

il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024



– RASSEGNE

La strana coppia

Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico

– EDITORIALI

Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense

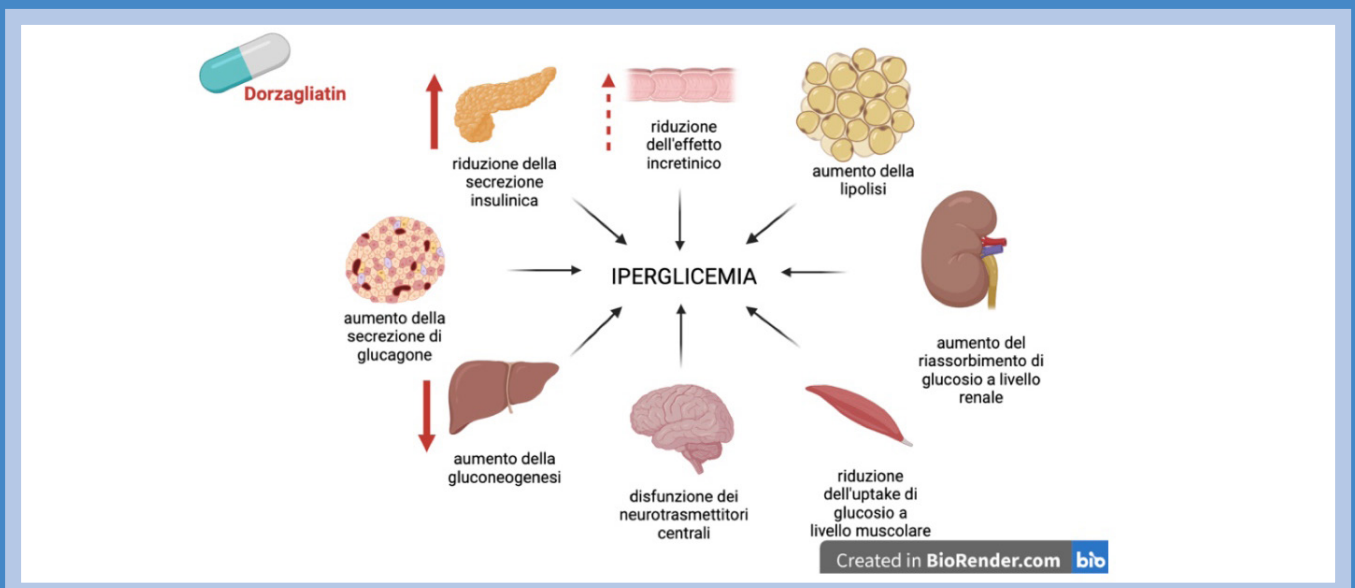
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

- **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO
- 1 **La strana coppia**
Michelantonio De Fano, Francesca Porcellati, Carmine Giuseppe Fanelli, Geremia B. Bolli
- 15 **Linee guida per la gestione del paziente adulto con diabete o con iperglicemia ricoverato in setting clinico non critico**
Elena Succurro
- 25 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO
Il paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale cronica: le raccomandazioni delle linee guida italiane
Matteo Monami
- 30 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA
Obesità: una malattia recidivante, anche dopo trattamento chirurgico
Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Luigi Piazza, Lucia Frittitta
- 43 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
Gli SGLT-2 inibitori non vengono prescritti in tutti i casi nei quali sarebbero indicati: dati da uno studio statunitense
- 45 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL
- 49 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**
A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2?
Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco
- 62 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID
Diabete autoimmune dell'adulto trattato con Semaglutide: un caso clinico con follow-up quinquennale e valutazione periodica della funzionalità beta-cellulare
Martina Antonello, Eleonora Varisco, Sabrina Della Mora, Leonardo Alberto Sechi, Andrea Da Porto

il Diabete

Vol. 36, N. 1, maggio 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-445-8

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2401

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Carla Greco¹, Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Attivatori della glucochinasi: nuovo target per il trattamento del diabete mellito di tipo 2? ♦ *Glucokinase activators: new target for the treatment of type 2 diabetes mellitus?*

Stefano Boni, Eleonora Zanni, Immacolata Conte, Carla Greco

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2401f>

ABSTRACT

Several factors contribute to the development of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus, especially the increase of hepatic gluconeogenesis and the insulin secretion and sensitivity. The glucokinase activators (GKAs) act on these pathogenetic mechanisms by promoting glucose metabolism, representing a new potential class of drugs able to regulate glycemia and enhance β -cell function.

This review reports the current literature about the mechanisms of action of these new-generation GKAs and assess their efficacy and safety in treating T2DM based on preclinical studies and clinical trials.

KEYWORDS

Glucokinase activators, Dorzagliatin, antidiabetic therapy.

INTRODUZIONE

La glucochinasi (GK, definita anche come esochinasi 4 o esochinasi D, ATP: D-glucosio-6-fosfotransferasi) è un enzima citoplasmatico coinvolto nella reazione di fosforilazione del glucosio a glucosio-6-fosfato, tappa fondamentale nel processo di glicolisi (1-2).

La classe enzimatica delle esochinasi comprende 4 isoforme differenti, codificate da 4 geni distinti e con diversa localizzazione: le esochinasi 1, 2 e 3 sono localizzate prevalentemente a livello muscolare, mentre la esochinasi 4 si trova espressa soprattutto a livello delle cellule β pancreatiche e degli epatociti.

Dal punto di vista cinetico, la GK si differenzia dalle altre 3 esochinasi, poiché ha un'affinità minore per il glucosio. Questo fa sì che la concentrazione di glucosio in corrispondenza della quale l'enzima è per metà saturato sia più elevata della concentrazione normale di glucosio ematico (3).

Tale caratteristica ne spiega l'importanza nel mantenimento dell'omeostasi glucidica soprattutto nelle fasi post-prandiali: l'attività della GK, infatti, aumenta gradualmente in risposta al rialzo glicemico in seguito ad assunzione di un pasto ricco in carboidrati, raggiungendo un *plateau* in corrispondenza della soglia glicemica di stimolo alla secrezione insulinica (circa 90 mg/dl) (1, 4).

Questo dato, insieme a studi in vitro ed in vivo su modelli animali, ha portato allo sviluppo del concetto della GK come un sensore per la glicemia: è noto, infatti, che questo enzima, mediante l'avvio del processo glicolitico, porta allo stimolo della secrezione insulinica nelle cellule β -pancreatiche. L'aumento della produzione di piruvato, substrato fondamentale per il ciclo di Krebs, a partire dal glucosio-6-fosfato, conduce ad un incremento dei livelli di ATP nella β -cellula e all'inibizione dei canali K^+ ATP-dipendenti. La conseguente depolarizzazione della membrana cellulare ed aumento del flusso di Ca^{2+} citoplasmatico stimolano la secrezione di insulina (2).

