

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Gliminler

The Glimins in the Treatment of Type 2 Diabetes

¹Murat Baş, ²Cevdet Duran

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Meram, Konya

²Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Uşak

Özet

Dünya üzerinde tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde 382 milyon diyabetli varken, 2035 yılında bu rakamın 582 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Diyabet tedavisinde birçok alternatif olsa da optimal glisemik kontrol sağlanan hasta oranı düşüktür. İmeğlimin, -tetrahydrotriazine-içeren yeni bir sınıf ilacın ilk üyesi olup, karaciğerden aşırı glukoz çıkışını baskıladığı, kas dokusunda glukoz alımını arttırdığı ve glukozu yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu derlemede, Tip 2 diyabet tedavisinde imeğliminin etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, imeğlimin, antidiyabetik ilaçlar

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes is increasing world wide and it is estimated to rise from 382 million today to 582 million by 2035. Although there are a number of therapies currently available to treat diabetes mellitus, glycemic control rates remain poor. Imeglimin, the first in a new-tetrahydrotriazine-containing class of oral antidiabetic agents and it has been shown to decrease hepatic glucose production, increase glucose uptake in skeletal tissue and improve insulin secretion in response to glucose. In this text, the efficacy and safety of imeglimin in the treatment of type 2 diabetes are reviewed.

Key words: Type 2 diabetes, imeglimin, antidiabetic drugs

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (DM), 21. yy'da insan hayatını tehdit eden önemli hastalıklardan olup, Birleşmiş Milletler'in küresel mücadele çağrısı yaptığı enfeksiyöz olmayan tek hastalıktır. Günümüzde dünya üzerinde 382 milyon diyabet hastası varken geleceğe yönelik yapılan öngörülerde bu sayının 582 milyon olacağı ve çocukları da içeren daha genç yaşta bireyleri tehdit edeceği tahmin edilmektedir (1,2). Tip 2 DM gelişiminde obezite ve sedanter yaşam önemli risk faktörü olarak görünmekte olup, 2030 yılında diyabete bağlı ölümlerin 2005 yılına göre 2 kat artacağı tahmin edilmektedir (3). Günümüzde diyabet tedavisinde farklı oral veya parenteral uygulanan ilaçlar olmasına rağmen glisemik kontroldeki başarı oranları yaklaşık %40-60 civarındadır (4). Diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü kadar önemli olan kan basıncı kontrolü ve antihiperlipidemik tedavideki başarı da göz önüne alındığında, bu üçünün kontrol altına alındığı hasta oranı %5-10'larda kalmaktadır.

Tip 2 DM kompleks bir hastalık olup, patogeneğinde, karaciğerden artmış glukoz çıkışı, bozulmuş/azalmış insülin sekresyonu ve/veya insülin direncine bağlı periferde glukoz kullanımının azalması önemli rol oynamaktadır (5). Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen zamanla β -hücre fonksiyonları daha azalmakta, hastalık süresi uzadıkça glisemik kontrol daha da bozulmakta ve hedef glisemik değere ulaşmak için kombinasyon tedavileri veya insülin tedavisine geçilmesi gerekmektedir (6-10). Bununla birlikte, kullanılan birçok ilacın hipoglisemi ve kilo artışına sebep olması hem mortaliteyi arttırmakta hem de tedaviyi olumsuz etkilemektedir (11,12). Yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber metformin tedavisi Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından önerilen ilk basamak tedavi seçeneğidir (13). Bununla beraber metforminin ilk basamak tedavisi olarak başlandığı 3388 hastayı içeren bir çalışmada olguların %23'ünde 6 ay içinde metformine primer yanıtızlık geliştiği, 1. yıl sonunda olguların %53.1'inin hedef A1c düzeylerinin %7'nin altında kaldığı ve

yıllık olarak metformine yanıtızlık oranının %17 olduğu bildirilmiştir (14). Günümüzde metformine ilave olarak, sülfonilüre, peroksizom proliferatör aktivasyonlu reseptör gamma (PPAR-gamma) agonistleri, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri, dipeptidilpeptidaz IV inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri, sodyum glukoz kotransporter inhibitörleri ve insülin diyabet tedavi seçenekleri arasındadır (14).

