

· 综述 ·

Imeglimin 治疗 2 型糖尿病的研究进展

王艳立 李健

自贡市第一人民医院内分泌科 643000

通信作者:李健, Email: wylisc@yeah.net

【摘要】 Imeglimin 是一种正在研究的新型口服降糖药物,靶向作用于细胞线粒体,通过改善胰岛素抵抗、抑制糖异生及保护 β 细胞功能等作用而发挥独特的降糖机制。目前在日本进行的临床试验表明,无论是作为单药或是与其他降糖药物联用,imeglimin 对 2 型糖尿病均显示出较好的降糖作用且耐受性良好。Imeglimin 作为具有特殊机制的降糖药物,有望成为 2 型糖尿病新的治疗选择。

【关键词】 Imeglimin; 2 型糖尿病; 线粒体

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07018

Imeglimin in the treatment of type 2 diabetes mellitus Wang Yanli, Li Jian. Department of Endocrinology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China

Corresponding author: Li Jian, Email: wylisc@yeah.net

【Abstract】 Imeglimin is an investigational first-in-class novel anti-diabetic agent, which targets on the mitochondria of cells and plays a unique hypoglycemic mechanism by improving insulin resistance, inhibiting gluconeogenesis and protecting beta-cell function to reduce blood glucose. The current clinical trials conducted in Japan show that imeglimin is effective and well tolerated in type 2 diabetic patients either as a single drug or in combination with other anti-diabetic compounds. As a distinct anti-diabetic agent, imeglimin is expected to be a new therapeutic option for type 2 diabetes.

【Keywords】 Imeglimin; Type 2 diabetes mellitus; Mitochondria

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200706-07018

2 型糖尿病 (T2DM) 患病率持续上升,它是一种进展性疾病,血糖的恶化部分是由于 β 细胞功能和数量的逐渐丧失所致^[1]。现有的降糖药物往往不能充分控制血糖,只有 60% 以下的 T2DM 患者达到糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) $\leq 7.0\%$ 的目标值^[2]。Imeglimin 是第一种含四氢三嗪类化合物的新型口服降糖药,临床研究用于治疗 T2DM,目前正处于 3 期临床试验阶段,预计 2021 年会在日本申请上市。线粒体功能障碍可导致 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗,是 T2DM 病理学的一个显著特征^[3],由线粒体 DNA 突变导致线粒体基因突变的糖尿病,强调了线粒体功能的重要性。Imeglimin 在多种细胞中显示出对线粒体功能的改善,它可直接作用于胰岛素抵抗器官,减少肝脏糖异生和增加肌肉摄取葡萄糖,同时还作用于胰腺,在葡萄糖刺激下促进胰岛素分泌和保护 β 细胞免受凋亡^[4],从而全面改善血糖。临床试验显示,imeglimin 作为单一或联合药物可有效降

低 T2DM 患者血糖,安全性与安慰剂相当。本文对 imeglimin 治疗 T2DM 的研究进展进行综述。

1 Imeglimin 的概述

Imeglimin 是 glimin 类降糖新药的代表,以二甲双胍为前体进一步化学反应合成,化学名称为 (6R)-(+)4-二甲氨基-2-亚氨基-6-甲基-1,2,5,6-四氢-1,3,5-三嗪盐酸盐^[5]。与二甲双胍相比,imeglimin 的亲和力更强,联合使用二甲双胍或西格列汀不会影响它在健康白种人体内的药代动力学^[6]。它是一种中等肠道通透性的小阳离子化合物,通过被动和主动机制被吸收,在成人体的半衰期为 12 ~ 20 h,在中度肝功能损害人群中的最高血药浓度仅较健康人群高 1.3 倍,这可能归因于 imeglimin 较低的肝摄取及通过肾脏排泄所致^[7-8]。Imeglimin 是有氧细胞线粒体发生氧化磷酸化过程中的抑制剂,可改善高脂高糖饮食 (HFHSD) 小鼠的线粒体功能^[9],在促进胰岛素分泌,改善胰岛素敏感