La GK, inoltre, possiede un effetto inibitorio nel rilascio di glucagone dalle cellule α pancreatiche (5).

All'interno dell'epatocita, invece, contribuisce a facilitare l'assorbimento di glucosio dal circolo portale, indirizzandolo verso il processo di sintesi del glicogeno, mediante attivazione della glicogenosintasi epatica (6) e all'inibizione della gluconeogenesi (1).

L'importanza di questo enzima nel controllo glicemico è testimoniata anche dai differenti tipi di patologie che si sviluppano per mutazioni a carico del gene GCK, codificante per la GK: mutazioni eterozigoti inattivanti sono alla base del MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2) o del diabete mellito neonatale permanente (PNDM). Al contrario, mutazioni *gain-of-function* conducono allo sviluppo della ipoglicemia iperinsulinemica persistente infantile (PHHI), la cui severità di malattia è direttamente proporzionale al grado di attivazione dell'enzima (7).

REGOLAZIONE DELLA GLUCOCHINASI

Data l'importanza di questo enzima nel mantenimento dell'omeostasi glicemica, non sorprende la complessità dei meccanismi di regolazione, che, peraltro, sono differenti a seconda del tessuto ove si localizza l'enzima. Sono coinvolti diversi fattori ormonali (insulina e glucagone su tutti) e metabolici, che influenzano l'espressione del gene codificante per la GK, i processi di trascrizione, la degradazione dell'enzima, il legame alle proteine regolatorie (3).

Le GK epatiche, inoltre, differiscono da quelle presenti nelle cellule endocrine, poiché la trascrizione dell'enzima viene attivata da promotori differenti. Ciò riflette le diverse funzioni della GK nelle varie cellule.

A livello epatico i fattori regolatori nell'attività di questa esochinasi sono: la concentrazione di glucosio, che ne determina la conformazione e, quindi, lo stato della molecola a maggiore o minore affinità per il glucosio stesso; l'azione dell'insulina o del glucagone a livello trascrizionale; la regolazione della trascrizione da parte di metaboliti intracellulari; il legame con diverse molecole regolatorie, di cui la principale è GKRP (GlucoKinase Regulatory Protein) (8). GKRP è una proteina che, legandosi alla GK, ne determina un cambiamento conformazionale in uno stato di minore affinità per il glucosio. Il legame tra GKRP e GK è massimale nelle condizioni di basse concentrazioni di glucosio (in cui vengono attivati processi di gluconeogenesi o glicogenolisi) (8-9). Il metabolita principale che favorisce il legame GK-GKRP è il fruttosio-6-fosfato.

A livello delle cellule β -pancreatiche, il principale regolatore della GK, a livello trascrizionale, sembra essere proprio l'insulina, mediante la regolazione della concentrazione di calcio intracellulare. Recenti studi, tuttavia, hanno mostrato come la GKRP sia presente anche a livello delle β -cellule (10).

GLUCOCHINASI COME TARGET TERAPEUTICO: ATTIVATORI DELLE GLUCOCHINASI (GKAS)

Al giorno d'oggi, l'aumento della secrezione di glucosio nel circolo ematico da parte degli epatociti, caratteristico del diabete mellito di tipo 2 (DMT2), non rappresenta un bersaglio diretto delle terapie farmacologiche, tuttavia è indirettamente influenzato da molecole insulino-sensibilizzanti come metformina e pioglitazone. Pertanto, i GKAs, andando ad agire direttamente su questo meccanismo patogenetico, potrebbero rappresentare una strategia alternativa per il controllo glicemico (1). In particolare, i GKAs agiscono a livello epatico tramite la riduzione della produzione epatica di glucosio, l'aumento della sintesi di glicogeno e l'incremento dell'ingresso e della disponibilità intraepatocitaria di glucosio (GK come "gate-keeper" nel fegato) (11) e a livello pancreatico promuovendo la secrezione di insulina (GK come "sensore del glucosio" o "recettore del glucosio" nel pancreas) (12).

La prima molecola con funzione di attivazione della GK è stata presentata nel 2003 (13), anche se potenziali esempi diretti su questo target sono stati studiati sin dai primi anni Novanta (14). Da quel momento la ricerca riguardo a tali meccanismi ha avuto un crescente interesse e sviluppo, alternati a “brusche frenate” derivate da diverse evidenze in letteratura (4).

Da un punto di vista meccanicistico, i GKAs sono in grado di legarsi a livello del sito allosterico della GK, garantendo il mantenimento di una conformazione dell'enzima ad alta affinità per il glucosio. Le varie molecole di questa classe possono essere quindi classificate in base alla composizione chimica o in base al sito d'azione. Infatti, vengono riconosciuti GKAs epato-selettivi, che si localizzano esclusivamente a livello epatico e *dual*-GKAs che hanno la capacità di raggiungere sia il fegato sia il pancreas (15-16). La differenza, dal punto di vista molecolare, risiede nell'aggiunta di un gruppo carbossilico al GKA, che non permette alla molecola di raggiungere il pancreas (1). Nelle cellule β pancreatiche, i GKAs consentono di incrementare la secrezione di insulina tramite un pathway intracellulare Ca^{2+} -dipendente (17), mentre, a livello epatico, GKAs differenti hanno target e meccanismi d'azione diversi: essi possono agire direttamente sulla GK o causare la dissociazione del complesso GK-GKRP, promuovendo glicolisi e glicogenosintesi (18).

Nel corso del tempo, tra i vari GKAs sintetizzati, solo pochi hanno superato trial di fase I o II, a causa di effetti collaterali e perdita di efficacia nel lungo periodo.

Una delle problematiche principali riscontrate con questa classe di molecole è stata il rischio di ipoglicemia, specialmente per le molecole a doppia azione epatica e pancreatica. Infatti, l'eccessiva attivazione della GK nelle cellule β pancreatiche porta ad un'esagerata secrezione di insulina, non dipendente dai valori di glicemia. Una delle soluzioni adottate per sopperire alla problematica è stata quella di valutare degli attivatori “parziali” o molecole che agissero esclusivamente a livello degli epatociti (1, 11).

