

## ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

# Ιμεγλιμίνη Ο πρώτος εκπρόσωπος μιας νέας θεραπευτικής κατηγορίας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η από του στόματος ιμεγλιμίνη είναι ο πρώτος εκπρόσωπος μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων, των «γλιμινών», που αναπτύχθηκε για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο μηχανισμός δράσης της ιμεγλιμίνης είναι διπλός: (α) ενίσχυση της διεγερόμενης από τη γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης και διατήρηση της μάζας των β-κυττάρων και (β) ενίσχυση της δράσης της ινσουλίνης. Η τελευταία περιλαμβάνει την αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και τη βελτιωμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης, τόσο στο ήπαρ όσο και στους σκελετικούς μυς. Κλινικές μελέτες με την ιμεγλιμίνη σε ανθρώπους έδειξαν μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της αιμοσφαιρίνης  $A_{1c}$ . Η αποτελεσματικότητά της ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της μετφορμίνης και της σιταγλιπτίνης και αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με οποιονδήποτε από τους δύο παράγοντες. Η ιμεγλιμίνη φαίνεται να είναι ένας πολλά υποσχόμενος αντιδιαβητικός παράγοντας, τόσο ως συμπληρωματική θεραπεία όσο και ως μονοθεραπεία στον ΣΔ2.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας καθώς έχει επηρεάσει το 9,3% του παγκόσμιου πληθυσμού το 2019 (463 εκατομμύρια άνθρωποι), με τις προβλέψεις να είναι δυσοίωνες, αφού το ποσοστό αυτό αναμένεται να αυξηθεί σε 10,2% (578 εκατομμύρια) έως το 2030 και 10,9% (700 εκατομμύρια) έως το 2045.<sup>1</sup> Η αύξηση του ΣΔ2 είναι απόρροια της γήρανσης του πληθυσμού, καθώς και της σημαντικής αύξησης της παχυσαρκίας.<sup>2</sup>

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς και στο ήπαρ και η ανεπάρκεια των β-κυττάρων αντιπροσώπευαν ως πρόσφατα τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του ΣΔ2. Σήμερα είναι γνωστά σημαντικά νέα παθοφυσιολογικά μονοπάτια, μέσα από τα οποία έχουν αναδυθεί νέες θεραπευτικές κατηγορίες.<sup>3</sup> Έτσι, η θεραπευτική προσέγγιση δεν είναι πλέον μονοσήμαντη, αλλά στοχεύει στη διόρθωση

πολλαπλών σημείων δυσλειτουργίας, μέσω των οποίων εκφράζονται οι διαταραχές που οδηγούν στις κλινικές εκδηλώσεις του διαβήτη.

Οι από του στόματος γλιμίνες είναι μια νέα κατηγορία υπογλυκαιμικών παραγόντων για τη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ2: η ιμεγλιμίνη αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο της κατηγορίας.<sup>4</sup> Η ιμεγλιμίνη παρουσιάζει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης, που στοχεύει στη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό, στην αυξημένη ηπατική γλυκονεογένεση και στην αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων. Πρόσφατες δοκιμές φάσης II και III κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της ιμεγλιμίνης, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές, στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ ) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας.<sup>5</sup>

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν στην

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(4):467-471  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(4):467-471

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,<sup>1</sup>  
Κ. Αλουμανής,<sup>2</sup>  
Ν. Παπάνας<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιάς  
<sup>2</sup>Ενδοκρινολόγος, Νέο Ηράκλειο, Αττική  
<sup>3</sup>Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Imeglimin: The first of a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αποτελεσματικότητα  
Ασφάλεια  
Γλιμίνες  
Ιμεγλιμίνη  
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Υποβλήθηκε 27.7.2022  
Εγκρίθηκε 6.8.2022

ιμεγλιμίνη αναφορικά με τη θεραπευτική διαχείριση των ατόμων με ΣΔ2.