Glukokinaz aktivatörleri, 11- β hidroksi steroid dehidrojenaz inhibitörleri, bromokriptin, safra asidi bağlayıcılar gibi birçok yeni tedavi seçenekleri araştırma safhasındadır (15). Günümüzde tip 2 diyabet patofizyolojisindeki bozukluklara uygun olarak farklı ilaçlar tedavi seçeneği olarak bulunsa da, mevcut ilaçlara zamanla yanıtızlık gelişmekte ve kombinasyon tedaviler gerekmekte, hastalığın progresif natüründen dolayı da kombinasyon tedavileri zamanla yetersiz kalmakta ve nihai olarak insülin tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle güvenli ve uzun süre etkinliğini koruyan yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmeğlimin

İmeğlimin, -((6R)-(+)-4-dimethylamino-2-imino-6-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazinehydrochloride)- olup, -tetrahydrotriazine-içeren, gliminler isimli yeni bir grup oral antidiyabetik ilacın ilk üyesidir (16). Mitokondriyal biyoenerji regülasyonunu da içeren, benzersiz farklı bir etki mekanizması vardır (17). Preklinik olarak imeğliminin aşırı hepatik glukoz üretimini azalttığı, iskelet kasında glukoz alımını arttırdığı ve glukozu yanıt olarak insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (17,18). İmeğlimin, hedef olarak mitokondri üzerinden etki göstererek, insülin salgılatan, insülin direncini azaltan veya β -hücre koruyucu ilaçlarla beraber kullanılabilir (18).

Etki mekanizması

İmeğliminin tip 2 diyabet patofizyolojisi üzerindeki etkisi artmış karaciğer glukoz çıkışı, periferik glukoz kullanımının azalması ve artmış β -hücre apoptozu yolları üzerine olumlu etkiler yoluyla

gerçekleşmektedir. Vial ve ark., karaciğerde mitokondriyal fonksiyonları değiştirerek insülin sinyal yollarını bozan ve bu şekilde insülin direncine neden olan yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyet (HFHSD) kullanılarak diyabet geliştirilmiş farelere 6 hafta süreyle imeglimin tedavisi uyguladıklarında, imeglimin olumlu etkilerinin kısmen mitokondri üzerinden gerçekleştiğini göstermişlerdir (17). Çalışmaya göre imeglimin, kas ve karaciğer dokusundaki insülin sinyal mekanizmalarında artış sağlamakta, bu şekilde bu dokularda insülin direnci üzerine olumlu etkiye neden olmaktadır (17). Mitokondriyal lipid/fosfolipid içeriğini düzenleyen imeglimin, süksinat üzerinden enerji kaybını arttırmakta, mitokondriyal solunumu arttırmakta, reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimini azaltmakta, Kompleks III (CIII) aktivitesini yeniden düzenlemekte, Kompleks I (CI) aktivitesini azaltmakta ve yağ asidi oksidasyonunda artış sağlamaktadır (17). Böylece insülin sinyal yollarında iyileşme, karaciğer yağlanmasında, insülin direncinde ve glukoz intoleransında azalma sağlamaktadır (17).

Imeglimin karaciğerdeki etki mekanizması, artan mitokondriyal yoğunluk ve fonksiyon nedeniyle azalan lipid birikimiyle bağlantılıdır. Mitokondriyal yoğunluktaki artış, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamma koaktivatör1a (PGC1a) proteininden bağımsızdır ve muhtemelen mitokondriyal dinamikler ve mitofajinin düzenlenmesi üzerinden gerçekleşmektedir. Imeglimin, mitokondriyal solunumun stage-2 ve stage-4 basamaklarında, glutamat/malat ile olmayan, sadece süksinat ile görülen bir artışa neden olmaktadır.