Un ulteriore effetto dei GKA riscontrato nel corso degli studi, coinvolgente sia i “dual GKA”, sia le molecole con azione esclusiva a livello epatico, è stato un aumento dei livelli di trigliceridi plasmatici, seppur lieve-moderato (circa un 20% nel trial con MK-0941), e dei lipidi a livello epatico (19-20). Dal punto di vista fisiopatologico, questo è spiegato dal fatto che una sovrastimolazione del processo di glicolisi (mediante attivazione della GK) conduce ad un aumento dei livelli di acetil-CoA intracellulare e al conseguente aumento della mobilitazione degli acidi grassi con formazione di trigliceridi, così come ad un incremento del processo di lipogenesi epatica *de novo* (11). Questo dato renderebbe tali farmaci non sicuri in pazienti con dislipidemia, NAFLD o ipertensione arteriosa, comorbidità spesso già presenti nei soggetti con DMT2 (21). Oltre ai citati effetti collaterali, un altro punto fondamentale ha rallentato lo sviluppo di queste molecole: infatti, i primi GKAs studiati mostravano una perdita dell'effetto ipoglicemizzante dopo pochi mesi dall'avvio della terapia (19, 22). Il motivo alla base del fallimento terapeutico non è ancora del tutto chiarito e sono state avanzate diverse ipotesi. Una di queste identifica nella lipogenesi *de novo* epatica e nell'iperlipidemia la causa della rapida perdita di efficacia, tuttavia tale ipotesi è stata messa in discussione da alcuni autori (4).

Sono stati condotti anche studi su modelli animali che ponevano l'attenzione su una possibile tossicità diretta dei GKAs nei confronti delle cellule β pancreatiche mediante attivazione del gene p53 e del pathway correlato che conduce alla morte cellulare (23).

Agius, invece, ha proposto un modello basato sui 2 effetti opposti dei GKAs nei confronti della GK epatica (4). Se, da una parte, l'efficacia nel breve periodo di questi farmaci è determinata dallo stimolo alla secrezione insulinica, che ristabilisce il corretto rapporto insulina/glucagone e promuove la dissociazione tra la GK e la GKRP; dall'altra l'enorme accumulo nel lungo periodo di glucosio-6-fosfato intracellulare e dei composti esteri-fosfato intermedi delle tappe del metabolismo glucidico, promuovono una soppressione della trascrizione del gene della GK (4).

OVERVIEW SUGLI GLI ATTIVORI DELLA GLUCOCHINASI

Come evidenziato in precedenza, negli ultimi 20 anni centinaia di GKAs sono stati sviluppati, ma la maggior parte degli studi clinici su di essi è stata interrotta nelle fasi iniziali a causa della comparsa di effetti collaterali, tra cui l'incremento degli episodi di ipoglicemia (18), effetti a carico del fegato (epatosteatosi, lipogenesi, dislipidemia) e del

pancreas (rilascio sproporzionato di insulina rispetto allo stimolo glicemico). Inoltre, la citata diminuzione dell'efficacia dei GKAs nel corso del tempo ha rappresentato fino ad ora l'altro limite principale di questi farmaci (18).

La ricerca, di conseguenza, si è concentrata negli anni nello studio di GKAs che potessero avere un beneficio a lungo termine sul controllo glicemico ed un profilo di sicurezza migliore rispetto alle prime molecole.

Ad oggi, i GKAs che si trovano nelle fasi più avanzate (II/III) di studio sono TMG-123, PF 04937319, R1511 o GK3HMS5552, TTP3999, il GKA Dorzagliatin ha terminato la fase III, mentre i GKAs in corso di test preclinici sono R1440 GKA2, GKA 50, YH-GKA, PSN 010, MK-0941, ZYGK1, Ro-28-1675. Sono stati invece interrotti precocemente gli studi clinici sui GKA Piragliatin e ARRY-403 a causa dei loro effetti tossici e/o della perdita di efficacia nel tempo (18) (Tab. 1).

Tabella 1 ♦ Attivatori della glucochinasi: caratteristiche generali. Mod. da (1)

NOME DELLA MOLECOLA	FASE DI STUDIO	AZIENDA FARMACEUTICA	EFFICACIA	EFFETTI COLLATERALI
Piragliatin (RO-4389620)	Fase Ib (25) - Bonadonna et al, 2010 N 15; 25-100 mg in singola somministrazione; 10h	Roche	GKA sistemico Effetti primari: - riduzione acuta di glicemia a digiuno e post-prandiale	Nessuno
Piragliatin (RO-4389620)	Fase I (26) - Zhi et al, 2016 N 59; aumento della dose fino a 200 mg BID; 1 settimana	Roche	GKA sistemico Effetti primari: - riduzione acuta di glicemia a digiuno e post-prandiale	Ipoglicemia
MK-0941	Fase II (19) - Meininger et al, 2011 N 587; 10-20-30-40 mg 3 volte al giorno; 30 settimane	Merck & Co	Effetti primari: - riduzione di HbA1c 0,5-0,8% - riduzione della glicemia post-prandiale	Ipoglicemia; ipertrigliceridemia; ipertensione; perdita di efficacia
AZD-1656	Fase II (20) - Wilding et al, 2013 N 458; 20-200 mg QD; 16+4 settimane	Astra Zeneca	Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,6-1,2% - riduzione della glicemia a digiuno	Ipertrigliceridemia; perdita di efficacia
AZD-1656	Fase II (22) - Kiyosue et al, 2013 N 224; 20-200 mg QD; 16 settimane	Astra Zeneca	Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia; perdita di efficacia
PF 04937319	Fase II (28) - Amin et al, 2015 N 304; 100 mg QD; 12 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,5% ca. - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia +/-
PF 04937319	Fase II (28) - Amin et al, 2015 N 335; 100 mg QD; 12 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,7% ca. - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia +/-
PF 04937319	Fase II (29) - Denney et al, 2016 N 33; 150+100 mg QD; 2 settimane	Pfizer Inc.	GKA parziale Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Nessuno
ARRY-403 (AMG 151)	Fase IIa (31) - Katz et al, 2016 N 236; 200 mg BID; 4 settimane	Array BioPharma Inc.	Effetti primari: - riduzione della glicemia a digiuno	Ipoglicemia; ipertrigliceridemia
Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)	Fase I (40) - Zhu et al, 2018 N 24; 75 mg; 4 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione dell'HbA1c 0,8-1,0%	Nessuno

