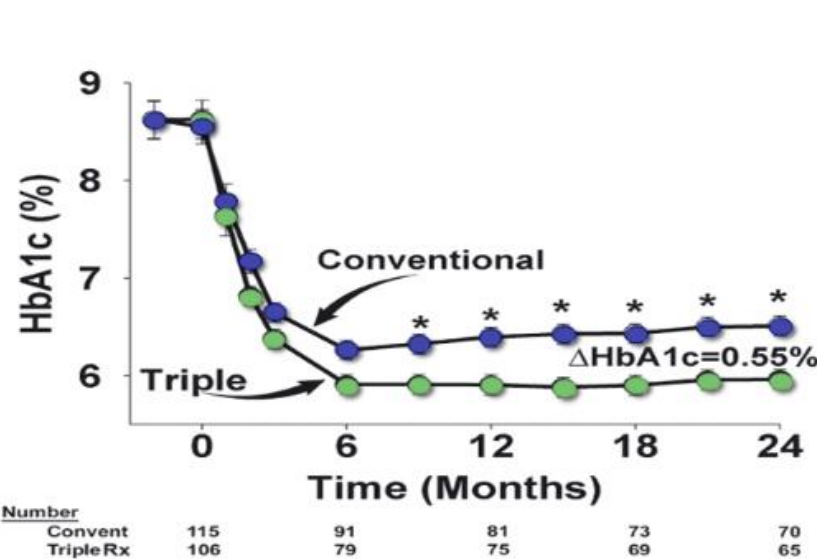


Abdul-Ghani MA et al. **Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial.** Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):268-75

Τριπλή θεραπεία : Μεγάλο ποσοστό επίτευξης και διατήρησης του στόχου

Triple therapy: metformin+pioglitazone+exenatide

Conventional therapy: metformin followed by sequential addition of sulfonylurea and glargine insulin



Abdul-Ghani MA. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 268–275

13.6 fold less hypo

60%	A1c < 6.0	27%	P<0.001
92%	A1c < 7.0	72%	P<0.001

Νέος τρόπος σκέψης : Μακράς διάρκειας διαβήτης με κακή ρύθμιση σε διπλό συνδυασμό : Δεν είναι η ινσουλίνη ο βέβαιος δρόμος

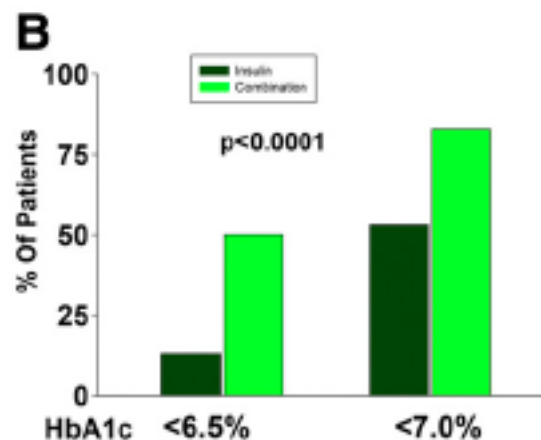
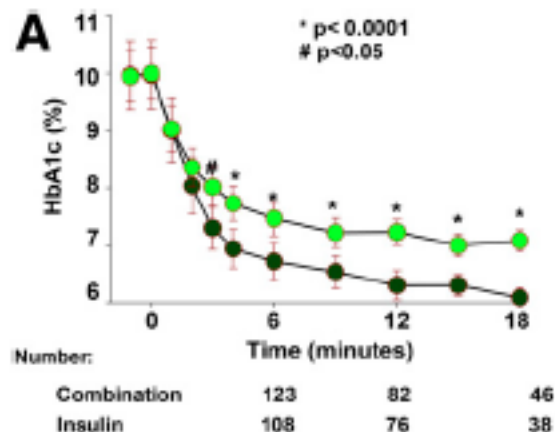
Combination Therapy With Exenatide Plus Pioglitazone Versus Basal/Bolus Insulin in Poorly Controlled Patients With Type 2 Diabetes on Sulfonylurea Plus Metformin: The Qatar Study

DOI: 10.2337/dc16-1738

*Muhammad Abdul-Ghani,^{1,2}
Osama Migahid,¹ Ayman Megahed,¹
John Adams,² Curtis Triplitt,²
Ralph A. DeFronzo,² Mahmoud Zirie,¹
and Amin Jayyousi¹*

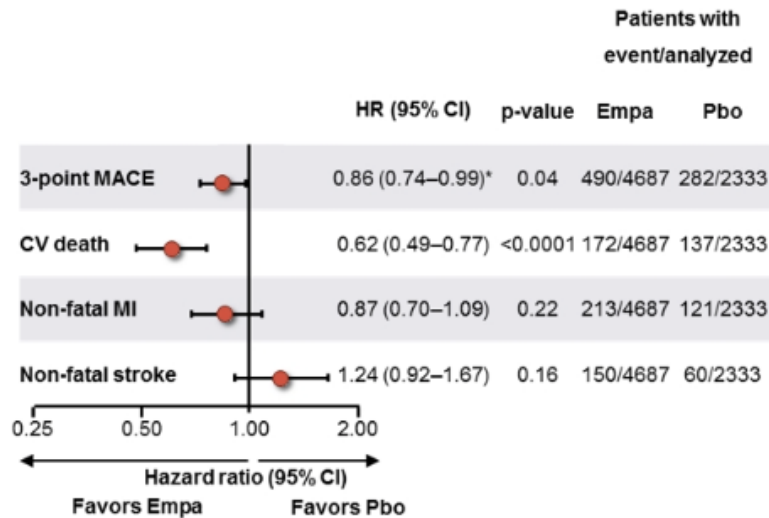
Table 1—Baseline characteristics of study participants

	Combination therapy <i>n</i> = 123	Insulin therapy <i>n</i> = 108
Age (years)	52 ± 1	52 ± 1
Male sex (%)	40	37
BMI (kg/m ²)	31.1 ± 0.5	30.5 ± 0.5
Diabetes duration (years)	10.5 ± 0.5	10.9 ± 0.5
HbA _{1c} (%)	10.0 ± 0.6	10.0 ± 0.5
HbA _{1c} (mmol/mol)	86 ± 5.2	86 ± 4.8
FPG (mg/dL)	231 ± 8	237 ± 7
Ethnicity (%)		
Qataris	48	39
Non-Qatari Arabs	26	29
Asian Indians	17	25
Others	9	7
Background therapy		
Metformin, mg (% of patients)	1,908 (100)	1,953 (100)
Gliclazide, mg (% of patients)	101 (58)	106 (55)
Glimepiride, mg (% of patients)	7.4 (42)	7.2 (45)

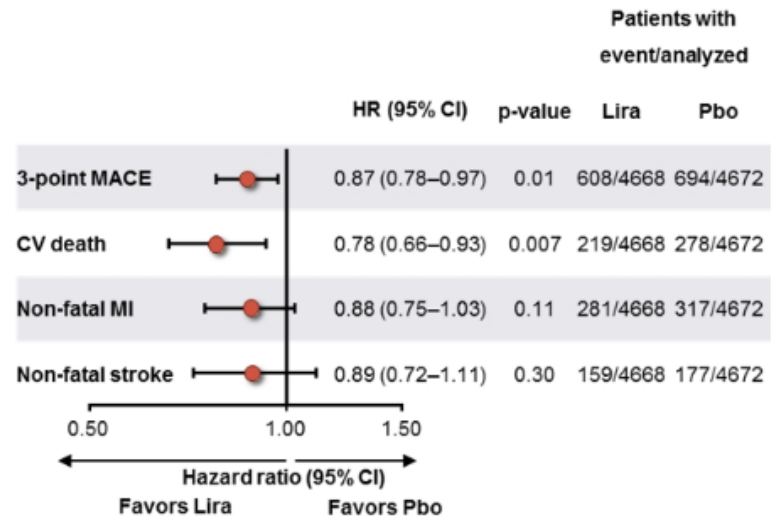


ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑ ΕΚΒΑΣΗΣ

EMPA-REG OUTCOME



LEADER



*95.02% CI

CV: cardiovascular; Empa: empagliflozin; Lira: liraglutide; MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; Pbo: placebo.

Zinman B et al *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28; Marso SP et al *N Engl J Med* 2016; 375:311-22

Treatments	EMPA-REG HR [95% CI]	LEADER HR [95% CI]
MACE	0.86 [0.74 - 0.99]	0.87 [0.78 - 0.97]
CV death	0.62 [0.49 - 0.77]	0.78 [0.66 - 0.93]
All deaths	0.68 [0.57 - 0.82]	0.85 [0.74 - 0.97]
Heart failure	0.65 [0.50 - 0.85]	0.87 [0.73 - 1.05]

Μετά την EMPAREG

Diabetes medications with cardiovascular protection in the wake of EMPA-REG
OUTCOME: the optimal combination may be metformin, pioglitazone and empagliflozin

ROBERT EJ RYDER,¹ RALPH A DEFRONZO²



Key messages

- The UKPDS and its 10-year, observational, follow up, suggested the value of metformin as a cardioprotective agent. The PROactive and EMPA-REG OUTCOME trials show pioglitazone and empagliflozin reducing 3-point MACE: cardiovascular death, myocardial infarction and stroke; but the results are only similar at first sight
- The accumulated evidence suggests pioglitazone reduces cardiovascular death, myocardial infarction and stroke by slowing down, or even reversing, the atherosclerotic process
- The EMPA-REG trial suggests that empagliflozin reduces cardiovascular death but does not reduce either stroke or myocardial infarction, signifying a different mechanism to that of pioglitazone. The EMPA-REG trial data is reminiscent of that from the EMPHASIS-HF heart failure trial with the mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone
- The diuretic properties of empagliflozin, as an SGLT2 inhibitor, may mitigate the fluid retention associated with pioglitazone and the combination of metformin, pioglitazone and empagliflozin would seem to be advantageous for patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk

Br J Diabetes Vasc Dis 2015;15:151-154

Μετά την LEADER

EDITORIAL

Diabetes medications with cardiovascular protection – what now after LEADER®? Could metformin, pioglitazone, empagliflozin and liraglutide complement each other to save lives?

ROBERT EJ RYDER,¹ RALPH A DEFRONZO²

Key messages

- The PROactive, EMPA-REG OUTCOME™ and LEADER® trials show pioglitazone, empagliflozin and liraglutide respectively, all reducing three-point MACE (cardiovascular death, myocardial infarction and stroke), but the results are only similar at first sight
- The accumulated evidence suggests that pioglitazone reduces cardiovascular death, myocardial infarction and stroke by slowing down, or even reversing, the atherosclerotic process. The EMPA-REG OUTCOME™ trial suggests that empagliflozin reduces cardiovascular death but does not reduce either stroke or myocardial infarction, signifying a different mechanism to that of pioglitazone, more hemodynamic in nature
- The LEADER® trial again shows a bigger impact of liraglutide on cardiovascular death than on stroke and myocardial infarction but, in contrast to empagliflozin, no impact on heart failure. This suggests a different mechanism for liraglutide to that of both pioglitazone and empagliflozin
- The combination of metformin, pioglitazone, empagliflozin and liraglutide now appears to be the optimum cocktail of medications for improving both glycaemic control and cardiovascular outcomes for people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. The evidence we have today suggests that these agents in combination could complement each other to prevent cardiovascular events and save lives

Br J Diabetes 2016;16:103-106

ΝΕΟΙ ΔΡΟΜΟΙ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

- **Νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί χωρίς επιπλοκές και με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης:**
- **Μετφορμίνη + Πιογλιταζόνη + GLP-1 RAs (LA) (ενδεχομένως και SGLT2 μέσω νεφροπροστασίας)**
- Σε περίπτωση αντενδείξεων, παρενεργειών κλπ πολύ χρήσιμα DPP-4 , SGLT2 (προσφέρει νεφροπροστασία)
- (Σε άρνηση πχ GLP-1 MET+ΠΙΟ+ DPP-4).
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.
- **Μειωμένη χρήση :** Σουλφονουλουρίες-Γλινίδες-Γευματική ινσουλίνη.