性的同时,还可抑制糖异生。现有的降糖药物各自针对 T2DM 相关的代谢缺陷,尚不能同时满足在胰岛素抵抗或胰岛素分泌及 β 细胞保护方面的相互作用^[10]。Meglimin 能同时作用于肝脏、肌肉和胰腺 3 种关键器官而降低血糖,可作为其他降糖药物的替代和补充。

2 Meglimin 的作用及其机制

2.1 Meglimin 与胰岛素敏感性 注射 imeglimin 的 HFHSD 小鼠肝脏和骨骼肌胰岛素刺激的蛋白激酶 B 磷酸化增加,小鼠糖耐量改善和胰岛素敏感性增加^[9]。Meglimin 呈剂量依赖性增加体外 H-2Kb 肌细胞及链脉佐菌素 (STZ) 大鼠比目鱼肌和腓肠肌摄取葡萄糖,高剂量的 imeglimin 使前者葡萄糖摄取增加 3.3 倍,使后者葡萄糖摄取恢复到正常小鼠水平^[11]。在肝活检中,imeglimin 降低了肝脂肪变性和脂质含量,肝线粒体脂质氧化增加以降低活性氧簇的产生^[9],提示 imeglimin 对胰岛素抵抗的有益作用可能是通过改善肝细胞线粒体功能障碍来介导的。然而,另有研究显示,imeglimin 直接激活啮齿类动物 β 细胞分泌胰岛素,而不会影响肝脏或外周组织对胰岛素的敏感性^[12]。这可能归因于实验设计不同,期待更多的研究去证实这一作用及其分子机制。

2.2 Meglimin 与糖异生 研究显示,imeglimin 呈剂量依赖性地下调大鼠离体肝细胞磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性而抑制糖异生^[11],imeglimin 0.25、0.5 和 1 mmol/L 分别能抑制 9%、34% 和 68% 的糖异生,高剂量 imeglimin 的这种作用与二甲双胍相当^[11]。Meglimin 可改善感染性休克高血糖小鼠全身葡萄糖利用和糖异生,并减轻器官损伤^[13];其部分原因是 imeglimin 抑制了线粒体凋亡途径,增加肝脏血红素氧合酶的表达及降低肝脏 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白的表达,以减轻核因子 κ B 活化^[13]。另有研究证明,imeglimin 通过线粒体依赖途径抑制乳酸中毒,从而减轻肝脏糖异生^[14]。以上研究提示 imeglimin 抑制糖异生与线粒体活性有关,证实 imeglimin 的独特降糖机制。

2.3 Meglimin 与胰岛功能 Meglimin 具有促进胰岛素分泌和保护 β 细胞功能的作用。暴露于 imeglimin 的离体灌注 STZ 大鼠胰腺在葡萄糖缺乏时对胰岛素的分泌没有影响,但在葡萄糖存在时强烈诱导第一时相的胰岛素分泌^[11],提示 imeglimin 呈葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌,低血糖风险较低。使

用高血糖钳夹技术在血糖 11、20 和 25 mmol/L 下测定 STZ 大鼠胰岛素水平,imeglimin 分别增加 48%、62% 和 68% 的胰岛素水平,较西格列汀和瑞格列奈增加更为显著^[11]。Meglimin 使 β 细胞对葡萄糖的敏感性增加 36%,并倾向于降低肝胰岛素摄取,而不影响胰高血糖素分泌^[15],提示 imeglimin 显著提升胰岛素对高血糖的持续反应。Meglimin 促进胰岛素分泌的潜在机制包括其增加了烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的活性,可能是通过诱导烟酰胺磷酸核基转移酶活化以提高葡萄糖诱导的 ATP 水平^[16]。Meglimin 可减轻细胞因子诱导下炎症应激对大鼠 β 细胞的促凋亡作用,同时保护受葡萄糖毒性的胰岛素瘤细胞 (INS-1) 免受死亡^[11]。通透性转变孔 (PTP) 是参与细胞死亡的线粒体通道,在高血糖状态下 INS-1 细胞和人胰岛细胞 PTP 开放,活力显著降低,imeglimin 可阻止这一现象的发生^[17]。Meglimin 还可使胰岛功能衰竭的 Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠 β 细胞形态恢复正常,数量显著增加^[18]。以上研究表明,imeglimin 可通过改善 β 细胞功能来延缓 T2DM 患者葡萄糖刺激的胰岛素分泌缺陷,支持 imeglimin 对血糖控制的持续作用。