NOME DELLA MOLECOLA	FASE DI STUDIO	AZIENDA FARMACEUTICA	EFFICACIA	EFFETTI COLLATERALI
Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)	Fase I (43) - Chen et al, 2023 N 15; Sitagliptin 100 mg QD per 5 giorni, poi Sitagliptin 100 mg QD + Dorzagliatin 75 mg BID per 5 giorni, poi Dorzagliatin 75 mg BID per 5 giorni; 15 giorni	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Il trattamento combinato non ha aumentato gli eventi avversi ed è ben tollerato nei soggetti con DMT2. Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra Dorzagliatin e Sitagliptin	Nessuno
Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)	Fase II (39) - Zhu et al, 2018 N 258; 50-75mg BID; 12 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione della glicemia post-prandiale - riduzione dell'HbA1c 0,8-1,1%	Nessuno
Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)	Fase III (34) STUDIO DAWN -Yang et al, 2022 N 767; 75 mg BID; 53 settimane	Hua Medicine	Attivatore della GK sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione HbA1c alla 24esima settimana (-1.02%) - riduzione glicemia post-prandiale - miglioramento di funzione β -cellulare e sensibilità insulinica	Nessuno
Dorzagliatin (Sinogliatin, HMS-5552)	Fase III (38) STUDIO SEED - Zhu et al, 2022 N 463; 75 mg BID; 53 settimane	Hua Medicine	GKA sistemico allosterico dual-acting Effetti primari: - riduzione HbA1c alla 24esima settimana (-1.07%) - riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale - miglioramento di funzione β -cellulare	Nessuno
TTP399	Fase II (33) - Vella et al. N 190; 400-800mg QD; 24 settimane	Pharmastar	GKA epato-selettivo Effetti primari: - riduzione di HbA1c 0,9% ca.	Nessuno
Globalagliatin (LY2608204, SY-004)	Fase Ib (45)	Gruppo Farmaceutico Yabao		
AR453588	Fase I (46)	Array BioPharma Inc.		
LY2599506	Fase II (47)	Eli Lilly & Co		
GKM001	Fase II (21)	Advinus Therapeutics		
ADV-1002401	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
TMG-123	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
ZYGK1	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
Ro-28-1675	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
R1440 GKA2	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
GKA 50	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
YH-GKA	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
PSN 010	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			
R1511 o GK3HMS5552	Non ancora presenti articoli in letteratura a riguardo			

PIRAGLIATIN (RO4389620)

Piragliatin è un GKA con attività sia a livello epatico che pancreatico (24). In uno studio crossover di fase Ib randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 15 individui con DMT2, è stato riscontrato che dopo la somministrazione di Piragliatin (dosaggio di 25 mg o 100 mg) vi è una riduzione dose-dipendente dei livelli di glucosio sia a digiuno che postprandiali, principalmente mediata da un miglioramento della funzione β -cellulare (25). Uno studio simile, multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato, *dose-ranging*, controllato con placebo, condotto su 59 soggetti con DMT2, ha confermato la capacità di Piragliatin (al dosaggio massimo di 200 mg due volte al giorno (BID)) di provocare una rapida riduzione dose-dipendente della glicemia plasmatica a digiuno e postprandiale; in particolare, per nessun soggetto trattato con dosaggi fino a 100 mg BID sono stati segnalati episodi di ipoglicemia, mentre alla posologia di 200 mg una volta al giorno (QD) 2 soggetti su 8 manifestavano ipoglicemia sintomatica e al dosaggio di 200 mg BID 4 individui su 7 riportavano ipoglicemia sintomatica (3 soggetti) o asintomatica (1 soggetto). In aggiunta, si poneva il rischio di un potenziale incremento dei livelli ematici del farmaco in questione a seguito dell'interazione farmacologica con inibitori del CYP3A. Pertanto, alla luce dei dati riportati circa la sicurezza del composto, è stata interrotta la relativa sperimentazione clinica (26).

MK-0941

MK-0941 è un attivatore della GK orale, selettivo e allosterico che attiva la GK con una selettività 100 volte maggiore di altre isoforme di esochinasi (19). In uno studio randomizzato in doppio cieco, l'efficacia e la sicurezza di MK-0941 (al dosaggio di 10, 20, 30 o 40 mg tre volte al giorno) sono state valutate in 587 soggetti con DMT2 trattati con insulina glargine. Alla 14esima settimana è stato notato un calo significativo dell'emoglobina glicata (HbA1c) (-0,8%, $p < 0.001$), insieme ad una significativa diminuzione della glicemia a 2 ore dal pasto di circa 40 mg/dl ($p < 0.001$); tuttavia, questi risultati non erano più visualizzabili dopo 30 settimane dall'inizio del trattamento. In aggiunta, MK-0941 è stato associato ad aumento significativo dell'incidenza di ipoglicemia, ipertrigliceridemia (fino al 20% di aumento rispetto al basale), ipertensione arteriosa sistolica (19), epatosteatosi e lipogenesi epatica (a causa dell'aumento degli acidi grassi e dei trigliceridi conseguente all'incremento GK-mediato di glucosio-6-fosfato che determina a sua volta rialzo intracellulare di AcetilCoA) (18).

AZD1656

AZD1656 è un attivatore della GK che agisce sia a livello pancreatico che epatico (27). Successivamente alla dimostrazione della sicurezza di AZD1656 (27) sono stati eseguiti diversi studi; noi ci concentreremo su quelli relativi all'efficacia della molecola. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 mesi - con estensione opzionale di altri 2 mesi - su 458 soggetti con DMT2 ha studiato l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione tra AZD1656 (somministrato a dosaggio variabile, compreso tra 20 e 200 mg QD) e Metformina. Dopo 4 mesi, vi era stata una riduzione significativa dei livelli di HbA1c (-2,8%, $p < 0.001$), seppur tale decremento avesse una correlazione diretta con i livelli basali di HbA1c (maggiore l'HbA1c al baseline, maggiore la riduzione per effetto farmacologico) e l'effetto ipoglicemizzante non si fosse mantenuto durante il periodo di estensione di altri due mesi (20). Come evento avverso è stato segnalato un aumento della trigliceridemia (20). La perdita di efficacia nel tempo è stata osservata anche in uno studio giapponese *dose-ranging*, in doppio cieco, caso-controllo, su 224 soggetti con DMT2 a cui era stato somministrato AZD1656 in monoterapia, a dosaggi variabili e compresi tra 20 e 200 mg QD; in questo studio, non sono stati osservati importanti problemi di sicurezza (22).

PF-04937319

PF-04937319 è un attivatore parziale della GK, che è stato ideato per mantenere l'efficacia ipoglicemizzante, riducendo però il rischio ipoglicemico (28). La sicurezza e l'efficacia di PF-04937319 come terapia aggiuntiva alla Metformina sono

state esplorate in due studi clinici controllati randomizzati *dose-ranging* che hanno coinvolto un totale di 639 adulti con DMT2. Da questi studi emerge l'equipotenza tra PF-04937319 e Sitagliptin in termini di riduzione dei livelli di HbA1c a 12 settimane (dose minima efficace 50 mg QD, effetto clinicamente significativo con 100 mg QD) (28). I regimi con dosi ripartite durante il giorno sono stati indagati in un successivo studio randomizzato in doppio cieco di due settimane, condotto su soggetti con DMT2 in terapia con Metformina. Tali studi hanno mostrato risultati promettenti per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, soprattutto hanno mostrato una riduzione del rischio ipoglicemico (29).

