

Diplomarbeit

Imeglimin – ein neues, vielversprechendes, orales Antidiabetikum

eingereicht von

Markus Lebenbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof Priv.-Doz. Dr. med. univ. Aitak FARZI, PhD

Graz, am 26.07.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.07.2024

Markus Lebenbauer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all jene aussprechen, die mich während meines Studiums unterstützt und begleitet haben.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Ass.-Prof Priv.-Doz. Dr. med. univ. Aitak Farzi, PhD für die gute und professionelle Betreuung während des Schreibens dieser Diplomarbeit bedanken.

Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Lebenslagen unterstützt haben. Ihre Ermutigung und ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten waren für mich von unschätzbarem Wert und haben maßgeblich zu meinem Studienerfolg beigetragen.

Ebenso möchte ich meinen Freunden und Verwandten danken, die mir in den letzten Jahren stets mit Rat und Tat zur Seite zur Seite standen. Ihr Zuspruch und ihre Aufmunterung haben mir geholfen, nicht den Mut zu verlieren und stets weiterzumachen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 beruht auf einem gestörten Glukosemetabolismus. Durch Fehl- bzw. Überernährung und Bewegungsmangel kommt es einerseits zur Entwicklung einer Insulinresistenz und andererseits zu einer Dysfunktion der β -Zellen des Pankreas. Im Fettgewebe führt die Insulinresistenz zur Sekretion entzündungsfördernder Adipokine sowie freier Fettsäuren, die ihrerseits den Glukosemetabolismus von Leber und Muskulatur negativ beeinflussen. Im Pankreas kommt es zu einer erhöhten Insulinproduktion, um die Insulinresistenz zu kompensieren. Langfristig führt diese Belastung jedoch zur Dysfunktion und Apoptose der β -Zellen. Derzeit behandelt man nicht-insulinpflichtige Diabetiker*innen mit oralen sowie injizierbaren Antidiabetika. Das Medikament der Wahl stellt Metformin dar. Bei Unverträglichkeit ist es wichtig, auf andere Substanzen zurückgreifen zu können. Der neue Wirkstoff Imeglimin könnte das bisherige Repertoire der Antidiabetika ergänzen. Imeglimin, dessen Wirkmechanismen gewisse Ähnlichkeiten zu Metformin aufweisen, verbessert die Insulinsensitivität verschiedener Organe und die glukosestimulierte Insulinsekretion im Pankreas. Auf molekularer Ebene verbessert Imeglimin unter anderem die mitochondriale Dysfunktion durch Hemmung von Komplex I und einer daraus folgenden verringerten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies.

Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine narrative Übersichtsarbeit. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle Datenlage über Imeglimin zu erfassen, um einen umfassenden Überblick über diese neue Substanz zu bieten, sowie die pharmakologischen Wirkmechanismen *in vitro* und *in vivo* zu erläutern. Dazu wurden präklinische und klinische Studien inkludiert. Relevante Publikationen zu Imeglimin wurden über die Datenbank „PubMed“ unter Verwendung des Suchbegriffs „Imeglimin“ gesucht. Verschiedene Leitlinien sowie Fachbücher wurden ebenfalls für diese Arbeit herangezogen.

Ergebnisse

In vorklinischen Studien reduzierte Imeglimin die Nüchternblutglukose, verbesserte die Glukosetoleranz und steigerte die Aufnahme von Glukose in den Skelettmuskel. Es verbesserte zudem die glukosestimulierte Insulinsekretion, verstärkte die Proliferation von β -Zellen und schützte diese vor Apoptose. Klinisch konnte Imeglimin als Monotherapie

sowie in Kombination mit anderen Antidiabetika den HbA1c im Vergleich zu Placebo signifikant senken. Außerdem zeigte sich, dass Imeglimin von Patient*innen gut vertragen wurde und die auftretenden Nebenwirkungen von milder Intensität waren.

Schlussfolgerung

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit könnte Imeglimin in Zukunft als Alternative zu den derzeitigen Antidiabetika verabreicht werden. Ein Nachteil der derzeitigen Studienlage ist jedoch, dass die großen Studien über Imeglimin (TIMES 1, 2, and 3) nur mit japanischen Patient*innen durchgeführt wurden. Bei dieser Ethnie ist die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 hauptsächlich auf die genetische Veranlagung und nicht auf eine Überernährung zurückzuführen.

Abstract

Background

The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus is characterized by impaired glucose metabolism. Improper or excessive nutrition and lack of physical activity contribute to insulin resistance and dysfunction of pancreatic β -cells. Insulin resistance negatively impacts glucose metabolism in the liver and muscles. In adipose tissue, insulin resistance leads to the secretion of pro-inflammatory adipokines and free fatty acids, which in turn affect glucose metabolism in the liver and muscle. To compensate for insulin resistance, the pancreas initially increases insulin production. However, prolonged increased insulin production ultimately leads to dysfunction and apoptosis of the β -cells.

Currently, non-insulin-dependent diabetics are treated with oral and injectable antidiabetic drugs, with metformin as the first-line treatment. In case of intolerance, it is important to be able to switch to other substances. Imeglimin represents a potential novel therapeutic option. Imeglimin's mechanism of action shares similarities with metformin, improving insulin sensitivity in various organs and stimulating glucose-stimulated insulin secretion from the pancreas. At the molecular level, imeglimin among other mechanisms, corrects mitochondrial dysfunction through partial inhibition of Complex I, resulting in reduced reactive oxygen species formation.

Methods

This thesis is a narrative review aiming to capture the current state of knowledge regarding imeglimin, providing a comprehensive overview of this new substance and elucidating its pharmacological mechanisms *in vitro* and *in vivo*. Various preclinical and clinical studies were included for this purpose. Relevant publications on imeglimin were identified through the database "PubMed" using the keyword "imeglimin." Various guidelines and textbooks were also used for this work.

Results

Imeglimin has proven to be effective in both preclinical and clinical studies. In preclinical studies, imeglimin reduced fasting blood glucose, improved glucose tolerance, and increased glucose uptake in skeletal muscle. It enhanced glucose-stimulated insulin secretion and proliferation of β -cells, while simultaneously protecting these cells from apoptosis. Clinically, imeglimin, both as monotherapy and in combination with other antidiabetic drugs, significantly reduced HbA1c compared to placebo. Additionally, it was

found that imeglimin was well tolerated by patients, with side effects being of mild intensity.

Conclusion

Due to its good efficacy and tolerability, imeglimin could be administered as an alternative to current antidiabetic drugs in the future. One drawback of the current study situation is that the major studies on imeglimin (TIMES 1, 2, and 3) were conducted only with Japanese patients. In this ethnicity, the development of type 2 diabetes mellitus is mainly due to genetic predisposition and not overnutrition.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	10
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
2 Diabetes mellitus	15
2.1 Definition.....	15
2.2 Epidemiologie.....	15
2.2.1 Weltweit	15
2.2.2 Österreich.....	16
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	16
2.4 Symptomatik.....	17
2.5 Diagnostik.....	18
2.6 Komplikationen, Begleit- und Folgeerkrankungen	18
2.6.1 Arterielle Hypertonie	18
2.6.2 Hyper- und Dyslipidämie	19
2.6.3 Diabetische Neuropathie.....	21
2.6.4 Diabetisches Fußsyndrom	22
2.6.5 Diabetische Nephropathie.....	22
2.6.6 Diabetische Augenerkrankung	23
2.7 Mortalität	24
2.8 Krankheitskosten	24
2.9 Blutzuckersenkende Therapie bei T2D	25
3 Imeglimin: ein neues Antidiabetikum	27
3.1 Die Rolle der Mitochondrien in der Pathogenese des T2D	28
3.1.1 Oxidative Phosphorylierung.....	28
3.1.2 Oxidativer Stress	30
3.1.3 Zelltod.....	30
3.1.4 Insulinresistenz	32
3.2 Der Einfluss einer Fehlfunktion der Mitochondrien auf Organsysteme im Rahmen eines T2D	34
3.2.1 Leber.....	34
3.2.2 Skelettmuskel	35
3.2.3 Pankreas.....	36
3.2.4 Fettgewebe.....	36
3.2.5 Myokard	36
3.2.6 Gefäßendothel.....	37
3.2.7 Zentrales Nervensystem	37
3.2.8 Peripheres Nervensystem	39
4 Material und Methoden	40
5 Wirkmechanismen und klinische Wirksamkeit von Imeglimin	41
5.1 Präklinische Studienergebnisse	41
5.1.1 Imeglimin stimuliert die Glukoseaufnahme in den Muskel, hemmt die Glukoneogenese und verbessert den Glukosehaushalt.....	43
5.1.2 Imeglimin verbessert Glukose- und Lipidparameter und modifiziert die OXPHOS	46
5.1.3 Imeglimin reduziert ROS und verbessert linksventrikuläre Funktion.....	46

5.1.4	Imeglimin hemmt die Glukoneogenese in Leberzellen von Ratten	47
5.1.5	Imeglimin stimuliert GSIS in isolierten Inselzellen durch NAD ⁺ -Anstieg .	48
5.1.6	Imeglimin bewahrt β-Zellen im Pankreas	50
5.1.7	Imeglimin verhindert β-Zell-Apoptose durch Modifikation der ER-Homöostase	51
5.1.8	Imeglimin verbessert Herzinsuffizienz durch eine Wiederherstellung der ER-Funktion	51
5.1.9	Reduziertes Risiko einer Laktatazidose mit Imeglimin.....	52
5.1.10	Imeglimin verbessert die Morphologie von Mitochondrien und erhöht die Anzahl von Insulingranula in β-Zellen des Pankreas	54
5.1.11	Imeglimin stimuliert die Inkretinsekretion	54
5.2	Klinische Studienergebnisse.....	55
5.2.1	Imeglimin ist bei T2D-Patient*innen sicher und wirksam.....	55
5.2.2	Imeglimin als Addon bei Patient*innen mit Metformin-Monotherapie.....	56
5.2.3	Imeglimin als Addon zu Sitagliptin verbessert HbA1c und FPG.....	57
5.2.4	Imeglimin-Monotherapie verbessert die glykämische Kontrolle und wird gut toleriert	58
5.2.5	TIMES 1; Imeglimin verbessert HbA1c und hat ein gutes Sicherheitsprofil	59
5.2.6	TIMES 2; Imeglimin zeigt eine gute Langezeitsicherheit und Effektivität als Monotherapie oder in Kombination	60
5.2.7	TIMES 3; Imeglimin ist als Addon zur Insulintherapie wirksam	64
6	Diskussion	67
6.1	Zusammenfassung präklinischer Studienergebnisse	67
6.2	Zusammenfassung klinischer Studienergebnisse	69
6.2.1	Imeglimin-Monotherapie.....	69
6.2.2	Imeglimin-Kombinationstherapie.....	71
6.3	Fazit	73
7	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE.....	Angiotensin Converting Enzyme
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ADP.....	Adenosindiphosphat
AE	advers events
APAF 1.....	apoptotic protease activating factor 1
ARB.....	Angiotensin-Rezeptorblocker
ATP	Adenosintriphosphat
cADPR	cyklische ADP-Ribose
CD36/FAT.....	cluster of differentiation 36/fatty acid translocase
CD38	cluster of differentiation 38
CKD	chronic kidney disease
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR.....	estimated glomerular filtration rate
eNOS.....	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ER.....	Endoplasmatisches Retikulum
ETC	Elektronentransportkette
FAD.....	Flavinadenindinukleotid
FPG	fasting plasma glucose
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Protein
GK-Ratten	Goto-Kakizaki-Ratten
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GLUT-4.....	Glukosetransporter 4
GSIS	glukosestimulierte Insulinsekretion
HAD	3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase
HFpEF.....	heart failure with preserved ejection fraction
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
iNOS.....	induzierbare NO-Synthase
IRS	Insulinrezeptorsubstrate
KATP-Kanal	ATP-sensitiver Kaliumkanal
KHK	koronare Herzkrankheit
mPTP.....	mitochondrial permeability transition pore
mTORC2.....	mammalian target of rapamycin complex 2
NAADP	Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid

NF- κ B.....	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NYHA	New York Heart Association
OXPHOS.....	oxidative Phosphorylierung
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCOS.....	polyzystisches Ovarialsyndrom
PCSK9.....	Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PDK1	phosphoinositid-abhängige Proteinkinase 1
PGC-1 α	peroxisomal proliferator activator receptor- γ coactivator-1 α
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP2.....	Phosphatidylinositol-Bisphosphat
PIP3	Phosphatidylinositol-Trisphosphat
PKB.....	Proteinkinase B
PNP	Polyneuropathie
ROS.....	reactive oxygen species
SGLT-2	Sodium-dependent glucose transporter-2
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
STZ.....	Streptozotocin
SUE.....	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2D	Diabetes mellitus Typ 2
TEAE.....	Treatment emergent adverse events
TIMES.....	Trial of Imeglimin for Efficacy and Safety
TMRM.....	Tetramethyl-Rhodamine-Methyl-Ester
UPR.....	unfolded protein response
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Wirkmechanismen von Imeglimin. Quelle: eigene Darstellung, nach Yanai et al. (13).....	27
Abbildung 2 Darstellung der OXPHOS. Quelle: eigene Darstellung, nach Horn (15).	29
Abbildung 3 Apoptotischer Zelltod. Quelle: eigene Darstellung, nach Silbernagl (23).	31
Abbildung 4 Nekrotischer Zelltod. Quelle: eigene Darstellung, nach Silbernagl (23).	32
Abbildung 5 Insulinsignalweg. Quelle: eigene Darstellung, nach Prasun (14).....	33
Abbildung 6 Wirkmechanismen für gesteigerte Glukoseaufnahme in den Muskel. Quelle: eigene Darstellung, nach Singh (71).....	45
Abbildung 7 Mechanismus der Insulinfreisetzung. Quelle: eigene Darstellung, nach Kabra et al. (84).....	49
Abbildung 8 Mechanismus der Imegliminwirkung in β -Zellen. Quelle: eigene Darstellung, nach Hallakou-Bozec et al. (82)	50
Abbildung 9 Reduktion des HbA1c nach 52 Wochen Imeglimin-Monotherapie bzw. - Kombinationstherapie. Quelle: eigene Darstellung, nach Dubourg et al. (103).....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grenzwerte zur Diagnostik eines manifesten Diabetes mellitus, nach ÖDG-Leitlinie 2023 (5).....	18
Tabelle 2 Grenzwerte LDL-Cholesterin, nach ÖDG-Leitlinie 2023 (5)	20
Tabelle 3 Präklinische Studienergebnisse	43

1 Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die in etwa 537 Millionen Menschen weltweit betrifft. Bis 2045 geht man von einem Anstieg auf 783 Millionen Patient*innen aus. In armen Ländern gibt es eine hohe Dunkelziffer (1). Um diesem globalen Problem Herr zu werden, wurden viel Geld, Zeit und Aufwand in Prävention, Behandlung sowie Aufklärung investiert. Trotz aller Bemühungen steigt die Prävalenz von T2D kontinuierlich an. Diese Tatsache ist hauptsächlich auf die immer älter werdende Bevölkerung sowie die Zunahme der Prävalenz der Adipositas zurückzuführen. Die primären pathophysiologischen Mechanismen hinter der Erkrankung sind überschüssige Glukoseproduktion in der Leber, verminderte periphere Glukoseaufnahme von insulinsensitivem Gewebe sowie eine inadäquate Insulinsekretion des Pankreas (2). Ein T2D wird manifest, wenn die pankreatischen β -Zellen nicht mehr genug Insulin produzieren, um die Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe auszulösen. Die Folge davon ist eine persistierende Hyperglykämie (3).

Die durch den T2D verursachte Hyperglykämie erhöht das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen, wie z.B. Retinopathie, Nephropathie, sowie Neuropathie. Die Mehrheit der Patient*innen mit T2D leiden auch unter arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und Stammfettsucht. Diese Begleiterkrankungen tragen zum hohen Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei (4).

Die Behandlung des T2D besteht aus einer Änderung des Lebensstils sowie einer pharmakologischen Therapie (2).

Mit Imeglimin gibt es ein neues, orales Antidiabetikum, das bisher nur in Japan zugelassen wurde. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle Datenlage über Imeglimin zu erfassen, um einen umfassenden Überblick über diese neue Substanz zu bieten, sowie die pharmakologischen Wirkmechanismen in vitro und in vivo zu erläutern.

2 Diabetes mellitus

2.1 Definition

Unter Diabetes mellitus versteht man eine Reihe von verschiedenen Erkrankungen, die mit einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels einhergehen. Je nach Ursache kann man mehrere Typen unterscheiden (5). Diese Arbeit geht primär auf den T2D ein.

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Weltweit

Während im Jahr 2000 weltweit circa 151 Millionen Menschen an Diabetes mellitus litten, waren es im Jahr 2015 schon 415 Millionen. Das entspricht einer Verdreifachung in 15 Jahren (6). Laut Schätzungen litten im Jahr 2021 weltweit 537 Millionen Erwachsene (10,5% aller Erwachsenen) an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Bis 2045 soll die Zahl der Betroffenen auf 783 Millionen ansteigen (1).

Den verhältnismäßig größten Anstieg von Diabetes wird es, aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung, in Ländern mit mittlerem Einkommen geben. Die Prävalenz liegt bei 20- bis 24-Jährigen bei 2,2%, während sie bei 70- bis 79-Jährigen 24% beträgt. Der Anteil der über 60-Jährigen mit Diabetes wird in den kommenden Jahren ansteigen (1).

Die Prävalenz ist in Städten größer (12,1%) als auf dem Land (8,3%). Aufgrund der Urbanisierung wird der Anteil an Diabetiker*innen in Städten zunehmen (1).

2021 wusste fast die Hälfte (44,7%; 240 Millionen) der Erwachsenen mit Diabetes nichts von ihrer Erkrankung, obwohl eine frühe Diagnosestellung essenziell ist, um Komplikationen und einen frühen Tod zu verhindern sowie die Lebensqualität zu verbessern. Ein ernsthaftes Problem stellen Patient*innen dar, deren Erkrankung spät erkannt wird. Ein unzureichender Zugang zum Gesundheitssystem beziehungsweise unzureichende Kapazitäten sind meist die Ursache. Diese Patient*innen nehmen aufgrund auftretender Komplikationen mehr Gesundheitsleistungen in Anspruch und belasten somit das Gesundheitssystem zusätzlich. (1).

Global treten 87,5% der undiagnostizierten Diabetesfälle in Niedrig- bzw.

Mittellohnländern auf. Doch selbst in wohlhabenden Ländern war 2021 etwa ein Drittel der Diabetiker*innen nicht diagnostiziert (1).

2.2.2 Österreich

Aufgrund eines fehlenden, nationalen Diabetesregisters kann die Diabetesprävalenz in Österreich nur anhand von verschiedenen Datensätzen ermittelt werden (6).

Laut österreichischer Gesundheitsbefragung gab es im Jahr 2014 circa 339.000 Personen (> 14a) mit der Diagnose Diabetes (alle Typen). Dies bedeutet eine Prävalenz von circa 4,7% bzw. 4.651 Betroffene pro 100.000 Einwohner*innen. Im Burgenland und in Niederösterreich gibt es den größten Anteil an Diabetiker*innen (6).

Die Prävalenz steigt altersabhängig an und liegt bei den über 74-jährigen bei circa 14%. Menschen mit Pflichtschulabschluss sind in der Gruppe der Erwerbstätigen (15 bis 64a) rund dreimal so häufig betroffen als Menschen mit einem höheren Bildungsgrad. Bei Personen mit Migrationshintergrund gibt es bei Pensionisten (Männer ab 55a) ein 5,7-fach erhöhtes Diabetesrisiko im Vergleich zu Österreichern (6).

Im Zuge der durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen im Jahr 2016 wurde bei 5,4% (Frauen) und 7,7% (Männern) ein bestehender Diabetes dokumentiert. Bei 1,5% der Frauen und 2,0% der Männer wurde ein solcher neu diagnostiziert. Zwischen 2010 und 2016 stieg der Anteil von bereits diagnostizierten Diabetespatient*innen in den Vorsorgeuntersuchungen von 6,2% auf 6,8% an (6).

Im Jahr 2015 konnten aufgrund von Medikamentenverschreibungen 368.697 Patient*innen über 14a mit Diabetes (alle Typen) registriert werden. Das entspricht 4.977 Menschen pro 100.000 Einwohner bzw. rund 5% in diesem Altersbereich. 46.063 Personen über 14a wurden 2015 neu mit Antidiabetika versorgt. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 626 pro 100.000 Einwohner*innen (6).

Legt man die oben erwähnten Zahlen zusammen, ergibt das ca. 368.000 bis 515.000 (5-7%) Menschen, die an einem ärztlich diagnostizierten Diabetes in Österreich leiden. Die nicht-diagnostizierten Fälle belaufen sich auf 147.000 bis 294.000 (ca. 2-4%). Die Gesamtprävalenz beträgt also 515.000 bis 809.000 (7-11%) Menschen, die 2015 an einem Diabetes erkrankt waren (6).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Diabetes ist charakterisiert durch einen zu hohen Blutzuckerspiegel. Beim T2D kommt es durch eine Zunahme der Insulinresistenz kombiniert mit einer Insulinsekretionsstörung (relativer Insulinmangel) zu einer Hyperglykämie. Das Insulin, als einziges blutzuckersenkendes Hormon, verliert seine Wirkung an den Zielorganen. Dadurch kommt

es zu einer geringeren Glukoseaufnahme in die Zellen und zu einer gesteigerten Freisetzung von Glukose aus der Leber (6).

Es konnten eine Reihe von Kandidatengenomen identifiziert werden, die möglicherweise das Auftreten von T2D fördern. Umweltfaktoren und Lifestyle spielen bei Diabetes jedoch ebenfalls eine gewichtige Rolle. Bei T2D kann eine Lifestylemodifikation das Manifestationsrisiko der Krankheit um 70% reduzieren. Der Konsum besonders energiedichter Lebensmittel sowie Bewegungsmangel führt in der Regel zu Übergewicht. Dies gilt als Hauptursache von T2D. Zu viel Körpergewicht in Kombination mit erhöhtem Bauchumfang mit vermehrter Einlagerung viszeralen Fetts gilt als besonders unvorteilhaft (6).

Weiters spielt die Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle. Bei einer Mangel- oder Überernährung steigt das Diabetesrisiko für die Nachkommen. Ein nicht ausreichend behandelter Gestationsdiabetes erhöht selbst bei normalem Geburtsgewicht ebenfalls das Erkrankungsrisiko für das Kind. Stillen hat hingegen einen protektiven Effekt für Mutter und Kind (6).

Bezüglich der Sexualhormone führen zu niedrige Testosteronspiegel beim Mann sowie zu hohe bei der Frau zu einem erhöhten Diabetesrisiko. Zu niedrige Spiegel des sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) spielen bei Mann und Frau eine Rolle. Beim polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) finden sich erhöhte Spiegel männlicher Sexualhormone sowie eine Insulinresistenz. (7)

Bei Patient*innen mit T2D besteht außerdem das Risiko für das Auftreten von Schäden an den großen Gefäßen. Deshalb sollten alle Patient*innen mit Angina pectoris, Myokardinfarkt, Insult oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) auf abnorme Blutglukosewerte untersucht werden, da erfahrungsgemäß nur ein Drittel der Betroffenen eine normale Glukosetoleranz aufweist. Bei Herzinsuffizienz oder Pankreaskarzinom sollte ebenfalls ein Diabetes ausgeschlossen werden (6).

2.4 Symptomatik

Viele an T2D erkrankte Patient*innen verspüren vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung kaum Symptome. Oft wird eine diabetische Stoffwechsellage zufällig bei Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Mögliche Symptome sind Müdigkeit, Leistungsschwäche sowie eine unbeabsichtigte Gewichtsabnahme. Betroffene haben ständig Durst und leiden aufgrund der hohen Flüssigkeitsaufnahme an Polyurie.