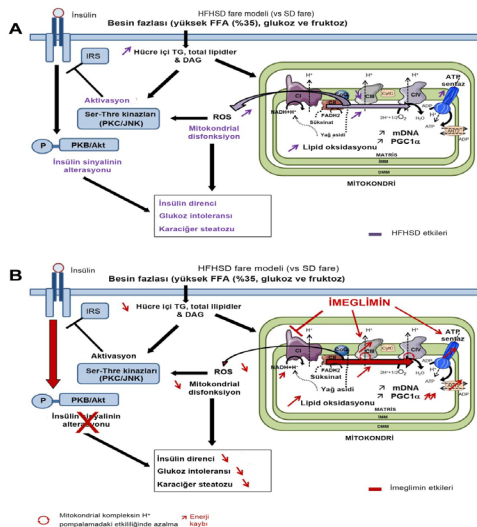
Imegliminle hepatik insülin duyarlılığındaki artışa neden olabilecek diğer etkenler karaciğerde trigliserit ve diaçilgliserol (DAG) seviyelerindeki

ve oksidatif streste azalmadır. Protein kinaz C'nin DAG aracılığıyla, Jun NH₂ terminal kinaz (JNK)'nında ROS aracılığıyla uyarılmasının hepatik insülin direnci üzerine etkileri yanında (19-24), imeglimin oksidatif stresin diğer zararlı etkilerini önlemesinde de rolü bilinmektedir (25,26). Mitokondriyal zarlarda kardiyolipin artışı aşırı beslenme sırasında ortaya çıkan mitokondriyal solunum hızındaki artışa katkıda bulunabilir (27,28). Ayrıca imeglimin CIII kompleksinin aktivitesi için temel öneme sahip olan kardiyolipin, ATP sentezi ve ANT mitokondriyal içeriğinde artış sağlayarak mitokondriyal solunumu arttırmakta, solunum zincirinin CIII proteinini içerik aktivitesini düzenlemekte, bu sayede HFHSD'nin neden olduğu adaptasyonları pekiştirmektedir (29). Dolayısıyla fosfolipid içeriğini düzenlemek için kardiyolipin düzeylerinin artırılması mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşmeye katkıda bulunmaktadır (30-32). Bu mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

Klinik ve laboratuvar çalışmaları

Imeglimin monoterapi olarak metforminle karşılaştırıldığı bir faz IIa çalışmada, A1c, glukoz toleransı ve açlık kan şekeri üzerine benzer etkinlik gösterdiği ve ciddi yan etkiye neden olmadan iyi tolere edildiği gösterilmiştir (18). Bu çalışmada fare hepatositlerinin imegliminle muamelesi sonrası hepatositlerin glukoneojenez aktivitesinde doza bağımlı olarak anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (18). Aynı çalışmada periferik dokuların glukoz kullanımı değerlendirildiğinde, imeglimin tedavisi ile doza bağımlı olarak periferik dokuların glukoz kullanımının arttığı gösterilmiştir (18). Imeglimin β-hücre apoptozu üzerine etkisi ekstenatid ile karşılaştırıldığında, her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da apoptozda sırasıyla %37 ve %29 oranında azalma olduğu ve apoptoz üzerine ekstenatid ile benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (18). Yine benzer şekilde farelerde 6 haftalık imeglimin tedavisinin normal glukoz toleransını sağlayarak kan şekerini düşürdüğü, kas ve karaciğerde insülin direncini azalttığı ve karaciğer yağlanmasını azalttığı gösterilmiştir (17). Yine faz IIb çalışmalarda metformine (33) veya sitagliptine (34) eklediğinde glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir. Günlük 1500-2000 mg dozlarında kullanılan metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan 156 tip 2 DM'li hastaya günde 2 defa 1500 mg imeglimin veya plasebo verildiğinde A1c'de başlangıca göre %0.44 düşüş sağlamıştır. Yine bu çalışmaya göre açlık kan şekerinde ve proinsülin/insülin oranında plaseboya göre anlamlı düşüş görülmüştür (33). Yine aynı çalışmada, imeglimin alan hastaların %60'undan fazlasında ve plasebo alan grupta ise hastaların %36.4'ünde A1c'de %0.5'den fazla düşüş bildirilmiştir. Hedef A1c düzeyleri %7 kabul edildiğinde, imeglimin+metformin alan grupta hastaların %14'ü, sadece metformin alan grupta ise hastaların %3.8'i hedef glisemik değerlere ulaştığı saptanmıştır (33). Günde 100 mg sitagliptin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan 170 hastayı içeren diğer bir çalışmada, sitagliptin tedavisine günde 2 defa 1500 mg imeglimin eklendiğinde, imeglimin alan grupta A1c'de %0.6 düşüş saptanırken, plasebo alan grupta %0.12 artış bildirilmiştir. Açlık kan şekerinde ise 16.9 mg/dl düşüş saptanmış ve olguların %54.3'ünde A1c'de %0.5'den fazla düşüş bildirilmiştir (34). A1c'de en fazla düşüş başlangıç A1c'si %9'un üzerinde olan grupta görülmüş olup, %0.9 olarak bildirilmiştir.