2.4 Meglimin 的其他作用 Meglimin 可抑制线粒体自由基产生,延缓线粒体 PTP 开放和细胞色素 C 释放,防止高血糖诱导的人微血管内皮细胞 1 死亡^[19];其机制可能通过减少线粒体复合物 I 的反向电子传递以降低活性氧簇的产生,而不影响线粒体呼吸^[19]。提示 imeglimin 可改善血管内皮功能障碍,对糖尿病引起的血管病变有潜在的益处。Meglimin 可降低 HFHSD 小鼠肝脏的脂质参数,使肝脏脂肪变性降低,提示 imeglimin 可动员肝脏中的脂肪,有治疗非酒精性脂肪性肝炎的潜力^[9]。Meglimin 通过上调 CCAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP) 同源蛋白的表达,并降低真核翻译起始因子 2 α 磷酸化的趋势,改变了一些内质网应激相关基因的表达,显著降低葡萄糖诱导的 β 细胞凋亡^[20]。经 imeglimin 治疗的 Zucker fa/fa 大鼠,左心室组织灌注增加,左心室活性氧簇产生降低,左心室功能改善,同时还可减轻肾纤维化以改善肾功能^[21]。因此,imeglimin 可能具有改善糖尿病重要并发症的额外潜力,包括心脏功能障碍和肾病,但未来仍需更多的临床研究来加以证实。

3 Meglimin 的降糖疗效及安全性

Meglimin 在各阶段临床试验中均显示出良好

的有效性和安全性。目前完成的 10 项 I 期临床试验显示,imeglimin在白种人和日本人以及肾损害患者中具有良好的安全性和耐受性^[22],具体数据尚未公布。目前已发表 6 项 II 期临床试验,日本正在进行一个名为 TIMES 的 III 期临床试验。

3.1 Imeglimin 作为单药治疗 T2DM 为期 4 周的研究显示,imeglimin 1 000 mg 每日 2 次组与二甲双胍 850 mg 每日 2 次组降低曲线下面积效果相当,imeglimin 2 000 mg 每日 1 次组疗效较低^[23]。为期 8 周的研究显示,imeglimin 1 500 mg 每日 2 次组降低血糖曲线下面积 0~6 h 和空腹血糖(FPG)明显优于 imeglimin 500 mg 每日 2 次组,与二甲双胍组无显著差异^[23]。Imeglimin 在两项研究中均耐受性良好,胃肠道不良反应均低于二甲双胍。为期 24 周的研究显示,imeglimin 1 500 mg 和 2 000 mg 每日 2 次组降低 HbA1c 和 FPG 较安慰剂组相比差异具有统计学意义,imeglimin 1 500 mg 每日 2 次组更多患者达到 HbA1c \leq 7%。Imeglimin 对空腹胰岛素水平、C 肽水平、体重和血脂无影响^[24]。Imeglimin 2 000 mg 每日 2 次组不良事件发生率较高,主要是胃肠道不良反应或高血糖,无低血糖病例报告,其他值得注意的不良事件是头痛和乳酸增加的不确定性关系^[24]。基于上述研究,日本受试者 imeglimin 的最佳给药剂量为 1 000~1 500 mg 每日 2 次,不良事件发生率呈剂量依赖性。