AMG 151 (ARRY-403)

AMG 151 (ARRY-403) è un attivatore della GK che attiva selettivamente la GK (30). Recentemente, AMG 151 (ARRY-403) è stato valutato in uno studio di Fase IIa randomizzato, controllato con placebo, della durata di 4 settimane, che ha coinvolto 236 individui con DMT2 in trattamento con Metformina. È stato riscontrato che AMG 151 riduce significativamente la glicemia a digiuno quando somministrato BID; questo effetto positivo era però sfortunatamente associato ad una maggiore incidenza di ipoglicemia e ipertrigliceridemia (31).

TTP399

Risultati incoraggianti sono stati riportati in merito ad una nuova molecola epatoselettiva, TTP399 (32). Una differenza saliente nello sviluppo di questo agente è stata la definizione del suo profilo biomolecolare, caratterizzato da un'attività esclusiva a livello epatico (valutata mediante la produzione di glicogeno e lattato), mentre la sua attività è nulla a livello pancreatico (determinata tramite secrezione di insulina) in presenza di alte concentrazioni di glucosio (15 mM). È stato dimostrato che la molecola si lega direttamente alla GK, esattamente nello stesso modo in cui si lega il glucosio, ed esprime la sua attività ipoglicemizzante senza andare ad influenzare la traslocazione del GK glucosio-dipendente. Lo studio clinico randomizzato multicentrico in doppio cieco AGATA di fase IIb (33), della durata di 6 mesi, ha esplorato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di TTP399 (alle dosi di 400 e 800 mg QD) rispetto al Sitagliptin e al placebo in 190 soggetti con DMT2 trattati con Metformina e *naïve* al trattamento con i GKAs. Il risultato principale è stata la diminuzione di HbA1c rispetto al placebo (-0.9% per la dose di 800 mg e -0.2% per la dose di 400 mg a 6 mesi, $p < 0.001$; diminuzione che ha iniziato ad essere consistente dopo 3 mesi di trattamento) e rispetto a Sitagliptin ($p < 0.001$). Non sono stati registrati eventi avversi significativi e l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata molto bassa e simile a quella registrata con Sitagliptin (un evento in totale). In particolare, il trattamento con TTP399 ha provocato un aumento significativo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), un effetto neutro sul livello di trigliceridi, transaminasi e sul colesterolo totale e una significativa perdita di peso corporeo tra coloro che registravano un peso corporeo > 100 kg (32).

Infine, diversi altri GKA, quali **ADV-1002401**, **TMG-123** e **LY2608204 (Globagliatin)**, sono entrati nella fase di sperimentazione clinica, ma mancano ancora risultati significativi.

Parleremo in modo più approfondito nel prossimo capitolo del Dorzagliatin, primo attivatore della GK approvato per l'utilizzo clinico.

DORZAGLIATIN

Dorzagliatin (HMS-5552; HuaTangNing; RO-5305552; Sinogliatin) è un attivatore della GK sistemico allosterico *dual-acting* di quarta generazione, il primo approvato di questa nuova categoria di farmaci antidiabetici (34-35). È stato sviluppato dalla casa farmaceutica Hua Medicine per il trattamento del DMT2, diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e malattia renale diabete-relata (35) ed è attualmente disponibile in Cina in commercio da Settembre 2022 per il trattamento del DMT2, in monoterapia o in associazione con la Metformina, al dosaggio di 75 mg BID da assumere entro un'ora prima di colazione e di cena, senza aggiustamenti di dose in presenza di insufficienza renale cronica (35). Essendo un *dual-*

acting, agisce sia a livello pancreatico che a livello epatico, attivando le GK dei due siti in maniera glucosio-dipendente. Inoltre, regola anche la secrezione a livello intestinale di glucagone-like peptide 1 (GLP1). In studi su ratti diabetici, Dorzagliatin ha dimostrato di avere a livello pancreatico la capacità di ripristinare il numero di cellule β pancreatiche e a livello epatico la capacità di ripristinare l'espressione della GK (a livello di mRNA, ma anche di sintesi proteica) (36). Nei trial clinici su soggetti con DMT2 ha mostrato buoni profili di farmacodinamica e farmacocinetica. Brevemente, per quanto riguarda la farmacodinamica, Dorzagliatin ha mostrato di migliorare la funzione cellulare β -pancreatica, in particolare la secrezione insulinica (soprattutto nella prima fase, anche se è stata dimostrato il suo effetto anche sulla seconda fase) (37) e di funzionare come insulino-sensibilizzante, riducendo la resistenza insulinica periferica (34, 38-40). Infine, Dorzagliatin, come già anticipato, regola nei soggetti con DMT2 la secrezione di GLP1 ed in combinazione con Sitagliptin ed Empagliflozin ha mostrato di ridurre in modo molto efficace i livelli di glicemia post-prandiali (35). Per quanto riguarda la farmacocinetica, l'assorbimento di Dorzagliatin (al dosaggio di 75 mg BID) è molto rapido, con massima concentrazione plasmatica dopo 1 ora e 31 minuti (40) e con un'emivita di 15.2 ore (40). Dorzagliatin viene metabolizzato inizialmente da CYP3A4 e circa il 10% del farmaco viene eliminato nelle urine. Fino alla dialisi la farmacocinetica di Dorzagliatin non subisce modifiche clinicamente rilevanti. Lo stesso vale per la compromissione epatica di lieve entità (41-42). Non sono state descritte interazioni significative con Metformina, Sitagliptin ed Empagliflozin (35). Successivamente, descriveremo i risultati dei trial clinici su soggetti con DMT2 a nostra conoscenza.

FASE I

La fase I è stata condotta in Cina (The First Hospital of Jilin University, Changchun, China). Lo scopo dello studio era valutare farmacodinamica, farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed effetto sulle β -cellule di Dorzagliatin. Sono pertanto stati arruolati 24 soggetti cinesi con DMT2, selezionati sulla base di predefiniti biomarker clinici (indici di compenso glicemico, indici di funzionalità β -pancreatica, *body mass index*, trigliceridemia), *drug-naïve* o in monoterapia e randomizzati in due bracci: un braccio trattato con Dorzagliatin 75 mg QD e l'altro con Dorzagliatin 75 mg BID per 28 giorni. Entrambi i dosaggi al 28esimo giorno hanno mostrato riduzione di HbA1c (-0.79%, 75 mg BID; -1.22%, 75 mg QD), glicemia a digiuno (-1.20 mmol/L BID e -1.51 mmol/L QD) e post-prandiale (-2.48 mmol/L BID e -5.03 mmol/L QD) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 ore (AUC_{0-24}) del glucosio (-18.59% BID e -20.98% QD). Inoltre, entrambi i dosaggi hanno mostrato di migliorare i parametri riguardanti la funzionalità β -pancreatica, quali un incremento di HOMA2 (indice di insulino-sensibilità) del 36.31% e del 40.59% rispettivamente con Dorzagliatin 75 mg BID e QD ed un incremento di $\Delta C_{30}/\Delta G_{30}$ (indice di secrezione insulinica) del 24.66% e del 167.67% rispettivamente con Dorzagliatin BID e QD (40). Il farmaco risulta ben tollerato, infatti tutti i soggetti hanno portato a termine il periodo di trattamento. L'unico effetto collaterale descritto è l'ipoglicemia, senza differenze tra i due gruppi e sempre di lieve entità (40). È stato inoltre eseguito uno studio di fase I per valutare la farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza della co-somministrazione di Dorzagliatin e Sitagliptin in soggetti con DMT2 ed obesità, che ha dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della combinazione dei due farmaci e la mancanza di interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra le due molecole (43).