Möglicherweise kommt es zu rezidivierenden Infekten und Pruritus. Wadenkrämpfe, Heißhunger sowie Sehstörungen aufgrund Veränderungen an der Linse können auftreten. Folgen eines chronisch entgleisten Blutzuckerstoffwechsels beinhalten Veränderungen an den großen Gefäßen (pAVK, koronare Herzkrankheit (KHK)) sowie an den kleinen (Polyneuropathie (PNP), Nephropathie, Retinopathie). Komorbiditäten wie ein Hypertonus sowie eine Adipositas und Depression sind häufig und müssen bei der Therapie berücksichtigt werden (8).

2.5 Diagnostik

Die Diagnose „Diabetes“ kann anhand mehrerer Parameter bestimmt werden: Nüchternblutglukose, Gelegenheitsglukose, mittels oralem Glukosetoleranztest (oGTT) oder HbA1c (Tabelle 1). Aufgrund der Variabilität der Tests ist, außer beim Vorhandensein klinischer, diabetesspezifischer Symptomatik, eine Bestätigung des Ergebnisses mittels Testwiederholung oder via Durchführung eines anderen Tests notwendig (5).

Nicht-nüchtern bzw. Gelegenheitsglukose (venös oder kapillär)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) an 2 Tagen oder ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) + klassische Symptome
Nüchternblutglukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) an 2 Tagen
2-h-Glukose nach 75 g oGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) an 2 Tagen
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) an 2 Tagen

Tabelle 1 Grenzwerte zur Diagnostik eines manifesten Diabetes mellitus, nach ÖDG-Leitlinie 2023 (5)

2.6 Komplikationen, Begleit- und Folgeerkrankungen

Ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel im Rahmen eines T2D führt, neben häufig ebenfalls vorhandener arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie, zu mikro- und makrovaskulären Schäden und Komplikationen. Weiters gibt es diverse, typische Komorbiditäten (6).

2.6.1 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg und findet sich bei bis zu 60% der Diabetespatient*innen. Hypertoniker*innen haben ein erhöhtes Risiko, einen T2D zu

entwickeln. Ihre Blutzuckerwerte sollten deshalb regelmäßig kontrolliert werden. Weiters ist das Ausbleiben eines nächtlichen Absinkens des Blutdrucks (Dipping) mit einer Mikroalbuminurie bzw. Linksventrikelhypertrophie assoziiert und ein ungünstiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (5).

Eine Lebensstilintervention ist die Grundlage der antihypertensiven Therapie. Führt diese nicht zum gewünschten Erfolg (persistierender Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg), sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Thiaziddiuretika sowie Calciumantagonisten bewirken bei Diabetiker*innen eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse. Meist ist eine Kombination dieser Wirkstoffe notwendig. ACE-Hemmer und ARB sollte man jedoch aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus nicht miteinander kombinieren (5).

Bei Patient*innen mit signifikanter Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Ratio) ≥ 30 mg/g sollte ein ACE-Hemmer bzw. ARB verabreicht werden, selbst bei normotensiven Blutdruckwerten. Während der Behandlung mit Antihypertonika sollte zumindest jährlich die Nierenfunktion kontrolliert werden (5).

Diverse Antidiabetika (z.B. Pioglitazon) verursachen eine signifikante Blutdrucksenkung und können mit den Antihypertensiva kombiniert werden (5).

Aufgrund der derzeitigen Studienlage sollte ein individuell angepasster Blutdruckwert angestrebt werden, abhängig von Alter und Begleiterkrankungen. Er sollte aber möglichst $< 140/90$ mmHg betragen (5).

2.6.2 Hyper- und Dyslipidämie

Eine Störung des Fettstoffwechsels ist beim überwiegenden Teil der Diabetiker*innen für Gefäßkomplikationen wie Myokardinfarkt, Insult oder pAVK verantwortlich. Sie haben ein markant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße machen den Großteil der Todesfälle unter Diabetiker*innen aus (6).

Eine diabetische Dyslipidämie entsteht durch eine abdominale Adipositas und Insulinresistenz. Genetische Faktoren, wie zum Beispiel eine Veränderung der Lipoproteinlipase, können ebenso zu einer Fettstoffwechselstörung im Rahmen des Diabetes führen. Die Lipoproteinlipase dient als Katalysator bei der Aufspaltung von Triglyceriden. Bei einem Mangel oder verminderter Aktivität dieses Enzyms kommt es deshalb zu einer Anhäufung von Triglyceriden im Blut (9).

Bei einer diabetischen Dyslipidämie kommt es zuallererst zu einem Anstieg der Triglyceride im Blut. Diese Hypertriglyceridämie entsteht einerseits durch eine vermehrte

Produktion in der Leber, sowie andererseits durch einen reduzierten Abbau von triglyceridhaltigen Lipoproteinen. Infolge der Hypertriglyceridämie kommt es vermehrt zur Bildung von gefäßschädigenden Lipoprotein-Restpartikeln, sogenannten „remnants“. Weiters kommt es zu einer Modifikation der LDL-Partikel. Sie werden kleiner, dichter und sind atherogener als das normale LDL. Das antiathrogene HDL-Cholesterin wird erniedrigt, unter anderem durch eine vermehrte hepatische Eliminierung (9).

Im Rahmen des Diabetes kommt es auch zur Erhöhung von intrazellulärem Diacylglycerin (DAG). Dabei handelt es sich um ein Glycerinderivat, das zu einer Aktivierung der Proteinkinase C führt. Eine übermäßige Aktivierung der Proteinkinase C führt zu einer Schädigung der Blutgefäße in Retina, Herz und Niere (10).

Um Gefäßschäden zu vermeiden und das kardiovaskuläre Risiko zu senken ist eine Senkung des LDL-Cholesterins essenziell. Evidenzbasiert werden Betroffene je nach Vorhandensein von Risikofaktoren und/oder Endorganerkrankungen in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Dementsprechend gelten unterschiedliche Grenzwerte des LDL-Cholesterins (Tabelle 2) (5).

Sehr hohes Risiko	Beispielsweise bei Diabetes mit manifester Atherosklerose oder Endorganerkrankung	LDL-Reduktion \geq 50% des Ausgangswertes und LDL \leq 55 mg/dl
Hohes Risiko	Diabetes ohne Endorganerkrankung, aber einer Krankheitsdauer von > 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor	LDL-Reduktion \geq 50% des Ausgangswertes und ein LDL \leq 70 mg/dl
Mittleres Risiko	Junge Diabetiker*innen ohne weiteren Risikofaktor	LDL \leq 100 mg/dl

Tabelle 2 Grenzwerte LDL-Cholesterin, nach ÖDG-Leitlinie 2023 (5)

Das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist die Beeinflussung des LDL-Cholesterins. Bei Triglyceriden > 200 mg/dl kann das Nicht-HDL-Cholesterin als sekundäres Therapieziel herangezogen werden. Das Medikament der Wahl zur Einleitung einer cholesterinsenkenden Therapie ist ein Statin. Bei Hypertriglyceridämie kann der Einsatz eines Fibrats erwogen werden. Eine Statintherapie sollte bis zur höchstmöglich tolerierten

Dosis gesteigert werden. Bei Nichterreichen des Therapieziels können zusätzlich Ezetimib und/oder PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9)-Inhibitoren verabreicht werden (5).

Nach 4-6 Wochen sollte die Wirksamkeit der neu begonnenen Therapie überprüft werden und gegebenenfalls adaptiert werden. Vor Beginn einer Statintherapie sollten die Leber- und Muskelenzyme überprüft werden. Auf eine eventuell auftretende Myopathie müssen die Behandelten hingewiesen werden (5).

2.6.3 Diabetische Neuropathie

Hinter dem Begriff der diabetischen Neuropathie verbergen sich Beeinträchtigungen der peripheren sensomotorischen und autonomen Nervenfunktionen, die sich im Rahmen eines Diabetes ausbilden und sich mit mannigfaltigen Symptomen präsentieren. 50% der Patient*innen mit Diabetes leiden an typischen Symptomen. Bei 30-50% der Erkrankten treten im Laufe des Diabetes zusätzlich neuropathische Schmerzen auf. Durch Überprüfung der Reflexe, der Empfindung von Vibration, Sensibilität, Schmerz sowie Temperatur können etwaige Defizite klinisch erfasst werden. Mittels neurophysiologischer Untersuchungen kann die Diagnose gestellt werden (5).

Die Entstehung einer diabetischen Neuropathie ist komplex, sie entsteht jedoch im Wesentlichen auf dem Boden einer chronischen Hyperglykämie (5).

Die distale symmetrische sensomotorische Neuropathie ist die am öftesten auftretende Form der diabetischen Neuropathie. Patient*innen verspüren eine Hypästhesie, Parästhesien sowie Dysästhesien bzw. Schmerzen an den oberen und unteren Extremitäten. Die Symptome breiten sich typischerweise handschuh- bzw. strumpfförmig von den distalen Extremitäten nach proximal aus. Die Schmerzqualitäten werden häufig als Brennen, Kribbeln, Ameisenlaufen oder Nadelstiche beschrieben. Oft werden die Beschwerden nachts schlimmer (5).

Eine weitere Form der diabetischen Neuropathie ist die autonome Polyneuropathie, die prinzipiell alle Organe befallen kann. Es kommt zur beeinträchtigten Wahrnehmung einer Unterzuckerung und zum ausbleibenden Schmerz bei einem Herzinfarkt („stummer Infarkt“). Eine Ruhetachykardie mit orthostatischer Hypotonie sowie eine verzögerte Entleerung des Magens sind typische Symptome (5).

Die Therapie einer schmerzhaften PNP besteht aus lokalen und/oder systemisch wirksamen Substanzen. Unter den systemischen Medikamenten sind die Antiepileptika Pregabalin und Gabapentin mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle Mittel der 1. Wahl. Bestimmte

Wirkstoffe aus den Klassen der trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (SSNRI) erzielen ebenfalls eine gute Wirkung, während Opiate nur die 2. oder 3. Wahl darstellen. Zusätzlich erweitern Lidocain- bzw. Capsaicinpflaster die Therapieoptionen. Im Rahmen der multimodalen Behandlung kommen nicht-medikamentöse Verfahren, wie zum Beispiel Psycho- und Physiotherapie zum Einsatz (5).

2.6.4 Diabetisches Fußsyndrom

Ein „diabetischer Fuß“ ist gekennzeichnet durch Ulzerationen bzw. Gewebsdestruktion und/oder Infektion am Fuß eines Menschen, der an Diabetes leidet. Ursächlich dafür ist eine PNP oder pAVK. Ungefähr 1/3 der Diabetiker*innen entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung ein Ulcus. Das diabetische Fußsyndrom ist verantwortlich für 40-60% aller nichttraumatischen Amputationen der unteren Extremität (5).

Durch eine verminderte oder fehlende Sensibilität geht eine wichtige Warn- bzw. Schutzfunktion verloren. Eine nachlassende Beweglichkeit der Gelenke führt zu einer unnatürlichen Belastung des Fußes – es kommt zur Bildung von Hyperkeratosen mit Einblutungen und Ulzerationen. Winzige Traumata entstehen beispielsweise durch falsches Schuhwerk und falsche Nagelpflege und tragen ebenso zur Pathogenese bei. Die schlechte Durchblutung im Rahmen einer pAVK ist ein essenzieller Risikofaktor für mangelhafte Wundheilung und hohes Amputationsrisiko. Zu beachten ist außerdem, dass bei Patient*innen mit einer Neuropathie die normalerweise auftretenden Schmerzen der Claudicatio intermittens fehlen können (5).

Die diabetische Charcot-Osteoarthropathie ist die schwerste Komplikation des diabetischen Fußes. In der Akutphase ist er gerötet, geschwollen und überwärmt. Durch Spontanfrakturen besteht eine Deformität des Fußes. Nur ein relativ kleiner Teil der Patient*innen klagt über Schmerzen. Das Risiko für chronische Ulzerationen sowie einer möglichen Amputation ist groß. Ziel einer Therapie ist es, eine chronisch-inaktive, wieder belastbare Form des Charcot-Fußes zu erreichen. Die einzige etablierte Therapiemöglichkeit besteht in der Druckentlastung mit Vollkontaktgips. Nach Abheilung folgt die Versorgung mit einem orthopädischen Maßschuh (5).

2.6.5 Diabetische Nephropathie

Die Diagnose einer diabetischen Nephropathie kann gestellt werden, wenn die Ausscheidung von Albumin im Harn erhöht ist (Albumin-Kreatinin-Ratio ≥ 30 mg/g)

und/oder die „estimated glomerular filtration rate“ (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² beträgt (5).

Etwa 25% der Diabetiker*innen in Österreich leiden an einer „chronic kidney disease“ (CKD) Stadium G3 oder schlechter (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). In Anbetracht der oft langen Zeitspanne bis ein T2D diagnostiziert wird, haben Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eventuell schon eine Albuminurie. Das Vorhandensein einer CKD sowie einer Albuminurie wird von einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität begleitet (5).

Bei T2D sollte schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf eine diabetische Nierenerkrankung mittels Albumin-Kreatinin-Ratio gescreent sowie die eGFR bestimmt werden (5).

Bezüglich der blutzuckersenkenden Therapie sollte eine möglichst euglykämische Stoffwechseleinstellung angestrebt werden. Je nach Vorgeschichte, Komorbiditäten, Hypoglykämieeigung und Alter sollten individuelle HbA1c-Werte gefordert werden. Generell gilt ein Wert zwischen 6,5 bis 7,5% als vernünftig. Natrium-dependent glucose transporter-2 (SGLT-2) -Hemmer sowie Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten haben, neben der blutzuckersenkenden Komponente, auch eine nierenprotektive Wirkung. An eine etwaige Dosisreduktion bei fortgeschrittener CKD muss stets gedacht werden (5).

2.6.6 Diabetische Augenerkrankung

Eine Retinopathie findet sich bei 9-16% der Patient*innen, die an einem T2D leiden. Neben dieser Erkrankung gibt es auch noch die Makulopathie, die Optikusneuropathie, das Glaukom, die Katarakt sowie Paresen der Augenmuskulatur, die typischerweise bei Diabetiker*innen auftreten können. Ausschlaggebend dafür ist die Dauer der Zuckerkrankheit sowie die Güte der Blutzuckereinstellung. Weitere Risikofaktoren stellen beispielsweise eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie dar (5).

Eine Untersuchung durch den Augenarzt / die Augenärztin sollte möglichst rasch bei neu diagnostiziertem Diabetes erfolgen. Je nach Schweregrad der Augenerkrankung werden unterschiedliche augenärztliche Kontrollintervalle empfohlen. Die Behandlung erfolgt interdisziplinär. Neben der reinen ophthalmologischen Therapie muss stets der Diabetes mitbehandelt werden, um Spätschäden bzw. eine Erblindung zu verhindern (5).

2.7 Mortalität

Global betrachtet trägt Diabetes stark zur Sterblichkeit bei, obwohl es regionale Unterschiede gibt. Circa 6,7 Millionen Erwachsene starben im Jahr 2021 an Diabetes oder seinen Komplikationen. Dies entspricht 12,2% der globalen Todesfälle (1). Etwa ein Drittel aller Tode betrifft Menschen im erwerbstätigen Alter (< 60a).

Aufgrund seiner großen Population hat China mit 1,4 Millionen die höchste Rate an Diabetestoten, gefolgt von den USA, China, Pakistan und Japan (1).

In Österreich wird die Zahl der Diabetestoten vermutlich unzureichend dokumentiert.

Wenn bei einem verstorbenen Menschen beispielsweise eine Folgekrankheit des Diabetes als Grundleiden dokumentiert wird, scheint dieses als Todesursache auf und nicht ein Diabetes mellitus. Die genaue Anzahl geht deshalb über die Todesursachenstatistik hinaus und kann nur geschätzt werden. Im Jahr 2015 wurde die Mortalität bei Diabetes mellitus 3,5-mal so hoch angesetzt, als das aus der offiziellen Statistik hervorging. Im Jahr 2015 gab es demnach 4499 Todesfälle (versus 1299 in der Statistik) bei Menschen zwischen 20 und 79 Jahren (6).

Laut Todesursachenstatistik gab es im Jahr 2016 circa 3300 Diabetestote. Das ergibt einen Anteil von 4,1% aller Todesfälle. International liegt Österreich, bezogen auf die Sterblichkeit, damit im Spitzenfeld (47 pro 100.000 bei Männern, 33 pro 100.000 bei Frauen; 2016). Drei Viertel aller an Diabetes Verstorbenen waren im Jahr 2016 über 74 Jahre alt. Zudem gibt es in Österreich ein Ost-West-Gefälle. Das heißt, dass die Anzahl der Diabetestoten von Osten nach Westen hin abnimmt (6).

2.8 Krankheitskosten

Diabetes stellt eine enorme wirtschaftliche Last für Länder, Gesundheitssysteme sowie Betroffene und deren Familien dar. Die globalen Gesundheitsausgaben aufgrund von Diabetes wuchsen von USD 232 Milliarden im Jahr 2007 auf USD 966 Milliarden im Jahr 2021 an. Das entspricht einem Anstieg von 316% in 15 Jahren. Global gesehen machen die Ausgaben für Diabetes 11,5% der gesamten Gesundheitskosten aus. Es wird erwartet, dass die Kosten weiter steigen, und zwar auf USD 1,03 Billionen bis 2030 und USD 1,05 Billionen bis 2045 (1).

Die diabetesbezogenen Gesundheitsausgaben in Europa betragen im Jahr 2021 USD 189 Milliarden. Im gleichen Jahr betragen die Ausgaben pro Diabetiker*in Europa USD 3086 (1).

2.9 Blutzuckersenkende Therapie bei T2D

Grundlage jeder Diabetestherapie stellt eine Lifestylemodifikation mit Gewichtsabnahme und vermehrter Bewegung dar. Sollte dies nicht zum gewünschten Erfolg führen, kann man medikamentös intervenieren. Als Medikament der ersten Wahl bei Patient*innen ohne Begleiterkrankungen gilt Metformin. Bei Komorbiditäten, die Herz und/oder Niere betreffen, kann man auch SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga einsetzen. Wenn unter Monotherapie ein adäquater Zielwert nicht erreicht wird, kann man auf andere Substanzen zurückgreifen und auch Medikamente untereinander kombinieren (5).

Um den Glukosestoffwechsel zu beurteilen, bestimmt man das HbA1c. Ein Wert von < 7,0% sollte auf jeden Fall angestrebt werden, um diabetesspezifische Komplikationen zu vermeiden (5).

Metformin ist das Mittel der Wahl für die orale Therapie. Es wirkt hauptsächlich durch eine Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion und durch eine Verbesserung der peripheren und hepatischen Insulinsensitivität. Es wirkt appetithemmend und bewirkt eine Gewichtsreduktion. Als Monotherapeutikum senkt es das HbA1c um 1,5%. Die Nachteile sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie die selten auftretende Laktatazidose (5).

SGLT-2-Hemmer sind neue Wirkstoffe, die für die Behandlung des T2D zugelassen sind. Sie verursachen eine Glukoseausscheidung über den Urin und damit eine Reduktion des HbA1c um 0,5-1,0%. Weiters senken sie den Blutdruck und führen zu einer Gewichtsabnahme. Sie bewirken eine signifikante Abnahme kardiovaskulärer sowie renaler Endpunkte. Aufgrund der Glukosurie kommt es zu häufigeren Infektionen des Harntrakts bzw. der Genitalien. Selten tritt eine Ketoazidose auf, über die Patient*innen aufgeklärt werden sollten (5).

GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden subkutan verabreicht und verstärken die glukosestimulierte Insulinsekretion (GSIS), hemmen die unerwünschte postprandiale Glukagonsekretion und verlangsamen die Magenentleerung. Diese Substanzklasse induziert keine Hypoglykämien und führt zu einem Gewichtsverlust. Weiters reduzierte es in Studien kardiovaskuläre Endpunkte. Gastrointestinale Nebenwirkungen können auftreten (5).

Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) -Hemmer hemmen das Enzym, das für den Abbau von endogenem GLP-1 zuständig ist. Sie führen zu einer GSIS und Hemmung der Glukagonfreisetzung. Dabei verursachen sie keine Hypoglykämie und sind gewichtsneutral. DPP-4-Hemmer werden oral verabreicht und gut toleriert (5).

Sulfonylharnstoffe sowie Glinide erhöhen die endogene Insulinausschüttung, sind aber mit dem Auftreten von Hypoglykämien sowie Gewichtszunahme assoziiert. Außerdem nimmt die Wirkung nach einer gewissen Krankheitsdauer ab (5).

Pioglitazon erhöht die Insulinsensitivität via Beeinflussung von Hormonrezeptoren. Zu den Nebenwirkungen gehören Gewichtszunahme und Ödembildung aufgrund von Flüssigkeitsretention. Es ist daher bei Herzinsuffizienz kontraindiziert (5).

Alpha-Glukosidasehemmer hemmen die Kohlehydratverdauung. Nebenwirkungen inkludieren Blähungen und Bauchschmerzen (5).

3 Imeglimin: ein neues Antidiabetikum

Imeglimin ist ein neues, orales, blutzuckersenkendes Medikament und erster Vertreter einer neuen Klasse von Antidiabetika, den „Gliminen“. Das Ziel hinter der Entwicklung von Imeglimin war es, ein sicheres und gut verträgliches Medikament zu entwickeln, das mit neuen, einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften in die zugrunde liegenden krankhaften metabolischen Vorgänge bei Patient*innen mit T2D eingreift. In präklinischen Versuchen sowie in klinischen Studien verbessert Imeglimin den Blutzuckerhaushalt auf unterschiedliche Arten, auf welche noch im Detail eingegangen wird. Generell weist Imeglimin ähnliche Wirkmechanismen wie Metformin in Bezug auf die Mitochondrienfunktion auf und beeinflusst in weiterer Folge Leber, Pankreas, Muskel und Fettgewebe (Abbildung 1). 2021 wurde es erstmals in Japan zugelassen (11, 12).

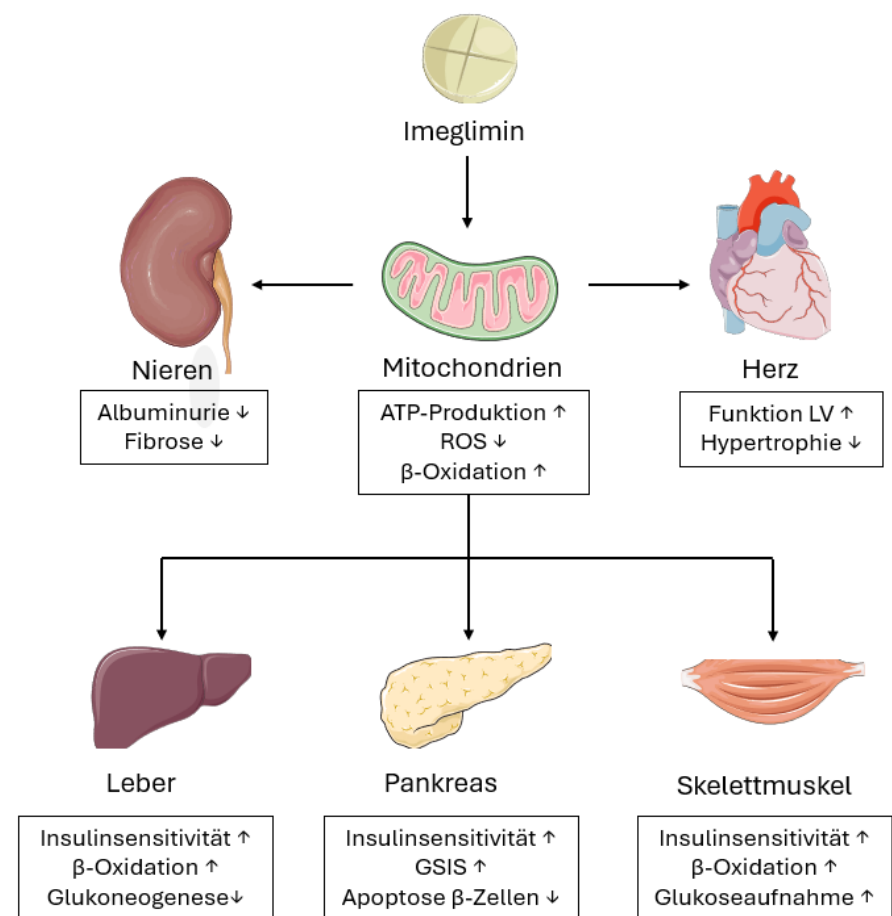


Abbildung 1 Wirkmechanismen von Imeglimin. Quelle: eigene Darstellung, nach Yanai et al. (13).