- Διαβητικοί με ιστορικό εμφράγματος ή οξέος στεφανιαίου επεισοδίου ή περιφερική αγγειακή νόσο:
- Μετφορμίνη + Πιογλιταζόνη + **εμπαγλιφλοζίνη + λιραγλουτίδη**
- Εναλλακτικά αντί για GLP-1 = DPP-4 (όχι σαξαγλιπτίνη)
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

- Διαβητικοί με ιστορικό ΑΕΕ και υψηλό κίνδυνο για νέο ΑΕΕ :
- Μετφορμίνη + **Πιογλιταζόνη** + λιραγλουτίδη (σεμαγλουτίδη)
- Αν DPP-4. όχι σαξαγλιπτίνη
- Γλιφλοζίνη χρήσιμη για ΚΑ κίνδυνο γενικά, **προβληματισμός για ΑΕΕ.**
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

- Διαβητικοί με ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
- Μετφορμίνη + **εμπαγλιφλοζίνη**
- Αν χρειαστεί GLP-1 , ναι. Αν χρειαστεί DPP-4 : δεδομένα ασφάλειας η σιταγλιπτίνη
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

Διάρθρωση ομιλίας

Μέρος Α

- Νέες θεραπευτικές στρατηγικές

Μέρος Β

- **Νέα φάρμακα στις υπάρχουσες κατηγορίες**

Μέρος Γ

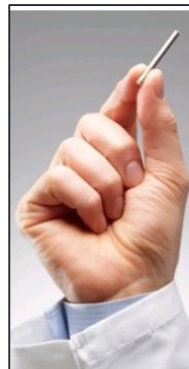
- Νέες κατηγορίες φαρμάκων

Φάρμακα σε ήδη υπάρχουσες κατηγορίες

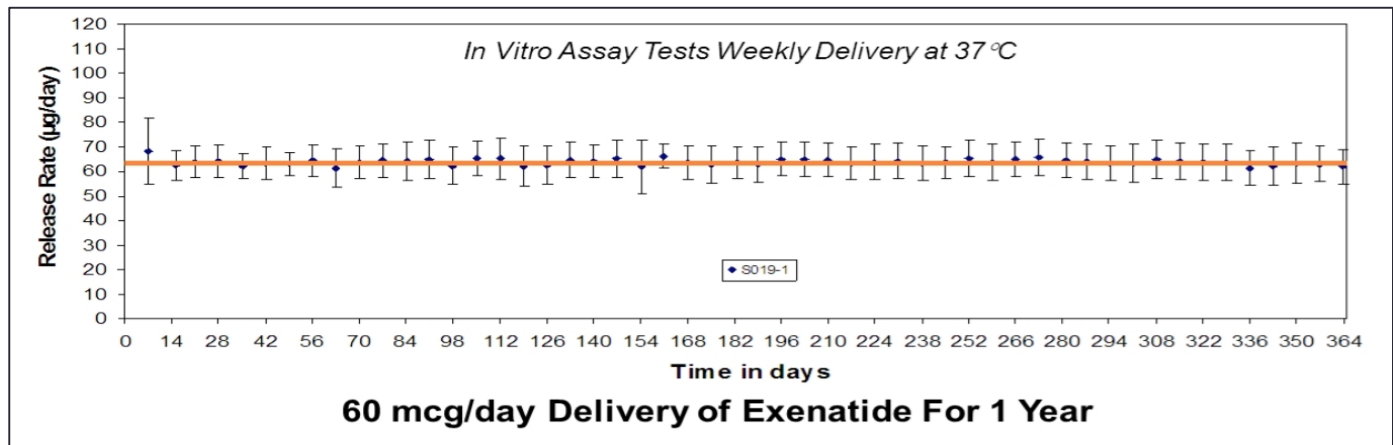
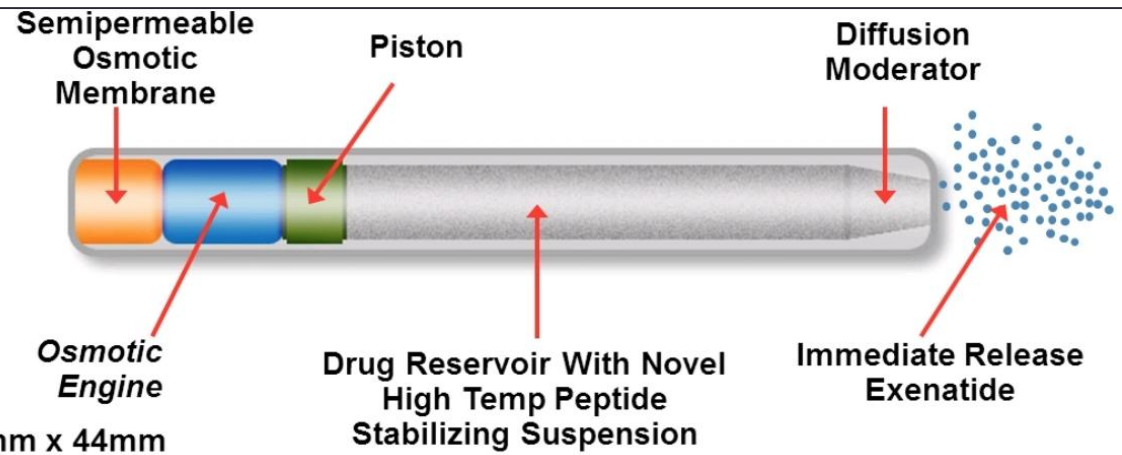
- Στην κατηγορία των GLP-1 RAs.
- GLP-1 εβδομαδιαία χορήγηση.
 - Σεμαγλουτίδη (Novo)
 - Ντουλαγλουτίδη (Lilly)
- Ωσμωτική αντλία συνεχούς χορήγησης εξενατίδης.
- Χορήγηση από του στόματος
 - Σεμαγλουτίδη p.os (Novo)
- Στην κατηγορία των SGLT2
- Νέα φάρμακα.
 - Ερτουγλιφλοζίνη (MSD)
- Νέα φάρμακα με δράση και στους SGLT1 .
 - Σοταγλιφλοζίνη (Sanofi)

Ωσμωτική αντλία μεγέθους σπύριου.

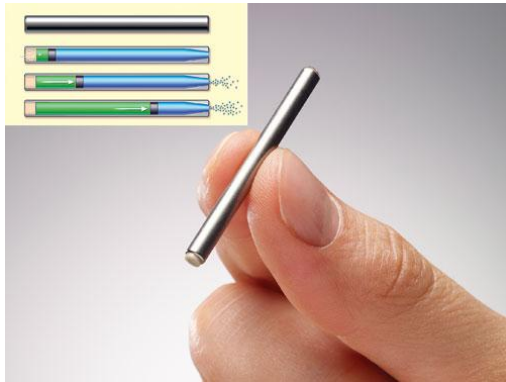
- Εναιώρημα σταθεροποίησης του πεπτιδίου εξασφαλίζει την σταθερότητα και σε υψηλές θερμοκρασίες του σώματος.
- Απελευθέρωση του πεπτιδίου έως και σε 12 μήνες.
- Η μίνι αντλία τοποθετείται υποδόρια κάθε 6 ή 12 μήνες.



Actual Size: 4mm x 44mm

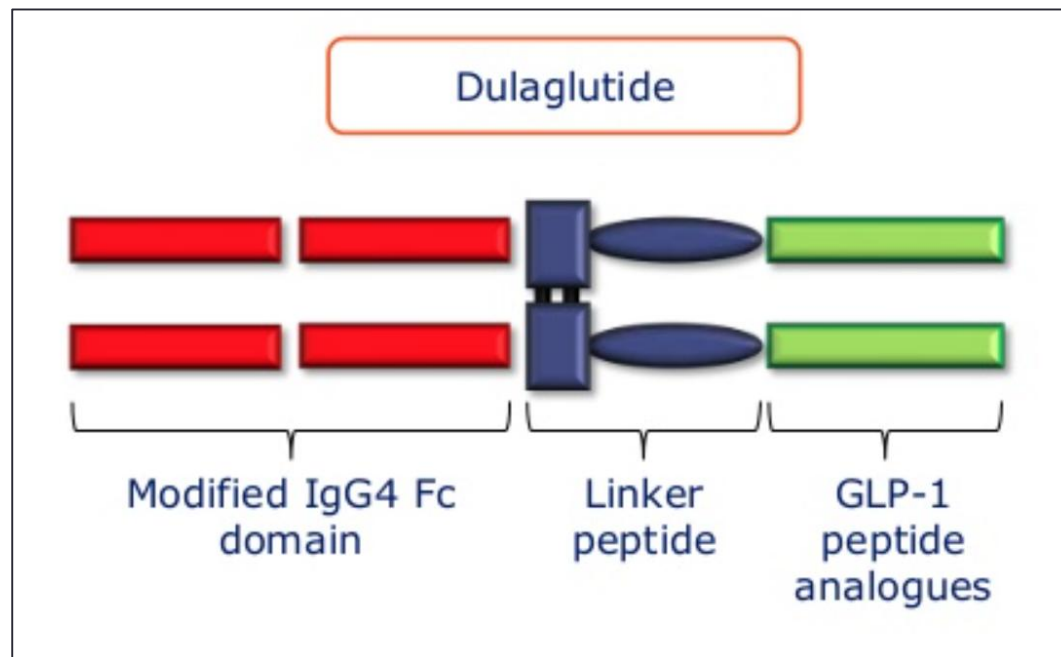


Εμφυτεύσιμη αντλία GLP-1



- Η εταιρεία **Intarcia** πρόσφατα ανακοίνωσε αποτελέσματα καρδιοαγγειακής ασφάλειας για την ITCA 650 (αντλία GLP-1).
- Η μελέτη “FREEDOM-CVO” μελέτησε περισσότερους από 4,000 άτομα με ΣΔ τύπου 2 τυχαιοποιημένους σε ITCA 650 ή placebo επιπρόσθετα στην λοιπή αγωγή όσον αφορά στην καρδιακή ασφάλεια.
- Απέδειξε ασφάλεια.

Ντουλαγλουτίδη (TRULICITY)



Σεμαγλουτίδη

Μελέτη SUSTAIN 6 με θετική έκβαση στο σύνθετο καταληκτικό καρδιοαγγειακό επεισόδιο. (3 MACE).