## 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι γλιμίνες, με βασικό εκπρόσωπο την ιμεγλιμίνη, είναι από του στόματος αντιδιαβητικές ουσίες που περιέχουν τετραϋδροτριαζίνη και στοχεύουν όργανα με αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνοντας την υπερβολική παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ (πιθανόν μέσω της διαμόρφωσης του λόγου ATP/ADP<sup>6</sup>) και αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς. Παράλληλα, αποκαθιστούν την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και προστατεύουν τα β-κύτταρα από τον κυτταρικό θάνατο σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας.<sup>7</sup>

Σε αντίθεση με τη μετφορμίνη, η ιμεγλιμίνη συμπεριφέρεται ως ανταγωνιστικός αναστολέας της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και δεν επηρεάζει τον ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου των κυττάρων, ενώ η μετφορμίνη συμπεριφέρεται ως μη ανταγωνιστικός αναστολέας της αναπνευστικής αλυσίδας, μειώνοντας την κατανάλωση οξυγόνου και επομένως προκαλώντας δυνητικά γαλακτική οξέωση.<sup>6</sup>

Ο τρόπος δράσης μέσω του οποίου η ιμεγλιμίνη αναστέφει τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης είναι διαφορετικός από αυτόν άλλων φαρμάκων, καθώς περιλαμβάνει αύξηση του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NAD<sup>+</sup>)<sup>8</sup> και μείωση της μιτοχονδριακής διαπερατότητας, ελαττώνοντας τον θάνατο των β-κυττάρων.<sup>9</sup>

Η κατηγορία αυτή φαίνεται να αντιμετωπίζει τρεις κύριες παθοφυσιολογικές οδούς στον ΣΔ2: (α) Την υπερβολική ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την οποία μειώνει μέχρι και 80%, ενδεχομένως μέσω ελάττωσης της φωσφοενολοπυρουβικής καρβοξυκινάσης (PEPCK) και της γλυκοζο-6-φωσφατάσης (glucose-6-phosphatase, G6Pase), όπως φάνηκε σε απομονωμένα ηπατοκύτταρα από αρουραίους, καθώς και μέσω αναστολής της γαλακτικής οξέωσης, (β) τη μειωμένη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης από ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς: τριπλασιάζει την πρόσληψη στο επίπεδο των μυών, πιθανόν μέσω αύξησης της φωσφορυλίωσης της Akt (πρωτεϊνικής κινάσης B) ή της έκφρασης του μεταφορέα γλυκόζης-4 και της φωσφορυλίωσης του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης, (γ) τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων: αυξάνεται η γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και πιθανότατα προστατεύονται τα β-κύτταρα από την απόπτωση και τον επαγόμενο από τη γλυκόζη θάνατο.<sup>10,11</sup>

Επιπρόσθετα, η ιμεγλιμίνη μειώνει την οξειδωτική καταπόνηση, βελτιώνοντας την αναλογία φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NADPH) προς δινουκλεοτιδίο νικοτιναμίδης αδενίνης (NADP)<sup>12</sup> και ενισχύοντας τη μιτοχονδριακή πυκνότητα και λειτουργία.<sup>13,14</sup>

## 3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Υπάρχουν μελέτες φάσης II και III που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της ιμεγλιμίνης ως εναλλακτικής επιλογής σε άτομα με ΣΔ2 που παρουσιάζουν δυσανεξία στη χορήγηση μετφορμίνης. Σε μια μελέτη φάσης IIa, διάρκειας 4 εβδομάδων σε 59 άτομα με ΣΔ2, η ιμεγλιμίνη συγκρίθηκε με τη μετφορμίνη και εικονικό φάρμακο. Τα άτομα της μελέτης είτε δεν λάμβαναν θεραπεία είτε λάμβαναν μονοθεραπεία με σουλφονουρία ή μετφορμίνη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ιμεγλιμίνη 2.000 mg μία φορά την ημέρα, ιμεγλιμίνη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα, μετφορμίνη 850 mg δύο φορές την ημέρα (HbA<sub>1c</sub> 7,41%, 7,07% και 7,27%, αντίστοιχα) ή εικονικό φάρμακο. Η ομάδα που έλαβε ιμεγλιμίνη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στην HbA<sub>1c</sub>, ακολουθούμενη από την ομάδα που έλαβε μετφορμίνη και ιμεγλιμίνη 2.000 mg μία φορά την ημέρα (-33%, -30% και -10%, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ιμεγλιμίνη παρουσίαζε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη μετφορμίνη.<sup>7</sup>