ATP: Adenosintriphosphat; ROS: reactive oxygen species; LV: linker Ventrikel; GSIS: glukosestimulierte Insulinsekretion; Imeglimin beeinflusst die Funktion der Mitochondrien, indem es die ATP-Produktion und β-Oxidation steigert, sowie das Anfallen von ROS vermindert. In weiterer Folge kommt es beispielsweise zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel oder einer vermehrten GSIS durch das Pankreas.

3.1 Die Rolle der Mitochondrien in der Pathogenese des T2D

Eine Dysfunktion der Mitochondrien trägt zu oxidativem Stress und systemischer Inflammation bei. Diese beiden Faktoren begünstigen eine Insulinresistenz. Diese führt wiederum zu Hyperglykämie und einer Überstimulierung der pankreatischen β -Zellen. Diese passen sich an, indem sie mehr Insulin freisetzen. Eine permanente Überstimulierung der β -Zellen führt jedoch zu deren Dysfunktion und zum Zelltod. Mit der Zeit entwickelt sich deshalb aus einer Insulinresistenz ein manifester T2D (14).

Dieser Abschnitt widmet sich der physiologischen Arbeit der Mitochondrien und beschreibt, inwiefern ihre Funktion im Rahmen eines T2D pathologisch verändert wird.

3.1.1 Oxidative Phosphorylierung

Die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) beschreibt den gemeinsamen Vorgang der Elektronentransportkette (ETC) sowie der Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) mittels ATP-Synthase (Abbildung 2). Mitochondrien sind die Hauptquelle der Energieproduktion in Form von ATP. Sie haben eine äußere und innere Membran, dazwischen befindet sich der Intermembranraum. In den Mitochondrien entsteht aus Pyruvat mittels Pyruvat-Dehydrogenase, sowie beim Abbau von Fettsäuren, der β -Oxidation, Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA). Im Rahmen des Citratzyklus wird Acetyl-CoA zu CO_2 umgewandelt. Außerdem entstehen dadurch Reduktionsäquivalente in Form von Nicotinamidadenindinukleotid (NAD) bzw. seine reduzierte Form NADH/H^+ und Flavinadenindinukleotid (FAD) bzw. FADH_2 . Diese Coenzyme fungieren als Elektronentransporter und befördern Elektronen zur ETC, die sich in der inneren Mitochondrienmembran befindet (15).

Die ETC besteht aus vier Komplexen – Komplex I bis IV. Am Ende der OXPHOS befindet sich das Enzym ATP-Synthase, das auch als Komplex V bezeichnet wird, obwohl es nicht mehr zur ETC gehört. Komplex I erhält die Elektronen aller NADHs. Die Aufnahme der Elektronen kann nur von der mitochondrialen Seite erfolgen. NADH im Zytosol muss daher in die Mitochondrien gebracht werden. In weiterer Folge pumpt Komplex I Protonen von der Matrix in den Intermembranraum und erzeugt somit einen Protonengradienten. Komplex II nimmt nur Elektronen von FADH_2 aus dem Citratzyklus auf, kann aber keine Protonen aus den Mitochondrien pumpen. Schließlich übernimmt Ubichinon (Coenzym Q) die Elektronen von Komplex I und II und gibt sie an den Komplex III weiter. Dieser pumpt wiederum Protonen aus der Matrix in den Intermembranraum. Die Elektronen werden an Cytochrom c an der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran und letztlich zu

Komplex IV gebracht. Dort werden Elektronen auf Sauerstoff übertragen. Dieser wird zu Wasser reduziert und durch die freiwerdende Energie werden wiederum Protonen in den Intermembranraum gepumpt. Durch diese Umverteilung der Protonen entsteht ein elektrochemisches Potenzial, das auch als Protonengradient bezeichnet wird. Schließlich baut die ATP-Synthase diesen Gradienten ab, indem sie aus Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat ATP herstellt. Die Protonen fließen dabei aus dem Intermembranraum über einen speziellen Kanal wieder in die Mitochondrienmatrix zurück (15). Mitochondrien spielen also eine kritische Rolle in der Bereitstellung von Energie in Form von ATP. Die β -Zellen des Pankreas sind metabolisch sehr aktiv und sind primär von der produzierten Energie der Mitochondrien abhängig, um Insulin freizusetzen (16).

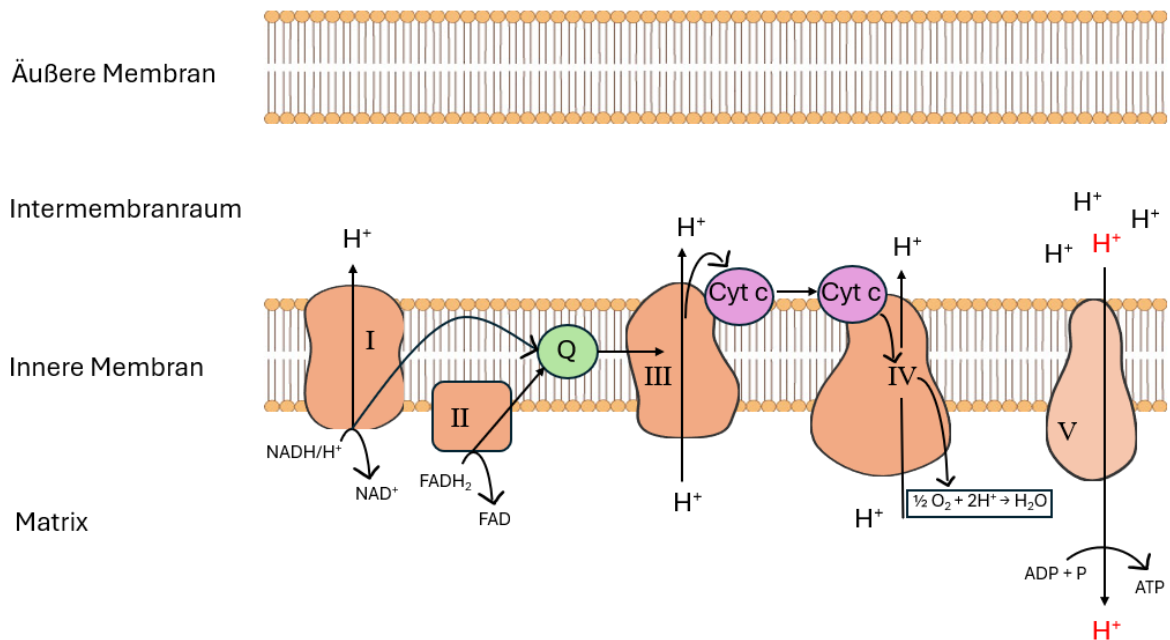


Abbildung 2 Darstellung der OXPHOS. Quelle: eigene Darstellung, nach Horn (15).

Q: Coenzym Q/Ubichinon; Cyt c: Cytochrom c; NAD: Nicotinamidadenindinukleotid; FAD:

Flavinadenindinukleotid; ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; P: Phosphat; Im Rahmen des Citratzyklus entstehen NAD bzw. FAD., die als Transporter Elektronen in die innere

Mitochondrienmembran bringen. Diese Elektronen werden von Komplex I bzw. Komplex II über Komplex III zu Komplex IV gepumpt. Entlang dieser Kette werden Protonen aus der Matrix in den Intermembranraum gepumpt – ein Protonengradient entsteht. Die ATP-Synthase baut schließlich diesen Gradienten ab, indem Protonen aus dem Intermembranraum mittels Kanal in die Mitochondrienmatrix zurückfließen. Dadurch entsteht aus ADP und Phosphat ATP.

3.1.2 Oxidativer Stress

Bei der ATP-Produktion fallen auch „reactive oxygen species“ (ROS) an (17, 18). Während der Bewegung der Elektronen entlang der ETC entweichen circa 2% dieser hochenergetischen Teilchen und reagieren mit Sauerstoff, wobei Superoxidradikale entstehen. Superoxidradikale machen den Hauptteil von ROS innerhalb der Mitochondrien aus. Sie sind kurzlebig und werden enzymatisch oder spontan zu Wasserstoffperoxid umgewandelt. Wasserstoffperoxid kann wiederum via Fentonreaktion mit Eisen Hydroxylradikale bilden (19, 20). Zusätzlich können Superoxidradikale mit Lachgas reagieren, wodurch Peroxynitrit entsteht. Peroxynitrit und Hydroxylradikale sind hochreaktiv und schädigen zahlreiche Zellbestandteile, wie zum Beispiel Membranen, Proteine, Enzyme und Desoxyribonukleinsäure (DNA). Dies kann zum Zelltod führen. Mitochondrien haben jedoch hocheffiziente Verteidigungsmechanismen gegen ROS. Die Superoxiddismutase wandelt Superoxidradikale zu Wasserstoffperoxid um, das wiederum durch die Enzyme Peroxiredoxin und Glutathionperoxidase zu Wasser umgewandelt wird. Dadurch wird das Anfallen von toxischen Hydroxylradikalen und Peroxynitrit minimiert (21). Eine Dysfunktion in der ETC kann zu einem übermäßigen Entweichen von Elektronen und dadurch zu einer erhöhten ROS-Produktion führen. Wenn diese ROS nicht mehr durch die zellulären Abwehrmechanismen beseitigt werden können, führt das zu Schäden an zellulären Makromolekülen und zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion. Diesen Pathomechanismus nennt man oxidativen Stress. Oxidativer Stress wird als entscheidendster Faktor bei der Entstehung des T2D angesehen (22).

3.1.3 Zelltod

Mitochondrien spielen eine wesentliche Rolle beim Zelltod. Dieser kann entweder als Apoptose oder Nekrose ablaufen. Als Apoptose versteht man den kontrollierten, genetisch programmierten Zelltod. Dieser ist wichtig, um eine ausgeglichene Zellzahl und Organfunktion aufrechtzuerhalten. Morphologisch kann man ein Schrumpfen der Zelle und des Zellkerns sowie eine Zellfragmentierung beobachten. Als Nekrose bezeichnet man den pathologischen, nicht programmierten Zelltod. Dabei kommt es durch Schädigung der Zelle zum irreversiblen Ausfall der Zellfunktion. Die Zelle schwillt an und platzt auf. Dadurch wird der Zellinhalt unkontrolliert freigesetzt und es kommt zu einer Entzündungsreaktion (23).

Die Apoptose erfolgt als Signalkaskade (Abbildung 3). Auslöser der Apoptose sind beispielsweise Ischämie, Strahlung, oxidativer Stress und andere zellschädigende Faktoren.

Es kommt zum Einbau der proapoptotischen Proteine Bak und Bax in die Mitochondrienmembran. Die Mitochondrien werden durchlässig und depolarisieren. Daraufhin erfolgt die Freisetzung von Cytochrom c in das Zytosol. Cytochrom c bindet an das Protein „apoptotic protease activating factor 1“ (APAF 1) und aktiviert damit die Caspase 9. Dies führt zur Aktivierung der Caspase 3, die die Endonuklease aktiviert. Dadurch kommt es schließlich zur DNA-Fragmentierung und die Zelle geht zugrunde (23).

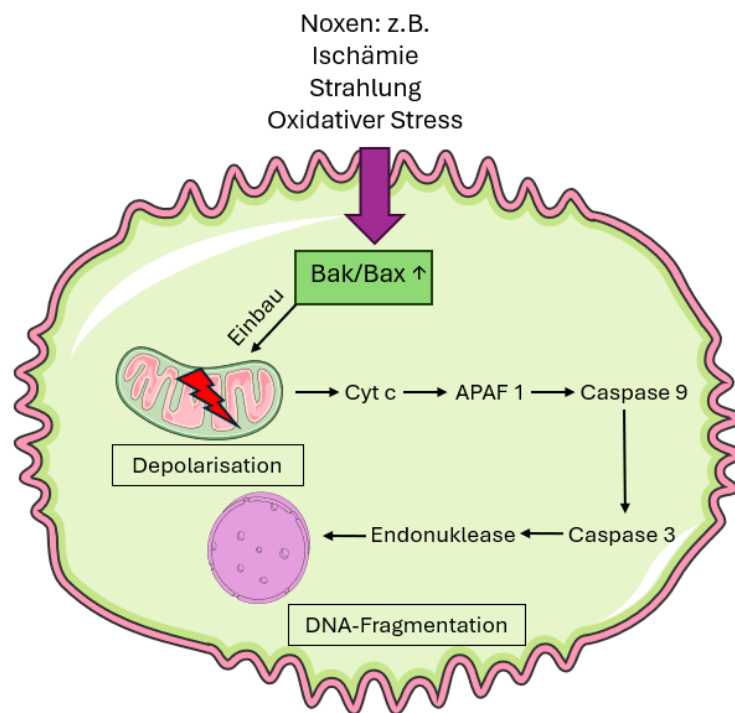


Abbildung 3 Apoptotischer Zelltod. Quelle: eigene Darstellung, nach Silbernagl (23).

Cyt c: Cytochrom c; APAF 1: apoptotic protease activating factor 1; Ausgelöst durch diverse Noxen kommt es zur Aktivierung der apoptotischen Signalkaskade. Durch Störung der Mitochondrien-Integrität depolarisiert die Mitochondrienmembran und es kommt zur Aktivierung verschiedener Proteine und Enzyme. Schließlich mündet die Apoptose in einer DNA-Fragmentation im Zellkern und die Zelle geht zugrunde.

Im Vergleich zur Apoptose ist die Nekrose das Resultat eines Energiemangels (Abbildung 4). Die Zelle sichert ihr Überleben durch das Aufrechterhalten des Zellvolumens sowie des intrazellulären Milieus. Ein osmotisches Gleichgewicht entsteht durch die Na^+/K^+ -ATPase, die Na^+ gegen K^+ aus der Zelle pumpt. K^+ ist gut membranpermeabel und kann aus der Zelle diffundieren. Dieser K^+ -Ausstrom bewirkt wiederum ein innen negatives Potenzial, das Cl^- aus der Zelle treibt. Diese Prozesse sind ATP-abhängig. Eine Störung der Na^+/K^+ -ATPase kann durch ATP-Mangel im Rahmen einer Ischämie oder Hypoxie ausgelöst werden. Dabei sinkt das intrazelluläre K^+ ab und das extrazelluläre K^+ steigt an. Die Zellmembran depolarisiert und Cl^- strömt in die Zelle, die daraufhin anschwillt.

Eine Störung der Homöostase kommt ebenfalls durch erhöhtes Auftreten von ROS zustande. ROS verursachen einen gesteigerten Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle. Durch eine Störung des $3 \text{ Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers kommt es zu einem zusätzlichen Anstieg des Ca^{2+} im Zytosol. Ca^{2+} dringt in die Mitochondrien ein und führt über Hemmung der ETC zu ATP-Mangel. Bei Energiemangel ist die Zelle anfällig für weiteren oxidativen Stress. Die Zellmembran wird zerstört und intrazelluläre Makromoleküle werden freigesetzt. Das führt zur einer Entzündungsreaktion und zur weiteren Schädigung der Zelle (23).

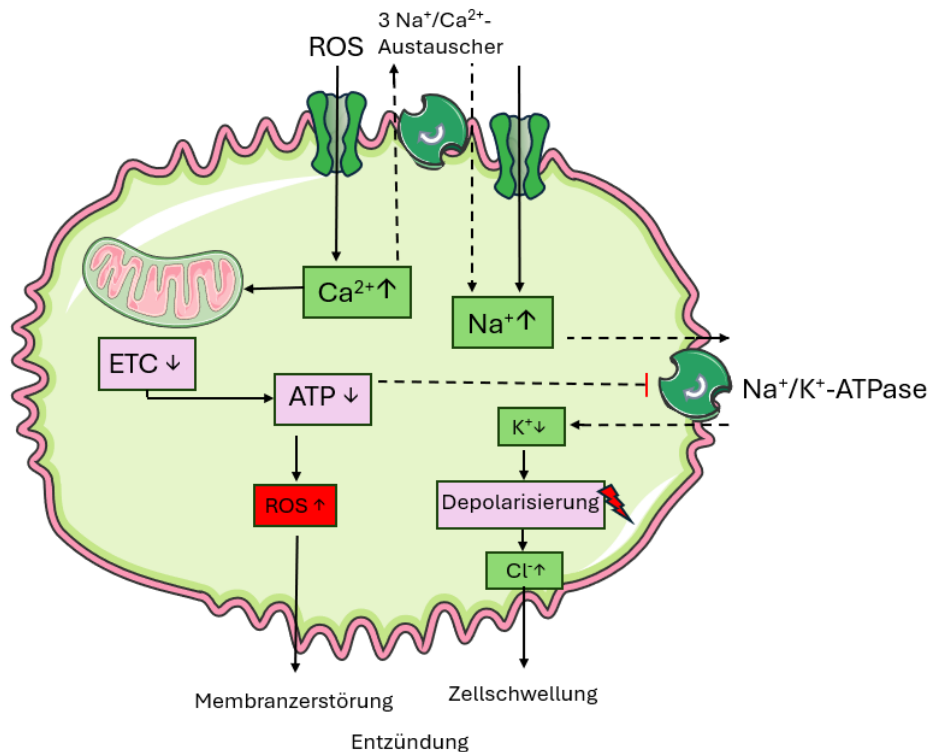


Abbildung 4 Nekrotischer Zelltod. Quelle: eigene Darstellung, nach Silbernagl (23).

ROS: reactive oxygen species; ETC: Elektronentransportkette; ATP: Adenosintriphosphat; Im Rahmen eines ATP-Mangels kommt es zur Störung der Na^+/K^+ -ATPase und dadurch zu einer Elektrolyt-Imbalance. ROS verursachen ebenfalls ein Ungleichgewicht des Ca^{2+} -Haushalts. Infolgedessen kommt es zur Membranzerstörung und Zellschwellung und letztendlich zum Untergang der Zelle.

3.1.4 Insulinresistenz

Insulin übt seine Wirkung durch das Binden an Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche aus. Der Insulinrezeptor hat eine extrazelluläre (2 α) und eine intrazelluläre (2 β) Domäne (24). Die intrazelluläre Domäne besitzt Tyrosinkinaseaktivität. Beim Binden des Insulins an die extrazelluläre Domäne wird die intrazelluläre Domäne aktiviert. Dies führt zu Phosphorylierung an Tyrosinresten von Insulinrezeptorsubstraten (IRS) (25). Die IRS aktivieren die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), die wiederum die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol-Bisphosphat (PIP2) zu Phosphatidylinositol-

Trisphosphat (PIP3) katalysiert (26). PIP3 aktiviert die phosphoinositid-abhängige Proteinkinase 1 (PDK1). PDK1 zusammen mit „Mammalian target of rapamycin complex 2“ (mTORC2) aktivieren die Proteinkinase B (PKB). Die Aktivierung der PKB führt unter anderem zur insulinvermittelten Glykogensynthese oder dem Schleusen des Glukosetransporters-Typ-4-Rezeptors zur Zellmembran (27). Eine übermäßige Nährstoffzufuhr kombiniert mit Bewegungsmangel führt häufig zur Entwicklung eines T2D. Ein Nährstoffüberschuss führt zur kompensatorischen Steigerung der mitochondrialen β -Oxidation. Eine chronische Fehlernährung überwindet jedoch diesen Mechanismus und es kommt zur Fettsäureeinlagerung in die Muskelzellen. Diese Fettsäuren können zur Synthese von toxischen Lipiden, wie zum Beispiel Ceramiden oder DAG, führen (28). Diese toxischen Lipide verursachen eine Insulinresistenz im Skelettmuskel und Fettgewebe, indem sie direkt den Insulinsignalweg blockieren (Abbildung 5), (10, 29).

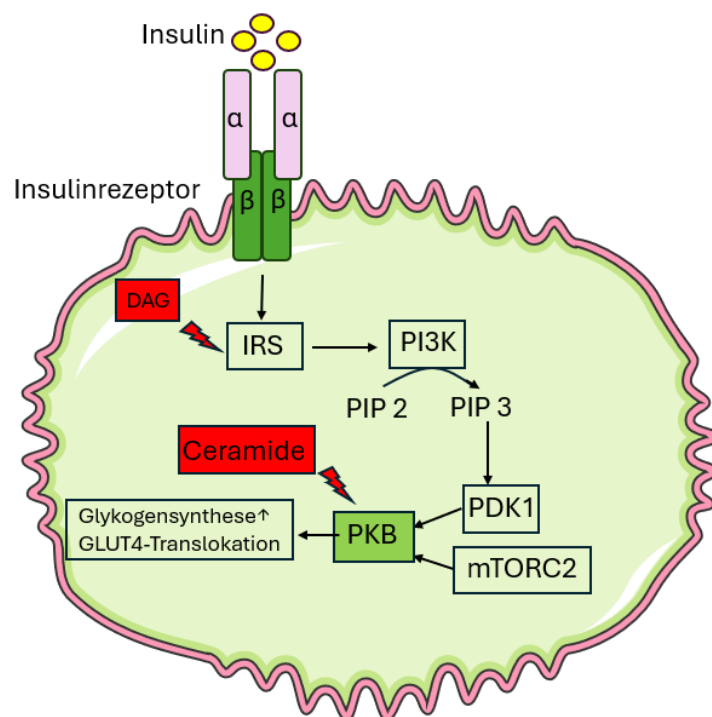


Abbildung 5 Insulinsignalweg. Quelle: eigene Darstellung, nach Prasun (14).

DAG: Diacylglycerin; IRS: Insulinrezeptorsubstrate; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; PIP2: Phosphatidylinositol-Bisphosphat; PIP3: Phosphatidylinositol-Trisphosphat; PDK1: phosphoinositid-abhängige Proteinkinase 1; mTORC2: Mammalian target of rapamycin complex 2; PKB: Proteinkinase B; GLUT 4: Glukosetransporter 4; Insulin bindet an Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche. Durch eine komplexe Signalkaskade kommt es schließlich zur Aktivierung der PKB. Diese bewirkt unter anderem eine erhöhte Glykogensynthese sowie eine Translokation des GLUT4 zur Zellmembran. Toxische Lipide, wie Ceramide und DAG, verursachen eine Insulinresistenz, indem sie den Signalweg direkt blockieren.

Eine Insulinresistenz im Fettgewebe befeuert die Lipolyse. Dies führt zu einem Anstieg der Fettsäuren, die sich wiederum in die Muskelzellen einlagern – ein Circulus vitiosus entsteht. Weiters führt chronische Überernährung zur übermäßigen Bildung von NADH und FADH₂ in den Mitochondrien. Durch eine Überaktivität der ETC entstehen vermehrt ROS, die die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen (30) und zu einer Insulinresistenz führen, indem sie direkt den Insulinsignalweg hemmen (31). T2D führt außerdem zu einem verringerten Proteingehalt innerhalb der Mitochondrien durch eine verringerte mitochondriale Biogenese (32). Mitochondrien in insulinresistenten Zellen produzieren weniger Energie und sind anfälliger für oxidativen Stress. Eine Fehlfunktion der Mitochondrien trägt auf vielen Wegen zur Insulinresistenz bei (33).