FASE II

Anche la fase II è stata condotta in Cina, nel dettaglio è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *dose-ranging*, della durata di 12 settimane, che ha coinvolto 258 soggetti cinesi con DMT2. Alla 12esima settimana è stata osservata una riduzione dell'HbA1c nei soggetti trattati con Dorzagliatin (-0.39% alla dose di 75 mg QD, -0.65% alla dose di 100 mg QD, -0.79% alla dose di 50 mg BID, -1.12% alla dose di 75 mg BID) rispetto a placebo (-0.35%), raggiungendo la significatività rispetto a placebo con i dosaggi 50 mg BID e 75 mg BID (rispettivamente $p=0.0104$ e $p<0.0001$). Non è stata registrata una differenza statisticamente significativa di incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. Infine, non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave correlati al farmaco (39).

FASE III

Studio DAWN. È uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su soggetti con DMT2 con un inadeguato controllo glicemico con sola Metformina. 767 soggetti con DMT2 in trattamento con Metformina 1500 mg QD sono stati arruolati e successivamente randomizzati con rapporto 1:1 nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento (Dorzagliatin 75 mg BID). Dopo la 24esima settimana, lo studio diveniva *open-label* e tutti i soggetti venivano trattati con Dorzagliatin 75 mg BID per 28 settimane. Alla 24esima settimana, si evidenziava una riduzione della HbA_{1c}, con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a favore del gruppo trattato con Dorzagliatin (-1.02% nel gruppo trattato con Dorzagliatin, -0.36% nel gruppo placebo, $p < 0.0001$). Dorzagliatin ha dimostrato di ridurre in modo significativo la glicemia postprandiale e di migliorare sia la funzionalità β -cellulare che la sensibilità insulinica, rispettivamente mediante gli indici HOMA 2 β e HOMA2-IR. Anche in questo caso, i due gruppi non differivano per l'incidenza di eventi avversi e nel gruppo in trattamento con Dorzagliatin non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave potenzialmente correlabili al farmaco. Dorzagliatin quindi si dimostra una terapia efficace in soggetti in cui la Metformina da sola risulta insufficiente (34).

Studio SEED. È uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su soggetti con DMT2 *drug-naïve*. Sono stati quindi arruolati 463 soggetti e successivamente randomizzati in due gruppi: gruppo placebo e gruppo in trattamento (Dorzagliatin 75 mg BID) con rapporto 1:2. Come prima, per 24 settimane lo studio era in doppio cieco, mentre per le successive 28 settimane diventava *open-label*, con tutti i soggetti in trattamento con Dorzagliatin 75 mg BID. Anche in questo caso alla 24esima settimana vi era una riduzione dell'HbA_{1c} maggiore nel gruppo in trattamento rispetto al gruppo placebo (-1.07% nel gruppo trattato con Dorzagliatin, -0.5% nel gruppo placebo, $p < 0.0001$). Concorde a ciò, anche la riduzione della glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale era maggiore nel gruppo trattato con Dorzagliatin rispetto al gruppo placebo. Inoltre, alla 24esima settimana, il 42.5% dei soggetti in trattamento raggiungeva una HbA_{1c} < 7.0%, a fronte di un 17.3% del gruppo placebo. L'*endpoint* composito (HbA_{1c} < 7.0%, assenza di ipoglicemia e di guadagno ponderale) veniva raggiunto nel 29.4% dei soggetti appartenenti al gruppo in trattamento, mentre nel gruppo placebo veniva raggiunto solo dal 13.3%. Anche l'HOMA2 β migliora alla 24 settimana nel gruppo in trattamento. Inoltre, l'effetto di Dorzagliatin continua anche dopo la 24esima settimana. La riduzione dell'HbA_{1c} inizia alla quarta settimana, per raggiungere l'effetto massimo alla 12esima settimana. Ancora una volta, i due gruppi non differivano per la incidenza di eventi avversi e nel gruppo in trattamento con Dorzagliatin non sono stati registrati eventi avversi gravi o episodi di ipoglicemia grave potenzialmente correlabili al farmaco (38).

