

ИМЕГЛИМИН – НОВЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Обзор

Мосина А.А.¹, Сорокина Ю.А.^{2*}, Барсук А.Л.³, Кротова Д.В.⁴, Лебедева А.А.⁵, Кутьшева В.Д.⁶, Зольникова А.А.⁷¹ ORCID : 0000-0003-3659-3576;² ORCID : 0000-0001-8430-237X;³ ORCID : 0000-0001-6284-9112;⁴ ORCID : 0000-0002-0019-6205;⁵ ORCID : 0000-0002-6476-3563;⁶ ORCID : 0000-0003-3430-3432;⁷ ORCID : 0000-0002-9862-3278;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Приволжский Исследовательский Медицинский Университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (zwx[at]inbox.ru)

Аннотация

В данной статье имеглимин рассматривается как экспериментальный пероральный препарат для лечения сахарного диабета 2 типа. Он относится к новому классу гипогликемических лекарственных средств, глиминам, содержащих тетрагидротриазин. Лабораторные исследования показали, что препарат может влиять на три основных патофизиологических компонента диабета 2 типа: нарушение поглощения глюкозы мышечной тканью, избыточный глюконеогенез в печени и повышенный апоптоз бета-клеток. В данном обзоре отражены различные молекулярные пути, с помощью которых имеглимин оказывает свое антигипергликемическое действие и улучшает гомеостаз глюкозы в диабетической среде. Также удалось сравнить влияние имеглимина на выработку глюкозы, соотношение АТФ/АДФ в митохондриях. Имеглимин – это новый лекарственный агент, который может значительно улучшить состояние пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, имеглимин, фармакотерапия, новый класс гипогликемических препаратов, глимины.

IMEGLIMIN - A NEW THERAPEUTIC AGENT IN TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Review article

Mosina A.A.¹, Sorokina Y.A.^{2*}, Barsuk A.L.³, Krotova D.V.⁴, Lebedeva A.A.⁵, Kutisheva V.D.⁶, Zolnikova A.A.⁷¹ ORCID : 0000-0003-3659-3576;² ORCID : 0000-0001-8430-237X;³ ORCID : 0000-0001-6284-9112;⁴ ORCID : 0000-0002-0019-6205;⁵ ORCID : 0000-0002-6476-3563;⁶ ORCID : 0000-0003-3430-3432;⁷ ORCID : 0000-0002-9862-3278;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Corresponding author (zwx[at]inbox.ru)

Abstract

In this article, imeglimin is considered as an experimental oral drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus. It belongs to a new class of hypoglycemic drugs, glemine containing tetrahydrotriazine. Laboratory studies have shown that the drug can affect three major pathophysiological components of type 2 diabetes: impaired glucose uptake by muscle tissue, excessive gluconeogenesis in the liver, and increased apoptosis of beta cells. This review reflects the different molecular pathways by which imoglimine exerts its antihyperglycemic effect and improves glucose homeostasis in the diabetic environment. It was possible to compare the effects of imeglimin on glucose production and the AT/ADP ratio in mitochondria. Imeglimin is a new drug agent that can significantly improve the condition of patients suffering from type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, imeglimin, pharmacotherapy, new class of hypoglycemic drugs, glymines.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является глобальной угрозой, которая была обозначена как большая проблема для здоровья человека в XXI веке [1]. Согласно Американской Диабетической Ассоциации диабет стоит на девятом месте по причинам смертности во всем мире [2]. Патогенез СД2 может быть объяснен гипотезой триумвирата, согласно которой дисфункция трех ключевых органов - снижение секреции инсулина поджелудочной железой, характеризующееся дисфункцией β-клеток; повышение продукции глюкозы печенью и снижение поглощения глюкозы мышцами, связанное с резистентностью к инсулину — кумулятивно приводит к гипергликемии [3], [4]. Поэтому пациентам с сахарным диабетом необходимо проводить фармакологическое лечение для контроля гликемии [5].

Основная часть

В течение нескольких десятилетий наиболее назначаемым препаратом для СД2 является метформин. Согласно клиническим рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации метформин остается препаратом первой линии в лечении СД2 [6]. Однако данный препарат связан с высокой вероятностью развития лактоацидоза, редкого, но опасного для жизни побочного эффекта [7]. В связи с этим, медицине необходимы новые препараты с длительной эффективностью и улучшенными профилями безопасности [8]. Таким препаратом является гидрохлорид имеглимина (далее именуемый имеглимин).