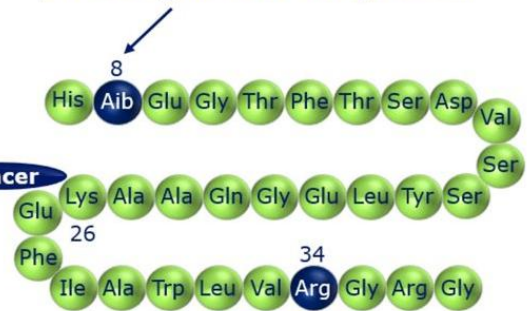
- 94% homology to human GLP-1¹
- Modifications prolong the half-life of semaglutide to approximately 1 week^{2,3}

Spacer and C-18 fatty di-acid provides strong binding to albumin

COOH

Amino acid substitution

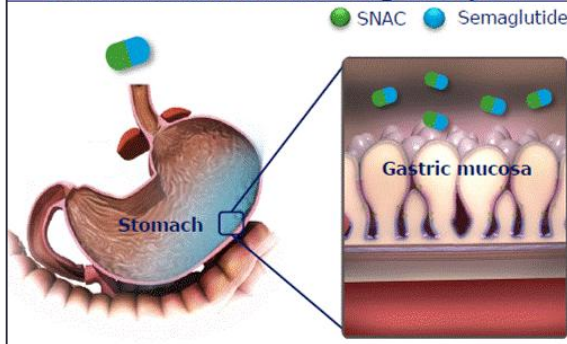
protects against DPP-4 degradation



Amino acid substitution

prevents side chain binding at wrong site

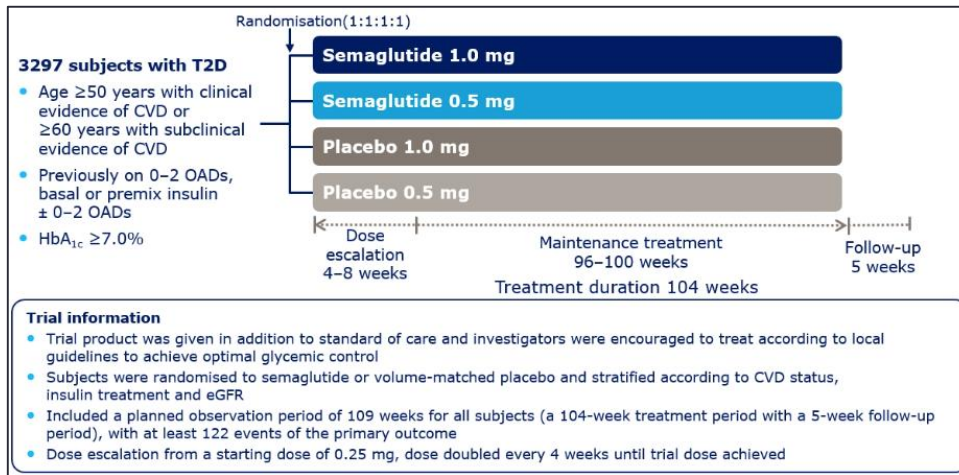
Schematic illustration of drug absorption



Mechanism of action of SNAC carrier in oral semaglutide tablets

- **Physical proximity** of SNAC and semaglutide
- SNAC facilitates local **increase of pH** leading to higher solubility
- SNAC **interacts with cell membrane** facilitating absorption within 30 minutes
- SNAC effect is **size-dependent** and **fully reversible**

Χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης SUSTAIN6

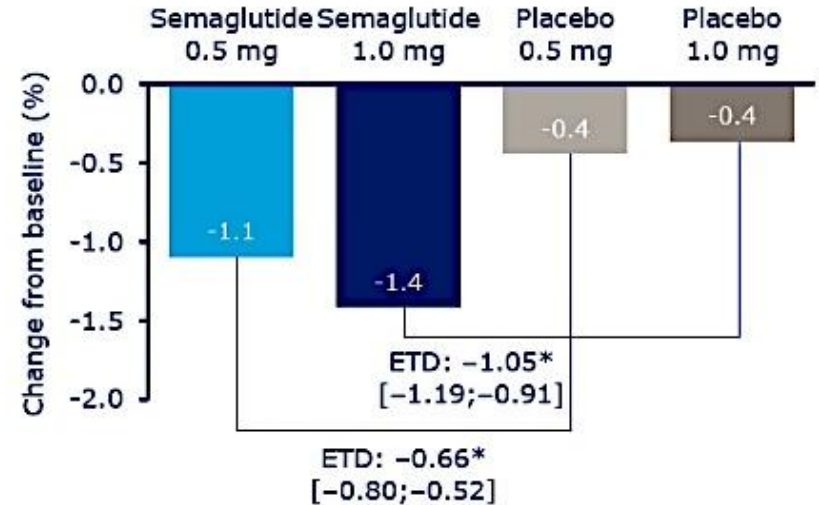
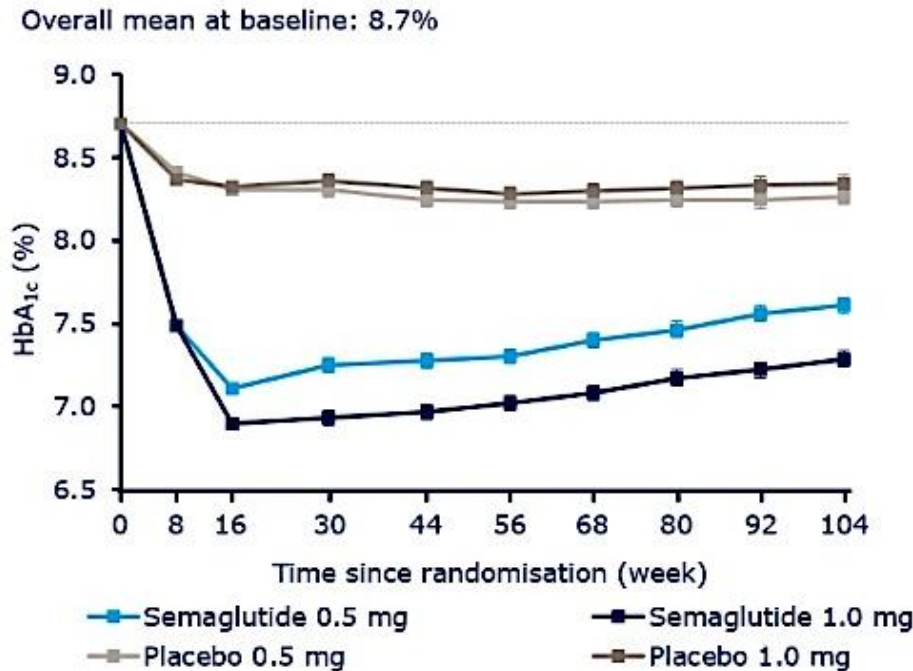


	Total	
	N	(%)
Glucose-lowering medication	3245	(98.4)
Insulin	1913	(58.0)
Basal insulin	1046	(31.7)
Basal+bolus insulin/pre-mix	867	(26.3)

	Total	
	Mean	[SD]
Age (years)	64.6	[7.4]
Body weight (kg)	92.1	[20.6]
Diabetes duration (years)	13.9	[8.1]
HbA _{1c} (%)	8.7	[1.5]
	N	(%)
Sex (male)	2002	(60.7)
Race (white)	2736	(83.0)

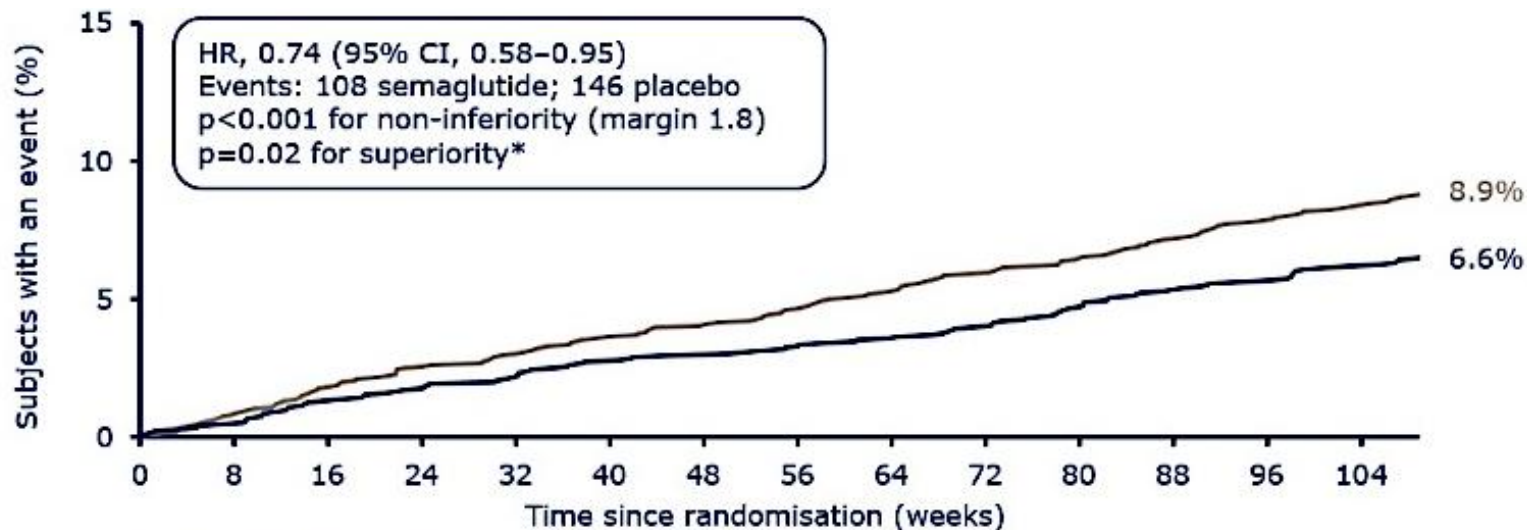
	N	(%)
Hypertension	3059	(92.8)
Ischaemic heart disease	1994	(60.5)
Myocardial infarction	1072	(32.5)
Heart failure	777	(23.6)
Ischaemic stroke	383	(11.6)
Haemorrhagic stroke	108	(3.3)
Systolic blood pressure (mmHg)	135.6	[17.2]
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.0	[10.0]
LDL cholesterol (mg/dL)	82.3	[45.6]
(mmol/L)	2.1	[45.6]
	N	(%)
Never smoked	1493	(45.3)

HbA_{1c} : Αλλαγή έως την εβδομάδα 104



*Indicates significance (p-value <0.0001). Values are estimated means (+/- standard errors) from a mixed model for repeated measurements analysis using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set. Dotted line is the overall mean value at baseline. ETD, estimated treatment difference.

Η Σεμαγλουτίδη μειώνει το 3πλο MACE κατά 26% (Καρδιοαγγειακός Θάνατος, μη θανατηφόρα ΑΕΕ και ΕΜ)



Number of subjects at risk

Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466

— Semaglutide

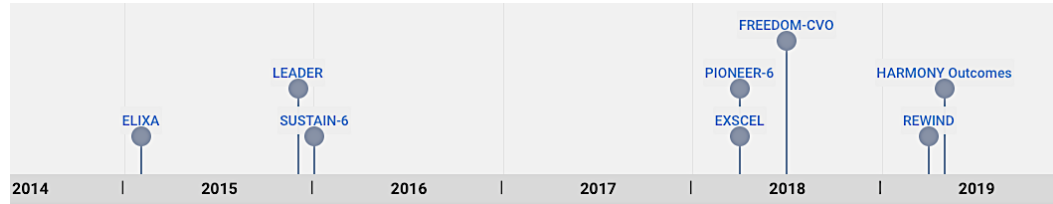
— Placebo

Kaplan Meier plot for first event adjudication committee-confirmed CV death, non-fatal MI and non-fatal stroke using 'in-trial' data from subjects in the full analysis set.

*Not prespecified.

CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.