GCK-MODY

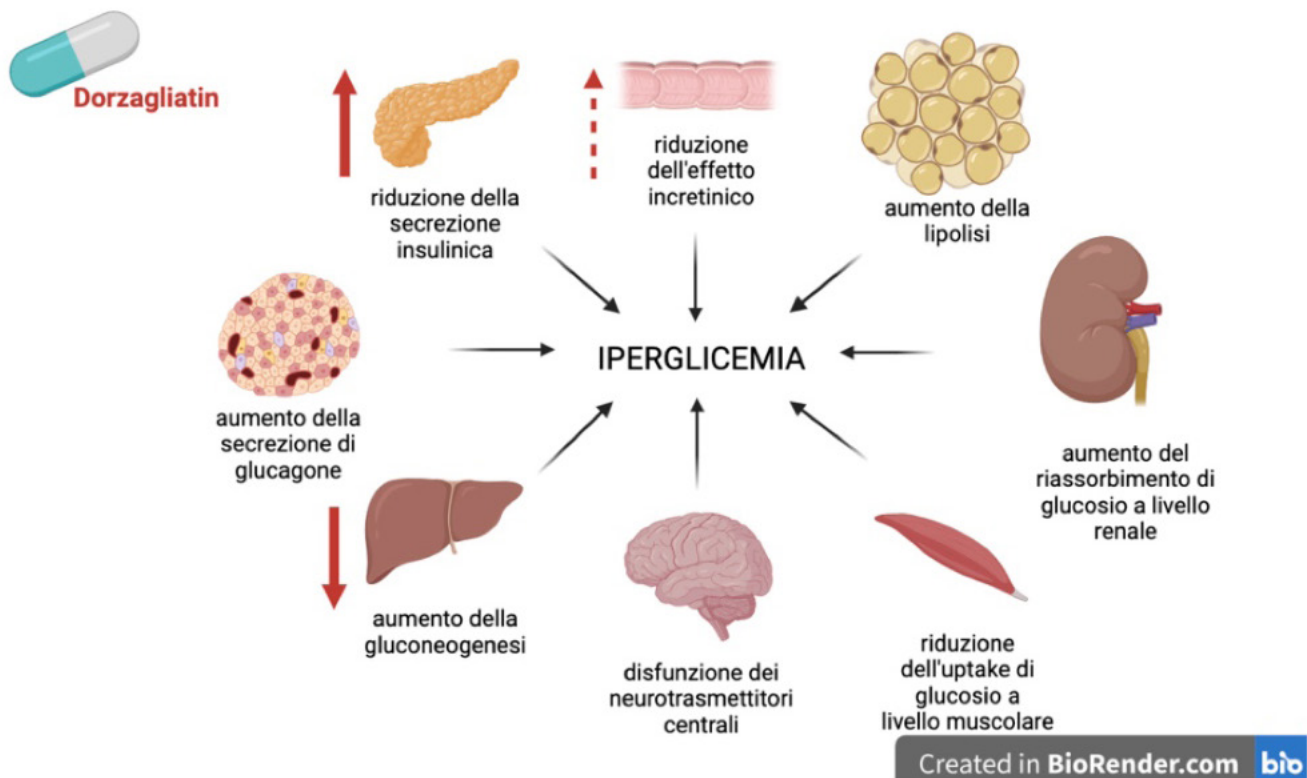
Infine, il Dorzagliatin sembra la terapia perfetta per soggetti con Glucokinase Maturity-Onset-Diabetes of the Young (GCK-MODY). Gli individui con GCK-MODY hanno una mutazione proprio a livello della GK pancreatica, riducendo quindi la sensibilità pancreatica al glucosio. Pertanto, è stato condotto uno studio crossover, in doppio cieco, placebo-controllato per valutare l'efficacia di Dorzagliatin in soggetti con GCK-MODY e DMT2 di recente riscontro mediante *clamp* iperglicemico. Sono stati quindi arruolati 8 soggetti con GCK-MODY e 10 soggetti con DMT2 a cui è stata somministrata una singola dose di Dorzagliatin al dosaggio di 75 mg o placebo, seguita dal *clamp* iperglicemico. Questa procedura è stata ripetuta una seconda volta, a due settimane di distanza dalla precedente. Gli autori, utilizzando il *clamp* iperglicemico, hanno dimostrato che il Dorzagliatin migliora la secrezione insulinica, maggiormente in soggetti con GCK-MODY rispetto ai soggetti con DMT2. Inoltre, Dorzagliatin migliora la sensibilità al glucosio a livello delle cellule β pancreatiche nei soggetti con GCK-MODY. Infine, hanno dimostrato che Dorzagliatin *in vitro* aumenta l'attività dell'enzima GK *wild-type* e migliora quella dell'enzima GK mutato (37).

CONCLUSIONE

Dove si collocano quindi i GKAs, ed in particolare in questo momento Dorzagliatin, nel famoso ottetto di Defronzo? Come sappiamo, Defronzo nel 2009 ha descritto nel noto “*ominous octet*” i meccanismi sottostanti la patogenesi del DMT2 (riduzione della secrezione insulinica, aumento della secrezione di glucagone, aumento della gluconeogenesi epatica, riduzione dell’azione incretinica, aumento della lipolisi, incremento del riassorbimento renale di glucosio, decremento dell’uptake di glucosio muscolare e infine una disfunzione dei neurotrasmettitori a livello del sistema nervoso centrale) (44). I farmaci antidiabetici attualmente disponibili vanno ad agire su questi diversi meccanismi patogenetici e, combinando le classi farmacologiche tra loro, è possibile agire su tutti i meccanismi descritti come alla base del DMT2. In questo contesto, i GKAs ed in particolare Dorzagliatin trovano collocazione in diversi punti dell’ottetto. Infatti, come descritto dalla presente revisione, Dorzagliatin agisce soprattutto a livello del pancreas, aumentando la secrezione e sensibilità insulinica, e a livello del fegato, diminuendo la gluconeogenesi, ma presenterebbe anche un ruolo nella regolazione dell’attività incretinica, come illustrato nella figura 1.

In conclusione, la GK è un bersaglio emergente per il trattamento dell’iperglicemia attraverso le sue specifiche funzioni svolte principalmente a livello epatico e pancreatico. I GKAs sono piccole molecole in grado di attivare GK, pertanto rappresentano una strategia alternativa per ripristinare/migliorare la regolazione glicemica, soprattutto nel DMT2. Ad oggi, solo Dorziagliatin, attivatore sistemico della GK *dual-acting* di quarta generazione, ha superato la sperimentazione clinica ed approvato in Cina per il trattamento del DMT2 in monoterapia o in associazione con la Metformina.

Figura 1 ♦ Ottetto di Defronzo R e azione del Dorzagliatin sui meccanismi patogenetici del diabete mellito di tipo 2



