

Clohidrato de imeglimina, nuevo agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Agustina Noailles

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La imeglimina es un nuevo agente antidiabético que inhibe la gluconeogénesis actuando como un inhibidor competitivo de la cadena respiratoria mitocondrial, sin afectar al rango de consumo de oxígeno. Además, es capaz de revertir la disfunción de las células beta y estimular la producción de insulina. De momento se encuentra aprobado en Japón.

En junio del 2021 se aprobó en Japón la utilización del compuesto clorhidrato de imeglimina (TWYMEEG®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). Esta formulación desarrollada por las farmacéuticas Poxel y Sumitomo Dainippon Pharma presenta un mecanismo de acción diferente al de otros agentes antidiabéticos, mejorando la bioenergética mitocondrial y actuando sobre varios de los procesos afectados por la patología de la DM2 (inadecuada secreción de insulina, reducida absorción de glucosa por parte de los músculos, gluconeogénesis hepática excesiva, etc.) La aprobación está basada en varios estudios clínicos y preclínicos, entre los que se incluyen ensayos clínicos en fase III correspondientes al programa TIMES en Japón. El ensayo en fase III TIMES 1 fue aleatorizado, doble ciego y multicéntrico; incluyendo pacientes adultos japoneses mayores de 20 años con DM2 y tratados con una dieta específica, ejercicio y con/sin administración de imeglimina. Los pacientes recibieron una dosis oral diaria de imeglimina distribuida en dos tomas de 1000mg o placebo durante 24 semanas, con controles semanales de hemoglobina glicosilada utilizando el test HbA1c. Los beneficios del tratamiento fueron

significativos en relación con los pacientes que recibían placebo, con una reducción relativa de HbA1c del 57,5% al 11,3% al final del ensayo. En el ensayo TIMES 2 se evaluó la seguridad del compuesto y en el ensayo TIMES 3 su eficacia, combinándolo con la utilización de terapia con insulina. En todos ellos la administración de imeglimina era capaz de reducir la hemoglobina glicosilada (2).

A nivel molecular, la imeglimina actúa paliando la disfunción mitocondrial, elemento clave en la patogénesis de la DM2. El compuesto es capaz de inhibir la gluconeogénesis actuando como un inhibidor competitivo de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que no afecta al rango de consumo de oxígeno evitando así el riesgo de provocar acidosis láctica. Este fármaco es capaz de revertir la disfunción de las células beta y estimular la producción de insulina por parte de los islotes mediante el incremento de la reserva de NAD+. Estudios recientes señalan que la imeglimina también inhibe la apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial, reduciendo de esta manera la muerte de las células beta.

Actualmente, existen varios ensayos clínicos activos en fase II en Europa, Estados Unidos y Japón, cuyo objetivo es continuar profundizando en la eficacia y seguridad del uso de imeglimina para el tratamiento de la DM2, bien por sí sola o bien como complemento de una terapia antidiabética compuesta. Las características de los participantes son similares entre los diferentes ensayos: edades comprendidas entre los 55 y 61 años, caucásicos o asiáticos, padecer DM2 en los últimos 5 años, valor base de hemoglobina 1c (HbA1c) alrededor de 7% a 8,5% y niveles de glucosa en sangre en ayunas (FPG) entre 150 y 190 mg/dL.

Los datos arrojados por estos ensayos sugieren que los efectos de la imeglimina sobre la respuesta a la glucosa y el control glicémico dependen de la dosis y de la frecuencia de administración. La ingesta de imeglimina dos veces por día en dosis elevadas obtiene beneficios comparables a los tratamientos tradicionales (como la metformina). La combinación entre tratamientos prolongados y dos dosis diarias de 1500 mg de imeglimina son los que mejores resultados obtienen en cuanto al control glicémico y presentan escasos efectos secundarios en comparación con la administración de dosis más bajas. Además, estos ensayos ponen de manifiesto la mejor tolerancia y preferencia de los pacientes a la imeglimina en comparación con otros fármacos como la metformina (2). El hecho de que la imeglimina pueda combinarse con otros fármacos antidiabéticos, como sitagliptina o metformina, le proporciona un papel más atractivo en la terapia frente a la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamb YN. Imeglimin Hydrochloride: First Approval. *Drugs*. 2021 Sep;81(14):1683-1690. doi: 10.1007/s40265-021-01589-9. PMID: 34472031.
2. Huston J, Schaffner H, Langley L, Skrable B, Ashchi A, Berner J, Gore A, Sheikh-Ali M, Sutton D, Goldfaden R. Imeglimin in type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*. 2022 Sep;58(9):437-449. doi: 10.1358/dot.2022.58.9.3419555. PMID: 36102904.