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, 156 άτομα με ΣΔ2 (HbA<sub>1c</sub> >7,5%) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν ιμεγλιμίνη 1.500 mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, προστιθέμενα σε σταθερή δόση μετφορμίνης (1.500–2.000 mg/ημέρα). Στις 12 εβδομάδες της μελέτης, τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό μετφορμίνης και ιμεγλιμίνης παρουσίασαν σημαντική μείωση στην HbA<sub>1c</sub> (8,5–7,8% έναντι 8,6–8,3%) και στη γλυκόζη νηστείας (10,4–9,5% έναντι 10,3–10,6%) σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μετφορμίνη και εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός μετφορμίνης και ιμεγλιμίνης ήταν καλά ανεκτός, με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τον συνδυασμό μετφορμίνης και εικονικού φαρμάκου.<sup>15</sup>

Σε άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 170 άτομα με ΣΔ2 (HbA<sub>1c</sub> >7,5%) σε μονοθεραπεία με σιταγλιπτίνη τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη και εικονικό φάρμακο ή σιταγλιπτίνη και ιμεγλιμίνη 1.500 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες. Στην ομάδα της ιμεγλιμίνης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA<sub>1c</sub> (-0,6%) σε σύγκριση με την παρατηρούμενη αύξηση κατά 0,12% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη γλυκόζη νηστείας (-0,93%) σε σύγκριση με μείωση μόλις κατά 0,11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της ιμεγλιμίνης ήταν παρόμοιες με εκείνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>16</sup> Δεν υπήρχαν επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης όσον αφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), καθώς και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Σε πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 299 Ιάπωνες ενήλικες με διαβήτη οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία ή είχαν λάβει μονοθεραπεία, αξιολογήθηκε το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ιμεγλιμίνης ως μονοθεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>17</sup> Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή φάσης IIb, 24 εβδομάδων, οι συμμετέχοντες τυχαίοποιήθηκαν (1:1:1) στα ακόλουθα: ιμεγλιμίνη 500 mg, ιμεγλιμίνη 1.000 mg, ιμεγλιμίνη 1.500 mg ή εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της μελέτης, η ιμεγλιμίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> έναντι του εικονικού φαρμάκου (ιμεγλιμίνη 500 mg έναντι εικονικού φαρμάκου: -0,52%, ιμεγλιμίνη 1.000 mg έναντι εικονικού φαρμάκου: -0,94%, ιμεγλιμίνη 1.500 mg έναντι εικονικού φαρμάκου: -1%). Ανεπιθύμητα συμβάντα παρατηρήθηκαν στο 68%, 62,2%, 73,3% και 68% των ατόμων που έλαβαν ιμεγλιμίνη 500 mg, ιμεγλιμίνη 1.000 mg, ιμεγλιμίνη 1.500 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις και οι μυκητιάσεις, με ελαφρά αύξηση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην ομάδα της ιμεγλιμίνης. Οι δεύτερες πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες ήταν συνηθισμένες στην ομάδα της ιμεγλιμίνης 1.500 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>17</sup>

Στην Ιαπωνία η ιμεγλιμίνη εγκρίθηκε τον Ιούνιο του 2021 για τη θεραπεία του ΣΔ2 με βάση το πρόγραμμα των τριών κλινικών μελετών TIMES.<sup>18-20</sup> Η κλινική δοκιμή TIMES 1 ήταν τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 24 εβδομάδων, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 213 Ιάπωνες (μέσης ηλικίας 62 ετών) με ΣΔ2. Συγκρίθηκε η ιμεγλιμίνη (1.000 mg δύο φορές την ημέρα) με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της ιμεγλιμίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά -0,87%. Αντίστοιχα, σημαντικότερη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας παρατηρήθηκε στην ομάδα της ιμεγλιμίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το 44,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιμεγλιμίνη και το 44,9% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ ποσοστό 2,8% και 5,6%, αντίστοιχα, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.<sup>18</sup>

Στη μελέτη TIMES 2, διάρκειας 52 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης, η ιμεγλιμίνη σε δόση 1.000 mg δύο φορές την ημέρα χορηγήθηκε σε 714 Ιάπωνες με ΣΔ2 ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη αγωγή σε από του στόματος ή ενέσιμες υπογλυκαιμικές θεραπείες. Η παρατηρούμενη μείωση της HbA<sub>1c</sub> την 52η εβδομάδα της μελέτης ήταν (σε συγχορήγηση με την ιμεγλιμίνη): αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (-0,92%), θειαζολιδινοδιόνες (-0,88%), αναστολείς α-γλυκοσιδάσης (-0,85%), γλινίδες (-0,70%), μετφορμίνη (-0,67%), αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (-0,57%), σουλφονουλορίες (-0,56%), αγωνιστές του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (-0,12%), ενώ σε μονοθεραπεία με ιμεγλιμίνη ήταν -0,46%.<sup>19</sup>