Μελέτες GLP-1 RAs



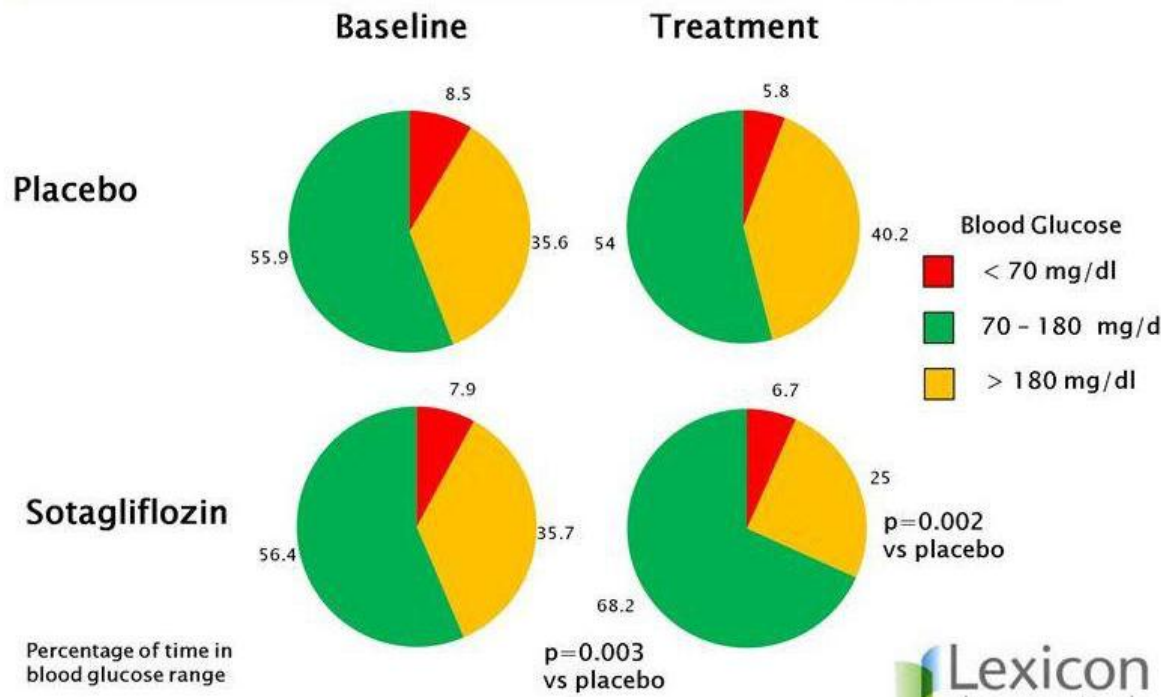
Trial	Agent	Half-life	T _{max}
ELIXA	Lixisenatide OD ²	2.7–4.3 hours	1.25–2.25 hours
LEADER <small>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results</small>	Liraglutide OD ³	13 hours	8–12 hours
SUSTAIN 6	Semaglutide OW ^{7,8}	155–184 hours (~7 days)	24–36 hours (1–1.5 days)

Trial	Patients Endpoint	FU years	Age years	DM dur years	HbA1c attained % diff vs. placebo	ARR RRR
SUSTAIN 6	Type 2 diabetes High CV-risk	2.1	65	13.9	7.3 -0.8	2.3 26
LEADER	CV-death MI Stroke	3.8	64	12.8	7.7 -0.4	1.9 13
EMPA-REG	CV-death MI Stroke	3.1	63	>10 57%	8.0 -0.2	1.6 14

AAR = Absolute Risk reduction
RRR = Relative Risk reduction

Sotagliflozin : SGLT1 και 2 αναστολέας

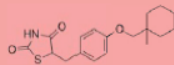
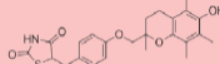
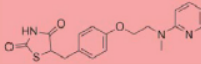
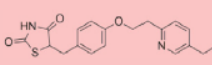
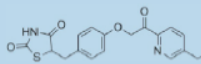
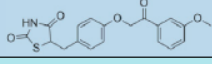
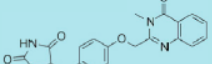
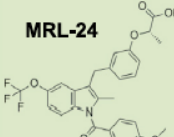
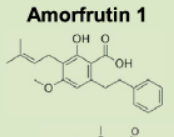
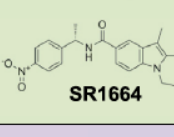
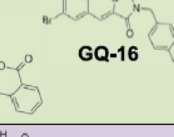
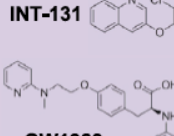
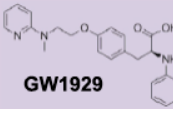
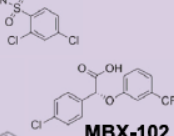
Αποτελεσματικότητα και στον τύπου 1



TZDs

Νέοι παράγοντες με ειδικές ιδιότητες για αποφυγή των παρενεργειών.

Inhibition of the action of the kinase CDK5 that phosphorylates PPAR γ at Ser273.

Class	Drugs	Description
Classic PPAR γ Agonist TZDs	Ciglitazone 	Prototypical first insulin-sensitizing TZD developed in 1983, never used clinically
	Troglitazone (Rezulin) 	First FDA-approved TZD in 1997, withdrawn in 2000 due to idiosyncratic hepatotoxicity
	Rosiglitazone (Avandia) 	Widely used from 1999 until a 2007 meta-analysis suggested association with heart attacks
	Pioglitazone (Actos) 	Current TZD treatment of choice, though use has declined due to risk of side effects and adverse events
mTOT modulator TZDs	MSDC-0160 	Pioglitazone derivatives with less classical PPAR γ agonism but preserved effects on mitochondria, currently in clinical development
	MSDC-0602 	
Selective PPAR γ modulators (SSPARM)	Balaglitazone 	Partial agonist, preserved insulin sensitization and trend towards fewer side effects in clinical studies
Partial Agonists Affecting PPAR γ Ser273	MRL-24  Amorfrutin 1  SR1664  GQ-16 	Inhibit PPAR γ Ser273 phosphorylation with decreased classical agonism, may preserve insulin sensitization with fewer side effects based on preclinical studies
Non-TZD PPAR γ agonists	INT-131  GW1929  MBX-102 	Non-TZD PPAR γ agonists with antidiabetic effects and potential for fewer side effects based on preclinical and clinical studies

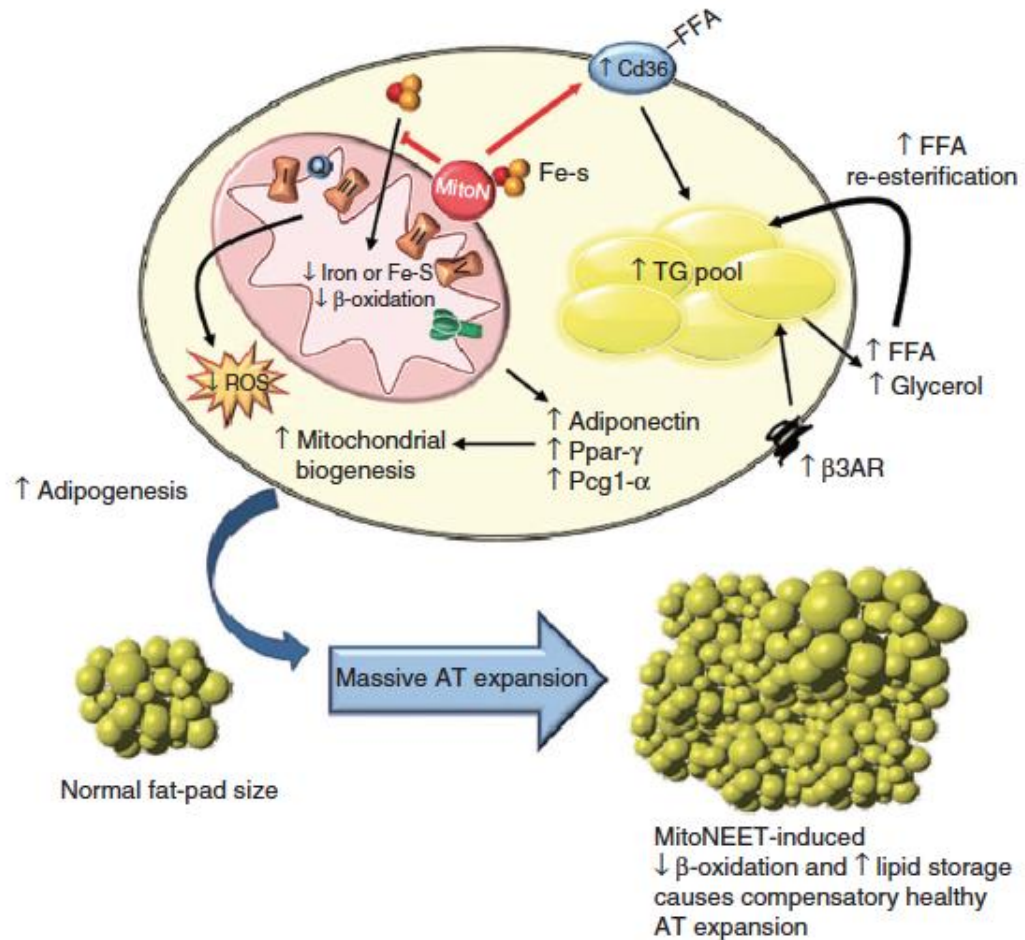
Από τις γλιταζόνες και τον μηχανισμό δράσης τους σε νέα φάρμακα

Δράσεις στο λιποκύτταρο.

Η μεμβρανική πρωτεΐνη **mitoNEET** επηρεάζει την λειτουργία των **μιτοχονδρίων**.

Η MitoNEET επηρεάζει το περιεχόμενο σε σίδηρο των μιτοχονδρίων μειώνοντας την β οξείδωση και αυξάνοντας την πρόσληψη ΕΛΟ από την κυτταρική μεμβράνη.

Ένα νέο ανάλογο TZD (MSDC-0602) με πολύ μικρή συγγένεια σύνδεσης με τους PPARγ δοκιμάστηκε σε παχύσαρκα ποντίκια.

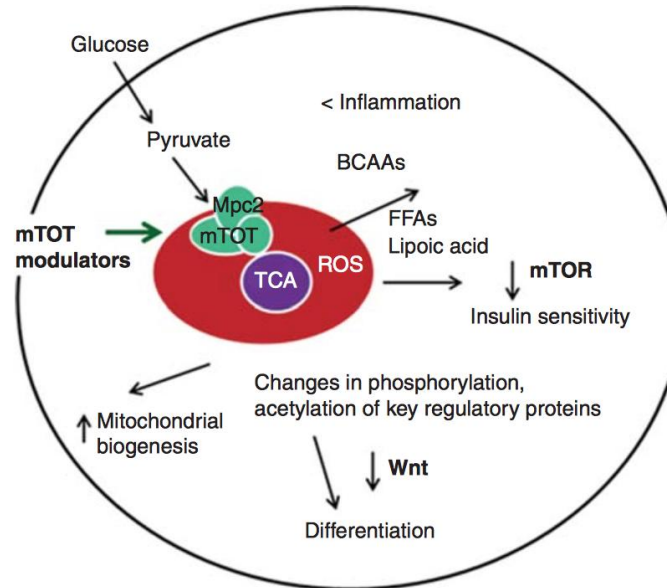


Nature Medicine. published online 9 September 2012;
doi:10.1038/nm.2899

mTOT

**Mitochondrial Target of Thiazolidinedione Insulin Sensitizers (mTOT)—
Relationship to Newly Identified Mitochondrial Pyruvate Carrier Proteins**

Σημαντικές δράσεις ευαισθητοποίησης στην δράση της ινσουλίνης.