3.2 Imeglimin 联合其他降糖药治疗 T2DM 经 12 周与二甲双胍或西格列汀的联合治疗,imeglimin 组 HbA1c 和 FPG 下降水平均显著高于安慰剂组,达到 HbA1c \leq 7% 及 HbA1c 下降超过 0.5% 的比例更高。当受试者按基线体重指数(BMI) \leq 30 kg/m² 和 >30 kg/m² 进行分层时,imeglimin 组 HbA1c 水平降低相似^[25-26]。在与西格列汀联合治疗的研究中,对基线 HbA1c <8.0%、8.0%~9.0% 和 >9.0% 进行亚组分析显示,imeglimin 组 HbA1c 分别降低 0.78%、0.62% 和 0.95%,明显高于安慰剂组^[26]。Imeglimin 在两项研究中的耐受性良好,其安全性与安慰剂相当,没有严重不良事件或心血管事件报告。二甲双胍是降糖一线药物,降糖作用良好,单用不引起低血糖,但其胃肠道相关不良反应限制了其在许多患者中的应用。目前公布的研究表明,与 imeglimin 相关的胃肠道不良反应报告较少,因此,imeglimin 可作为二甲双胍胃肠道不良反应患者的另一种选择。

3.3 III 期临床试验 该项目包括 3 个独立的研究,共 1 100 例受试者接受了 imeglimin 1 000 mg 每日 2 次治疗。1 阶段:经 24 周治疗后,imeglimin 组较安慰剂组 HbA1c 下降 0.9%,FPG 下降 1 mmol/L,耐受性总体良好,与 II 期临床研究结果相符^[27]。由不良事件引起的停药发生率在 imeglimin 组为 3%,安慰剂组为 6%,无严重低血糖病例。2 阶段:为 imeglimin 作为单一或与其他降糖药物联合治疗 54 周的有效性及安全性评价,结果尚未公布。3 阶段:初步结果显示,imeglimin 1 000 mg 每日 2 次与胰岛素联合治疗 24 周后 HbA1c 较安慰剂组下降 0.6%,安全性与安慰剂相当。

综上所述,imeglimin 的精确作用机制尚未完全阐明,在基础研究中可通过 5 种分子途径改善葡萄糖稳态,包括改善胰岛素抵抗、抑制糖异生、保护 β 细胞功能、改善线粒体功能和减轻氧化应激。这种药理学潜能能否适用于临床目前尚不完全清楚,需要在未来的研究中进行证实。但 imeglimin 改善线粒体功能的独特降糖机制表明,它将是治疗 T2DM 及其并发症的潜在强有力药物,但仍需更多的临床数据来评价 imeglimin 的长期疗效和安全性,特别是心血管及肾脏安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (5): 963-970. DOI: 10.2337/dc17-1962.
- [2] Cefalu WT, Richards RJ, Melendez-Ramirez LY. Redefining treatment success in type 2 diabetes mellitus: comprehensive targeting of core defects [J]. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76 Suppl 5: S39-S47. DOI: 10.3949/ccjm.76.s5.06.
- [3] Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316 (2): E268-E285. DOI: 10.1152/ajpendo.00314.2018.
- [4] Yendapally R, Sikazwe D, Kim SS, et al. A review of phenformin, metformin, and imeglimin [J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81 (4): 390-401. DOI: 10.1002/ddr.21636.
- [5] Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (9): 852-858. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01611.x.