3.2 Der Einfluss einer Fehlfunktion der Mitochondrien auf Organsysteme im Rahmen eines T2D

Der nachfolgende Abschnitt soll die Auswirkungen einer mitochondrialen Dysfunktion im Rahmen eines T2D auf verschiedene Organe hervorheben, insbesondere den Einfluss auf Leber, Skelettmuskel, Pankreas, Fettgewebe, Herz, Gefäßendothel und das Nervensystem.

3.2.1 Leber

Eine hepatische Fehlfunktion in Form einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) wird bei Patient*innen mit T2D häufig beobachtet (34). Eine NAFLD kann sowohl Ursache als auch Folge eines T2D sein. Die Veränderungen bei diesen Patient*innen sind gut beschrieben: verringerte Insulinsensitivität, erhöhte Fetteinlagerung sowie ein verringerter ATP-Gehalt und ATP-Umsatz in der Leber (35, 36). Auch in den Mitochondrien kommt es zu diversen Störungen, wie zum Beispiel einer Zunahme des „Protonenlecks“ (proton leak) (37).

Der Kalziumhaushalt scheint ebenso zur Funktionstüchtigkeit der Mitochondrien sowie zur Insulinsensitivität in der Leber beizutragen (38). Außerdem scheint das ER mit den Mitochondrien zu interagieren und stellt damit eine große Rolle am Insulin-Signalweg dar (39).

Mechanistische Studien haben eine Reihe molekularer Mediatoren entdeckt, die dabei helfen können, Veränderungen im Metabolismus und in den Mitochondrien zu erklären. Die Forkhead-Box-Proteine spielen die größte Rolle unter diesen Mediatoren (40).

3.2.2 Skelettmuskel

Die Insulinresistenz des Skelettmuskels ist ein Hauptfaktor in der Pathogenese des T2D. Insbesondere Mitochondrien des Skelettmuskels sind am gesamten Körperstoffwechsel beteiligt. Die Folge der Insulinresistenz ist der T2D. Man nimmt an, dass die Insulinresistenz der Entwicklung eines T2D um 10 bis 15 Jahren vorangeht. Typischerweise kommt es zu einer gestörten Aufnahme von Glukose in das insulinresistente Gewebe, vor allem in den Skelettmuskel (41). Die Dysfunktion der Mitochondrien des Skelettmuskels im T2D-Setting wurde durch eine Vielzahl von Methoden (in vivo und ex vivo) nachgewiesen. So wurde beispielsweise in einem Versuch eine um 45% verlängerte Erholungszeit des Kreatinphosphat im Musculus vastus lateralis von diabetischen Patient*innen festgestellt, verglichen mit der Kontrollgruppe (42). Kreatinphosphat ist vor allem wichtig für die Muskelkontraktion, indem es ADP in ATP umwandelt. Bei dieser Reaktion wird das Kreatinphosphat verbraucht. Man kann die Funktion der Mitochondrien in vivo und nichtinvasiv mittels Magnetresonanzspektroskopie bestimmen, indem man die Erholungszeit des Kreatinphosphats nach sportlicher Betätigung im Muskel misst. Folglich bedeutet eine längere Erholungszeit eine gestörte Funktion der Mitochondrien (42). Diese Verschiebung in der Verfügbarkeit von Energiesubstrat im insulinresistenten Skelettmuskel ist mit einer verringerten Expression von antioxidativen Genen und gesteigertem oxidativen Stress assoziiert (43). Der „peroxisomal proliferator activator receptor- γ coactivator-1 α “ (PGC-1 α) spielt dabei eine wichtige Rolle. PGC-1 α ist ein transkriptioneller Coaktivator, der essenziell für die Homöostase des Energiestoffwechsels ist. Er steuert eine Vielzahl an Proteinen, die für mitochondriale Biogenese wichtig sind, wie zum Beispiel die OXHPOS-Genexpression im Nukleus und in den Mitochondrien und weiters die mitochondriale DNA-Replikation. Zusätzlich reguliert PGC-1 α die Mitophagie, bei der dysfunktionale Mitochondrien abgebaut werden. Das ist wichtig, weil diese beschädigten Mitochondrien die empfindliche ROS-Balance stören. Oxidativer Stress in den Mitochondrien wird durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors „Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF- κ B) induziert, beispielsweise durch Zytokin-Signaling. PGC-1 α hemmt proinflammatorische Zytokine durch Interaktion mit NF- κ B, indem es dessen Aktivität auf bestimmte Zielgene hemmt. Weiters induziert es die Beseitigung von ROS. Bei zu niedrigen Spiegel von PGC-1 α kommt es demnach zu Inflammation und Zunahme von

oxidativem Stress bzw. ROS (44). Weiters wurde bewiesen, dass körperliche Bewegung nicht nur die Insulinsensitivität verbessern, sondern auch die Funktion der Mitochondrien im Skelettmuskel komplett wiederherstellen kann (45).

3.2.3 Pankreas

Im Rahmen des T2D führt eine chronische Hyperglykämie und Hyperlipidämie zu Funktionsstörungen der β -Zellen im Pankreas. Zurückzuführen ist diese Funktionsstörung auf strukturelle bzw. funktionelle Anomalien der Mitochondrien. Die β -Zellen der betroffenen Patient*innen zeigten erniedrigte ATP-Spiegel bzw. ein erniedrigtes Verhältnis zwischen ATP/ADP (46). Im Rattenversuch zeigte sich eine Auflösung der mitochondrialen Netzwerke (47) sowie eine gesteigerte Apoptose der β -Zellen (48). *In vitro* zeigte sich ein ETC-bedingter Anstieg der ROS in β -Zellen, die einer hohen Glukosekonzentration ausgesetzt waren. Diese ROS bewirken eine verringerte glukoseabhängige Insulinsekretion (49). Mit dem Alter verringert sich der Anteil an mitochondrialer DNA, was wiederum mit einer schwächeren Insulinsekretion einhergeht (50).

3.2.4 Fettgewebe

Das Fettgewebe ist insulinresistent, dynamisch, und reagiert auf verschiedene Umwelteinflüsse. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen Adipositas und T2D. Es gilt als gesichert, dass die Adipozyten von Patient*innen sowie von Tieren mit T2D verändert sind. Eine solche Veränderung besteht in einer Fehlfunktion der Mitochondrien. Forscher*innen konnten bei Patient*innen einen Anstieg mitochondrialer ROS sowie eine Herunterregulierung antioxidativer Enzyme nachweisen (51). Weiters konnte im Fettgewebe eine verminderte Expression von ETC-Komponenten (52) sowie von Genen, die für die OXPHOS zuständig ist, gezeigt werden (53).

3.2.5 Myokard

Das Myokard von Diabetiker*innen besitzt eine abnormale Funktion der Mitochondrien, sowie erhöhte mitochondriale ROS und chronischen oxidativen Stress. Mitochondrien im Myokard von Diabetespatient*innen haben eine verringerte mitochondriale Ca^{2+} -Toleranz und Anfälligkeit für die Ca^{2+} -induzierte Öffnung des „mitochondrial permeability transition pore“ (mPTP). MPTP ist ein Protein, das unter bestimmten pathologischen Zuständen, wie zum Beispiel bei einem Myokardinfarkt, in der inneren Mitochondrienmembran gebildet wird und eine vermehrte Durchlässigkeit dieser

verursacht. Dadurch kommt es zum Anschwellen der Mitochondrien und zum nekrotischen Zelltod. Diese gesteigerte mPTP-Sensitivität ist außerdem assoziiert mit einer Zunahme der ROS-Produktion. Zusätzlich kommt es im rechten Atrium von Diabetiker*innen zu einer Erhöhung der Caspase-9, die für die Mitochondrien-medierte Apoptose eine Rolle spielt. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein erhöhter myokardialer Zelltod im T2D-Setting durch oxidativen Stress in den Mitochondrien ausgelöst wird und wesentlich an der Regulierung dieser Prozesse beteiligt ist (54, 55).

3.2.6 Gefäßendothel

Die diabetesinduzierte Dysfunktion des Endothels wurde beim Menschen und im Tierversuch nachgewiesen und ist ein wesentlicher Faktor in der Entstehung von diabetischen, vaskulären Komplikationen. Die Dysfunktion ist charakterisiert durch eine reduzierte Bioverfügbarkeit bzw. einer reduzierten Freisetzung von vasoaktivem NO, vermehrtem oxidativen Stress, gesteigerte Produktion inflammatorischer Faktoren, abnormaler Angiogenese sowie beeinträchtigter Reparatur des Endothels.

Die verringerte Bioverfügbarkeit von NO führt zu einer gestörten Gefäßrelaxierung und Atherosklerose. In weiterer Folge kommt es durch eine Abnahme des Blutflusses zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff und letztendlich zur Ischämie und zum Infarkt. Mäuse mit einer Deletion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) zeigten erhöhte Spiegel proinflammatorischer Faktoren und pathologische Veränderungen in den Nieren. Weiters litten sie an einer gestörten cerebrovaskulären Funktion. Dies äußerte sich in einem vergrößerten Infarktareal während eines Insults. Erhöhte Level von ROS sind einerseits die Folge vermehrten Anfalls von Sauerstoffradikalen und andererseits einer geschwächten antioxidativen Abwehr. Das Enzym Superoxiddismutase spielt eine wichtige Rolle bei dieser Abwehr und wird im T2D-Setting vermindert exprimiert. Der „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF) ist ein Signalprotein, das die Bildung von Blutgefäßen stimuliert. In der Retina von Diabetespatient*innen ist die VEGF-Expression erhöht, was zur Bildung abnormer Blutgefäße auf der Oberfläche der Retina führt. Das ist das Charakteristikum der proliferativen, diabetischen Retinopathie, einer gefürchteten Komplikation des Diabetes (56, 57).

3.2.7 Zentrales Nervensystem

Diabetes mellitus ist häufig mit psychischen Erkrankungen assoziiert. Die Verbindung zwischen T2D und Demenz wurde genau untersucht. In einer Studie wurde gezeigt, dass

T2D mit der Alzheimer-Erkrankung und vaskulären Demenz assoziiert ist. Insbesondere das gleichzeitige Vorhandensein des APOE-ε4-Allels erhöht das Risiko für Alzheimerdemenz (58). Möglicherweise spielen die Veränderungen des Glukosestoffwechsels im Gehirn bei Diabetiker*innen eine entscheidende Rolle beim Rückgang der kognitiven Funktionen (59). Dieses Phänomen wurde im Rattenmodell genauer untersucht: Mitochondrien im Gehirn von an T2D erkrankten Ratten zeigten ein verringertes Membranpotenzial sowie ein verringertes ATP/ADP-Verhältnis (60). Diese Dysfunktion ist möglicherweise auf eine höhere ROS-Produktion in Kombination mit erhöhter Anfälligkeit für oxidativen Schaden zurückzuführen (61).

Es gibt auch einen bidirektionalen Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression: Im Vergleich zur Kontrollgruppe erkrankten Diabetiker*innen etwa doppelt so oft an einer Depression (62). Andererseits haben depressive Patient*innen ein um 65% erhöhtes Risiko, an T2D zu erkranken (63). Weitere Studien haben gezeigt, dass eine Depression mit einem höherem Risiko für die Entwicklung eines T2D einhergeht, als die Entwicklung einer Depression auf dem Boden eines T2D (64). Depressive Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko an einem T2D zu erkranken, wenn sie mit diabetogenen Antidepressiva behandelt wurden. Das Risiko hängt von der Substanz ab: Fluoxetin, ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI), verbessert die glykämische Kontrolle, während Nortriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum, den Blutzuckerspiegel anhebt. Hohe Dosierungen und eine lange Behandlungsdauer sind mit einem erhöhten T2D-Risiko assoziiert. Eine weitere Behandlungsstrategie der Depression ist die Kombination eines Antidepressivums mit einem atypischen Antipsychotikum. Diese Neuroleptika der zweiten Generation beeinflussen ebenfalls den Stoffwechsel. Sie verursachen beispielsweise eine Zunahme des Gewichts und der Insulinresistenz (65).

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen T2D und Depression geht man von einer gemeinsamen Ätiologie aus. Im Tierversuch konnte man feststellen, dass Ratten, die chronischem, sozialem Stress ausgesetzt wurden, erhöhte Insulin- und Ghrelinspiegel im Blut aufwiesen (66). Ghrelin ist ein Peptidhormon, das Hunger- und Sättigungsgefühl steuert. Bei erhöhten Ghrelinspiegeln kommt es zur verstärkten Nahrungsaufnahme. Dieser Versuch legt nahe, dass eine Depression zu Veränderungen im Insulinstoffwechsel und zur Gewichtszunahme führt.

Bei beiden Erkrankungen geht man von einer gestörten Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) aus. Die Folge davon ist ein Hypercortisolismus, der wiederum zu einer gestörten Insulinsensitivität führt und das Entstehen des metabolischen Syndroms begünstigt (65). Außerdem treten bei den beiden Krankheitsbildern Veränderungen im Hippocampus auf. Der Hippocampus ist mit der HHA verbunden und trägt zur Steuerung dieser bei. Als Neurogenese bezeichnet man die Bildung von neuen Neuronen im Gehirn. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ratten, die eine mangelnde Neurogenese aufwiesen, an Anhedonie und einer verringerten Nahrungsaufnahme litten. Eine Depression ist außerdem mit einer Atrophie des Hippocampus assoziiert. Dies könnte bedeuten, dass der Hippocampus in der Mediation von depressiven Symptomen eine Rolle spielt (65). Patient*innen mit Diabetes und gleichzeitig bestehender Depression haben eine schlechte Adhärenz beim Einhalten ihres Ernährungs- und Trainingsplans. Zusätzlich ist die Compliance bei der Einnahme von Medikamenten schlecht. Die Blutzuckereinstellung ist mangelhaft und sie haben ein erhöhtes Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen. Auch die Mortalität ist, je nach Schwere der Depression, um etwa das Doppelte erhöht (67).

3.2.8 Peripheres Nervensystem

Die diabetische Neuropathie ist eine bedeutende Komplikation bei Patient*innen mit T2D. Die Beeinträchtigung peripherer Neurone ist auf strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Mitochondrien zurückzuführen. Einerseits wurden im Nervengewebe vergrößerte Mitochondrien mit unterbrochenen Einstülpungen der inneren Membran (sogenannte Cristae) bei Mensch und Tier beobachtet (68). Andererseits wurde auch von zahlreichen kleineren, fragmentierten Mitochondrien und einer Abnahme der Expression von ETC-Proteinen in Neuronen der Spinalganglien von diabetischen Mäusen berichtet (69, 70).

4 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Übersichtsarbeit in Form einer narrativen Literaturrecherche. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle Datenlage über Imeglimin zu erfassen, um einen umfassenden Überblick über diese neue Substanz zu bieten, sowie die pharmakologischen Wirkmechanismen *in vitro* und *in vivo* zu erläutern. Dazu wurden diverse präklinische und klinische Studien herangezogen. Relevante Publikationen zu Imeglimin wurden über die Datenbank „PubMed“ unter Verwendung des Suchbegriffs „Imeglimin“ gesucht. Dadurch wurden 72 Ergebnisse gefunden (Stand: September 2023). Die meisten dieser Publikationen wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. Um weitere relevante Literatur zu finden, wurden beispielsweise Schlagwörter wie „antidiabetic drugs“, „diabetes and depression“ und „diabetes and mitochondria“ verwendet. Verschiedene Leitlinien (vor allem zu Diabetes mellitus) sowie Fachbücher (Pathophysiologie, Biochemie) wurden ebenfalls für diese Arbeit herangezogen. Zur Verwaltung der gesammelten Literatur wurde das Programm „EndNote“ verwendet. Die Zitierweise erfolgte im Vancouver-Stil.

5 Wirkmechanismen und klinische Wirksamkeit von Imeglimin

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse aus vorklinischen Versuchen beschrieben und im Anschluss diejenigen aus klinischen Studien.

5.1 Präklinische Studienergebnisse

Autoren	Modell/Länge/Dosis	Ergebnisse
Fouqueray et al., 2011	STZ-Ratten; 5 Wochen; Imeglimin 25-100 mg/kg od;	FPG ↓ HbA1c ↓ Glukosetoleranz (oGTT) ↑
	GK-Ratten; 8 Wochen; Imeglimin 25-150 mg/kg bid;	Glukoseaufnahme Muskel ↑ Glukoneogenese ↓ GSIS ↑
Vial et al., 2015	HFHSD-Mäuse; 16 Wochen insgesamt, letzte 6 Wochen Imeglimin; Imeglimin 200 mg/kg bid;	Hyperglykämie ↓ Glukosetoleranz ↑ Insulinsensitivität (PKB) ↑ Lipidakkumulation Leber ↓ Modulation OXPHOS ROS ↓
Lachaux et al., 2020	Zucker-Ratten; 9 bzw. 90 Tage + 1h nach Imeglimingabe; Imeglimin 150 mg/kg bid;	LV diastolisch ↑ Mitochondriale ROS-Produktion ↓ NO-Neutralisation ↓ - dadurch Durchblutung und Sauerstoffangebot im Myokard und Koronararterien ↑ Kollagensynthese und -Anhäufung ↓ Albuminurie und Fibrose Niere ↓
Vial et al., 2021	Isolierte Hepatozyten aus Wistar-	Glukoseproduktion ↓

	Ratten;	ATP/ADP-Ratio ↓ Mitochondriales Membranpotenzial ↓ Mitochondriales Redoxpotenzial. ↑ Keine Reduktion des O2- Verbrauchs
Hallakou-Bozec et al., 2021	Isolierte Inselzellen von STZ- und GK-Ratten; Imeglimin 100 µM;	GSIS ↑ NAD ⁺ -Gehalt in Inselzellen ↑ NAMPT-Aktivität ↑ Intrazelluläre Ca ²⁺ Mobilisation ↑
Hallakou-Bozec et al., 2021	Zucker-Ratten; 5 Wochen; Imeglimin 150 mg/kg bid;	GSIS ↑ Glukosetoleranz ↑ Insulinämie ↑ Insulinpositive β-Zellen Pankreas ↑ β-Zellen pro Insel ↑ Inselmorphologie ↑ Apoptotische β-Zellen ↓ Proliferation β-Zellen ↑
Li et al., 2021	Isolierte Inselzellen + Akita- Mäuse; Imeglimin 1 mmol/L (Inselzellen);	GSIS ↑ Proliferation β-Zellen ↑ Apoptose β-Zellen ↓ OXPHOS ↑ Hyperglykämie ↓ Insulinspiegel ↑
Kitakata et al., 2021	Mäuse mit HFpEF; 6 Wochen; Imeglimin 250 µg/kg/min durch osmotische Minipumpe;	Glukosetoleranz ↑ Kardiale Hypertrophie und Fibrose ↓ LV diastolische Dysfunktion ↑

		Körpergewicht ↓ Viszerales Fett ↓ Proteinhomöostase ↑ UPR ↑
Theurey et al., 2022	Hunde, die einer offenen OP am Thorax unterzogen wurden und Ratten mit gentamicininduzierter CKD; Imeglimin und Metformin in steigender Dosis;	Keine Hyperlaktatämie bzw. Laktatazidose mit Imeglimin bei Hunden und Ratten
Sanada et al. 2022	BKS db/db- und KK ay-Mäuse bzw. isolierte Inselzellen; 4 Wochen; Imeglimin 200 mg/kg bid;	GSIS ↑ Blutglukose ↓ Morphologie β-Zellen ↑ Insulingranula β-Zellen ↑ Apoptose ↓
Yingyue et al., 2023	KK-ay-Mäuse; Einmalige Imeglimin- bzw. Sitagliptingabe; 200 mg/kg bzw. 15 mg/kg;	GIP + GLP-1 Plasmakonzentration ↑ Imeglimin + GLP-1: GSIS ↑

Tabelle 3 Präklinische Studienergebnisse von Imeglimin. Quelle: eigene Darstellung

STZ: Streptozotocin; GK: Goto Kakizaki; FPG: fasting plasma glucose; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; GSIS: glukosestimulierte Insulinsekretion; HFHSD: high-fat high sucrose diet; PKB: Proteinkinase B; OXPHOS: oxidative Phosphorylierung; ROS: reactive oxygen species; LV: linker Ventrikel; ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat; NAD: Nicotinamidadenindinukleotid; NAMPT: Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; UPR: unfolded protein response; GIP: glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1: glucagon-like peptide 1;

5.1.1 Imeglimin stimuliert die Glukoseaufnahme in den Muskel, hemmt die Glukoneogenese und verbessert den Glukosehaushalt

Fouquieray et al. (12) testeten Imeglimin in zwei unterschiedlichen Rattenmodellen. Zum Einsatz kamen Wistar-Ratten, denen Streptozotocin verabreicht wurde (sogenannte „STZ-Ratten“). Streptozotocin ist toxisch für pankreatische β-Zellen und versetzt die Tiere in eine diabetische Stoffwechsellaage. Ihnen wurden Imeglimin und Metformin in unterschiedlicher Dosierung verabreicht. Nach 5 Wochen wurden die Nüchternblutglukose (fasting plasma glucose; FPG) und das HbA1c gemessen. Goto-Kakizaki-Ratten (GK-

Ratten) sind gezüchtete Wistar-Ratten, die nicht adipös sind, aber eine hyperglykämische Stoffwechsel aufweisen. Ihnen wurde Imeglimin in unterschiedlicher Dosierung verabreicht. Nach 8 Wochen wurde ein oGTT durchgeführt. Nach der Behandlung verbesserten sich die FPG, das HbA1c und die Glukosetoleranz auf ein mit Metformin vergleichbares Niveau.

Der Skelettmuskel fungiert als der größte Glukoseverwerter im Rahmen der insulininduzierten Glukoseaufnahme im Körper. Eine verringerte Glukoseaufnahme des Muskels trägt wesentlich zur Hyperglykämie im Rahmen des T2D bei. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Imeglimin die Glukoseaufnahme in Muskelzellen steigert. Der Mechanismus dahinter ist noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise bewirkt Imeglimin eine verstärkte Expression des Glukosetransporters Typ 4 (GLUT-4) (71). Dabei handelt es sich um ein Membran-Transportprotein, das bei Andocken von Insulin an den Insulinrezeptor in die Zellmembran eingebaut wird und somit die Aufnahme von Glukose in die Zelle bewirkt. Die gesteigerte Insulinrezeptor-Autophosphorylierung mittels IRS spielt ebenfalls eine Rolle (71). Wenn Insulin an den Insulinrezeptor an der Zelloberfläche bindet, aktiviert es diesen Rezeptor. Das führt zu dessen Autophosphorylierung. Dabei überträgt der Rezeptor Phosphatgruppen auf sich selbst. In weiterer Folge kommt es zur Aktivierung verschiedener Signalmoleküle, die beispielsweise Glukosetransporter aktivieren oder die Glukoseproduktion in der Leber hemmen (72). Die vermehrte Phosphorylierung der PKB trägt ebenfalls zur verbesserten Glukoseaufnahme in den Muskel bei, indem sie unter anderem die Insulinantwort reguliert (73). Schließlich hat auch PGC-1 α einen Einfluss auf den Glukosemetabolismus (71), (Abbildung 6).

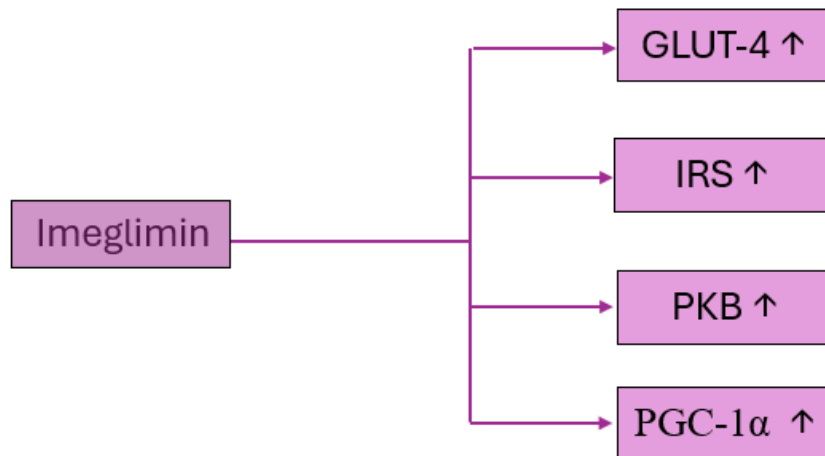


Abbildung 6 Wirkmechanismen für gesteigerte Glukoseaufnahme in den Muskel. Quelle: eigene Darstellung, nach Singh (71).