Examples of tissue specific consequences

- Brown fat progenitors- differentiation [37]
- White adipose tissue- browning, production of adiponectin, anti-inflammatory actions [41]
- Liver- increased fatty acid oxidation, decreased de novo lipogenesis, decreased PEPCK and G6Pase (decreased gluconeogenesis) [39]
- Pancreatic islets- increased β -cell phenotype, reduced apoptosis. [42]
- Muscle- increased insulin signalling (glucose uptake)
- Neural tissues- increased growth factor response, increased clearance of misfolded proteins

Διάρθρωση ομιλίας

Μέρος Α

- Νέες θεραπευτικές στρατηγικές

Μέρος Β

- Νέα φάρμακα στις υπάρχουσες κατηγορίες

Μέρος Γ

- Νέες κατηγορίες φαρμάκων

Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes

Clifford J Bailey, Abd A Tahrani, Anthony H Barnett

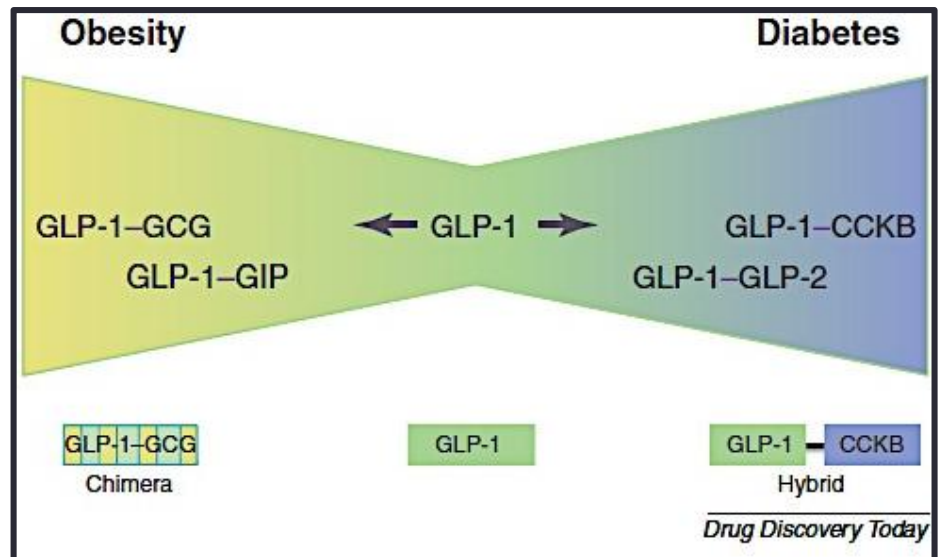


Lancet Diabetes Endocrinol 2016

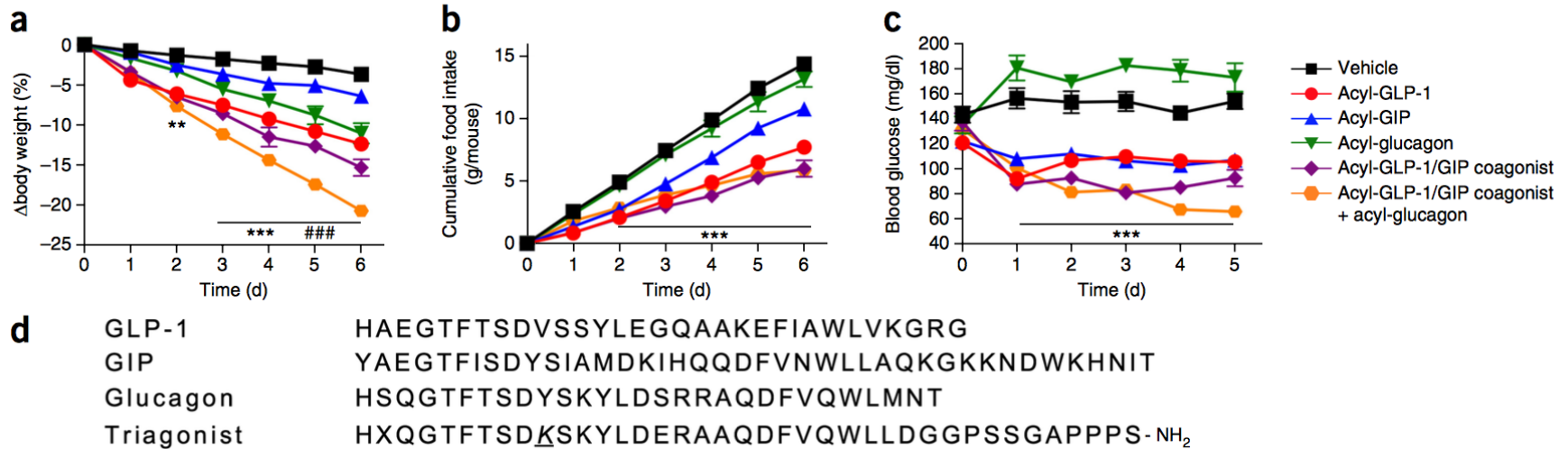
Published Online January 22, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00462-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00462-3)

Υβριδικά πεπτίδια- Πολυλειτουργικά πεπτίδια

- Δράσεις πεπτιδίων μαζί με την δράση αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 που δοκιμάζονται είναι η γλυκαγόνη (GCG), το glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), η χολοκυστοκίνη Β (CCKB), και το glucagon-like peptide 2 (GLP-2).
- Τα πιο «δημοφιλή» στην έρευνα υβριδικών πεπτιδίων είναι οι **διπλοί αγωνιστές GLP-1-GIP** και **GLP-1-GCG** που ερευνώνται για τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 και παχυσαρκία.
- Το πεπτίδιο GLP-1-CCKB με τον αγωνισμό CCKB (γαστρίνη) προάγει την λειτουργία των β κυττάρων.
- Τριπλό πεπτίδιο : GLP-1-GIP-GCG.
- Phase 2a το **MK-8521**, MSD, GLP-1/ glucagon receptor co-agonist.



A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents



Πολυ-λειτουργικά πεπτίδια

TABLE 1

GLP-1 agonists currently in clinical or preclinical testing^a

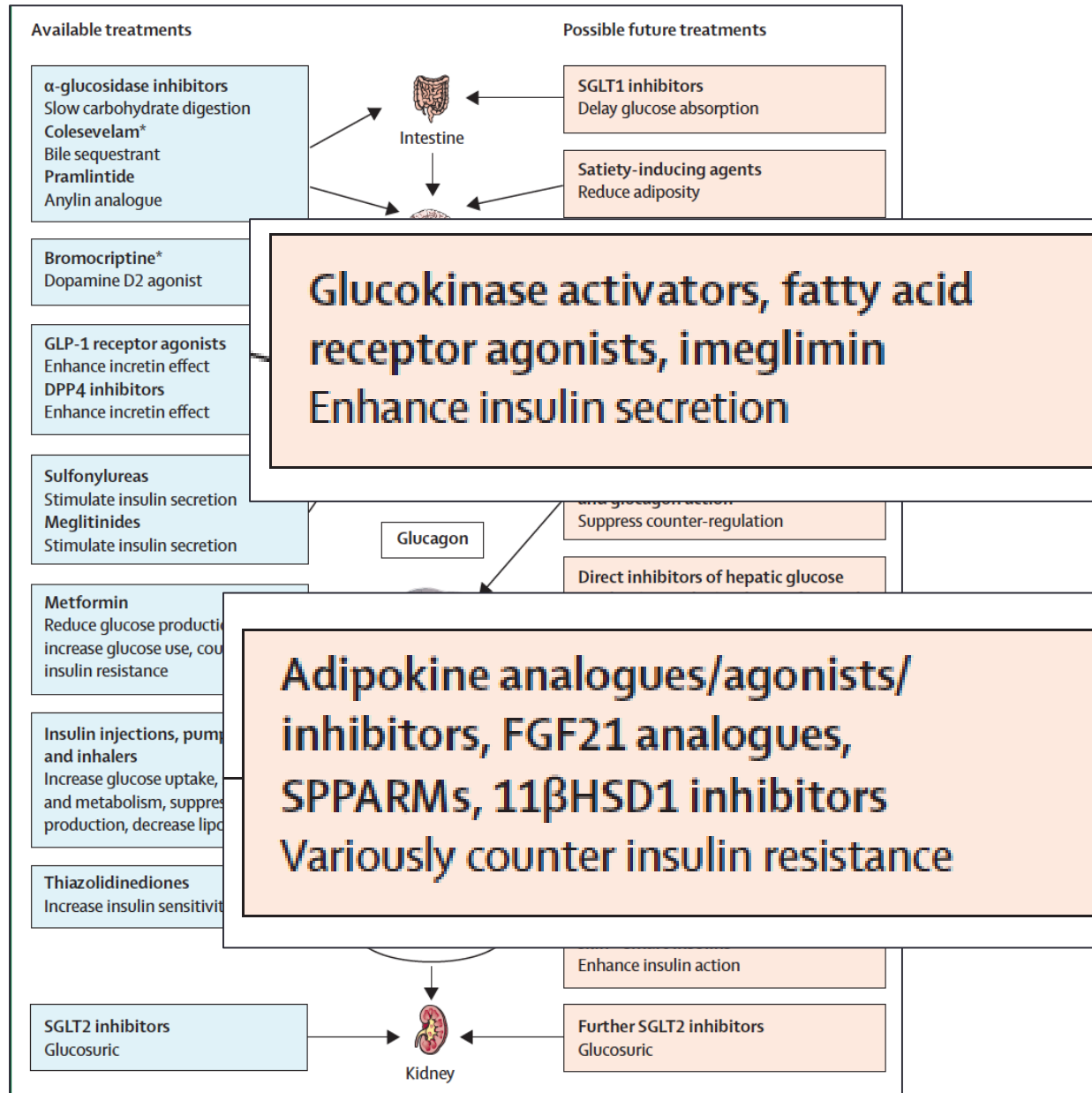
Company	Peptide name	Development stage	Target	Dosing regimen
Lilly	Cpd86	Preclinical	GLP-1/GIP	SC, once daily
Zealand Pharma	ZPGG-72	Preclinical	GLP-1/GLP-2	SC, once daily
	ZP3022	Preclinical	GLP-1/CCKB	SC, once daily
Prolor (Opko Biologics)	MOD-6030	Preclinical	GLP-1/GCG	SC, once weekly
Zealand Pharma	ZP2929	Phase I	GLP-1/GCG	SC, once daily
Hamni Pharmaceuticals	HM12525A	Phase I	GLP-1/GCG	SC, once weekly
Diartis Pharmaceuticals	VSR859	Phase I	GLP-1	SC, once monthly
Novo Nordisk	NN9926	Phase I	GLP-1	Oral, long acting
TransTech Parma	TTP273/TTP054	Phase II	GLP-1	Oral
Zydus-Cadila	ZYOG1	Phase I	GLP-1	Oral
Roche	MAR709	Phase II	GLP-1/GIP	SC, once daily
Eli Lilly	TT401	Phase II	GLP-1/GCG	SC, once weekly
Hamni Pharmaceuticals	HM11260C	Phase II	GLP-1	SC, once weekly
PhaseBio Pharmaceuticals	PB1023	Phase II	GLP-1	SC, once weekly
Eli Lilly	Dulaglutide	Phase III	GLP-1	SC, once weekly
Novo Nordisk	Semaglutide	Phase III	GLP-1	SC, once weekly
Intarcia	ITCA	Phase III	GLP-1	SC, once yearly

^a Abbreviation: SC subcutaneous.

Intervention sites for glucose-lowering, showing available treatments and possible new treatments

GLP1=glucagon-like peptide-1.
DPP4=dipeptidyl-peptidase-4.
SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2
SGLT1=sodium-glucose co-transporter 1.
FGF21=fibroblast growth factor 21.
SPPARM=selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator.
11βHSD1=11β- hydroxysteroid dehydrogenase 1.

*Not indicated for glucose-lowering in all countries.