Pacini ve ark., 2015 yılında yayınladıkları plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada 7 gün süreyle 1500 mg imeglimin uygulanan 33 tane tip 2 DM'li hastayı hiperinsülinemik klemp tekniğiyle değerlendirmiştir. Glukoza yanıt olarak insülin sekresyonunda %112, ilk faz insülin yanıtında %110, ikinci faz insülin yanıtında %29, β-hücre glukoz duyarlılığında %36 artış ve hepatik insülin ekstraksiyonunda %13 azalma saptandığı ve glukagon üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (35).



Şekil 1. (A) Yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyet (HFHSD) ile standart diyetin ve (B) Imeglimin'in insülin yollarına etkisi (17 no'lu referanstan alınmıştır). FFA: serbest yağ asidi, CIV: Kompleks IV, CoQ: Koenzim Q, CytC: sitokrom c, FDAH2: flavin adenin dinükleotid, IMM: iç mitokondriyal membran, IRS: insülin reseptör substratı, JNK: Jun NH₂-terminal kinaz, mtNDA: mitokondriyal DNA, OMM: dış mitokondriyal membran, PKC: Protein kinaz C, Ser-The: serin-treonin, TG: trigliserit.

Yan etkiler

Sınırlı sayıda çalışmada da olsa imegliminin oldukça iyi tolere edildiği gösterilmiştir ve ilaca bağlı bir yan etki geliştiği bildirilmemiştir (18,33,34). Imeglimin alanlarda kan basıncı, lipid profili ve hsCRP düzeylerine olumlu yada olumsuz bir etki saptanmamıştır (33,34). Ancak istatistiksel olarak anlamsız da olsa metforminle beraber imeglimin alanlarda metformin monoterapisi alanlara göre bel çevresi ve vücut ağırlığında daha fazla düşüş bildirilmiştir (33). Imeglimin güvenlik değerlendirmesi ile ilgili 2 çalışma daha var olup, bunlardan Latvia çalışması tamamlanmış, ancak sonuçları açıklanmamıştır (36). Japon çalışması ise devam aşamasındadır (37).