GKA: attivatore della glucochinasi; HbA1c: emoglobina glicata; QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno; DMT2: diabete mellito di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Sharma P, Singh S, Sharma N, Singla D, Guarve K, Grewal AS. Targeting human Glucokinase for the treatment of type 2 diabetes: an overview of allosteric Glucokinase activators. *J Diabetes Metab Disord.* 2022; 21(1):1129-1137.
2. Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes.* 1990; 39(6):647-652.
3. Sternisha SM, Miller BG. Molecular and cellular regulation of human glucokinase. *Arch Biochem Biophys.* 2019; 663:199-213.
4. Agius L. Lessons from glucokinase activators: the problem of declining efficacy. *Expert Opin Ther Pat.* 2014; 24(11):1155-1159.
5. Lin F, He R, Ling B, Wang L, Jiang T, Yu B. Dorzagliatin for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Clin Ther.* 2023; 45(12):1277-1283.
6. Gomis RR, Favre C, Garcia-Rocha M, Fernandez-Novell JM, Ferrer JC, Guinovart JJ. Glucose 6-phosphate produced by gluconeogenesis and by glucokinase is equally effective in activating hepatic glycogen synthase. *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9740-9746.
7. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009; 30(11):1512-1526.
8. Agius L. Hormonal and Metabolite Regulation of Hepatic Glucokinase. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36:389-415.
9. van Schaftingen E, Vandercammen A, Detheux M, Davies DR. The regulatory protein of liver glucokinase. *Adv Enzyme Regul.* 1992; 32:133-148.
10. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes.* 2002; 51(Suppl 3):S394-404.
11. Toulis KA, Nirantharakumar K, Pourzitaki C, Barnett AH, Tahrani AA. Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments. *Drugs.* 2020; 80(5):467-475.
12. Xu J, Lin S, Myers RW, Addona G, Berger JP, Campbell B, et al. Novel, highly potent systemic glucokinase activators for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(9):2069-2073.
13. Grimsby J, Sarabu R, Corbett WL, Haynes NE, Bizzarro FT, Coffey JW, et al. Allosteric activators of glucokinase: potential role in diabetes therapy. *Science.* 2003; 301(5631):370-373.
14. Matschinsky FM. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying? *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(2):90-99.
15. Sarabu R, Berthel SJ, Kester RF, Tilley JW. Novel glucokinase activators: a patent review (2008-2010). *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21(1):13-33.
16. Pfefferkorn JA. Strategies for the design of hepatoselective glucokinase activators to treat type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Discov.* 2013; 8(3):319-330.
17. Efanov AM, Barrett DG, Brenner MB, Briggs SL, Delaunois A, Durbin JD, et al. A novel glucokinase activator modulates pancreatic islet and hepatocyte function. *Endocrinology.* 2005; 146(9): 3696-3701.
18. Grewal AS, Lather V, Charaya N, Sharma N, Singh S, Kairys V. Recent Developments in Medicinal Chemistry of Allosteric Activators of Human Glucokinase for Type 2 Diabetes Mellitus Therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(21):2510-2552.
19. Meininger GE, Scott R, Alba M, Shentu Y, Luo E, Amin H, et al. Effects of MK-0941, a novel glucokinase activator, on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(12):2560-2566.
20. Wilding JP, Leonsson-Zachrisson M, Wessman C, Johnsson E. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(8):750-759.
21. Scheen AJ. New hope for glucokinase activators in type 2 diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8):591-593.
22. Kiyosue A, Hayashi N, Komori H, Leonsson-Zachrisson M, Johnsson E. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(10):923-930.

23. Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Ziv O, Tzipilevich E, Kadosh T, Schyr-Ben Haroush R, et al. Type 2 diabetes and congenital hyperinsulinism cause DNA double-strand breaks and p53 activity in beta cells. *Cell Metab.* 2014; 19(1):109-121.
24. Grimsby J, Berthel SJ, Sarabu R. Glucokinase activators for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem.* 2008; 8(17):1524-1532.
25. Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, Kapitza C, Avogaro A, Grimsby J, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11):5028-5036.
26. Zhi J, Zhai S. Effects of piragliatin, a glucokinase activator, on fasting and postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(2):231-238.
27. Morrow LA, Leonsson-Zachrisson M, Ericsson H, Wollbratt M, Knutsson M, Hompesch M, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple-ascending doses of the novel glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(12):1114-1122.
28. Amin NB, Aggarwal N, Pall D, Paragh G, Denney WS, Le V, et al. Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(8):751-759.
29. Denney WS, Denham DS, Riggs MR, Amin NB. Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF-04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin-A Randomized, Crossover, Active-Controlled Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016; 5(6):517-527.
30. Chung J, Alvarez-Nunez F, Chow V, Daurio D, Davis J, Dodds M, et al. Utilizing physiologically based pharmacokinetic modeling to inform formulation and clinical development for a compound with pH-dependent solubility. *J Pharm Sci.* 2015; 104(4):1522-1532.
31. Katz L, Manamley N, Snyder WJ, Dodds M, Agafonova N, Sierra-Johnson J, et al. AMG 151 (ARRY-403), a novel glucokinase activator, decreases fasting and postprandial glycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(2):191-195.
32. Egan A, Vella A. TTP399: an investigational liver-selective glucokinase (GK) activator as a potential treatment for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019; 28(9):741-747.
33. Vella A, Freeman JLR, Dunn I, Keller K, Buse JB, Valcarce C. Targeting hepatic glucokinase to treat diabetes with TTP399, a hepatoselective glucokinase activator. *Sci Transl Med.* 2019; 11(475).
34. Yang W, Zhu D, Gan S, Dong X, Su J, Li W, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2022; 28(5):974-981.
35. Syed YY. Dorzagliatin: First Approval. *Drugs.* 2022; 82(18):1745-1750.
36. Wang P, Liu H, Chen L, Duan Y, Chen Q, Xi S. Effects of a Novel Glucokinase Activator, HMS552, on Glucose Metabolism in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:5812607.
37. Chow E, Wang K, Lim CKP, Tsoi STF, Fan B, Poon E, et al. Dorzagliatin, a Dual-Acting Glucokinase Activator, Increases Insulin Secretion and Glucose Sensitivity in Glucokinase Maturity-Onset Diabetes of the Young and Recent-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2023; 72(2): 299-308.
38. Zhu D, Li X, Ma J, Zeng J, Gan S, Dong X, et al. Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2022; 28(5):965-973.
39. Zhu D, Gan S, Liu Y, Ma J, Dong X, Song W, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(8):627-636.
40. Zhu XX, Zhu DL, Li XY, Li YL, Jin XW, Hu TX, et al. Dorzagliatin (HMS552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes: A 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(9):2113-2120.
41. Liu D, Zhang Y, Jiang J, Choi J, Li X, Zhu D, et al. Translational Modeling and Simulation in Supporting Early-Phase Clinical Development of New Drug: A Learn-Research-Confirm Process. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(8):925-939.

42. Miao J, Fu P, Ren S, Hu C, Wang Y, Jiao C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of dorzagliatin, a novel dual-acting glucokinase activator. *Clin Transl Sci.* 2022; 15(2):548-557.
43. Chen L, Zhang J, Sun Y, Zhao Y, Liu X, Fang Z, et al. A phase I open-label clinical trial to study drug-drug interactions of Dorzagliatin and Sitagliptin in patients with type 2 diabetes and obesity. *Nat Commun.* 2023; 14(1):1405.
44. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009; 58(4):773-795.
45. Zheng S, Shao F, Ding Y, Fu Z, Fu Q, Ding S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Globalagliatin, a Glucokinase Activator, in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Phase Ib, 28-day Ascending Dose Study. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(12): 1155-1166.
46. Hinklin RJ, Baer BR, Boyd SA, Chicarelli MD, Condroski KR, DeWolf WE, Jr, et al. Discovery and preclinical development of AR453588 as an anti-diabetic glucokinase activator. *Bioorg Med Chem.* 2020; 28(1):115232.
47. Zhang X, Schneck K, Bue-Valleskey J, Yeo KP, Heathman M, Sinha V. Dose selection using a semi-mechanistic integrated glucose-insulin-glucagon model: designing phase 2 trials for a novel oral glucokinase activator. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013; 40(1):53-65.