	Mechanism of action	Glucose-lowering effect	Development status	Comments
Glucokinase activators	Increase glucokinase activity in pancreatic islets and liver	Increase insulin secretion and hepatic glucose uptake	Phase 3	Challenges of hypoglycaemia and durability
GPR40 (also known as FFAR1) and GPR119 agonists	Activates fatty acid receptors in pancreatic islets and gut	Increase insulin secretion and enteroendocrine L-cell incretin secretion	Phase 1-3	TAK-875 (GPR40 agonist) discontinued in phase 3
Imeglimin	Close mitochondrial transition pores	Increases insulin secretion and decreases gluconeogenesis	Phase 3	
TGR5 (also known as GPBAR1) agonists	Stimulate bile acid receptors in ileum	Increase L-cell incretin secretion	Preclinical	Preliminary observations
Insulin receptor signalling potentiators	Prolong Tyr phosphorylation of insulin receptor B-subunit	Increase insulin action	Preclinical	Proof of concept—eg, PTP1B (also known as PTPN1) inhibitors and vanadium salts
Non-peptide adiponectin receptor agonists	Adiponectin R1/R2 agonists	Increase insulin action	Preclinical	Proof of concept
FGF21 analogues	FGF21 receptor agonists	Increase insulin sensitivity and improves lipid profile	Phase 1	Might act partly through adiponectin
GPR120 (also known as FFAR4)	Activates fatty acid receptors in adipose and other tissues	Increases insulin sensitivity and adipogenesis	Preclinical	Proof of concept
Selective peroxisome proliferator-activated receptor modulators	Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha, gamma, and delta agonists	Increase insulin sensitivity, adipogenesis or lipid profile, and islet β -cell viability	Phase 1-2	Opportunity to selectively enhance efficacy and reduce unwanted effects
11 β hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibitors	Inhibit 11 β hydroxysteroid dehydrogenase-1 conversion of cortisone to cortisol in liver and adipose tissue	Increase insulin sensitivity and improves lipid profile	Phase 1-2	Challenge to prevent compensatory rise in concentration of adrenocorticotrophic hormone
Fructose-1,6 biphosphatase inhibitors	Increase fructose-1,6 biphosphatase activity	Decrease hepatic glucose output	Phase 2	Initial clinical studies show efficacy
Adenosine monophosphate kinase activators	Increase adenosine monophosphate kinase cellular effects on nutrient metabolism	Increase glucose uptake and metabolism	Preclinical	Proof of concept

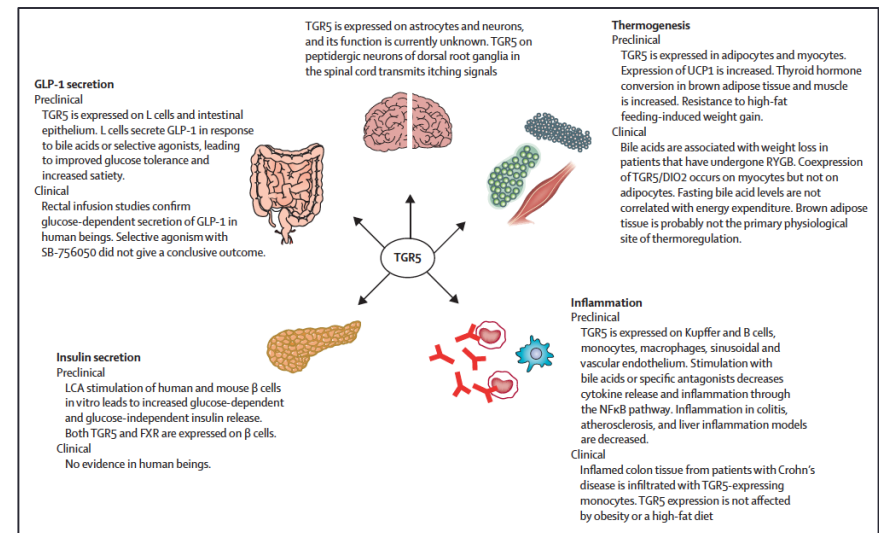
This list is not comprehensive but shows the various mechanisms and stages of development represented in this Review.

Table 1: List of some potential new glucose-lowering medications for type 2 diabetes

Νέες κατηγορίες φαρμάκων

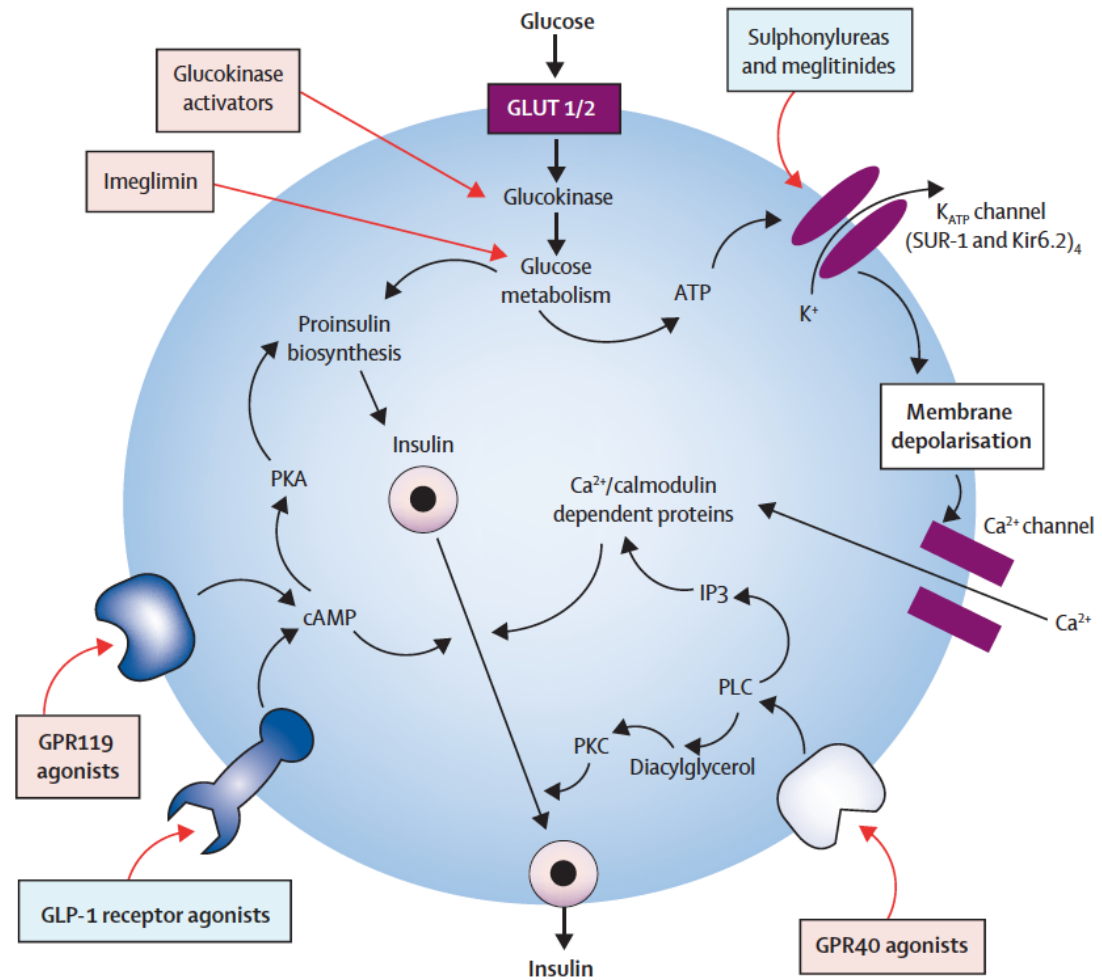
- **Ενεργοποιητές γλυκοκινάσης**
- Αυξάνουν και την έκκριση ινσουλίνης και τον ηπατικό μεταβολισμό γλυκόζης. Μετά τους 4-6 μήνες η αποτελεσματικότητα τους μειώνεται. Υπογλυκαιμίες;;;
- Συσσώρευση λίπους στο ήπαρ;;;
- **Αγωνιστές υποδοχέων Λιπαρών Οξέων**
- Πρωτεΐνες G-συνδεδεμένες, ενεργοποιούνται από ΕΛΟ και προκαλούν έκκριση ινσουλίνης πχ GPR40 (αύξηση έκκρισης ινσουλίνης, ο TAK-875 αποσύρθηκε λόγω ηπατικών ανεπιθύμητων δράσεων), GPR119.
- Ο GPR120 στα λιποκύτταρα βελτιώνει την αντίσταση και την έκτοπη εναπόθεση λίπους.

- **Αγωνιστές TGR5**
- Η κολεσεβελάμη που μειώνει το σάκχαρο γέννησε την ιδέα ότι η μεταφορά των χολικών οξέων περιφερικότερα στο έντερο διεγείρει τους υποδοχείς TGR5 στα L κύτταρα προάγοντας την έκκριση GLP1.

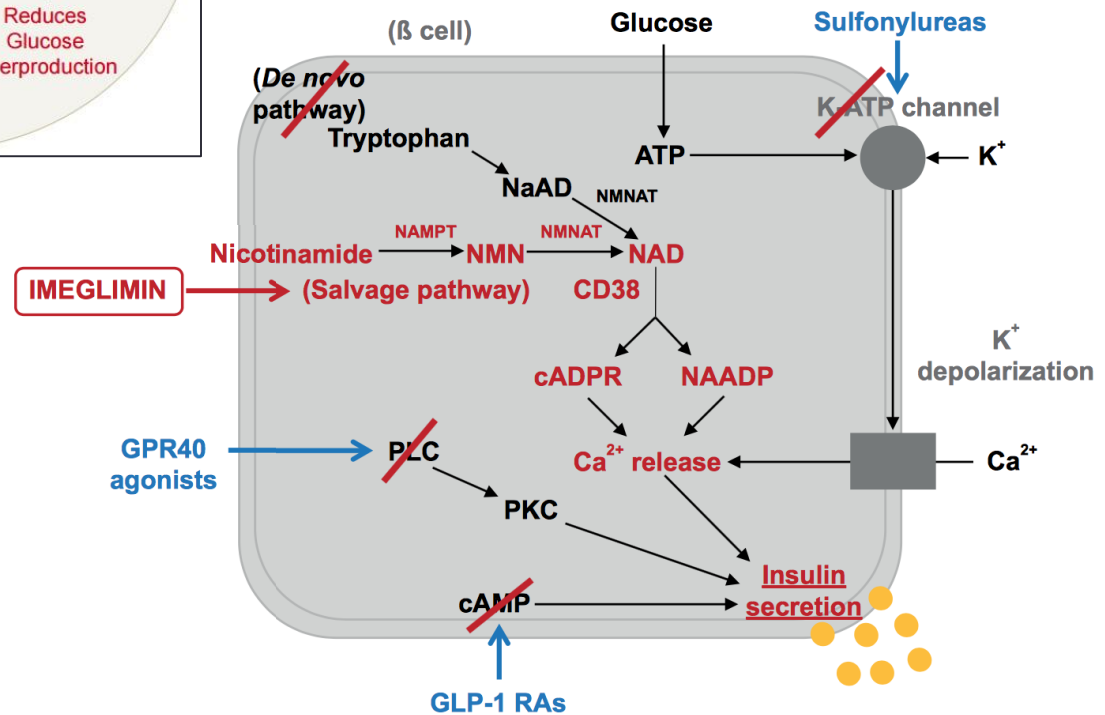
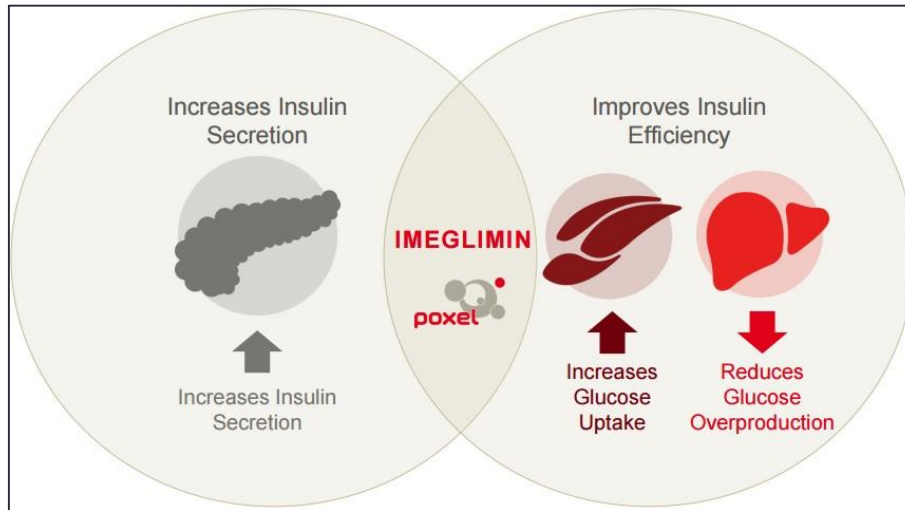


Pancreatic β cell showing cellular mechanisms of insulin-releasing drugs

- Blue boxes**=approved drugs.
- Pink boxes**=drugs under investigation.
- ATP**=adenosine triphosphate.
- cAMP** =cyclic adenosine monophosphate.
- GLUT**=glucose transporter isoform.
- GLP1**=glucagon-like peptide-1.
- GPR40**=G-protein-coupled receptor 40 (also known as FFAR1).
- GPR119**=G-protein-coupled receptor 119.
- IP3**=inositol trisphosphate.
- PLC**=phospholipase C.
- KATP**=ATP-sensitive potassium channel.
- Kir** =inwardly rectifying potassium channel.
- PKA**=protein kinase A.
- PKC**=protein kinase C.
- SUR**=sulfonylurea receptor.