GLUT-4: Glukosetransporter Typ 4; IRS: Insulinrezeptersubstrate; PKB: Proteinkinase B; PGC-1 α : peroxisomal proliferator activator receptor- γ coactivator-1 α ; Imeglimin verbessert auf verschiedenen Wegen und mit unterschiedlichen Mechanismen die Glukoseaufnahme in den Muskel.

Nach einer Behandlung mit Imeglimin konnte bei Ratten nach 45 Tagen die Glukoseaufnahme in den Muskel gesteigert und, dosisabhängig, sogar auf ein Normalniveau gebracht werden. Eine exzessive Glukoseproduktion in der Leber ist ebenso ein wichtiger therapeutischer Aspekt bei der glykämischen Kontrolle. *In vitro* zeigt Imeglimin eine dosisabhängige Abnahme der Glukoseproduktion durch die Hepatozyten. Diese Beobachtung korreliert mit einem Rückgang der Gentranskription zweier wichtiger Enzyme, die die Glukoneogenese und Glykogenolyse fördern: Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glucose-6-Phosphatase (12). Oxidativer Stress induziert die Expression der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (74). Möglicherweise hemmt Imeglimin die Gentranskription, indem es oxidativen Stress reduziert. Imeglimin konnte in isolierten Pankreaszellen und im Rattenmodell einen Einfluss auf die Insulinsekretion zeigen. Diese ist glukoseabhängig und bietet somit eine gewisse Sicherheit in Bezug auf das Auftreten einer Hypoglykämie. Bezogen auf die β -Zellfunktion zeigt Imeglimin *in vitro* einen protektiven Effekt. Die isolierten, aufbereiteten β -Zellen wurde einem Cocktail aus Zytokinen bzw. einer hohen Glukosekonzentration ausgesetzt. In beiden Fällen schützte Imeglimin die Zellen vor Apoptose (12).

5.1.2 Imeglimin verbessert Glukose- und Lipidparameter und modifiziert die OXPHOS

Vial et al. (75) benutzten für ihren Versuch Mäuse, denen für 16 Wochen eine fett- und zuckerreiche Diät verabreicht und dadurch eine diabetische Stoffwechsellage induziert wurde (sogenannte HFHSD mice). Dieses Mausmodell ist charakterisiert durch Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Leberverfettung und mitochondrialer Dysfunktion. In den letzten 6 Wochen des Versuchs erhielten die Tiere Imeglimin. Nach sechswöchiger Behandlung kam es zu einer Abnahme der Hyperglykämie und zur Wiederherstellung einer normalen Glukosetoleranz. In Leber und Skelettmuskel verbesserte sich die Insulinsensitivität, möglicherweise durch eine veränderte Expression der PKB (75). Die Versuchsmäuse zeigten außerdem einen höheren Anteil an Triglyceriden, Cholesterin sowie DAG in der Leber. Imeglimin reduziert all diese Lipidparameter durch eine Verbesserung der Mitochondriendichte und -Funktion und scheint somit einer Leberverfettung entgegenzuwirken. Es modifiziert die OXPHOS, indem es die Komplex I-Aktivität hemmt und somit auch die Anhäufung von ROS. Andererseits stellt es die Funktion von Komplex III wieder her. Durch eine Hemmung des Komplex I und eine Wiederherstellung des Komplex III können die Mitochondrien mehr Komplex II-Substrate, und möglicherweise mehr Lipide, oxidieren (75). Diese Annahme wird durch erhöhte Aktivität der 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (HAD) und „cluster of differentiation 36/fatty acid translocase“(CD36/FAT) bestärkt. Dieses Enzym bzw. Protein beeinflusst den Lipidstoffwechsel. Eine Erhöhung spricht für vermehrte Lipidoxidation in der Leber der Versuchsmäuse.

5.1.3 Imeglimin reduziert ROS und verbessert linksventrikuläre Funktion

Lachaux et al. (76) bewerteten in dieser Studie die Wirkung von Imeglimin auf eine kardiovaskuläre Dysfunktion im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Spezielle, erkrankte Ratten wurden eingesetzt, um dieses Syndrom nachzuahmen. Sogenannte „Zucker-Ratten“ sind adipös und leiden an Hypertonie, Hyperlipidämie und an einer gestörten Glukosetoleranz. Im Rahmen des Syndroms treten auch eine linksventrikuläre, diastolische Dysfunktion sowie vaskuläre Veränderungen (verringerte Relaxation der Koronar- und Mesenterialgefäße) auf.

Durch eine Reduktion des oxidativen Stresses nach 9- bzw. 90- tägiger Imeglimingabe wurde eine Verbesserung der linksventrikulären, diastolischen Dysfunktion beobachtet. Diese Reduktion erfolgte wahrscheinlich durch eine Abnahme der mitochondrialen ROS-

Produktion, wie bereits in Lebermitochondrien gezeigt (75). Durch verringertes Anfallen von ROS wird die NO-Neutralisation gehemmt und die Bioverfügbarkeit von NO gesteigert bzw. wiederhergestellt. Dadurch besserte sich die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung der Koronararterien sowie des Myokards bzw. des linken Ventrikels. Dies hat zur Folge, dass das hypoxiebedingte Anfallen von ROS und die Entstehung von Inflammation gehemmt wird. Selbst eine Stunde nach Imeglimingabe konnte bereits eine Verringerung der mitochondrialen ROS-Produktion und eine verbesserte Funktion im linken Ventrikel festgestellt werden (76).

Diese ROS-Verringerung trägt zum kardioprotektiven Effekt von Imeglimin bei, indem es die Kollagensynthese verringert und somit die linksventrikuläre Kollagen-Anhäufung hemmt. Zusätzlich wurde nach 90 Tagen eine verringerte Albuminurie sowie eine Abnahme der interstitiellen Fibrose in den Nierentubuli festgestellt (76).

5.1.4 Imeglimin hemmt die Glukoneogenese in Leberzellen von Ratten

Vial et al. (77) konnten in dieser Studie zeigen, dass Imeglimin dosisabhängig die Glukoseproduktion in den isolierten Rattenhepatozyten hemmt. Im Vergleich mit Metformin fällt diese Hemmung jedoch geringer aus. Imeglimin und Metformin reduzieren das Verhältnis von ATP/ADP und hemmen dadurch die Glukoneogenese in der Leber. Dieser Effekt ist wiederum bei Imeglimin schwächer ausgeprägt als bei Metformin. Es ist bekannt, dass Metformin den Komplex I in der ETC hemmt. Um einen ähnlichen Wirkmechanismus bei Imeglimin nachzuweisen, wurde der Sauerstoffverbrauch intakter Zellen vor und nach der Zugabe von Rotenon, einem Hemmer des Komplex I, gemessen, um die rotenon-sensitive Respiration (das heißt, den Sauerstoffverbrauch im Zusammenhang mit Komplex-I-Aktivität) zu errechnen. Wie erwartet reduzierte Metformin den rotenon-sensitiven Sauerstoffverbrauch. Imeglimin hingegen reduzierte weder den rotenon-sensitiven noch den totalen Sauerstoffverbrauch in Rattenhepatozyten (77). Zusätzlich wurde auch der Sauerstoffverbrauch vor und nach der Zugabe von Oligomycin, einem ATP-Synthase-Hemmer, gemessen, um die oligomycin-sensitive Respiration (das heißt, den Sauerstoffverbrauch im Zusammenhang mit der ATP-Synthese) zu berechnen. Imeglimin hatte keinen Einfluss auf die oligomycin-sensitive Respiration. Dies deutet darauf hin, dass Imeglimin die Aktivität der ATP-Synthase weder indirekt noch direkt hemmt.

Um den Widerspruch zwischen einem erniedrigten ATP/ADP-Verhältnis bei normalem Sauerstoffverbrauch zu verstehen, wurde das mitochondriale Membranpotenzial durch fluoreszierendem Tetramethyl-Rhodamine-Methyl-Ester (TMRM) gemessen. Das mitochondriale Redoxpotenzial wurde durch Autofluoreszenz von NAD(P)H gemessen und das Verhältnis (NAD(P)H)/TMRM berechnet. Wie erwartet kam es bei Metformin, das Komplex I hemmt, zu einem Anstieg von NAD(P)H und einer Reduktion von TMRM. Dies bedeutet eine Zunahme des Verhältnis (NAD(P)H)/TMRM. Diese Beobachtung geht einher mit Erkenntnissen früherer Studien, in denen Metformin das Membranpotenzial verringert und das mitochondriale Redoxpotenzial erhöht (78-80). Überraschenderweise erhöhte Imeglimin ebenfalls das Verhältnis (NAD(P)H)/TMRM. Dies suggeriert, dass Imeglimin einen Einfluss auf die ETC hat.

In einem weiteren Versuch wurde die Affinität der ETC für NADH gemessen. Bei Metformin verringerte sich die Höchstgeschwindigkeit (V_{max}) der Reaktion und auch die Affinität von NADH für die ETC wird beeinflusst. Dies deutet auf eine unkompetitive Hemmung der ETC auf Höhe des Komplex I hin. Auf der anderen Seite beeinflusste Imeglimin die V_{max} nicht. Die Affinität von NADH für die ETC wurde jedoch verringert. Dies spricht für eine kompetitive Hemmung der ETC (77).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Imeglimin und Metformin die Glukoseproduktion, das ATP/ADP-Verhältnis und das mitochondriale Membranpotenzial verringern, während beide das mitochondriale Redoxpotenzial steigern. Im Gegensatz zu Metformin reduzierte Imeglimin jedoch nicht den Sauerstoffverbrauch. Ob Imeglimin die ETC auf Höhe des Komplex I beeinflusst oder an anderer Stelle der Atmungskette, wird in dieser Arbeit nicht aufgeklärt (77). In einer früheren Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass Imeglimin die ROS-Produktion verringert, indem es den umgekehrten Elektronenstrom durch Komplex I hemmt. Dies suggeriert, dass Imeglimin den Komplex I direkt oder indirekt beeinflusst (81).

5.1.5 Imeglimin stimuliert GSIS in isolierten Inselzellen durch NAD^+ -Anstieg

Hallakou-Bozec et al. (82) untersuchten in dieser Studie die Inselzellen von diabetischen STZ- und GK-Ratten. Es zeigte sich, dass Imeglimin die GSIS stimuliert, ohne bei niedrigen Glukosespiegeln einen Effekt zu zeigen. Außerdem wurde beobachtet, dass die Wirkung von Imeglimin auf die GSIS, anders als bei Sulfonylharnstoffen, in Gegenwart von Diazoxid (ein klassischer β -Zell K^+ -ATP Kanalöffner) erhalten blieb. Der ATP-sensitive Kaliumkanal (KATP-Kanal) spielt eine Schlüsselrolle bei der Insulinfreisetzung

(Abbildung 7). Glukose wird über GLUT-2 in die pankreatischen β -Zellen geschleust und dort metabolisiert, wobei ATP entsteht. Ein Anstieg des intrazellulären ATPs bewirkt die Schließung der KATP-Kanäle in der Membran der β -Zelle, die bei niedrigen ATP-Spiegeln offen sind. Dadurch kommt es zur Membrandepolarisierung und zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle in der Membran. Es folgt ein Einstrom von Ca^{2+} -Ionen von extra- nach intrazellulär. Dies bewirkt die Fusion von insulinhaltigen Granula mit der Zellmembran und führt zur Insulinfreisetzung. Wenn dadurch der Glukosespiegel im Blut sinkt, sistiert die Insulinausschüttung, da weniger Glukose in die β -Zelle eindringt und die ATP-Produktion abnimmt (83).

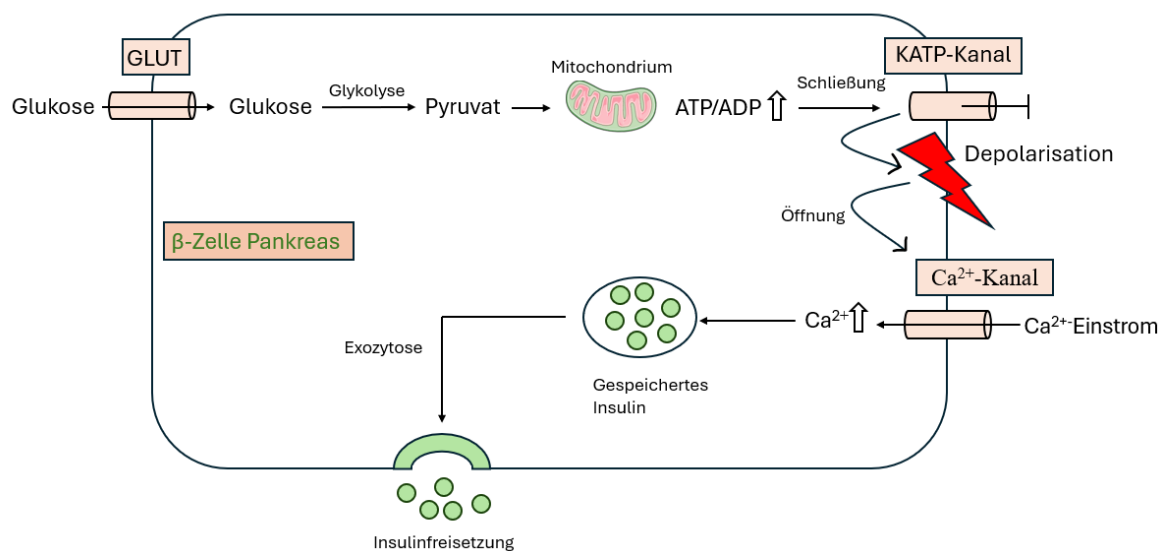


Abbildung 7 Mechanismus der Insulinfreisetzung. Quelle: eigene Darstellung, nach Kabra et al. (84).

GLUT: Glukosetransporter; ATP: Adenosintri-phosphat; ADP: Adenosindiphosphat; KATP: ATP-sensitiver Kaliumkanal; Glukose wird mittels Glukosetransporter in die Zelle geschleust. In den Mitochondrien wird daraus Energie in Form von ATP. Hohe ATP-Spiegel bewirken eine Schließung der Kaliumkanäle mit anschließender Membrandepolarisation. Der darauffolgende Ca^{2+} -Einstrom bewirkt eine Insulinausschüttung.

Zusammen mit der fehlenden Insulinsekretion bei niedrigen Glukosespiegeln in dieser und vorhergehenden Studien (85), ist es wahrscheinlich, dass Imeglimin einen K^+ -ATP-unabhängigen Wirkmechanismus hat.

Weiters konnte nach Imeglimingabe ein Anstieg von NAD^+ in den Inselzellen gemessen werden. NAD^+ spielt eine wesentliche Funktion im Stoffwechsel der Mitochondrien, indem es als Energiespeicher fungiert und Elektronen zur ETC transportiert. Es wird aus Nikotinsäure bzw. Nikotinamid im „Salvage Pathway“ hergestellt (86). In dieser Studie

konnte auch gezeigt werden, dass durch die Gabe von exogenem Nikotinamid die NAD^+ -Synthese gesteigert werden konnte und dadurch die GSIS durch Imeglimin zunahm (82). Die Verstoffwechslung von NAD^+ durch „cluster of differentiation 38“ (CD38) generiert die cyclische ADP-Ribose (cADPR) sowie Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat (NAADP). Diese Metaboliten sind an der Mobilisierung intrazellulärer Kalziumspeicher beteiligt, indem sie Ryanodinrezeptoren (RyR) im endoplasmatischen Retikulum (ER) bzw. Two-Pore-Kanäle (TPC) in Lysosomen aktivieren. Ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration führt wiederum zur Freisetzung von Insulin (82) (Abbildung 8).

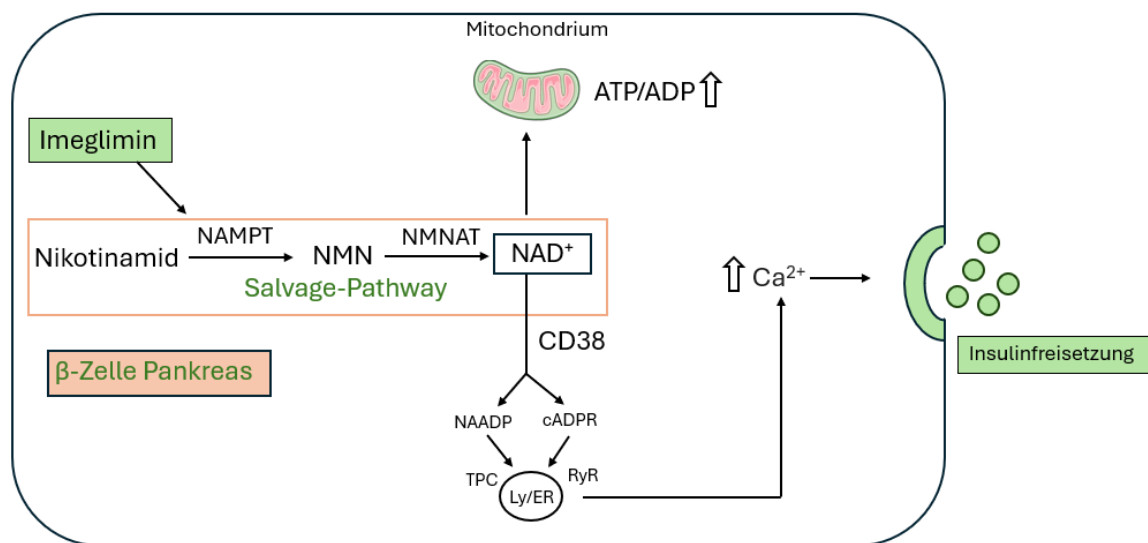


Abbildung 8 Mechanismus der Imegliminwirkung in β -Zellen. Quelle: eigene Darstellung, nach Hallakou-Bozec et al. (82)

NAMPT: Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase NMN: Nicotinamid-Mononukleotid; NMNAT: Nicotinamidmononukleotid-Adenylyltransferase; NAD: Nicotinamidadenindinukleotid; CD38: cluster of differentiation 38; ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat; NAADP: Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat; cADPR: cyclische ADP-Ribose; TPC: Two-Pore-Kanäle; RyR: Ryanodinrezeptor Ly: Lysosom; ER: Endoplasmatisches Retikulum; NAD^+ wird im Salvage-Pathway aus Nikotinamid hergestellt. Imeglimin induziert die Expression von NAMPT, einem Schlüsselenzym dieses Pathways. Durch weitere Verstoffwechslung des NAD^+ kommt es letztendlich zu einem intrazellulären Ca^{2+} -Anstieg und zur Freisetzung von Insulin.

5.1.6 Imeglimin bewahrt β -Zellen im Pankreas

In einer weiteren Studie untersuchten Hallakou-Bozec et al. (87) die Wirkung von Imeglimin mittels Zucker-Ratten *in vivo*. Die Ratten erhielten Imeglimin (150 mg/kg, bid) für fünf Wochen. Nach dieser Zeit konnte eine verbesserte Glukosetoleranz sowie eine gesteigerte GSIS festgestellt werden. Zusätzlich zu einem erhöhten Insulingehalt im Pankreas konnte auch ein höherer Insulinspiegel im Blut gemessen werden. Diese

Ergebnisse legen nahe, dass Imeglimin einen Einfluss auf die β -Zellmasse hat. Tatsächlich konnte ein Anstieg von insulinpositiven β -Zellen im Pankreas nachgewiesen werden. Eine Verbesserung der Inselmorphologie wurde ebenfalls erreicht. Mittels Immunhistochemie konnte eine Abnahme der Apoptose sowie eine erhöhte Proliferation von β -Zellen beobachtet werden (87).

5.1.7 Imeglimin verhindert β -Zell-Apoptose durch Modifikation der ER-Homöostase

Li et al. (88) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass Imeglimin den Homöostase-Pathway im ER moduliert und so die β -Zellapoptose *in vitro* und *in vivo* hemmt. Im Kontext des T2D kommt es zu Hyperglykämie, oxidativen Stress sowie Inflammation. Dies führt zu einer fehlerhaften Proteinfaltung und in weiterer Folge zur Anhäufung fehlgefalteter Proteine im ER. Dadurch wird ER-Stress in den β -Zellen induziert und es kommt zur progressiven Reduktion der Insulinsekretion bzw. zu einer Erhöhung der apoptotischen β -Zellen.

Zum Einsatz kamen verschiedene Zellen (Inselzellen von Maus und Mensch) sowie Akita-Mäuse. Bei diesen Mäusen kommt es zur Mutation des Insulin-2-Gens und in weiterer Folge zur Entwicklung eines Diabetes, charakterisiert durch Hyperglykämie und Hypoinsulinämie.

In den Inselzellen von Mäusen konnte eine erhöhte GSIS, eine erhöhte Proliferation sowie eine Reduktion der Apoptose von β -Zellen durch Imeglimin festgestellt werden. Weiters wurde die Expression von Komplex I der OXPHOS in Anwesenheit einer hohen Glukosekonzentration signifikant erhöht. Die mitochondriale basale und maximale Respiration sowie die ATP-Produktion wurden signifikant gesteigert.

Bei Akitamäusen verbesserte Imeglimin die Hyperglykämie und Seruminsulinspiegel. Weiters stellte es die β -Zell-Masse wieder her und verringerte die Apoptose von β -Zellen. In den Inselzellen von Menschen konnte gezeigt werden, dass Imeglimin diese Zellen vor Apoptose beschützte (88).

5.1.8 Imeglimin verbessert Herzinsuffizienz durch eine Wiederherstellung der ER-Funktion

Kitakata et al. (89) untersuchten die Auswirkung von Imeglimin bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) bei Mäusen. Eine HFpEF wurde durch die Fütterung von Nahrung mit

einem hohen Gehalt an gesättigten Fettsäuren sowie einem Inhibitor der NOS bei den Versuchstieren induziert.

Die Herzinsuffizienz ist ein bekannter negativer prognostischer Marker bei Patient*innen mit T2D. Als HFpEF bezeichnet man eine Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfraction >50%. Man nimmt an, dass sie durch eine systemische Entzündungsreaktion im Rahmen eines metabolischen Syndroms auftritt. Viele Diabetiker*innen sind davon betroffen und obwohl es eine schlechte Prognose hat, gibt es keine etablierte Therapie, die sich positiv auf die Mortalität auswirkt.

Die „Unfolded Protein Response“ (UPR) ist eine komplexe Reaktion, die durch fehlgefaltete Proteine entsteht und deren Herunterregulierung eine wichtige Rolle in der Pathogenese des T2D und der Herzinsuffizienz spielt. Bei einer gestörten Proteinfaltung im ER kommt es zu einer Anhäufung von un- bzw. fehlgefalteten Proteinen im ER-Lumen. Dieser Zustand wird als ER-Stress bezeichnet (siehe oben). Es kommt zur UPR, um die normale Proteinhomöostase wiederherzustellen. Abgesehen vom Proteingleichgewicht reguliert die UPR auch den Fettstoffwechsel, die Autophagie, Apoptose, und Glykosylierung (90). Durch eine gestörte UPR kommt es auch zu einer Beeinträchtigung des „inositol-requiring enzyme 1 α -X-box binding protein 1“ (IRE1 α -Xbp1s) -Signalwegs. Dies könnte als Mechanismus bei der HFpEF eine Rolle spielen. Die Expression von myokardialem Xbp1s ist bei Patient*innen reduziert. Im Gegenzug führt eine Überexpression von Xbp1s bei Mäusen zu einer Verbesserung. Es wurde entdeckt, dass Imeglimin diesen Signalweg induziert und somit eine HFpEF verbessert (89). Des Weiteren stimuliert eine systemische Inflammation zusammen mit kardiometabolischen Störungen die induzierbare NO-Synthase (iNOS) -Expression im Herzen. Große Mengen von NO hemmen die Aktivität zahlreicher Enzyme. Diese Studie konnte zeigen, dass Imeglimin das Körpergewicht und viszerale Fett verringert und die Glukosetoleranz verbessert. Es reduzierte eine Hypertrophie sowie Fibrose des Myokards und verbesserte die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (89).