Имеглимин — первый в своем классе глимин, представляющий собой новый сахароснижающий агент, который нацелен на несколько компонентов диабет-ассоциированной патологии [8], [9]. Данный препарат представляет собой циклическую молекулу, содержащую триазиновое кольцо [10]. Препарат уникален тем, что у него есть способность действовать как на печень и мышцы - инсулинорезистентные органы, так и на бета-клетки поджелудочной железы [11], [12], [13], [17]. Один из основных механизмов действия на клеточном и молекулярном уровне включает коррекцию митохондриальной дисфункции — общего основного элемента патогенеза СД2. На данный момент имеглимин прошел три ключевых клинических испытания III фазы, завершенных в Японии [14]. TIMES - это программа, включающая три основных исследования. Последнее исследование включает оценку долгосрочной безопасности и эффективности имеглимина в качестве дополнения к инсулину в течение 1 года [15].

Монотерапия имеглимином у японских и кавказских пациентов с СД2 подтверждает эффективность, безопасность и переносимость имеглимина [16].

С термодинамической точки зрения предполагается, что имеглимин ингибирует глюконеогенез из-за снижения его движущей силы (соотношение АТФ/АДФ), при этом не снижая скорость потребления кислорода. С теоретической точки зрения это свойство должно минимизировать риск лактоацидоза [18].

Не менее важным механизмом имеглимина является увеличение глюкозо-стимулированной секреции инсулина, то есть уменьшение дисфункции β -клеток. Проводилось исследование на изолированных островках, выделенных у нормальных крыс, который показал прямой эффект на усиление секреции инсулина в присутствии высокого уровня глюкозы [19]. Препарат увеличивал инсулиногенный индекс во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе как у крыс с диабетом стрептозотоцина, так и у крыс Гото-Какизаки (моделей, которые характеризуются первичным дефектом β -клеточной массы и функции) [11]. Лечение имеглимином заметно потенцировало глюкозо-стимулированную секрецию инсулина (GSIS) на крысах с диабетическим ожирением Цукера, а также на худых и высокожировых крысах [20], [21]. Также проводилось исследование на пациентах с СД2, которое показало, что применение имеглимином в течение 7 дней повышало глюкозо-стимулированную секрецию инсулина на +112% [22]. В совокупности эти результаты объясняют способность имеглимина эффективно восстанавливать функцию β -клеток и обеспечивают новый подход к лечению пациентов с СД2.

Увеличение массы β -клеток было продемонстрировано на изолированных островках крыс и человека. Было показано, что имеглимин снижал β -клеточный апоптоз, индуцированный тапсигаргином при 5,6 мМ глюкозы, а также вызванный высоким содержанием глюкозы в островках человека [23]. Описанные действия могут рассматриваться как средства предотвращения нарушения толерантности к глюкозе в СД2.

Исследование, проводившееся у мышей с использованием 16-недельной диеты с высоким содержанием жиров и сахарозы, показало, что, шестинедельное лечение имеглимином улучшило чувствительность к инсулину без изменения органов и массы тела. Это было связано с увеличением инсулин-стимулированного фосфорилирования протеинкиназы в мышцах [24].

Основной механизм имеглимина — нацеливание на митохондриальную биоэнергетику и улучшение функции митохондрий. Имеглимин значительно увеличивал среднее содержание АТФ и соотношение АТФ/АДФ [21]. Увеличение клеточного пула NAD⁺ может, в свою очередь, усилить GSIS посредством генерации вторых мессенджеров [25], [26]. В отношении долгосрочных эффектов для сохранения β -клеточной массы сообщалось, что экзогенный NAD⁺ защищает клетки от апоптоза в ответ на стрессоры, кроме того, индуцирует дифференцировку и созревание островковых клеток поджелудочной железы плода человека [27], [28], [29], [30].