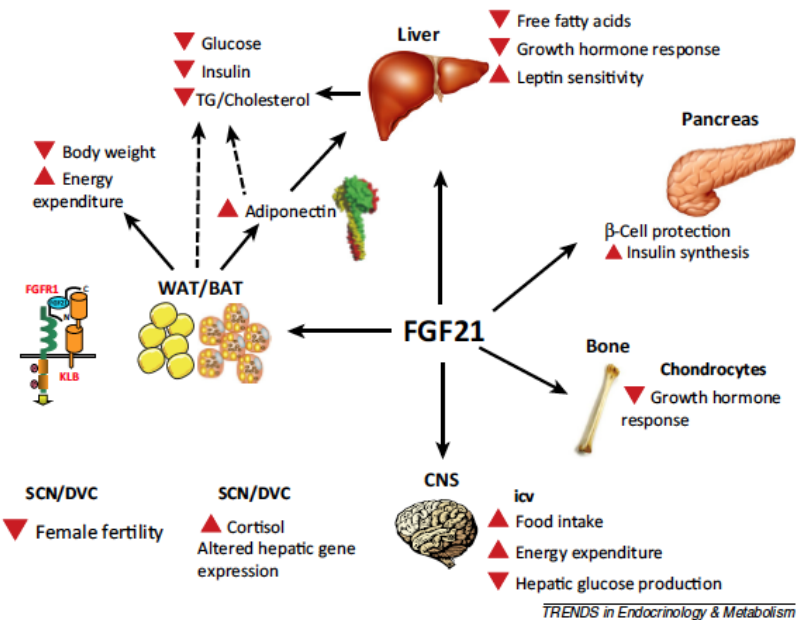


Imeglimin : an oxidative phosphorylation blocker



Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)

- **FGF21** εκφράζεται κυρίως στο πάγκρεας, στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό.
- **Επάγεται από την νηστεία και τις κετογόνες δίαιτες.**



Name	Company	Description	Features	Development status
FGF21	Not applicable	Native FGF21	Glucose-, weight-, and lipid-lowering in mouse and monkey models of diabetes and obesity. $T_{1/2} = 0.5-2$ h	Not suitable for clinical development
LY2405319	Lilly	FGF21 ΔHPIP, L118C, A134C, S167A	Aggregation-resistant FGF21 analog with improved physical stability. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> properties similar to native FGF21 in mice and monkeys. $T_{1/2} = 1.5-3$ h	Phase I, discontinued
Fc-FGF21	Amgen	Fc (IgG1)-FGF21 (L98R,P171G)	Aggregation- and degradation-resistant FGF21 analog with long duration of action. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> properties similar to native FGF21 in mice and monkeys. $T_{1/2} = 12-30$ h	Not disclosed
PEG-FGF21	Amgen	PEG20 mono- and dual-modified FGF21 analogs	Pegylated FGF21 analogs with <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> properties similar to native FGF21 in mice. Predicted to be long-acting	Not disclosed
ARX-618 related molecules	Ambrx/Merck	PEG30-FGF21 (Q108pAcF)	FGF21 analog with long time of action. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> properties similar to native FGF21 in mice. $T_{1/2}$ (rats) = 22 h	Alliance discontinued
ARX-618	Ambrx/BMS ^a	Not disclosed	Not disclosed	Phase I
FGF21-PKE Adnectin	BMS	FGF21-adnectin fusion protein	FGF21 analog with glucose-lowering similar to native FGF21 in mice and long time-action. $T_{1/2}$ (monkeys) = 96 h	Dropped from pipeline
CVX-343	Pfizer	FGF21 (ΔH1, A129C) covalently linked to an IgG1κ antibody (CVX200)	FGF21 analog with glucose-lowering similar to native FGF21 in mice and long time-action. $T_{1/2}$ (mice, rats, monkeys) = 28-65 h	Not disclosed
mimAb1	Amgen	Fully human antibody with high affinity for KLB	FGF21 mimetic which specifically activates the FGFR1c/KLB complex. Efficacy similar to Fc-FGF21 in monkeys, but extended time-action. $T_{1/2}$ (monkeys) = 11 days	Not disclosed
C3201-HSA	Amgen	HSA-coupled avimer combining subunits with high affinity for FGFR1c and KLB	FGF21 mimetic which specifically activates the FGFR1c/KLB complex. Efficacy similar to Fc-FGF21 in monkeys, but shorter time-action due to antibody formation. $T_{1/2}$ (monkeys) = 50 h	Not disclosed
R1Mab	Genzyme	Fully human antibody with high affinity for FGFR1c/b	FGF21 mimetic which activates FGFR1c/b in the absence of KLB. Activities consistent with FGF21 and FGF23 in mice and monkeys	Not disclosed

Αναστολείς της 11Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1.

H 1beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει την κορτιζόνη στην ενεργή της μορφή κορτιζόλη στους ιστούς.

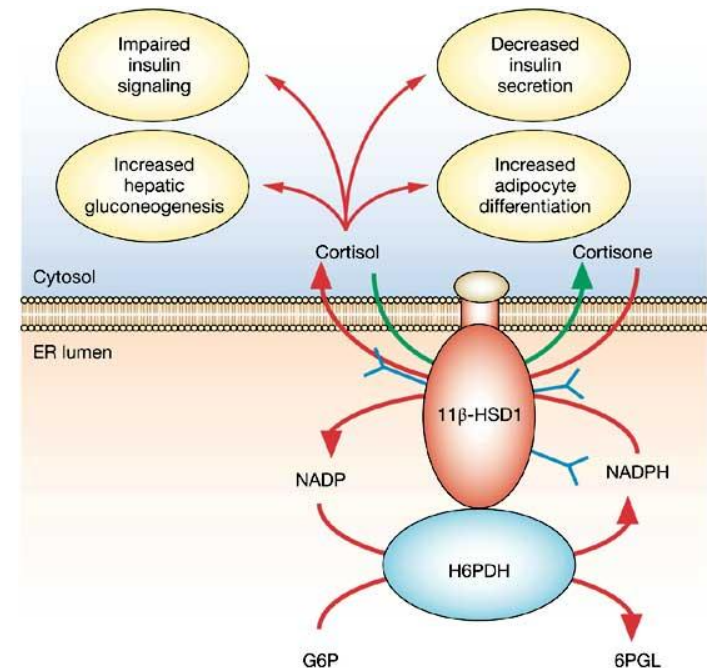
Η περίσσεια κορτιζόλης αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγει την νεογλυκογένεση και αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης. Το ένζυμο αυτό (11beta-HSD1) είναι **υπερδραστήριο** στον λιπώδη ιστό σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Σε ανθρώπους ο πρώτος σε ανάπτυξη αναστολέας 11beta-HSD1 έχει τον κωδικό INCB13739.34. Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2b, 302 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (μέση HbA1c, 8.3%) που ελάμβαναν μετφορμίνη έλαβαν 1 από 5 διαφορετικές δόσεις του NCB13739, ή placebo, άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες.

Μετά από 12 εβδομάδες, οι ασθενείς που έλαβαν 200 mg του INCB13739 μείωσαν την HbA1c (-0.6%), το σάκχαρο νηστείας (-24 mg/dL), και την υπολογιζόμενη με το HOMA αντίσταση στην ινσουλίνη (-24%).

Κανένα φάρμακο αυτής της κατηγορίας δεν έχει μπει σε φάση III.

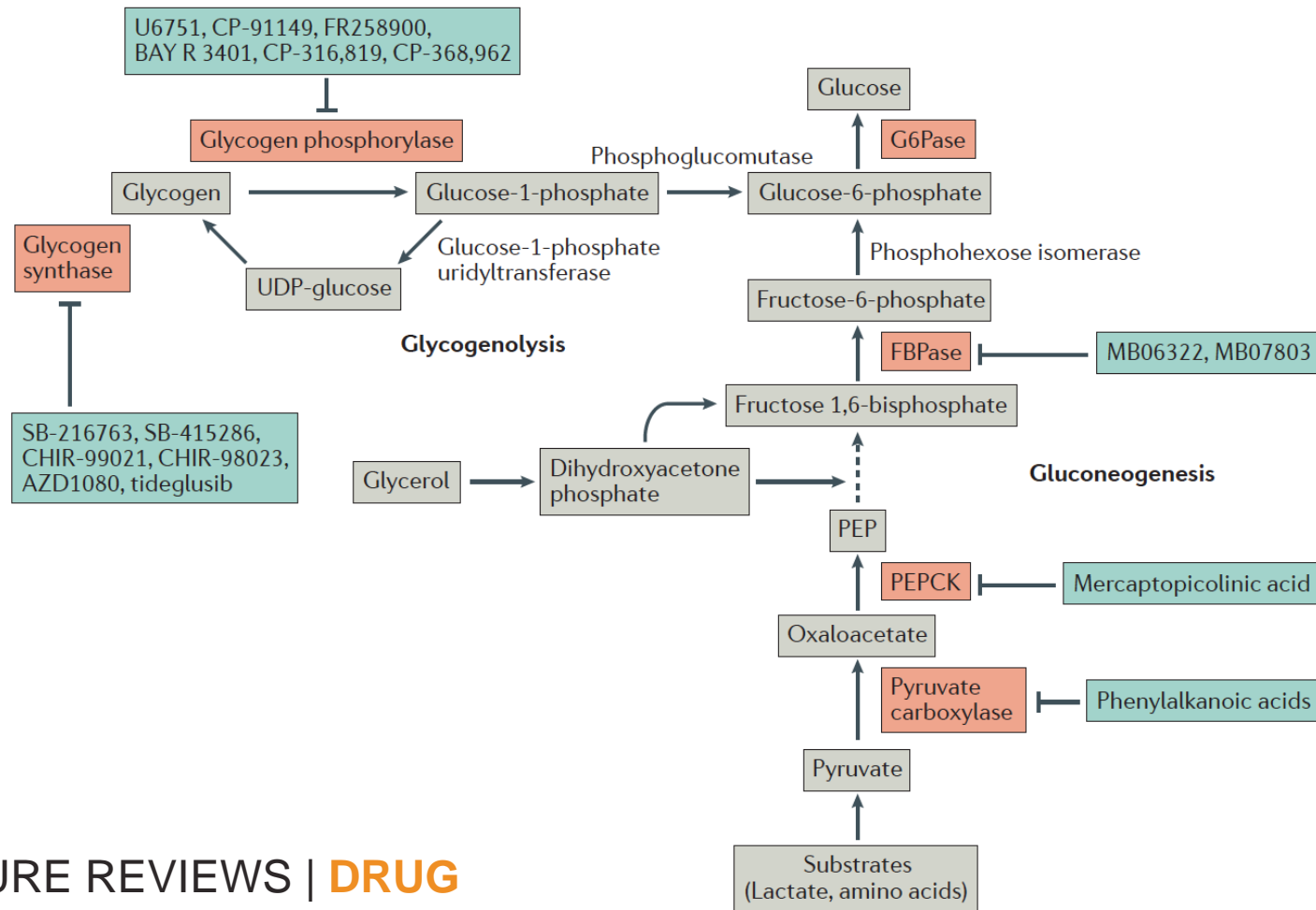
Figure 1 Cortisol generation within the endoplasmic reticulum lumen is mediated by the reductase activity (cortisone to cortisol) of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1