5.1.9 Reduziertes Risiko einer Laktatazidose mit Imeglimin

Theurey et al. (91) haben in ihrer Studie das Auftreten einer Laktatazidose bei Metformin- und Imeglimingabe untersucht. Metformin ist für T2D die Erstlinientherapie in den USA und in Europa. Eine seltene, aber potenziell tödliche Komplikation ist die Laktatazidose bei Patient*innen mit Risikofaktoren, insbesondere die chronische Nierenerkrankung, die die Ausscheidung von Metformin beeinträchtigt. Deshalb ist Metformin bei einer eGFR

von unter 30 ml/min/1,73m² kontraindiziert und sollte auch bei Patient*innen mit einer eGFR von unter 60 ml/min/1,73m² nur unter strenger Beobachtung eingesetzt werden. Studien haben gezeigt, dass Imeglimin nach oraler Gabe gut absorbiert wird. Im Blutplasma weist Imeglimin eine niedrige Bindung an Plasmaproteine auf. In Menschen und auch in Tieren wird Imeglimin zum Großteil unverändert über den Urin ausgeschieden (92). In einer Studie von Kitamura et al. (93) konnte eine erhöhte Plasmakonzentration von Imeglimin sowie eine verminderte renale Clearance bei Patient*innen mit moderater bis schwerer CKD (15 bis <45 ml/min/1,73 m²) festgestellt werden. Es scheint daher sinnvoll, bei diesen Patient*innen die Imeglimindosis zu reduzieren. Im Gegensatz dazu zeigte die TIMES1-Studie eine gute Wirkung und Verträglichkeit bei Patient*innen mit milder CKD (eGFR \geq 45 ml/min/1,73m²) (94). Dies lässt darauf schließen, dass bei dieser Patient*innengruppe keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Da Metformin und Imeglimin strukturelle und mechanistische Eigenschaften teilen, wurde in präklinischen Modellen die Laktatanhäufung bzw. Laktatazidose zwischen den beiden Wirkstoffen überprüft. Bei der Verabreichung von Imeglimin in steigender Dosierung konnte bei gesunden Hunden, die einer Operation am offenen Brustkorb unterzogen wurden, und bei Ratten mit gentamicininduzierter, milder bzw. schwerer Nierenfunktionseinschränkung, weder eine Hyperlaktatämie (Laktat > 5 mmol/L) noch eine Laktatazidose (Laktat > 5 mmol/L und pH <7,35) festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu wurde bei der Verabreichung ähnlicher Dosen Metformins in beiden Tiermodellen ein signifikanter Anstieg des Auftretens von erhöhten Plasmalaktatspiegel und ein Absinken des pH-Wertes, sowie dem Auftreten einer Laktatazidose, festgestellt. Eine Laktatazidose tritt auf, wenn es ein Ungleichgewicht zwischen Laktatproduktion und -Beseitigung gibt. Vor allem ältere Patient*innen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sind gefährdet, eine Laktatazidose zu entwickeln. Weiters kann eine Dehydratation ein akutes Nierenversagen auslösen und damit die Metformin-Clearance beeinträchtigen. Ein Mechanismus, durch den nach Metformingabe die Laktatspiegel ansteigen, hängt mit der Hemmung der mitochondrialen Atmung zusammen. In isolierten Hepatozyten hemmt Metformin den Komplex I der ETC und beeinträchtigt somit die Glukoneogenese in der Leber, die normalerweise Laktat abbaut (95).

Darüber hinaus traten einige Todesfälle bei Tieren der Metformingruppe auf. Im Vergleich dazu starb kein einziges Tier in der Imeglimingruppe.

Bei der Wirkungsweise von Imeglimin und Metformin gibt es Gemeinsamkeiten. Beide unterdrücken die Glukoneogenese durch Hemmung des Komplex I in den Mitochondrien. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Imeglimin *ex-vivo*, in den Mitochondrien, eine Hemmung des Komplex I verursacht. Bei Metformin war diese Hemmung aber 4x so stark. Diese Hemmung steht in Verdacht, bei Metformin eine Laktatazidose zu verursachen, indem es den Pyruvatverbrauch reduziert und somit zu einer Laktatanhäufung führt (91). Die Glukoneogenese ist ein weiterer Weg, Laktat abzubauen und dessen Anhäufung zu verhindern. Obwohl beide Substanzen die Glukoneogenese hemmen, ist bei Imeglimin eine höhere Dosis anzuwenden, um diesen Effekt zu erreichen. Neueste Erkenntnisse zeigen außerdem, dass Metformin zu einer Anhäufung von NADH im Zytosol führt, was wiederum eine Laktatanhäufung begünstigt. Bei Imeglimin konnte dies nicht festgestellt werden (91).

5.1.10 Imeglimin verbessert die Morphologie von Mitochondrien und erhöht die Anzahl von Insulingranula in β -Zellen des Pankreas

Sanada et al. (96) untersuchten die Auswirkung von Imeglimin auf Inselzellen des Pankreas bei diabetischen und gesunden Mäusen. Zum Einsatz kamen „BKS db/db“- und „KK ay“-Mäuse. Beide Stämme leiden an Adipositas, T2D bzw. chronischer Hyperglykämie, Dyslipidämie und verstärkter Nahrungsaufnahme.

Nach Imeglimingabe findet man mehr Insulingranula in den β -Zellen und die GSIS wird erhöht. Es wird angenommen, dass dies durch eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirkt wird (82). Mittels Elektronenmikroskopie wurde beobachtet, dass Imeglimin die normale Morphologie der Mitochondrien wiederherstellt und zu einer Steigerung der ATP-Produktion verhilft, die wiederum die Insulinsynthese und -Freisetzung bewirkt. Imeglimin hemmt den Zelltod durch Apoptose, indem es wahrscheinlich die Expression verschiedener Caspasen und Zytokinen supprimiert und oxidativen Stress reduziert (96).

5.1.11 Imeglimin stimuliert die Inkretinsekretion

Yingyue et al. (97) untersuchten in dieser Studie, inwiefern die Inkretinhormone „glukoseabhängiges insulinotropes Protein“ (GIP) und „glucagon-like peptide-1“ (GLP-1) zur pharmakologischen Wirkung von Imeglimin beitragen. Wie Imeglimin selbst wirken diese Hormone durch eine GSIS.

Imeglimin erhöht die Plasmakonzentration von GIP und GLP-1 in „KK ay“-Mäusen während eines oGTT. Weiters erhöhte die Kombination von Imeglimin und Sitagliptin die

Spiegel von Insulin und GLP-1 in diesen Mäusen enorm und in einem größeren Ausmaß als die beiden Substanzen allein. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ein imeglimininduzierter Anstieg von GLP-1 zur Stimulation der Insulinausschüttung beiträgt und dies ein wichtiger Wirkmechanismus der antidiabetischen Substanz ist. Der Mechanismus für die imeglimininduzierte Sekretion von GLP-1 bleibt jedoch unklar (97).

5.2 Klinische Studienergebnisse

5.2.1 Imeglimin ist bei T2D-Patient*innen sicher und wirksam

Pirags et al. (98) führten zwei Phase-IIa-Studien durch.

In der ersten Studie wollte man die optimale Einnahmefrequenz (Imeglimin 2000 mg einmal täglich (od) oder Imeglimin 1000 mg zweimal täglich (bid), verglichen mit Metformin 850 mg bid) feststellen. 59 kaukasische Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. Nach 4 Wochen Behandlung wurde ein oGTT durchgeführt. Es zeigte sich eine Reduktion der „Area under the curve“ (AUC) für Glukose. Die größte Reduktion konnte man bei Imeglimin 1000 mg bid beobachten (-33%; $p < 0,0001$), gefolgt von Metformin (-30%; $p < 0,0004$) und Imeglimin 2000 mg od (-10%; $p = 0,0305$).

„Treatment emergent adverse events“ (TEAE) wurden in allen Gruppen berichtet. Die häufigsten davon waren Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Probleme (Durchfall). Die Inzidenz davon war bei Metforminpatient*innen um ein Vielfaches größer.

In der zweiten Studie erhielten die Patient*innen Imeglimin 500 mg bid, Imeglimin 1500 mg bid, Metformin 850 mg bid oder Placebo. 128 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. Nach 8 Wochen Behandlung wurde die AUC für bis zu 6 Stunden für Glukose und Insulin während einer langen Mahlzeit gemessen, sowie FPG und HbA1c. Imeglimin 1500 mg war signifikant besser als Placebo bei der Senkung der Plasmaglukose AUC 0-6h, jedoch nicht besser als Metformin. Die FPG nahm bei Imeglimin 1500mg bid und Metformin 850 mg bid ab, jedoch stieg sie bei Imeglimin 500 mg bid sogar leicht an. Bei therapienaiven Studienteilnehmer*innen zeigte sich nach achtwöchiger Behandlung mit Imeglimin ein Rückgang des HbA1c um 0,65% vs. Placebo. Dies ist mit den Ergebnissen nach 24-wöchiger Therapie mit DPP-4-Hemmern bzw. Metformin vergleichbar (99).

Keine schwerwiegenden „advers events“ (AE) wurden bezüglich Imeglimin beobachtet. Es gab keine signifikanten klinischen Veränderungen bezüglich Laborparametern, Vitalzeichen oder im EKG.

In beiden Studien zeigte sich eine Verbesserung der Insulinsekretion durch einen Anstieg des Verhältnisses zwischen der AUC Insulin/AUC Glukose (72% in der vierwöchigen und 20% in der achtwöchigen Studie).

5.2.2 Imeglimin als Addon bei Patient*innen mit Metformin-Monotherapie

Fouquieray et al. (100) untersuchten in dieser 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Imeglimin als Add-On-Therapie bei T2D-Patient*innen, die mit der maximal tolerierten Metformindosis alleine keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Nach einer Run-In-Periode erhielten die 1:1 randomisierten Studienteilnehmer*innen 1500 mg Imeglimin bid oder Placebo für 12 Wochen, zusätzlich zu ihrer bestehenden Medikation mit Metformin. Die bestehende Dosierung von Metformin war in beiden Gruppen ähnlich (1901 mg bzw. 1914 mg od). Männliche und weibliche Patient*innen mit T2D (n = 156), im Alter von ≥ 18 bis ≤ 70 , HbA1c $\geq 7,5\%$ und mit Metformin-Monotherapie (1500 mg/d – 2000 mg/d) wurden in die Studie eingeschlossen. Eingeschlossene Teilnehmer*innen bekamen eine konstante Dosis Metformin in den letzten 10 Wochen und hatten weiters keine andere antidiabetische Medikation in den letzten drei Monaten eingenommen.

Exklusionskriterien waren eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktionsstörung, unkontrollierte Hypertonie und klinisch signifikante mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der Nüchternblutglukose und das Proinsulin/Insulin-Verhältnis. Die Anzahl der Patient*innen, die einen HbA1c von $< 7\%$ bzw. eine Reduktion von $\geq 0,5\%$ erreichten wurden berechnet.

Nach 12 Wochen gab es eine Reduktion des HbA1c um 0,65% mit Metformin-Imeglimin und 0,21% mit Metformin-Placebo (p = 0,001). Das bedeutet eine mittlere Behandlungsdifferenz von -0,44% (95% CI -0,71 bis -0,17). Außerdem wurde eine signifikante Senkung der FPG (p < 0,001) und des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses (p = 0,007) im Vergleich mit Metformin-Placebo beobachtet.

Mehr Patient*innen erreichten eine Abnahme des HbA1c von $\geq 0,5\%$ mit Metformin-Imeglimin (63,3%) als Metformin-Placebo (36,4%; p = 0,001). Weiters erreichten 14,3% der Metformin-Imeglimin-Gruppe einen HbA1c von $< 7\%$, verglichen mit 3,8% aus der Metformin-Placebo-Gruppe (p = 0,04).

Die Metformin-Imeglimin-Therapie wurde gut vertragen und hat ein Sicherheitsprofil, das dem aus der Metformin-Placebogruppe ähnelt. Es wurden keine schwerwiegenden AE oder kardiovaskuläre Events berichtet.

5.2.3 Imeglimin als Addon zu Sitagliptin verbessert HbA1c und FPG

Fouquieray et al. (101) untersuchten in dieser 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Imeglimin als Add-On-Therapie bei T2D-Patient*innen, die mit dem DPP-4-Hemmer Sitagliptin (100 mg od) behandelt wurden. Da Sitagliptin hauptsächlich als Zweitlinientherapie eingesetzt wird, standen sehr wenige Patient*innen zur Verfügung, bei denen eine Sitagliptin-Monotherapie versagt hatte. Deshalb gab es, nach einem dreiwöchigen Screeningzeitraum, eine Veränderung der bisherigen etablierten antidiabetischen Therapie hin zu Sitagliptin 100 mg od für einen 12-wöchigen Run-In-Zeitraum vor der Randomisierung. 10% der Patient*innen waren behandlungsnaiv und die anderen 90% erhielten ein anderes Antidiabetikum, hauptsächlich Metformin. Studienteilnehmer*innen, die in den letzten 12 Wochen Thiazolidindione (Insulinsensitizer, z.B. Pioglitazon) oder Insulin erhielten, wurden ausgeschlossen. Die Proband*innen wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 12 Wochen entweder 1500 mg Imeglimin bid oder Placebo, zusätzlich zur Einnahme von Sitagliptin.

Männer und Frauen (n = 170) mit einem HbA1c von $\geq 7,5\%$ zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden in die Studie inkludiert. Andere Antidiabetika waren verboten, Medikamente zur Behandlung von Komorbiditäten jedoch erlaubt. Weitere Exklusionskriterien waren eine unkontrollierte Hypertonie sowie Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach 12 Wochen, verglichen mit Placebo.

Während der 12 Wochen zeigte sich durch die Kombinationstherapie von Sitagliptin mit Imeglimin eine schrittweise zunehmende Wirksamkeit bezogen auf das HbA1c (-0,60%) verglichen mit einer nicht-signifikanten Zunahme (0,12%) bei Placebo. Die mittlere Behandlungsdifferenz betrug also -0,72% ($p < 0,001$). Genauer betrachtet gab es eine Reduktion des HbA1c nach Woche 12 von -0,78%, -0,62% und -0,95% bei Patient*innen mit einem HbA1c von $< 8,0\%$, $8,0-9,0\%$ bzw. $> 9,0\%$ vor Therapiebeginn. Weiters erreichten 19,8% der Imeglimin-Proband*innen ein HbA1c von $\leq 7\%$ (bei Placebo 1,1%; $p = 0,004$) sowie 54,3% eine Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5% (bei Placebo 21,6%; $p < 0,001$).

Die Imegliminbehandlung verringerte außerdem nach 12 Wochen die FPG um -0,93 mmol/L (-0,11 mmol/L bei Placebo). Daraus ergibt sich eine mittlere Behandlungsdifferenz von -0,81 mmol/L ($p < 0,014$).

Imeglimin als Add-On zu Sitagliptin wurde gut vertragen. Eine größere Inzidenz von TEAEs wurde während der doppelblinden Behandlungsphase in der Placebogruppe beobachtet (7 Vorfälle bei 3 Patient*innen). In der ImegliminGruppe traten keine TEAEs auf. Ein Patient in der Placebogruppe benötigte eine Notfallmedikation (keiner bei Imeglimin).

5.2.4 Imeglimin-Monotherapie verbessert die glykämische Kontrolle und wird gut toleriert

Dubourg et al. (102) führten in Japan eine Phase-IIb-Studie durch. In einer Phase-IIb-Studie überprüft man die Wirksamkeit und die Sicherheit bzw. Verträglichkeit bestimmter Dosierungen eines Medikaments, in diesem Fall Imeglimin. An der Studie nahmen 299 Patient*innen teil, die zufällig entweder 500 mg, 1000 mg oder 1500 mg Imeglimin bid versus Placebo bid als Monotherapie über 24 Wochen erhielten. Der primäre Endpunkt war eine Veränderung des HbA1c.

Nach 24 Wochen hatten die Imeglimin-Gruppen eine signifikante, höhere HbA1c-Reduktion als Placebo ($p < 0,001$). Die Veränderungen vom Ausgangswert des HbA1c betrugen -0,52% bei 500mg, -0,94% bei 1000mg und -1% bei 1500 mg Imeglimin. Die Abnahme des HbA1c war dosisabhängig und die Wirkung von Imeglimin erreichte ihr Maximum nach 12 Wochen, bis ein Plateau erreicht wurde.

Ein größerer Anteil der Patient*innen erreichten einen HbA1c $\leq 7\%$ nach 24-wöchiger Behandlung mit Imeglimin 1000 mg (33,3%) und 1500 mg (32,9%; $p < 0,0001$ für beide) versus Placebo (8,2%). Außerdem wiesen diese zwei Gruppen nach 24 Wochen eine signifikant größere Abnahme der Nüchternblutglukose sowie des glykierten Albumin auf ($p < 0,0001$).

Während der 24 Wochen traten TEAEs etwa gleich häufig in allen Gruppen auf. 68% bei Placebo und Imeglimin 500 mg, 62,2% bei Imeglimin 1000 mg und 73,3% bei Imeglimin 1500 mg. Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war sehr gering und es gab keinen Zusammenhang mit dem Studienmedikament. Typische TEAEs waren leicht- bis mittelschwer. Die häufigsten AEs waren ein leichter Anstieg von Infektionen und Infestationen in allen Imeglimin-Gruppen. Die zweithäufigsten AE waren

gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem bei 1500 mg Imeglimin. Dabei handelte es sich konkret um Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Das Auftreten von Hypoglykämien war in allen Gruppen ähnlich gering und keine Unterzuckerung wurde als schwerwiegend eingestuft. Meist wurde diese zufällig von Patient*innen via Blutzuckermessgerät festgestellt und in ihren Blutzuckertagebüchern dokumentiert. Es gab keine dokumentierte, symptomatische Hypoglykämie in dieser Studie. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen bezüglich Vitalzeichen, Körpergewicht, klinischer Untersuchung oder EKG-Zeichen. In allen Behandlungsgruppen lag die Compliance bei 99,5%.

5.2.5 TIMES 1; Imeglimin verbessert HbA1c und hat ein gutes Sicherheitsprofil

Dubourg et al. (94) erforschten in dieser randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie (Trial of Imeglimin for Efficacy and Safety 1, TIMES 1) die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Imeglimin-Monotherapie verglichen mit Placebo bei japanischen Patient*innen mit T2D, die eine unzufriedene Blutzuckereinstellung trotz Diät und Bewegung aufweisen.

Bisherige klinische Phase 1- und Phase 2-Studien zeigten, dass Imeglimin als Monotherapeutikum wirksam ist und ein adäquates Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat. Außerdem zeigten vorherige Versuche, dass es mit Metformin und Sitagliptin kombiniert werden kann und somit Potenzial hat, als Add-on-Therapie mit gängigen, oralen Antidiabetika eingesetzt zu werden.

Für diese Studie wurde eine Dosierung von 1000 mg Imeglimin bid ausgewählt, da sich diese Dosis als sicher und gut verträglich herausgestellt hatte (102) und zudem eine optimale Wirksamkeit aufweist (HbA1c-Reduktion in einer früheren Studie von -0,94% versus Placebo).

213 Proband*innen wurden inkludiert. Für diese Studie kamen Erwachsene Japaner*innen (≥ 20 a) mit T2D infrage, die bereits mit Ernährungsumstellung und Bewegung und mit oder ohne oralem Antidiabetikum behandelt wurden. Zusätzlich musste der HbA1c 7,0-10% betragen.

Exklusionskriterien waren Insulintherapie oder injizierbare glukosesenkende Medikamente in den letzten 30 Tagen, eine eGFR von <45 ml/min/1,73 m², New York Heart Association (NYHA) III oder IV sowie ein akutes koronares oder zerebrales Ereignis in den letzten 24 Wochen.

Die Patient*innen erhielten entweder Imeglimin 1000 mg bid oder Placebo als Monotherapie für 24 Wochen. Bei Proband*innen mit einer nicht zu akzeptierender Hyperglykämie (z.B. Nüchternblutglukose >250 mg/dl oder HbA1c von $\geq 10\%$) konnte eine Notfallmedikation angeboten werden. Die Dosierung sowie die Art des Notfallmedikaments war dem Ermessen des Arztes/der Ärztin vorbehalten. Injizierbare glukosesenkende Medikamente waren jedoch nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach 24 Wochen versus Placebo. Nach 24 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion des HbA1c von 0,72% versus ein nicht-signifikanter Anstieg von 0,15% bei Placebo. Außerdem erreichten in der Imeglimingruppe 35,8% der Patient*innen einen HbA1c <7%, im Gegensatz zur Placebogruppe mit 7,5%; ($p < 0,0001$).

72,8% der Patient*innen litten an einer CKD Grad 2 (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²) und 18,3% an einer CKD Grad 3A (eGFR 45-59 ml/min/1,73m²). Trotzdem war das Wirkpotenzial bei allen Subgruppen ähnlich. Imeglimin stellt daher möglicherweise eine sichere Alternative bei Diabetiker*innen mit Nierenfunktionseinschränkung dar.

Alle Patient*innen, die eine Notfallmedikation in Anspruch nehmen mussten, waren in der Placebogruppe (n = 6; 5,7%). Zum Einsatz kamen Metformin (n = 3), DPP-4-Hemmer (n = 2) und SGLT-2-Hemmer (n = 1).

Der Anteil der AEs unter den Gruppen war ähnlich und von milder Intensität. Bei 3,8% der Patient*innen in der Imeglimin- und 0,9% in der Placebogruppe traten SUEs auf. Keine dieser SUEs wurde jedoch der Imegliminbehandlung zugeschrieben. Weiters gab es keinen Unterschied in den Gruppen bezüglich des Auftretens gastrointestinaler Störungen. Es kam zu keinen Todesfällen.

Hypoglykämien traten bei drei Patient*innen (2,8%) in der Imeglimingruppe und einem (0,9%) in der Placebogruppe. Es gab keine schweren Hypoglykämien.

5.2.6 TIMES 2; Imeglimin zeigt eine gute Langezeitsicherheit und Effektivität als Monotherapie oder in Kombination

In dieser in Japan durchgeführten Phase-3-Studie, die die größte der drei TIMES-Studien ist (TIMES 2), untersuchten Dubourg et al. (103) die Langzeit-Wirksamkeit bzw. Sicherheit von Imeglimin 1000 mg bid als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Antidiabetika.

Japanische Erwachsene (20 Jahre oder älter) mit T2D, die entweder mit Diät/Bewegung allein oder zusammen mit einem einzelnen oralen Antidiabetikum behandelt wurden, wurden für diese Studie rekrutiert.

Einschlusskriterien für Patient*innen, die eine Imeglimin-Monotherapie erhalten sollen, waren: Behandlung nur mittels Ernährungsumstellung und Sport, ohne dabei ein Antidiabetikum in den letzten 12 Wochen eingenommen zu haben, ein HbA1c von 7,0%-10,0% und eine eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m².

Patient*innen, die bereits ein Antidiabetikum einnahmen, wurden in die Langzeit-Kombinationstherapie inkludiert. Typ, Dosierung sowie Einnahmefrequenz mussten für zumindest 12 Wochen unverändert sein. Andere Einschlusskriterien waren ein HbA1c von 7.5%-10.5% und eine eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m².

Ausschlusskriterien für alle Gruppen waren eine Insulintherapie in den letzten 30 Tagen, NYHA III-IV sowie koronare oder zerebrale Ereignisse in den letzten 24 Wochen.