Imeglimin mitokondriyal fosfolipid bileşiminde artışa sebep olarak karaciğer mitokondriyal fonksiyonlarında iyileşmeye katkıda bulunan ilk antidiyabetik ilaçtır. Sınırlı sayıda çalışma olsa da imeglimin tedavisinin tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde monoterapi veya diğer ilaçlarla beraber kombine olarak etkili ve güvenli olduğu görülmekte ve yakın gelecekte yeni bir grup antidiyabetik ilaç olarak kullanılabilir gibi durmaktadır. Daha çok hastayı içeren yeni randomize kontrollü çalışmalar bu grup ilaçların etkinliğinin ve güvenilirliğinin gösterilmesi için gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. IDF Diabetes Atlas. 7th Edition. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Son ziyaret 27.06.2015.
2. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013;4(6):270-81.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Son ziyaret 27.06.2015.
4. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diab Care* 2008;31(1):81-6.
5. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998;19(4):477-90.
6. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs*. 2008;68(15):2131-62.
7. Campbell RK. Unraveling the mysteries of syndrome X. As the number of Americans with insulin resistance grows, pharmacists can help patients prevent the onset of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Am Pharm Assoc* 2003;43(5 Suppl 1):S32-3.
8. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, et al. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2008;34 Suppl 2:S43-8.
9. Standl E. The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Supplement* 2007;(153):10-9.
10. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New Eng J Med* 2009;361(18):1736-47.
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Eng J Med* 2008;358(24):2545-59.
12. Tahrani AA, Piya MK, Kennedy A, Barnett AH. Glycaemic control in type 2 diabetes: target and new therapies. *Pharmacol Ther* 2010;125(2):328-61.
13. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diab Care* 2015;38 Suppl:S41-8.
14. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diab Care* 2010;33(3):501-6.
15. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(2):153-75.
16. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24812808#section=Top>. Son ziyaret 27.06.2015.
17. 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. *Diabetes* 2015;64(6):2254-64.
18. Pirags V, Lebovitz H, Fouquieray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic

- patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):852-8.
19. Perry RJ, Kim T, Zhang XM, et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab* 2013;18(5):740-8.
20. Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nature Med* 2010;16(4):400-2.
21. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;510(7503):84-91.
22. Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(39):16381-5.
23. Magkos F, Su X, Bradley D, et al. Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. *Gastroenterology* 2012;142(7):1444-6 e2.
24. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006;119(5 Suppl 1):S10-6.
25. Imoto K, Kukidome D, Nishikawa T, et al. Impact of mitochondrial reactive oxygen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin signaling. *Diabetes* 2006;55(5):1197-204.
26. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-90.
27. Julienne CM, Tardieu M, Chevalier S, et al. Cardiolipin content is involved in liver mitochondrial energy wasting associated with cancer-induced cachexia without the involvement of adenine nucleotide translocase. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(5):726-33.
28. Bobyleva V, Bellei M, Paziienza TL, Muscatello U. Effect of cardiolipin on functional properties of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Biol Mol Int* 1997;41(3):469-80.
29. Lange C, Nett JH, Trumpower BL, Hunte C. Specific roles of protein-phospholipid interactions in the yeast cytochrome bc1 complex structure. *EMBO J* 2001;20(23):6591-600.
30. Bazan S, Mileykovskaya E, Mallampalli VK, et al. Cardiolipin-dependent reconstitution of respiratory supercomplexes from purified *Saccharomyces cerevisiae* complexes III and IV. *J Biol Chem* 2013;288(1):401-11.
31. Mileykovskaya E, Dowhan W. Cardiolipin-dependent formation of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Chem Phys Lipids* 2014;179:42-8.
32. Genova ML, Lenaz G. Functional role of mitochondrial respiratory supercomplexes. *Biochim Biophys Acta* 2014;1837(4):427-43.
33. Fouquieray 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. *Diab Care* 2013;36(3):565-8.
34. Fouquieray 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. *Diab Care*.2014;37(7):1924-30.
35. Pacini G, Mari A, Fouquieray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(6):541-5.
36. Pirags V. A study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes. Available from: www.clinicaltrials.gov. Son ziyaret 27.06.2015
37. Fouquieray P. Safety, Tolerability and PK of Imeglimin in Japanese Volunteers. Available from: www.clinicaltrials.gov. Son ziyaret 27.06.2015.