Tomlinson JW and Stewart PM (2005) Mechanisms of Disease: selective inhibition of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a novel treatment for the metabolic syndrome

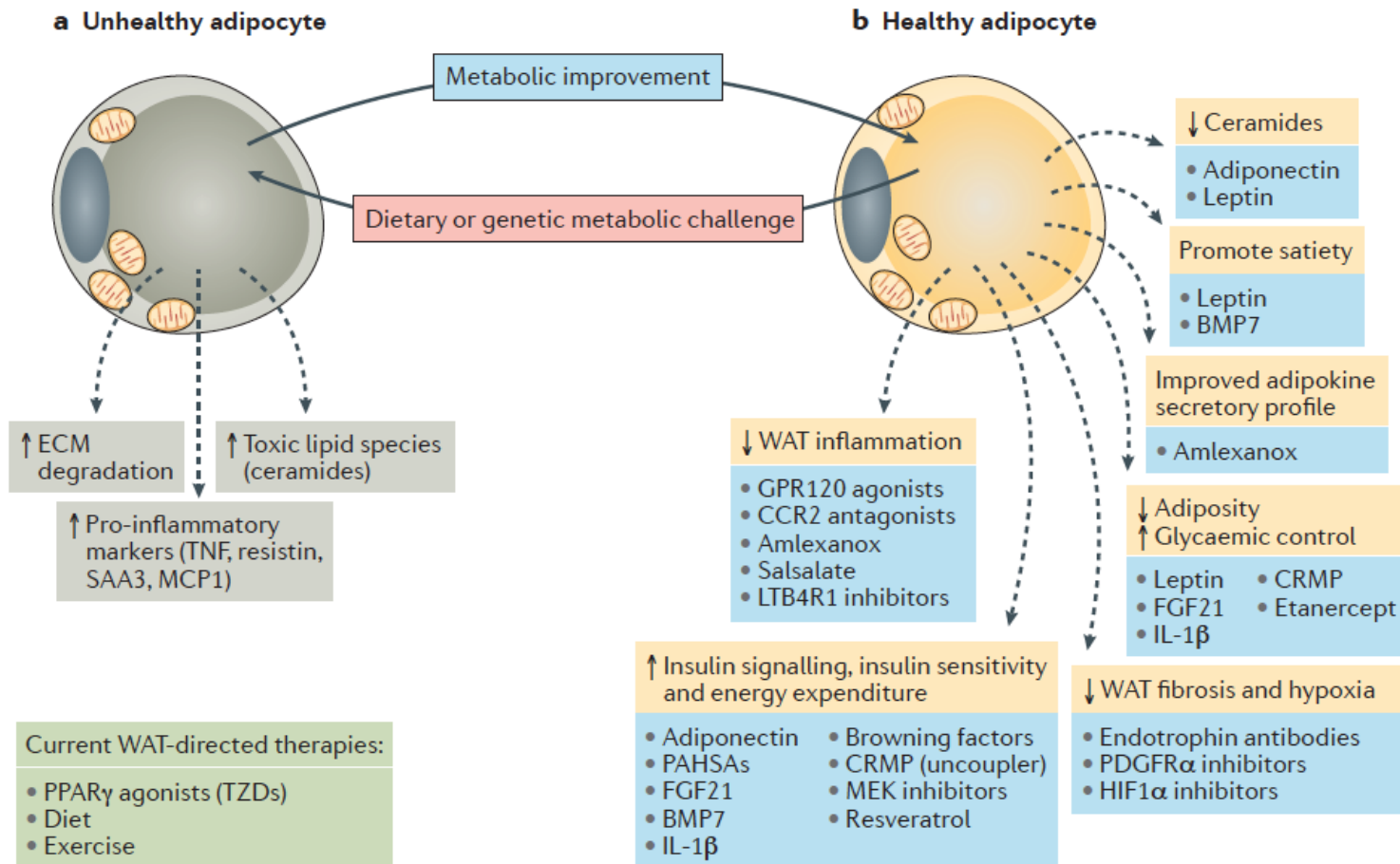
Nat Clin Pract Endocrinol Metabol 1: 92–99 doi:10.1038/ncpendmet0023

Στόχοι ηπατικής παραγωγής γλυκόζης



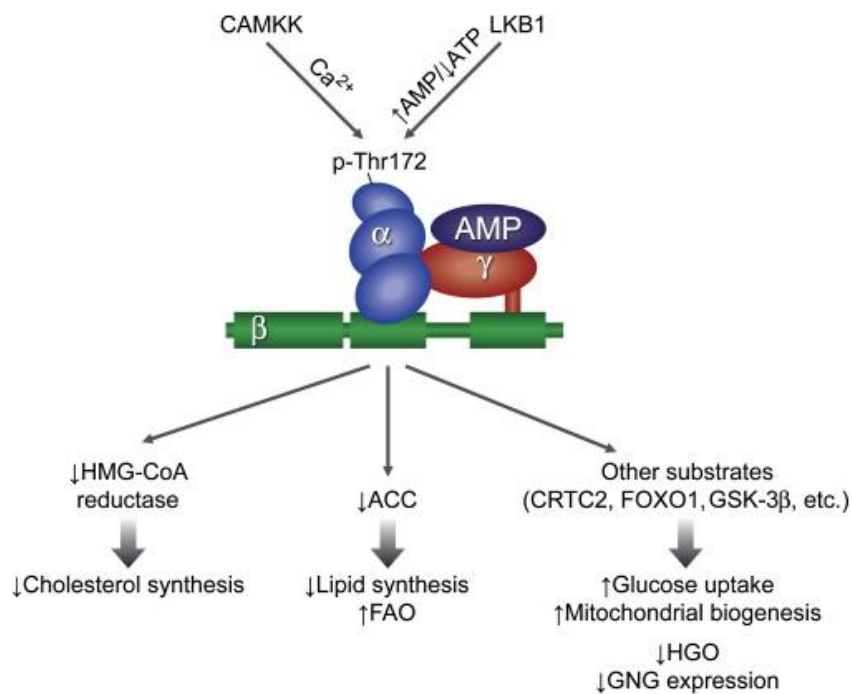
NATURE REVIEWS | DRUG
DISCOVERY , 2016

Στόχοι στο λιπώδη ιστό

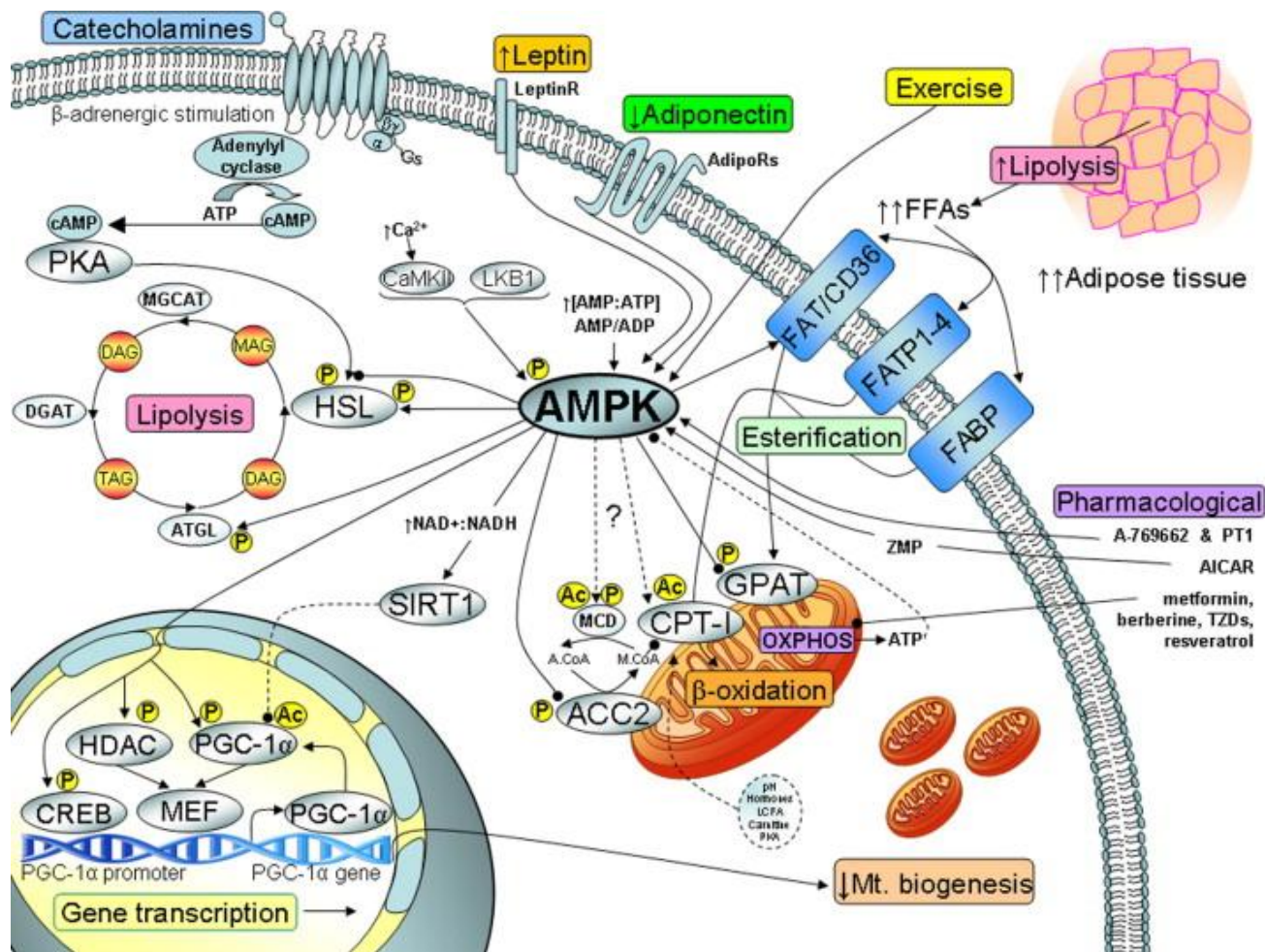


NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY, 2016

AMPK : An Emerging drug target for diabetes



AMPK- ρύθμιση του μεταβολισμού του λίπους και των μιτοχονδρίων στους μυς.



ΝΕΟΙ ΔΡΟΜΟΙ

- Νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί χωρίς επιπλοκές και με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης:
- Μετφορμίνη + Πιογλιταζόνη + GLP-1 RAs (LA) (εμπαγλιφλοζίνη για νεφροπροστασία;;)
- Σε περίπτωση αντενδείξεων, παρενεργειών κλπ πολύ χρήσιμα DPP-4 , SGLT2.
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

- Διαβητικοί με ιστορικό εμφράγματος ή οξέος στεφανιαίου επεισοδίου :
- Μετφορμίνη + Πιογλιταζόνη + **εμπαγλιφλοζίνη** + **λιραγλουτίδη**
- Αν DPP-4. αποδεδειγμένα ασφαλής : σιταγλιπτίνη
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

- Διαβητικοί με ιστορικό ΑΕΕ και υψηλό κίνδυνο για νέο ΑΕΕ :
- Μετφορμίνη + **Πιογλιταζόνη** + λιραγλουτίδη
- Αν DPP-4. αποδεδειγμένα ασφαλής : σιταγλιπτίνη
- Εμπαγλιφλοζίνη χρήσιμη για ΚΑ κίνδυνο γενικά, προβληματισμός για ΑΕΕ.
- Στο τέλος και βασική ινσουλίνη.

**"THE BEST WAY TO
PREDICT YOUR FUTURE
IS TO CREATE IT."**

- ABRAHAM LINCOLN