- [6] Fouqueray P, Perrimond-Dauchy S, Bolze S. Imeglimin does not induce clinically relevant pharmacokinetic interactions when combined with either metformin or sitagliptin in healthy subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59 (10) : 1261-1271. DIO: 10. 1007/s40262-020-00886-y.
- [7] Clémence C, Fouqueray P, Sébastien B. *In vitro* investigation, pharmacokinetics, and disposition of imeglimin, a novel oral antidiabetic drug, in preclinical species and humans [J]. Drug Metab Dispos, 2020, 48 (12) : 1330-1346. DOI: 10. 1124/dmd. 120. 000154.
- [8] Chevalier C, Dubourg J, Bolze S, et al. Pharmacokinetics of imeglimin in subjects with moderate hepatic impairment [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60 (4) : 485-490. DOI: 10. 1007/s40262-020-00948-1.
- [9] Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model [J]. Diabetes, 2015, 64 (6) : 2254-2264. DOI: 10. 2337/db14-1220.
- [10] Prasad RB, Groop L. Precision medicine in type 2 diabetes [J]. J Intern Med, 2019, 285 (1) : 40-48. DOI: 10. 1111/joim. 12859.
- [11] Fouqueray P, Lerverve X, Fontaine E, et al. Imeglimin-a new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes [J]. J Diabetes Metab, 2011, 2 (4) : 4-12. DOI: 10. 4172/2155-6156. 1000126.
- [12] Perry RJ, Cardone RL, Petersen MC, et al. Imeglimin lowers glucose primarily by amplifying glucose-stimulated insulin secretion in high-fat-fed rodents [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311 (2) : E461-E470. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00009. 2016.
- [13] Wagner F, Vogt J, Wachter U, et al. Effects of the antidiabetic imeglimin in hyperglycemic mice with septic shock [J]. Critical Care, 2012, 16 (1 Suppl 1). DOI: 10. 1186/cc10628.
- [14] Yarbeygi H, Maleki A, Sathyapalan T, et al. Molecular mechanisms by which imeglimin improves glucose homeostasis [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020 : 8768954. DOI: 10. 1155/2020/8768954.
- [15] Pacini G, Mari A, Fouqueray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (6) : 541-545. DOI: 10. 1111/dom. 12452.
- [16] Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouqueray P, et al. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action [J]. PLoS one, 2021, 16 (2) : e0241651. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0241651.
- [17] Lablanche S, Tubbs E, Cottet-Rousselle C, et al. Imeglimin protects INS-1 cells and human islets against high glucose-and high fructose-induced cell death by inhibiting the mitochondrial PTP opening [J]. Diabetes, 2018, 67 (Suppl 1) : 81-OR. DOI: 10. 2337/db18-81-OR.
- [18] Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Moller DE, et al. Imeglimin preserves islet β -cell mass in type 2 diabetic ZDF rats [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4 (2) : e00193. DOI: 10. 1002/edm2. 193.
- [19] Dettaille D, Via G, Borel AL, et al. Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration [J]. Cell Death Discov, 2016, 2 (1) : 15072. DOI: 10. 1038/cddiscovery. 2015. 72.
- [20] Li J, Shirakawa J, Togashi Y, et al. Imeglimin modulated ER stress to prevent β -cell apoptosis induced by high glucose or thapsigargin [J]. Diabetes, 2019, 68 (P2013). DOI: 10. 2337/db19-2130-p.
- [21] Lachaux M, Soulié M, Hamzaoui M, et al. Short-and long-term administration of imeglimin counters cardiorenal dysfunction in a rat model of metabolic syndrome [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 3 (3) : e00128. DOI: 10. 1002/edm2. 128.
- [22] Johansson KS, Brønden A, Knop FK, et al. Clinical pharmacology of imeglimin for the treatment of type 2 diabetes [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (8) : 871-882. DIO: 10. 1080/14656566. 2020. 1729123.
- [23] Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14 (9) : 852-858. DIO: 10. 1111/j. 1463-1326.
- [24] Dubourg J, Ueki K, Grouin JM, et al. 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 [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23 (3) : 800-810. DIO: 10. 1111/dom. 14285.
- [25] Fouqueray P, Pirags V, Inzucchi SE, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy [J]. Diabetes Care, 2013, 36 : 565-568. DIO: 10. 2337/dc12-0453.
- [26] Fouqueray P, Pirags V, Diamant M, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (7) : 1924-1930. DIO: 10. 2337/dc13-2349.
- [27] Dubourg J, Fouqueray P, Thang C. 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 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 (4) : 952-959. DIO: 10. 2337/dc20-0763.

(收稿日期: 2020-07-18)

(本文编辑: 刘欣)