Было показано, что имеглимин увеличивает сукцинат-зависимое дыхание, при этом уменьшая глутамат/малат (ГМ)-зависимое дыхание и комплексную активность I (CI). Также, препарат увеличивал экспрессию субъединиц и восстанавливал активность CIII. Увеличение CII и CIII-зависимого дыхания позволяет использовать больше субстратов CII, что приводит к усиленному окислению жирных кислот [31], [32]. Наконец, эффект имеглимина на ингибирование глюконеогенеза в гепатоцитах также может быть предварительно связан с частичным ингибированием дыхательной цепи комплекса I [33].

Известно, что повышенная выработка АФК улучшает открытие переходной поры митохондриальной проницаемости [34]. Это происходит в различных патологических состояниях, что приводит к гибели клеток [35]. В дальнейшем, в одном из исследований было отмечено, что имеглимин предотвращает гибель эндотелиальных клеток человека, вызванную гипергликемией, путем ингибирования проницаемости переходных пор, не ингибируя митохондриальное дыхание [36].

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе СД и его осложнений [37]. При диабетической нефропатии повышается образование АФК, что напрямую связано с резистентностью к инсулину [38], [39].

Последние данные свидетельствуют о том, что имеглимин обладает антиоксидантным потенциалом, в частности, за счет предотвращения обратного переноса электронов через CI [1], [31].

Помимо описанных выше метаболических эффектов, имеглимин может оказывать кардиоренопротекторные и нейропротекторные эффекты.

В одном из исследований на крысах Цукера проводили 90-дневное лечение имеглимином, в результате которого наблюдалось снижение конечного диастолического давления левого желудочка и увеличение перфузии его тканей. Важно отметить, что 90 дней лечения имеглимином в этой модели частично снижал альбуминурию до 251 мг/24 ч.

Также ренопротекторное свойство приводило к уменьшению интерстициального фиброза почек [40]. Кроме того, проводилось исследование на мышах, которое показало, что имеглимин предотвращает развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и удлинению интервала QT [41], [42]. В недавнем исследовании, было показано, что лечение имеглимином значительно уменьшало размер инсульта, отек мозга и неврологический дефицит. Это демонстрирует, что постинсультное лечение имеглимином оказывает нейропротекторные эффекты за счет разрешения нейровоспаления [43].