Στη μελέτη TIMES 3 διερευνήθηκε ο συνδυασμός της ιμεγλιμίνης με την ινσουλίνη σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαίοποιημένη δοκιμή 16 εβδομάδων σε 215 Ιάπωνες με ΣΔ2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Στις 16 εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά -0,60% (p<0,0001). Στη συνέχεια, οι 208 συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τις πρώτες 16 εβδομάδες της μελέτης εντάχθηκαν σε μια ανοικτή περίοδο παράτασης 36 εβδομάδων που δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα που έλαβε ιμεγλιμίνη και ινσουλίνη για 16 εβδομάδες και συνέχισε με ιμεγλιμίνη και ινσουλίνη για τις επόμενες 36 εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση της HbA<sub>1c</sub> κατά -0,64%. Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη για τις πρώτες 16 εβδομάδες και στη συνέχεια συγχορήγηση ιμεγλιμίνης και ινσουλίνης η μείωση αυτή ήταν -0,54%.<sup>20</sup>

Στις εν λόγω μελέτες, το προφίλ ασφάλειας της ιμεγλιμίνης ήταν ευνοϊκό και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Τα υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν ήπια και ο αριθμός ασθενών που έλαβαν ιμεγλιμίνη και εμφάνισαν υπογλυκαιμία ήταν παρόμοια με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>19,20</sup>

Σε μετα-ανάλυση κλινικών μελετών με συνολικά 1.555 ασθενείς, η επίδραση της ιμεγλιμίνης ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (p<0,00001), αλλά δεν διαπιστώθηκε βελτίωση σε παραμέτρους αντίστασης στην ινσουλίνη ή στα λιπίδια του ορού. Συνολικά, το φάρμακο ήταν ασφαλές και ανεκτό χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>21</sup>

#### 4. ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Προκλινικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν ότι η θεραπεία με ιμεγλιμίνη βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία.<sup>19,20</sup>

Τα δεδομένα αυτά είναι ενθαρρυντικά, αλλά μένει να επιβεβαιωθούν σε ανθρώπους.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η από του στόματος ιμεγλιμίνη είναι ο πρώτος εκπρόσωπος μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων. Σχηματικά, ενισχύει την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης, ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης και διατηρεί τη μάζα των β-κυττάρων. Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Στις έως τώρα κλινικές δοκιμές φάσης III η ιμεγλιμίνη παρουσιάζει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, με χαμηλότερη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε

σύγκριση με τη μετφορμίνη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ιμεγλιμίνης σε μείζονα καταληκτικά συμβάντα, όπως είναι η καρδιαγγειακή και η νεφρική νοσηρότητα και θνησιμότητα στα άτομα με ΣΔ2.

Συνοψίζοντας, η θέση που ενδέχεται να έχει η ιμεγλιμίνη στον αλγόριθμο της θεραπείας του ΣΔ2 παραμένει άγνωστη. Περισσότερα δεδομένα που να ενισχύουν τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια, κυρίως όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, της ιμεγλιμίνης είναι απαραίτητα. Ωστόσο, η ιμεγλιμίνη φαίνεται να είναι ένας πολλά υποσχόμενος αντιδιαβητικός παράγοντας, τόσο ως συμπληρωματική θεραπεία όσο και ως μονοθεραπεία στον ΣΔ2.