Patient*innen erhielten 1000 mg Imeglimin bid für 52 Wochen als Monotherapie oder zusätzlich zu ihrem vorbestehenden Antidiabetikum. Während der Studie wurden die Proband*innen in regelmäßigen Abständen untersucht (unter anderem physikalische Untersuchung, Vitalzeichen)

Bei Proband*innen mit einer nicht zu akzeptierender Hyperglykämie (z.B. Nüchternblutglukose >250 mg/dl oder HbA1c von $\geq 10\%$) konnte eine Notfallsmedikation angeboten werden.

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit von Imeglimin als Monotherapie oder Kombinationstherapie festzustellen. Endpunkte waren beispielsweise Vitalzeichen, physikalische Untersuchung, 12-Kanal-EKG, Laborwerte und AE.

Patient*innen wurden angehalten, mindestens zwei Mal pro Woche selbst ihren Blutzuckerspiegel zu messen. Das Auftreten von Hypoglykämien wurden eingeteilt in asymptomatische Hypoglykämien (keine Symptome aber gemessene Kapillar- oder Plasmaglukose $<3,9$ mmol/L), wahrscheinlich symptomatische Hypoglykämie (Auftreten hypoglykämietypischer Symptome ohne Messung des Blutzuckers), dokumentierte symptomatische Hypoglykämie (typische Symptome und gemessene Kapillar- oder Plasmaglukose $<3,9$ mmol/L) und schwere Hypoglykämie (eine andere Person muss aktiv eingreifen mittels Gabe von Kohlehydraten, Glukagon oder anderer korrigierender Maßnahmen).

Sekundäre Endpunkte inkludierten die Veränderung des HbA1c in Woche 52 oder die Anzahl der Patient*innen die einen HbA1c von <7,0% in Woche 52 erreichten. Die Wirksamkeit wurde auch in Subgruppen analysiert, bezogen auf das Alter (<65 und \geq 65 Jahre) und CKD-Stadien (1, 2, 3a). Andere Endpunkte waren die Veränderung der Nüchternblutglukose oder die Anzahl der Patient*innen, die eine Notfallmedikation benötigten. Die Dosierung sowie die Art des Notfallmedikaments war dem Ermessen des Arztes/der Ärztin vorbehalten. Insulin war jedoch nicht erlaubt.

714 Patient*innen nahmen an der Studie teil. 134 davon erhielten die Imeglimin-Monotherapie und 580 eine Kombinationstherapie. 82 Patient*innen (11,5%) beendeten vorzeitig die Therapie. Die Hauptgründe dafür waren das Widerrufen der Zustimmung für Mono- bzw. Kombinationstherapie oder das Auftreten eines TEAE oder schweren TEAE bei einer Langzeit-Kombinationstherapie.

Während der gesamten 52 Wochen trat bei 75,5% der Patient*innen mindestens ein TEAE auf. Der Anteil der Patient*innen mit leichten, moderaten und schweren TEAE war jeweils 73,5%, 9,1% und 2,4%. Schwere TEAEs traten in 5,6% der Patient*innen auf, inklusive eines Todes als Folge eines Verkehrsunfalls in der Monotherapie-Gruppe. Keine signifikanten Veränderungen im EKG, bei den Vitalzeichen, in der physikalischen Untersuchung oder in Labortests traten auf.

In der Imeglimin-Monotherapiegruppe war die Anzahl der Patient*innen, die mindestens ein TEAE verspürten, bei 73,1%. Nasopharyngitis, Pharyngitis und Übelkeit wurden bei 5% der Patient*innen beobachtet. 2,2% der Patient*innen brachen die Therapie aufgrund milder Hypoglykämien ab. Alle Hypoglykämien waren asymptomatisch und keine schweren Unterzuckerungen traten auf. Schwerwiegende TEAEs traten bei 3,0% der Proband*innen auf: eine Appendizitis, eine postinterventionelle Blutung und Vorhofflimmern. Keine dieser Vorfälle wurde mit Imeglimin in Zusammenhang gebracht. Ein Patient starb an einer subarachnoidalen Blutung als Resultat eines Verkehrsunfalls.

In der Kombinationsgruppe reichte die Anzahl der Patient*innen, die mindestens ein TEAE verspürten, von 51,6% (Alpha-Glukosidasehemmer) bis zu 84,4% (Gliniden). Das häufigste TEAE war eine Nasopharyngitis. In Kombination mit einem Biguanid (Metformin) traten gastrointestinale Beschwerden häufiger auf.

Hypoglykämien wurden bei 3,1% bis 16,5% der Proband*innen berichtet. Bei Patient*innen mit Imeglimin plus Gliniden oder Sulfonylharnstoffen traten diese häufiger auf. Die meisten Unterzuckerungen in diesen zwei Gruppen waren asymptomatisch und

wurden von Patient*innen nur in ihren Tagebüchern vermerkt. Bei Kombination mit Gliniden berichteten zwei Patient*innen über sieben Events einer symptomatischen Hypoglykämie. Bei Sulfonylharnstoffen berichteten neun Patient*innen 15 symptomatische Hypoglykämien.

Aufgetretene, schwerwiegende TEAEs wurden nicht mit den eingesetzten Antidiabetika in Verbindung gebracht.

In dieser Studie waren etwa ein Drittel der Patient*innen ≥ 65 a und circa drei Viertel litten an einer CKD Stadium 2. Es zeigte sich, dass das Alter oder eine reduzierte Nierenfunktion keinen Einfluss auf Imeglimins Wirkprofil hat.

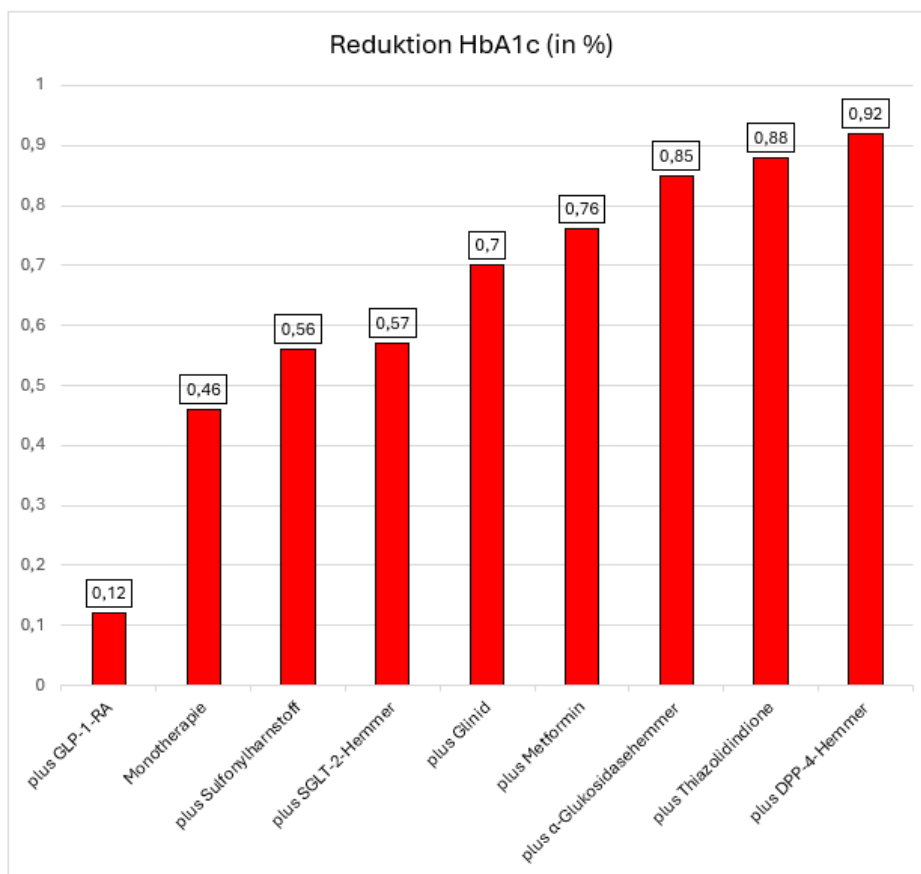


Abbildung 9 Reduktion des HbA1c nach 52 Wochen Imeglimin-Monotherapie bzw. -Kombinationstherapie. Quelle: eigene Darstellung, nach Dubourg et al. (103).

Nach 52 Wochen Imeglimin-Monotherapie betrug die Veränderung des HbA1c -0,46%. 40,3% der Patient*innen erreichten einen HbA1c $< 7\%$.

Nach 52 Wochen Kombinationstherapie konnten klinisch relevante Veränderungen des HbA1c von -0,12% bis -0,92% (je nach Medikament) erreicht werden (Siehe Abbildung 9). 8,1% bis zu 37,2% der Patient*innen erreichten einen HbA1c $< 7\%$.

5.2.7 TIMES 3; Imeglimin ist als Addon zur Insulintherapie wirksam

Reilhac et al. (104) untersuchten in dieser randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie (TIMES 3) die Sicherheit und Wirksamkeit von Imeglimin 1000 mg bid in Kombination mit Insulin bei Japaner*innen mit T2D für bis zu 52 Wochen.

Japanische Erwachsene (≥ 20 a), die an einem T2D leiden, die mit Insulin oder Insulin und einem oralen Antidiabetikum behandelt wurden, aber eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen, kamen für die Studie infrage. Nur Patient*innen mit einem HbA1c von 7,5% - 11% und einer Insulindosis von 8 bis 40 IU/d wurden rekrutiert.

334 Patient*innen wurden für die Studie gescreent und schließlich 215 randomisiert.

Entscheidende Ausschlusskriterien waren das vermehrte Auftreten von schweren Hypoglykämien durch die Insulintherapie, injizierbare Antidiabetika (damit gemeint sind GLP-1-Rezeptoragonisten; Insulin war erlaubt) in den letzten 30 Tagen, eine eGFR < 60 ml/min/1,73m², eine Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder ein akutes zerebrales oder koronares Event in den letzten 24 Wochen.

Proband*innen erhielten für 16 Wochen entweder Imeglimin 1000 mg bid oder Placebo, zusätzlich zu ihrer bestehenden Insulintherapie. Danach wurde die Studie als open-label für 36 Wochen weitergeführt, bei der nun alle Patient*innen Imeglimin 1000 mg bid erhielten. Bei Proband*innen mit einer nicht zu akzeptierender Hyperglykämie (z.B.

Nüchternblutglukose > 250 mg/dl oder HbA1c von $\geq 10\%$) konnte eine Notfallsmedikation angeboten werden. Die Dosierung sowie die Art des Notfallsmedikaments war dem Ermessen des Arztes/der Ärztin vorbehalten.

Die Dosierung des Insulins sollte über die Dauer der 16-wöchigen Behandlung konstant bleiben. Bei Auftreten von Hypoglykämien konnte sie jedoch reduziert werden.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c nach Woche 16 mit Imeglimin versus Placebo in Kombination mit Insulin. Sekundäre Endpunkte waren das Erreichen eines HbA1c $< 7\%$ und die relative Abnahme des HbA1c um 7% nach Woche 16. Die Abnahme des HbA1c wurde auch in Subgruppen analysiert (Alter < 65 a bzw. > 65 a und CKD Stadium 1 und 2).

Der Grundwert des HbA1c lag bei 8,74% und 8,82% in der Imeglimin- bzw.

Placebogruppe. Nach 16 Wochen verringerte sich der Wert signifikant um 0,63% mit Imeglimin versus eine Verringerung um 0,03% mit Placebo. Das ergibt eine Behandlungsdifferenz versus Placebo von -0,60% ($p < 0,0001$).

Eine HbA1c-Konzentration von $< 7,0\%$ wurde von signifikant mehr Patient*innen ($p = 0,045$) in der Imeglimingruppe ($7,4\%$) erreicht, verglichen mit Placebo ($0,9\%$). Eine relative Abnahme des HbA1c um 7% wurde auch von signifikant mehr Patient*innen ($p < 0,0001$) in der Imeglimingruppe ($54,6\%$) erreicht, verglichen mit Placebo ($20,8\%$).

Eine klinisch relevante Reduktion des HbA1c versus Placebo war bei allen Subgruppen offensichtlich. Sie betrug $0,46\%$ bei Patient*innen < 65 a und $0,77$ bei Patient*innen ≥ 65 a nach 16 Wochen in der Imeglimingruppe. Die Veränderung des HbA1c war auch bei den Patient*innen mit CKD konsistent. Sie betrug nach 16 Wochen eine Verringerung von $0,53\%$ bei CKD Stadium 1 und von $0,62\%$ bei CKD Stadium 2.

Nach Woche 16 wurde auch eine Reduktion der FPG von $0,63$ mmol/L in der Imeglimingruppe und $0,15$ mmol/L in der Placebogruppe beobachtet, mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz versus Placebo nahe an einer statistischen Signifikanz von $-0,48$ mmol/L ($p = 0,0522$)

Die Reduktion des HbA1c nach 52 Wochen war nachhaltig für Patient*innen in der Imeglimin/Imeglimin-Gruppe ($-0,64\%$; das sind jene Patient*innen, die von Anfang an Imeglimin erhielten). Bei Patient*innen, die nach 16 Wochen im Rahmen der Open-Label-Phase von Placebo auf Imeglimin wechselten (=Placebo/Imeglimin), betrug die Reduktion $0,54\%$ nach 36 Wochen Imegliminbehandlung.

Nach 52 Wochen erreichten $8,3\%$ der Patient*innen in der Imeglimin/Imeglimin-Gruppe und 1% in der Placebo/Imeglimin-Gruppe einen HbA1c $\leq 7,0\%$. Eine relative Abnahme von mindestens 7% des HbA1c-Ausgangswertes wurde von $58,3\%$ bzw. $45,5\%$ der Patient*innen in der Imeglimin/Imeglimin-Gruppe bzw. Placebo/Imeglimin-Gruppe erreicht.

Während der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase war das Auftreten von AE in beiden Gruppen ähnlich ($52,85\%$) versus ($47,7\%$) in der Imeglimin- bzw. Placebogruppe). Die meisten aufgetretenen AE waren von leichter Intensität. $0,9\%$ in der Imeglimingruppe und $2,8\%$ der Patient*innen in der Placebogruppe erfuhren mindestens ein ernstes AE. $0,9\%$ in der Imeglimingruppe und $3,7\%$ der Proband*innen in der Placebogruppe beendeten die Behandlung aufgrund von AEs. $1,9\%$ der Patient*innen in der Placebogruppe benötigten eine Notfallsmedikation.

Gastrointestinale Beschwerden wurden von $9,3\%$ in der Imeglimingruppe und von $6,5\%$ in der Placebogruppe berichtet. Diese waren hauptsächlich von leichter Intensität.

Das Auftreten von Hypoglykämien war in beiden Gruppen ähnlich: 21,3% versus 15,9% der Patient*innen in der Imeglimin- bzw. Placebogruppe. Alle Hypoglykämien wurden als leicht eingestuft, außer eine in der Placebogruppe, die „wahrscheinlich symptomatisch“ war und als moderat bewertet wurde. Die meisten Hypoglykämien waren asymptomatisch. Insgesamt waren Hypoglykämien und Nasopharyngitiden die häufigsten AE in beiden Behandlungsgruppen.

6 Diskussion

Imeglimin ist ein neuartiger, oral verfügbarer, blutzuckersenkender Wirkstoff, der speziell zur Behandlung des T2D entwickelt wurde. Es handelt sich um einen Vertreter einer neuen Klasse von Antidiabetika, den „Gliminen“. Imeglimin zeichnet sich durch eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion und einer Reduktion von oxidativem Stress aus. Es greift in die Glukosehomöostase ein, indem es die hepatische Glukoseproduktion vermindert und die periphere Glukoseaufnahme erhöht. Diese multifunktionalen Eigenschaften machen Imeglimin zu einem vielversprechenden Kandidaten, insbesondere für Patienten, die auf herkömmliche Therapiemethoden nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

6.1 Zusammenfassung präklinischer Studienergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass Imeglimin im Rattenversuch den Nüchternblutzucker (12) bzw. eine Hyperglykämie (75) sowie das HbA1c (12) senken konnte. Weiters verbessert es die Glukosetoleranz (12, 75, 87, 89) und Insulinsensitivität (75). Es zeigte sich *in vitro* und *in vivo* eine gesteigerte Glukoseaufnahme in den Muskel. Der genaue Mechanismus dafür ist noch unklar. Möglicherweise haben verschiedene Faktoren einen Einfluss darauf (GLUT-4, IRS, PKB, PGC-1 α). Weiters zeigte sich ein dosisabhängiger Rückgang der Glukoseproduktion in isolierten Hepatozyten. Möglicherweise hemmt Imeglimin die Expression der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, die wichtig für den Glukosestoffwechsel ist, und durch ROS verstärkt exprimiert wird. (12)

In isolierten Pankreaszellen (82, 88) und im Rattenmodell (12, 87, 96) erhöht Imeglimin die GSIS. Hallakou-Bozec et al. stellten fest, dass Imeglimin, im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, bei niedrigen Glukosespiegeln keine Insulinausschüttung bewirkt. Dieser Mechanismus schützt Patient*innen vor einer Hypoglykämie, wenn beispielsweise akzidentell verordnete Medikamente überdosiert wurden (82). Bezogen auf die β -Zellfunktion konnte *in vitro* (12, 88) sowie *in vivo* (87, 88, 96) ein signifikant protektiver Effekt gezeigt werden und die Zellen vor Apoptose geschützt werden. Weiters erhöht Imeglimin die Proliferation von β -Zellen sowie die Anzahl insulinpositiver β -Zellen (87, 96). Durch eine Hemmung der Apoptose und einer Proliferation der β -Zellen kann das Pankreas selbst genug Insulin erzeugen. Die Behandlung mit oralen Antidiabetika kann

möglicherweise fortgeführt werden und der Einsatz von exogenem Insulin im Rahmen eines insulinpflichtigen T2D verzögert werden.

Es steigert die ATP-Produktion in den Mitochondrien (88, 96).

Diabetes-Patient*innen leiden oft an Fettstoffwechselstörungen. Durch eine Verbesserung der Mitochondriendichte und -Funktion wirkt Imeglimin einer Leberverfettung entgegen, indem es Lipidparameter (Cholesterin, Triglyceride, DAG) senkt. (75).

Lachaux et al. (76) konnten in ihrer Studie an Ratten nach Imeglimingabe einen reduzierten enddiastolischen Druck, erhöhte Gewebsdurchblutung sowie reduzierte ROS-Bildung und Kollagensynthese im linken Ventrikel nachweisen. Zusätzlich wirkt Imeglimin nierenprotektiv, indem es die Albuminurie senkte und die Fibrose in den Nierentubuli verringerte. Diabetiker*innen leiden im Rahmen des metabolischen Syndroms oft an einer arteriellen Hypertonie, KHK sowie an mikrovaskulären Veränderungen, wie zum Beispiel einer Niereninsuffizienz. Durch den protektiven Effekt von Imeglimin auf Herz und Niere kann es möglicherweise ein Auftreten bzw. Fortschreiten dieser Komplikationen verhindern (76).

Eine HFpEF im Rahmen eines T2D ist ein negativer prognostischer Marker. Es gibt keine etablierte Therapie, die eine Verbesserung der Mortalität bewirkt. Im Rattenmodell verbessert Imeglimin eine HFpEF mittels Normalisierung der UPR-Downregulation und Hemmung der iNOS-Produktion im Myokard. Weiters führt es zu einer Abnahme des viszeralen Fetts und Körpergewichts (89).

Bei einem Versuch mit Hunden, die am offenen Brustkorb operiert wurden, gab es unter intraoperativer Imeglimingabe keine Laktatazidose, im Gegensatz zur Metformin-Gruppe. Es wird generell empfohlen, Metformin vor einer Operation zu pausieren, da es, insbesondere bei eingeschränkter Organ- bzw. Nierenfunktion, intraoperativ zu einer Laktatazidose kommen kann. Eine Laktatazidose ist eine seltene, aber oft tödliche Komplikation. Wenn die Ergebnisse dieser Studie auch auf den Menschen angewendet werden können, müssen Imegliminpatient*innen ihre antidiabetische Therapie vor einer Operation möglicherweise nicht mehr absetzen. Insbesondere bei akuten Notoperationen, die nicht verzögert werden können und Metformin nicht mehr rechtzeitig abgesetzt werden kann, bietet Imeglimin diesbezüglich einen Vorteil (91).

Imeglimin beeinflusst die ETC, wobei es diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse gibt. Vial et al. (75) konnten eine Hemmung des Komplex I und eine Wiederherstellung des Komplex III feststellen. Es wird angenommen, dass dadurch die Mitochondrien mehr

Komplex II-Substrate und möglicherweise mehr Fette oxidieren können. In einer weiteren Arbeit (77) wurde festgestellt, dass Imeglimin die ETC kompetitiv und Metformin nicht-kompetitiv hemmt. Ob diese Hemmung auf Höhe des Komplex I passiert, konnte nicht festgestellt werden. Theurey et al. (91) konnten *ex vivo*, in den Mitochondrien, eine Hemmung des Komplex I durch Imeglimin feststellen. Metformin hemmte diesen Komplex jedoch 4-mal stärker. Man nimmt deshalb an, dass die Laktatazidose unter Metformin aufgrund dieser Hemmung induziert wird. Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen stellten Li et al. (88) fest, dass Komplex I bei hohen Glukosekonzentrationen vermehrt exprimiert wird. Die mitochondriale basale sowie maximale Respiration waren erhöht und die ATP-Produktion gesteigert.

6.2 Zusammenfassung klinischer Studienergebnisse

In dieser Arbeit wurden sieben klinische Studien beschrieben. Jeweils drei davon untersuchten eine Imegliminmonotherapie bzw. Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika. In einer Studie (TIMES2) wurde sowohl die Imegliminmonotherapie als auch die Kombinationstherapie verglichen.

6.2.1 Imeglimin-Monotherapie

Die Imeglimin-Monotherapie erwies sich in den durchgeführten Studien als effektiv. Pirags et al. untersuchten in einer 4- bzw. 8-wöchigen Studie verschiedene Dosierungen und Einnahmeschemen von Imeglimin. Nach 4 Wochen zeigte sich nach einem durchgeführten oGTT eine verringerte AUC für Glukose. Dieser Effekt war bei Imeglimin 1000 mg bid am stärksten, gefolgt von Metformin 850 mg bid und Imeglimin 2000 mg od. Dies könnte bedeuten, dass eine Aufteilung der Tagesdosis auf zwei Einnahmen besser ist als eine einmalige Gabe pro Tag. Nach der 8-wöchigen Studie konnte gezeigt werden, dass Imeglimin 1500 mg bid die Plasmaglukose ähnlich senkt wie Metformin 805 mg bid. Bei Imeglimin 500 mg bid stieg die FPG sogar leicht an. In beiden Studien zeigte sich eine Verbesserung der Insulinsekretion. Diese Erkenntnis deckt sich mit Ergebnissen aus präklinischen Versuchen, in denen Imeglimin die GSIS erhöht. Eine Verbesserung der FPG und Glukosetoleranz wurde ebenfalls beschrieben. Dies könnte mit einer Verbesserung der β -Zell-Funktion und mit einer erhöhten Glukoseaufnahme des Muskels zusammenhängen (98).

In einer anderen Studie wurde Imeglimin als Monotherapie für 24 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen (500 mg, 1000 mg, 1500 mg) bid verabreicht und mit

Placebo verglichen. Die Veränderungen vom Ausgangswert des HbA1c betragen -0,52% bei 500mg, -0,94% bei 1000mg und -1% bei 1500 mg Imeglimin. Speziell bei den letzten zwei Gruppen erreichte etwa je ein Drittel der Patient*innen einen HbA1c \leq 7%.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei japanischen Patient*innen mit T2D, eine Dosierung von 1500 mg bid keine wesentliche Verbesserung des HbA1c bringt, verglichen mit Imeglimin 1000 mg bid. Weiters traten bei der höheren Dosierung vermehrt gastrointestinale Beschwerden auf, sodass eine Dosis von 1000 mg Imeglimin bid ein optimales Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil darstellt (102).