Заключение

В данной статье описаны общие представления о новом противодиабетическом препарате - имеглимине. Рассмотренные механизмы действия препарата направлены сразу на три ключевых элемента в патогенезе заболевания. Во-первых, положительное влияние имеглимина включает повышенное окисление липидов и снижению продукции АФК в печени. Во-вторых, увеличение инсулин-стимулированного фосфорилирования протеинкиназы в мышцах. В-третьих, усиленное глюкозо-стимулированное высвобождение инсулина из диабетических островков с помощью улучшения функции β -клеток. Недавно доказано, что данный препарат может также оказывать кардиоренопротекторное и нейропротекторное действия, которые необходимо оценить в будущих исследованиях. Уникальный механизм действия исследуемого агента согласуется с существующими клиническими данными: нет очевидных рисков тяжелой гипогликемии, низок риск лактоацидоза и отмечались долгосрочные эффекты. В дальнейшем, могут быть исследованы другие молекулярные пути. Имеглимин, представляющий глимины как новую группу антидиабетических препаратов, имеет потенциал для заполнения важных пробелов, присутствующих в текущем лечении сахарного диабета 2 типа.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Vial G. Imeglimin Normalizes Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity and Improves Mitochondrial Function in Liver of a High-Fat, High-Sucrose Diet Mice Model / G. Vial, M. Chauvin, N. Bendridi et al. // A journal of the American diabetes association. - 2015. - № 64. - P. 2254–2264.
2. Bingham M. Timely news and notes for primary care providers / M. Bingham // Clinical diabetes. Practical information for primary care. - 2021. - № 39 (4). - P. 340-344.
3. Juris J. Insulin Secretion / J. Juris, C. Butler Meier et al. // Endocrinology Adult and Pediatric: Diabetes Mellitus and Obesity. - 2010. - № 6. - P. 23-24.
4. Matthaehi S. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance / S. Matthaehi, M. Michael Stumvoll et al. // Endocrine Reviews. - 2000. - № 21 (6). - P. 585–618.
5. De Fronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM / R.A. De Fronzo // Diabetes. - 1988. - № 37 (6). - P. 667-687.
6. American Diabetes Association Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 // Diabetes Care. - 2021. - № 44 (1). - P.111–124.
7. Eppenga W. L. Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentrations in Metformin Users With Renal Impairment: A Population-Based Cohort Study / W. L. Eppenga, A. Lalmohamed, A. F. Geerts et al. // Diabetes Care. - 2014. - № 37. - P. 2218–2224.
8. Pirags V. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients / V. Pirags, H. Lebovitz, P. Fouqueray // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2012. - № 14 (9). - P. 852-858.
9. Lamb Y.N. Imeglimin Hydrochloride: First Approval / Y.N. Lamb // Drugs. - 2021. - № 81. - P. 1683–1690.
10. Yendapally R. A review of phenformin, metformin, and imeglimin / R. Yendapally, D. Sikazwe, S.S. Kim et al. // Drug development research. - 2020. - № 81 (4). - P.390-401.
11. Fouqueray P. Imeglimin - A New Oral Anti-Diabetic that Targets the Three Key Defects of type 2 Diabetes / P. Fouqueray, X. Leverve, E. Fontaine et al. // Journal of diabetes & metabolism. - 2011. - № 7. - P. 56-61.
12. Konkwo C. Imeglimin: Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes / C. Konkwo, R. J. Perry // Drugs. - 2021. - № 81(2). - P.185-190.
13. Makhoba X.H. Potential Impact of the Multi-Target Drug Approach in the Treatment of Some Complex Diseases / X.H. Makhoba, C. Viegas, R.A. Mosa et al. // Drug design, development and therapy. - 2020. - № 14. - P. 3235-3249.
14. Dubourg J. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial / J. Dubourg, P. Fouqueray, D. Quinslot et al. // Diabetes, obesity & metabolism. - 2022. - № 24 (4). - P.609-619.
15. Fouqueray P. The Efficacy and Safety of Imeglimin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Sitagliptin Monotherapy / P. Fouqueray, V. Pirags, M. Diamant et al. // Diabetes Care. - 2014. - № 37 (7). - P. 1924-1930.