## ABSTRACT

### Imeglimin: The first of a new class of oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus

A.K. PAPAZAFIROPOULOU,<sup>1</sup> K. ALOUMANIS,<sup>2</sup> N. PAPANAS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus,

<sup>2</sup>Endocrinologist, Heraklion, Attica, <sup>3</sup>Diabetes Centre-Diabetic Foot Clinic, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(4):467–471

Imeglimin is the first of "glimins": A new class of oral agents developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its mechanism of action involves: (a) amplification of glucose-stimulated insulin secretion and preservation of β-cell mass; (b) enhanced insulin action, including inhibition of hepatic glucose output and improved insulin signaling in both liver and skeletal muscle. Clinical studies of imeglimin in humans have shown decreased fasting plasma glucose and hemoglobin A<sub>1c</sub>. The efficacy of imeglimin was comparable with that of metformin and sitagliptin and was further increased when used in combination with either agent. Imeglimin appears to be a promising anti-diabetic agent both as an adjunctive therapy and as monotherapy for T2DM.

**Key words:** Efficacy, Glimins, Imeglimin, Safety, Type 2 diabetes

## Βιβλιογραφία

1. SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, MALANDA B, KARURANGA S, UNWIN N ET AL. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract* 2019, 157:107843
2. DeFRONZO RA, BONADONNA RC, FERRANNINI E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992, 15:318–368
3. DeFRONZO RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009, 58:773–795
4. VUYLSTEKE V, CHASTAIN LM, MAGGU GA, BROWN C. Imeglimin: A potential new multi-target drug for type 2 diabetes. *Drug RD* 2015, 15:227–232
5. YENDAPALLYR, SIKAZWE D, KIM SS, RAMSINGHANI S, FRASER-SPEARS R, WITTE AP ET AL. A review of phenformin, metformin, and imeglimin. *Drug Dev Res* 2020, 81:390–401
6. VIAL G, LAMARCHE F, COTTET-ROUSSELLE C, HALLAKOU-BOZEC S, BOREL AL, FONTAINE E. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021, 4:e00211
7. PIRAGS V, LEBOVITZ H, FOUQUERAY P. Imeglimin, a novel glimins oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:852–858
8. HALLAKOU-BOZEC S, KERGOAT M, FOUQUERAY P, BOLZE S, MOLLER DE. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One* 2021, 16:e0241651
9. LAMB YN. Imeglimin hydrochloride: First approval. *Drugs* 2021,

- 81:1683–1690
10. DOUPIS J, BARIS N, AVRAMIDIS K. Imeglimin: A new promising and effective weapon in the treatment of type 2 diabetes. *TouchREV Endocrinol* 2021, 17:88–91
  11. STRELITZ J, LAWLOR ER, WU Y, ESTLIN A, NANDAKUMAR G, AHERN AL ET AL. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: A systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia* 2022, 65:424–439
  12. BEDARD K, KRAUSE KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2007, 87:245–313
  13. VIAL G, CHAUVIN MA, BENDRID N, DURAND A, MEUGNIER E, MADEC AM ET AL. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* 2015, 64:2254–2264
  14. HALLAKOU-BOZEC S, KERGOAT M, MOLLER DE, BOLZE S. Imeglimin preserves islet  $\beta$ -cell mass in type 2 diabetic ZDF rats. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020, 4:e00193
  15. FOUQUERAY P, PIRAGS V, INZUCCHI SE, BAILEY CJ, SCHERNTHANER G, DIAMANT M ET AL. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2013, 36:565–568
  16. FOUQUERAY P, PIRAGS V, DIAMANT M, SCHERNTHANER G, LEBOVITZ HE, INZUCCHI SE ET AL. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2014, 37:1924–1930
  17. DUBOURG J, UEKI K, GROUIN JM, FOUQUERAY P. Efficacy and safety of imeglimin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Diabetes Obes Metab* 2021, 23:800–810
  18. DUBOURG J, FOUQUERAY P, THANG C, GROUIN JM, UEKI K. Efficacy and safety of imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 1): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care* 2021, 44:952–959
  19. DUBOURG J, FOUQUERAY P, QUINSLOT D, GROUIN JM, KAKU K. 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. *Diabetes Obes Metab* 2022, 24:609–619
  20. REILHAC C, DUBOURG J, THANG C, GROUIN JM, FOUQUERAY P, WATADA H. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab* 2022, 24:838–848
  21. ABDELHALEEM IA, SALAMAH HM, ALSABBAGH FA, EID AM, HUSSIEN HM, MOHAMED NI ET AL. Efficacy and safety of imeglimin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab Syndr* 2021, 15:102323

Corresponding author:

K. Aloumanis, 2 Filyron street, 141 22 Heraklion, Attica, Greece  
e-mail: aloumanisk@hotmail.com

.....