In der TIMES1-Studie wurde Imeglimin 1000 mg bid vs. Placebo für 24 Wochen getestet. Nach 24 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion des HbA1c von 0,72% versus ein nicht-signifikanter Anstieg von 0,15% bei Placebo. 72,8% der Patient*innen litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Das Wirkpotenzial war jedoch bei allen Gruppen ähnlich. Imeglimin stellt daher möglicherweise eine sichere Alternative bei Diabetiker*innen mit Nierenfunktionseinschränkung dar (94).

In der TIMES2-Studie untersuchte man die Wirksamkeit von Imeglimin 1000 mg bid als Langzeittherapie für 52 Wochen. Nach 52 Wochen Imeglimin-Monotherapie betrug die Veränderung des HbA1c -0,46%. 40,3% der Patient*innen erreichten einen HbA1c < 7%. In dieser Studie waren etwa ein Drittel der Patient*innen >65a und circa drei Viertel litten an einer CKD Stadium 2. Identisch mit den Ergebnissen aus TIMES1 zeigte sich, dass das Alter oder eine reduzierte Nierenfunktion keinen Einfluss auf Imeglimins Wirkprofil hat (103).

Bezüglich des Auftretens von TEAE während einer Imegliminmonotherapie erwies sich die Substanz als sicher und gut verträglich.

Bei der Studie von Dubourg traten über einen Zeitraum von 24 Wochen der Behandlung TEAEs ähnlich in den Gruppen auf: 68,0% bei Placebo und Imeglimin 500 mg, 62,2% bei Imeglimin 1000 mg und 73,3% bei Imeglimin 1500 mg. Die häufigsten AE waren Infektionen und Infestationen, mit einem gehäuften Auftreten bei allen Imeglimingruppen. Am zweithäufigsten waren gastrointestinale Störungen. Der Anteil der Patient*innen die diese Nebenwirkungen berichteten war in der Imeglimin 1500 mg-Gruppe höher (32% der Patient*innen) als bei den anderen Gruppen, inklusive Placebo (14,7%). Ein vermehrtes Abbrechen der Behandlung aufgrund gastrointestinaler Beschwerden fand ebenfalls in der 1500 mg-Gruppe statt. Die Inzidenz einer Hypoglykämie war in allen Gruppen ähnlich, aber erwartungsgemäß bei Imeglimin 1500 mg am häufigsten. Keine der Hypoglykämien

wurden als schwer eingestuft und wurden meist nur durch zufällige Messungen entdeckt (102). In der Studie TIMES 1 war das Auftreten von AE zwischen Placebo und Imeglimin 1000 mg bid ähnlich (44,9% vs. 44,2%). Die AE waren von milder Intensität und interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden. Hypoglykämien traten sehr selten auf (94). TIMES 2 zeigt ein ähnliches Bild bezogen auf die vorherigen Studien: In 52 Wochen erfuhren 73,1% der Patient*innen unter Imegliminmonotherapie ein TEAE. Wiederum beobachtete man Infektionen (Nasopharyngitis, Pharyngitis) sowie Übelkeit bei $\geq 5\%$ der Patient*innen. Asymptomatische Hypoglykämien traten selten auf und wurden nicht als ernst eingestuft.

6.2.2 Imeglimin-Kombinationstherapie

Auch in Kombination mit anderen Antidiabetika war Imeglimin wirksam.

Fouqueray et al. (100) untersuchten in ihrer 12-wöchigen Studie die Zugabe von Imeglimin (1500 mg bid) zu einer bestehenden Metforminmonotherapie bei Patient*innen, die unter dieser keine zufriedenstellende glykämische Kontrolle aufwiesen. Es zeigte sich ein Rückgang des HbA1c von -0,65% in der Metformin-Imeglimin-Gruppe vs. -0,21% bei Metformin-Placebo. Weiters konnte eine signifikante Verbesserung der FPG und des Verhältnisses von Proinsulin/Insulin in der Imeglimin-Gruppe festgestellt werden (100).

In einer weiteren Studie untersuchten Fouqueray et al (101). die Kombination von Sitagliptin (100 mg od) mit Imeglimin (1500 mg bid) vs. Placebo. Es zeigte sich eine Abnahme des HbA1c von -0,60% in der Kombinationstherapie versus eine Zunahme von 0,12% bei Placebo. Weiters ergab sich eine Abnahme der FPG von -0,81 mmol/L.

In der TIMES 2-Studie (103) wurde die Kombination von Imeglimin (1000 mg bid) mit einem anderen Antidiabetikum (außer Insulin) verglichen. Nach 52 Wochen konnte, je nach Antidiabetikum, eine Reduktion des HbA1c von -0,12% bis -0,92% erreicht werden. Bei Kombination mit DPP-4-Inhibitor Sitagliptin war die HbA1c-Reduktion mit -0,92% am stärksten. In einer früheren Studie kam es bei dieser Kombination ebenfalls zu einem Rückgang des HbA1c um -0,60% (101). In Japan gehören DPP-4-Inhibitoren zu den am häufigsten verschriebenen Antidiabetika. Bei Patient*innen weist diese Substanzgruppe auch die größte Medikamentenadhärenz auf. Bei der Kombination mit Imeglimin und GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nur ein schwacher Rückgang des HbA1c von -0,12% beobachtet. Laut Autor*innen könnte dies damit zusammenhängen, dass der T2D bei diesen

Patient*innen schwerer bzw. weiter fortgeschritten ist und eine niedrigere Betazellmasse vorliegt. Ein GLP1- Rezeptoragonisten wird auch typischerweise nicht als Monotherapie verschrieben und erst eingesetzt, wenn andere, orale Antidiabetika wirkungslos geworden sind (103).

In der TIMES 3-Studie (104) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Imeglimin 1000 mg bid versus Placebo in Kombination mit Insulin für bis zu 52 Wochen untersucht. Nach 16 Wochen kam es zu einer Abnahme des HbA1c von -0,63% mit Imeglimin und -0,03% bei Placebo. Ebenso wurde eine nicht-signifikante Reduktion der FPG festgestellt ($p = 0,0522$). Dies ist inkonsistent, verglichen mit früheren Ergebnissen (94, 102). Laut Studienautoren könnte dies mit einer relativ niedrigen FPG der Studienteilnehmer*innen zu Beginn des Versuchs zusammenhängen. Nach 16 Wochen wechselten die Patient*innen, die Placebo bekamen, auf Imeglimin. Nach weiteren 36 Wochen blieb der HbA1c von Patient*innen, die von Anfang an Imeglimin bekamen, relativ konstant (-0,64%). Bei Patient*innen, die nach 16 Wochen von Placebo auf Imeglimin wechselten, betrug die Reduktion des HbA1c -0,54%.

Eine Imeglimin-Kombinationstherapie wird in der Regel gut toleriert. Im Gegensatz zu Dubourg et al. (102), die bei einer Monotherapie mit Imeglimin 1500 mg bid vermehrt gastrointestinale AE beobachteten, konnte in der Studie von Fouqueray et al.(100) selbst bei Kombination von Imeglimin mit Metformin, verglichen mit Metformin/Placebo, kein vermehrtes Auftreten von AE festgestellt werden. Dies ist insofern überraschend, als dass Imeglimin und Metformin einen ähnlichen Wirkmechanismus haben und bekannt ist, dass Metformin häufig gastrointestinale Nebenwirkungen hervorruft. Bei der Kombination dieser zwei Medikamente würde man würde einen Anstieg der Nebenwirkungen im Magendarmtrakt erwarten. Aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus dieser zwei Wirkstoffe ist bei Kombination in der Regel auch kein großer zusätzlicher Nutzen zu erwarten. Möglicherweise könnten sich die Substanzen auch gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken und beispielsweise eine Hypoglykämie verursachen. Es wäre also allgemein besser, Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu kombinieren.

Auch die Kombination von Imeglimin und Sitagliptin wurde gut vertragen (101). TEAEs, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde, traten nur unter Sitagliptin/Placebo auf (7 Ereignisse bei 3 Patient*innen). Dies könnte mit einem schlecht kontrolliertem T2D in dieser Behandlungsgruppe zusammenhängen. Ein Patient in der

Placebogruppe benötigte eine Notfallmedikation, keine*r in der Imeglimingruppe. Erwähnenswert ist, dass unter Sitagliptin/Imeglimin keine Hypoglykämien auftraten. Während einer anderen, 52-wöchigen Studie (TIMES 2, (103)) berichteten 75,5% der Patient*innen über ein TEAE. Das Auftreten der TEAEs war damit ähnlich dem einer früheren Studie von Dubourg et al. (102). In allen Behandlungsgruppen war das häufigste TEAE eine Nasopharyngitis. Gastrointestinale Beschwerden waren gehäuft in der Kombinationstherapie mit Metformin zu sehen. Dies steht im Gegensatz zur Studie von Fouqueray et al. (100), in der keine Zunahme diesbezüglicher Beschwerden festgestellt worden ist. Es wurden keine schweren Hypoglykämien berichtet. Bei Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden kam es jedoch zum vermehrten Auftreten dieser. Dies lässt sich vom Wirkmechanismus dieser Substanzgruppen herleiten. Sie bewirken eine Insulinfreisetzung auch bei niedrigen Glukosespiegeln. In der TIMES 3-Studie (104) war während des 16-wöchigen Behandlungszeitraums das Auftreten von AE in beiden Gruppen ähnlich (52,8% bei Imeglimin, 47,7% bei Placebo). Die meisten aufgetretenen AE waren von milder Intensität. Leichte gastrointestinale Beschwerden wurden von 9,3% in der Imeglimingruppe und von 6,5% in der Placebogruppe berichtet. Auch das Auftreten von Hypoglykämien in beiden Gruppen war ähnlich. Wie schon in den Ergebnissen anderer Studien wurde keine schwere Unterzuckerung beobachtet. Nasopharyngitiden und Hypoglykämien traten bei mehr als 5% der Patient*innen auf und gehören zu den häufigsten AE. In dem darauffolgenden Open-Label-Zeitraum (Woche 16-52) wurden ähnliche AEs festgestellt.

6.3 Fazit

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über den neuen antidiabetischen Wirkstoff Imeglimin zu bieten. Um der Bedeutung der derzeitigen Diabetesepidemie gerecht zu werden, wurde zunächst das Krankheitsbild „Diabetes mellitus“ beschrieben, mit Fokus auf Epidemiologie, Komplikationen, Mortalität und Krankheitskosten, um vor allem die Belastung des nationalen und der internationalen Gesundheitssysteme hervorzuheben. Da Imeglimin in die Funktionsweise der Prozesse in den Mitochondrien eingreift, und eine Fehlfunktion dieser Mitochondrien eine essenzielle Rolle in der Pathogenese des T2D spielt, wurde diese ebenfalls beschrieben. Weiters wurde der Einfluss von dysfunktionalen Mitochondrien auf verschiedene Organsysteme erläutert.

Präklinisch zeigten sich *in vitro* sowie *in vivo* vielversprechende Resultate. Auch in klinischen Studien waren die Ergebnisse durchwegs positiv. Es stellte sich heraus, dass Imeglimin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika signifikant die glykämische Kontrolle verbesserte. Da T2D derzeit nicht heilbar ist und die Patient*innenzahlen in den nächsten Jahrzehnten weiter steigen werden, besteht ein ständiger Bedarf an Antidiabetika mit innovativen Wirkmechanismen. Bei Medikamentenintoleranz ist es notwendig, auf andere Substanzen zurückzugreifen. Imeglimin könnte das bestehende Repertoire sinnvoll ergänzen, da es speziell im Hinblick auf TEAE ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist. Zu den derzeit am häufigsten verschriebenen Antidiabetika gehört Metformin. Gegenüber diesem Wirkstoff hat Imeglimin den Vorteil, dass es weniger gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht. Das Risiko einer intraoperativen Laktatazidose unter Imeglimingabe erwies sich im Tierversuch als nicht existent. Ein Nachteil der derzeitigen Studienlage ist, dass die großen Studien über Imeglimin (TIMES 1, 2 und 3) nur mit japanischen Patient*innen durchgeführt wurden. Im Unterschied zu kaukasischen Diabetiker*innen besteht bei Japaner*innen eine stärkere genetische Komponente mit reduzierter Insulinsekretion bei schlankem Habitus im Vordergrund. Die längste Follow-Up-Periode in klinischen Studien zu Imeglimin beträgt 52 Wochen. Da T2D eine chronische Erkrankung ist, müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die Langzeitsicherheit und -Wirksamkeit festzustellen.

7 Literaturverzeichnis

1. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 2021(10th edition).
2. Vuylsteke V, Chastain LM, Maggu GA, Brown C. Imeglimin: A Potential New Multi-Target Drug for Type 2 Diabetes. *Drugs R D*. 2015;15(3):227-32.
3. Weksler-Zangen S. Is Type 2 Diabetes a Primary Mitochondrial Disorder? *Cells*. 2022;11(10).
4. Johansson KS, Brønden A, Knop FK, Christensen MB. Clinical pharmacology of imeglimin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(8):871-82.
5. ÖDG. ÖDG Leitlinie: Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. *wiener klinische wochenschrift*. 2023;135.
6. Schmutterer I. DJ, Griebler R. Österreichischer Diabetesbericht. 2017.
7. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1152-63.
8. H. Renz-Polster HJF. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 5. München: Elsevier GmbH; 2013. p. 739-40.
9. Merkel M. Dyslipidämie bei Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(02):85-91.
10. Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nat Med*. 2010;16(4):400-2.
11. Fauzi M, Murakami T, Yabe D, Inagaki N. Current understanding of imeglimin action on pancreatic β -cells: Involvement of mitochondria and endoplasmic reticulum homeostasis. *J Diabetes Investig*. 2023;14(2):186-8.
12. Fouqueray P, Leverve X, Fontaine E, Baquié M, Wollheim CB, Lebovitz HE, et al. Imeglimin - A New Oral Anti-Diabetic that Targets the Three Key Defects of type 2 Diabetes. *Journal of diabetes & metabolism*. 2011;2:1-8.
13. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Glucose-Lowering Effects of Imeglimin and Its Possible Beneficial Effects on Diabetic Complications. *Biology (Basel)*. 2023;12(5).
14. Prasun P. Role of mitochondria in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):2017-22.
15. Horn F. *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Thieme; 2020.
16. Maechler P, Li N, Casimir M, Vetterli L, Frigerio F, Brun T. Role of mitochondria in beta-cell function and dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2010;654:193-216.
17. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417(1):1-13.
18. Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res*. 2014;114(3):524-37.
19. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:809696.
20. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol*. 2000;304(1):55-68.
21. Kanaan GN, Harper ME. Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017;1861(11 Pt A):2822-9.

22. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2 Suppl 1):3-8.
23. Silbernagl S. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme; 2019.
24. Ferguson KM, Hu C, Lemmon MA. Insulin and epidermal growth factor receptor family members share parallel activation mechanisms. *Protein Sci*. 2020;29(6):1331-44.
25. Kaburagi Y, Yamauchi T, Yamamoto-Honda R, Ueki K, Tobe K, Akanuma Y, et al. The mechanism of insulin-induced signal transduction mediated by the insulin receptor substrate family. *Endocr J*. 1999;46(Suppl):S25-34.
26. Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(3):195-203.
27. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1).
28. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L, et al. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. *Front Physiol*. 2019;10:532.
29. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):649-65.
30. Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, Ruggiero FM. Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage. *Gene*. 2002;286(1):135-41.
31. Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017;40(5):257-62.
32. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8466-71.
33. Burkart AM, Tan K, Warren L, Iovino S, Hughes KJ, Kahn CR, et al. Insulin Resistance in Human iPS Cells Reduces Mitochondrial Size and Function. *Sci Rep*. 2016;6:22788.
34. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):106-22.
35. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):603-8.
36. Schmid AI, Szendroedi J, Chmelik M, Krssák M, Moser E, Roden M. Liver ATP synthesis is lower and relates to insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(2):448-53.
37. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*. 2015;21(5):739-46.
38. Wang CH, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca(2+) homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):70.
39. de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*. 2008;456(7222):605-10.

40. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature*. 2004;432(7020):1027-32.
41. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
42. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, Jeneson JA, Backes WH, van Echteld CJ, et al. Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects. *Diabetologia*. 2007;50(1):113-20.
43. Bravard A, Lefai E, Meugnier E, Pesenti S, Disse E, Vouillarmet J, et al. FTO is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. *Diabetes*. 2011;60(1):258-68.
44. Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(5).
45. Meex RC, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, et al. Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*. 2010;59(3):572-9.
46. Anello M, Lupi R, Spampinato D, Piro S, Masini M, Boggi U, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2005;48(2):282-9.
47. Dlasková A, Spacek T, Santorová J, Plecítá-Hlavatá L, Berková Z, Saudek F, et al. 4Pi microscopy reveals an impaired three-dimensional mitochondrial network of pancreatic islet beta-cells, an experimental model of type-2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6-7):1327-41.
48. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(5):2498-502.
49. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hirashima Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(1):216-22.
50. Nile DL, Brown AE, Kumaheri MA, Blair HR, Heggie A, Miwa S, et al. Age-related mitochondrial DNA depletion and the impact on pancreatic Beta cell function. *PLoS One*. 2014;9(12):e115433.
51. Chattopadhyay M, Khemka VK, Chatterjee G, Ganguly A, Mukhopadhyay S, Chakrabarti S. Enhanced ROS production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects. *Mol Cell Biochem*. 2015;399(1-2):95-103.
52. Dahlman I, Forsgren M, Sjögren A, Nordström EA, Kaaman M, Näslund E, et al. Downregulation of electron transport chain genes in visceral adipose tissue in type 2 diabetes independent of obesity and possibly involving tumor necrosis factor- α . *Diabetes*. 2006;55(6):1792-9.
53. Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, Volkov P, Pedersen M, Svensson MK, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(9):2962-76.

54. Anderson EJ, Rodriguez E, Anderson CA, Thayne K, Chitwood WR, Kypson AP. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H118-24.
55. Li P, Zhou L, Zhao T, Liu X, Zhang P, Liu Y, et al. Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget*. 2017;8(14):23996-4008.
56. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49.
57. Cho YE, Basu A, Dai A, Heldak M, Makino A. Coronary endothelial dysfunction and mitochondrial reactive oxygen species in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(10):C1033-40.
58. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-62.
59. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011;68(1):51-7.
60. Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. Alzheimer's disease and type 2 diabetes-related alterations in brain mitochondria, autophagy and synaptic markers. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(8):1665-75.
61. Raza H, John A, Howarth FC. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(3):1241-51.
62. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2006;23(11):1165-73.
63. Campayo A, de Jonge P, Roy JF, Saz P, de la Cámara C, Quintanilla MA, et al. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):580-8.
64. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383-90.
65. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs*. 2015;75(6):577-87.
66. Patterson ZR, Khazall R, MacKay H, Anisman H, Abizaid A. Central Ghrelin Signaling Mediates the Metabolic Response of C57BL/6 Male Mice to Chronic Social Defeat Stress. *Endocrinology*. 2013;154(3):1080-91.
67. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, Raisch DW, et al. Depression Predicts All-Cause Mortality: Epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1708-15.
68. Kalichman MW, Powell HC, Mizisin AP. Reactive, degenerative, and proliferative Schwann cell responses in experimental galactose and human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 1998;95(1):47-56.
69. Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, Hong Y, Cerri F, Lopez I, et al. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2010;120(4):477-89.
70. Roy Chowdhury SK, Smith DR, Saleh A, Schapansky J, Marquez A, Gomes S, et al. Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1751-66.

71. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Efficacy and safety of imeglimin in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(2):102710.
72. Beale EG. Insulin signaling and insulin resistance. *J Investig Med.* 2013;61(1):11-4.
73. Yang J, Cron P, Thompson V, Good VM, Hess D, Hemmings BA, et al. Molecular mechanism for the regulation of protein kinase B/Akt by hydrophobic motif phosphorylation. *Mol Cell.* 2002;9(6):1227-40.
74. Ito Y, Oumi S, Nagasawa T, Nishizawa N. Oxidative stress induces phosphoenolpyruvate carboxykinase expression in H4IIE cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(9):2191-8.
75. Vial G, Chauvin MA, Bendridi 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(6):2254-64.
76. Lachaux M, Soulié M, Hamzaoui M, Bailly A, Nicol L, Rémy-Jouet I, et al. Short-and long-term administration of imeglimin counters cardiorenal dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(3):e00128.
77. Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, Hallakou-Bozec S, Borel A-L, Fontaine E. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism.* 2021;4(2):e00211.
78. Gao ZY, Liu Z, Bi MH, Zhang JJ, Han ZQ, Han X, et al. Metformin induces apoptosis via a mitochondria-mediated pathway in human breast cancer cells in vitro. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1700-6.
79. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000;348 Pt 3(Pt 3):607-14.
80. Picone P, Nuzzo D, Caruana L, Messina E, Barera A, Vasto S, et al. Metformin increases APP expression and processing via oxidative stress, mitochondrial dysfunction and NF- κ B activation: Use of insulin to attenuate metformin's effect. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(5):1046-59.
81. Detaille D, Vial G, Borel AL, Cottet-Rousselle C, Hallakou-Bozec S, Bolze S, et al. Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration. *Cell Death Discov.* 2016;2:15072.
82. 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(2):e0241651.
83. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2021;22(2):142-58.
84. Kabra UD, Jastroch M. Mitochondrial Dynamics and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18).
85. Perry RJ, Cardone RL, Petersen MC, Zhang D, Fouqueray P, Hallakou-Bozec S, et al. Imeglimin lowers glucose primarily by amplifying glucose-stimulated insulin secretion in high-fat-fed rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(2):E461-70.

86. Kennedy BE, Sharif T, Martell E, Dai C, Kim Y, Lee PWK, et al. NAD⁺ salvage pathway in cancer metabolism and therapy. *Pharmacological Research*. 2016;114:274-83.
87. Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Moller DE, Bolze S. Imeglimin preserves islet β -cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(2):e00193.
88. Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, Satoh A, Kyohara M, et al. Imeglimin Ameliorates β -Cell Apoptosis by Modulating the Endoplasmic Reticulum Homeostasis Pathway. *Diabetes*. 2021;71(3):424-39.
89. Kitakata H, Endo J, Hashimoto S, Mizuno E, Moriyama H, Shirakawa K, et al. Imeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;572:185-90.
90. Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(8):421-38.
91. Theurey P, Vial G, Fontaine E, Monternier PA, Fouqueray P, Bolze S, et al. Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiol Rep*. 2022;10(5):e15151.
92. Chevalier C, Pascale F, Bolze S. In Vitro Investigation, Pharmacokinetics, and Disposition of Imeglimin, a Novel Oral Antidiabetic Drug, in Preclinical Species and Humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2020;48(12):1330.
93. Kitamura A, Yumizaki T, Kondo T, Sekino H, Kakuyama H. Pharmacokinetics and Safety of Imeglimin in Japanese Patients With Impaired Renal Function. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(7):807-16.
94. Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, Grouin J-M, 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(4):952-9.
95. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
96. Sanada J, Obata A, Fushimi Y, Kimura T, Shimoda M, Ikeda T, et al. Imeglimin exerts favorable effects on pancreatic β -cells by improving morphology in mitochondria and increasing the number of insulin granules. *Sci Rep*. 2022;12(1):13220.
97. Yingyue Q, Sugawara K, Takahashi H, Yokoi N, Ohbayashi K, Iwasaki Y, et al. Stimulatory effect of imeglimin on incretin secretion. *J Diabetes Investig*. 2023;14(6):746-55.
98. Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray 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.
99. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):252-61.
100. 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(3):565-8.
101. 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(7):1924-30.

102. 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(3):800-10.

103. 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(4):609-19.

104. 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(5):838-48.