16. Dubourg J. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A DoubleBlind, Randomized, PlaceboControlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial / J. Dubourg, P. Fouquieray, C. Thang et al. // *Diabetes Care*. - 2021. - № 44 (4). - P. 952-959.
17. Nowak M. Imeglimin: a new antidiabetic drug with potential for the treatment of patients with type 2 diabetes / M. Nowak, W. Grzeszczak // *Endokrynologia Polska*. - 2021. - № 17 (1). - P.23-33.
18. Vial G. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells / G. Vial, F. Lamarche, C. Cottet Rousselle et al. // *Endocrinology, diabetes & metabolism*. - 2021. - № 4 (2). - P. 2-11.
19. Perry R.J. Imeglimin lowers glucose primarily by amplifying glucose-stimulated insulin secretion in high-fat-fed rodents / R.J. Perry, R.L. Cardone, M.C. Petersen et al. // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. - 2016. - № 311 (2) - P. 461–470.
20. Hallakou-Bozec S. Imeglimin preserves islet β -cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats / S. Hallakou-Bozec, M. Kergoat, E.D. Moller et al. // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. - 2021. - № 4 (2) - P. 1-11.
21. Hallakou-Bozec S. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action / S. Hallakou-Bozec, M. Kergoat, P. Fouquieray et al. // *PLoS one*. - 2021. - № 16 (2). - P. 1-5
22. Pacini G. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes / G. Pacini, A. Mari, P. Fouquieray et al. // *Diabetes, obesity & metabolism*. - 2015. - № 17 (6). - P. 541-545.
23. Li J. Imeglimin Modulated ER Stress to Prevent β -Cell Apoptosis Induced by High Glucose or Thapsigargin / J. Li, J. Shirakawa, Y. Togashi et al. // *Diabetes*. - 2019. - № 68. - P. 21-30.
24. Abdelhaleem I.A. Efficacy and safety of imeglimin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / I.A. Abdelhaleem, H.M. Salamah, F.A. Alsabbagh et al. // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. - 2021. - № 6 (15). - 102323.
25. Kato I. Regulatory Role of CD38 (ADP-ribosyl Cyclase/Cyclic ADP-ribose Hydrolase) in Insulin Secretion by Glucose in Pancreatic β Cells / I. Kato, S. Takasawa, A. Akabane et al. // *Journal of Biological Chemistry*. - 1995. - № 270(50). - P. 30045-30050
26. Katsyuba E. De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health / E. Katsyuba, A. Mottis, M. Zietak et al. // *Nature*. - 2018. - № 563. - P 354–359.
27. Hongying Y. Sinclair Nutrient-Sensitive Mitochondrial NAD⁺ Levels Dictate Cell Survival / Y. Hongying, Y. Tianle, A. David // *Cell*. - 2007. - № 130 (6). - P. 1095-1107.
28. Takeuchi M. Apoptosis induced by NAD depletion is inhibited by KN-93 in a CaMKII-independent manner / M. Takeuchi, T. Yamamoto // *Experimental Cell Research*. - 2015. - № 1 (335). - P. 62-67.
29. Pittelli M. Pharmacological Effects of Exogenous NAD on Mitochondrial Bioenergetics, DNA Repair, and Apoptosis / M. Pittelli, R. Felici, V. Pitozzi et al. // *Molecular Pharmacology*. - 2011. - № 80 (6). - P.1136-1146
30. Hallakou Bozec S. Imeglimin preserves islet β -cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats / S. Hallakou Bozec, M. Kergoat, S. Bolze // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. - 2021. - № 4 (2).
31. Konkwo C. Imeglimin – Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes / C. Konkwo, R.J. Perry // *Drugs*. - 2021. - № 81(2). - P. 185–190.
32. Jakovljevic N.K. Targeting Mitochondria in Diabetes / N.K. Jakovljevic, K. Pavlovic, A. Jotic et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2021. - № 22 (12). - 6642.
33. Pawaskar M. Severity of hypoglycaemia and health-related quality of life, work productivity and healthcare costs in patients with type 2 diabetes in Europe / M. Pawaskar, E.A. Witt, S.S. Engel et al. // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. - 2018. - № 2 (1). - P. 90-98.
34. Green D.R. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G. Kroemer // *Science*. - 2004. - № 5684 (305). - P. 626-629.
35. Javadov S. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection / S. Javadov, M. Karmazyn // *Cellular Physiology and Biochemistry*. - 2007. - № 20. - P. 1–22.
36. Demaille D. Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration / D. Demaille, G. Vial, A-L. Borel et al. // *Cell Death Discovery*. - 2016. - № 2. - P. 108-116.
37. Yaribeygi H. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, R.F. Farrokhi, A.E. Butler et al. // *Journal of Cellular Physiology*. - 2019. - № 6(234). - P. 8152-8161.
38. Rovira-Llopis S. Mitochondria, the NLRP3 Inflammasome, and Sirtuins in Type 2 Diabetes: New Therapeutic Targets / S. Rovira-Llopis, N. Apostolova, C. Bañuls et al. // *Mary Ann Liebert*. - 2018. - № 8 (29).
39. Rains Justin L. Oxidative Stress, Insulin Signaling and Diabetes / L. Rains Justin, K. Jain Sushil // *Free Radical Biology and Medicine*. - 2011. - № 50(5). - P. 567–575.
40. Lachaux M. Short-and long-term administration of imeglimin counters cardiorenal dysfunction in a rat model of metabolic syndrome / M. Lachaux, M. Soulié, M. Hamzaoui et al. // *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. - 2020. - № 31. - P. 100-111.
41. Kitakata H. Imeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress / H. Kitakata, J. Endo, S. Hashimoto et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 2021. - № 572. - P. 185-190.
42. Dubourg J. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with imeglimin, a first in class oral agent for type 2 diabetes mellitus / J. Dubourg, S. Perrimond-Dauchy, M. Felices et al. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2020. - № 76. - P. 1393–1400.

43. Zemgulyte G. Imeglimin Is Neuroprotective Against Ischemic Brain Injury in Rats—a Study Evaluating Neuroinflammation and Mitochondrial Functions / G. Zemgulyte, D. Umbrasas, P. Cizas et al. // *Molecular Neurobiology*. - 2022. - № 59. - P. 2977–2991.