

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik (Department)  
Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
(Schwerpunkte: Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie,  
Nephrologie und Klinische Chemie)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring

**Einfluss einer Behandlung mit Glukagon-like-peptide-1  
(GLP-1) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach  
kardiochirurgischem Eingriff auf Intensivstation  
hinsichtlich kardiopulmonaler Parameter und  
Sepsisparameter**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Arzu Öncü

aus  
Sindelfingen

2009

Dekan: Professor I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>12</b>
<b>1.1.</b>	<b>Inkretineffekt, Inkretinhormone</b>	<b>12</b>
<b>1.2.</b>	<b>GLP-1</b>	<b>12</b>
1.2.1.	GLP-1 Eigenschaften, Metabolisierung, Eliminierung	12
1.2.2.	Wirkmechanismus	14
1.2.3.	Wirkungen von GLP-1	14
1.2.4.	GLP-1 in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2	18
1.2.5.	Therapeutischer Einsatz von GLP-1	19
<b>1.3.</b>	<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	<b>20</b>
1.3.1.	Definition und Prävalenz	20
1.3.2.	Risikofaktoren	22
1.3.3.	Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2	23
1.3.4.	Diagnostik	23
1.3.5.	Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2	24
1.3.6.	Kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2	25
1.3.7.	Prävalenz und Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern	27
1.3.8.	Bypass-Operationen bei Typ 2 Diabetikern	28
<b>1.4.</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b>	<b>29</b>
<b>2.</b>	<b>Probanden, Material und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>2.1.</b>	<b>Studienprotokoll</b>	<b>31</b>
<b>2.2.</b>	<b>Probandencharakteristika</b>	<b>31</b>
<b>2.3.</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<b>31</b>

<b>2.4.</b>	<b>Versuchsprotokoll/Beschreibung der Experimente</b>	<b>32</b>
2.4.1.	Versuchsaufbau/ Versuchsdurchführung	32
2.4.2.	Infusionslösung	35
2.4.3.	Blutentnahmen	36
<b>2.5.</b>	<b>Laborbestimmungen</b>	<b>37</b>
2.5.1.	Plasma-Glukosekonzentration	37
2.5.2.	Hormonbestimmungen	38
2.5.2.1.	Insulin	39
2.5.2.2.	C-Peptid	39
2.5.2.3.	GLP (Gesamtkonzentration)	40
2.5.3.	Freie Fettsäuren	40
2.5.4.	Katecholaminbestimmungen	40
2.5.5.	Allgemeine Laborbestimmungen	41
<b>2.6.</b>	<b>Berechnungen</b>	<b>41</b>
2.6.1.	Berechnung BMI	41
2.6.2.	Berechnung HOMA-IR	41
2.6.3.	Berechnung Insulinbedarf	42
2.6.4.	Berechnung Insulindosisanpassungen	42
2.6.5.	Berechnung Katecholaminbedarf	42
2.7.	Statistische Methoden	42
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
<b>3.1.</b>	<b>Charakteristika</b>	<b>43</b>
<b>3.2.</b>	<b>Einflussfaktoren auf den Blutzucker</b>	<b>45</b>
3.2.1.	Glukose	45
3.2.2.	GLP-1 total	46

3.2.3.	GLP-1 intakt	47
3.2.4.	Insulin	49
3.2.5.	C-Peptid	50
3.2.6.	Freie Fettsäuren	52
3.2.7.	Insulinbedarf	52
3.2.8.	Insulindosisanpassungen	53
<b>3.3.</b>	<b>Kardiovaskuläre Einflussfaktoren</b>	<b>53</b>
3.3.1.	Bypasszeit, Bypassanzahl, Aortenabklemmzeit	53
3.3.2.	Herzenzyme	54
3.3.2.1.	CK, CK-MB, Quotient	54
3.3.2.2.	Troponin, GOT, LDH	57
3.3.3.	Blutdruck und Herzfrequenz	59
3.3.4.	Katecholamine	63
3.3.4.1.	Plasmakonzentrationen der Katecholamine	63
3.3.4.2.	Katecholaminbedarf	65
3.3.4.3.	Katecholaminverabreichungsdauer	66
<b>3.4.</b>	<b>Postoperative Komplikationen</b>	<b>66</b>
3.4.1.	Operations-, Narkose-, Aufenthaltsdauer	66
3.4.2.	Sepsisparameter nach SIRS-Kriterien	67
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
4.1.	GLP-1 antidiabetogene und insulinotrope Effekte	70
4.2.	GLP-1-Effekte auf kardiovaskuläre Parameter	71
4.3.	GLP-1-Effekte auf perioperative Parameter	73
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>

<b>7.</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>93</b>

## Alphabetische Liste der verwendeten allgemeinen Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ACVB	Aortokoronar-venöser Bypass
ACOD	Acetyl-CoA-Oxidase
ACS	Acetyl-CoA-Synthase
AP	Alkalische Phosphatase
AT III	Antithrombin III
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Zyklisches Adenosin-3'-5'-monophosphat
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Isoenzym (Myokardtyp)
CoA	Coenzym A
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DDP IV	Dipeptidyl Peptidase IV
EIA	Enzymimmunologische Bestimmung
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GIP	Gastric inhibitory peptide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1 + 2	Glukagon-like peptide 1 + 2
$\gamma$ -GT	Glutamyl-Transferase
GLUH	Glukose-Hexokinase-2

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
GRPP	Glicentin-related pancreatic peptide
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High density Lipoprotein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOMA	Homoestasis model assessment
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IL-1	Interleukin 1
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low density Lipoprotein
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MEFA	3-Mety-N-ethyl-N-( $\beta$ -hydroxyethyl)-Anilin
MPGF	Major proglucagon fragment
NAD	Nikotinamidadenindinukleotid
NADH	Nikotinamiddehydrogenase
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
NGT	Normale Glukosetoleranz
OGTT	Oraler Glukose-Toleranz-Test
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

PK A	Proteinkinase A
PK B	Proteinkinase B
POD	Peroxidase
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RIA	Radioimmunologische Bestimmung
RISK	Reperfusion Injury Salvage Kinase Pathway
RLU	Relative Lichteinheit
ROS	Reactive oxygen species
SEM	Standard error of mean
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VLDL	Very low density Lipoprotein
WHO	World health organisation

## **1. Einleitung**

### **1.1. Inkretineffekt, Inkretinhormone**

Der Inkretineffekt beschreibt die Beobachtung, dass oral aufgenommene Glukose im Vergleich zu einer intravenösen Gabe von Glukose bei identischen Blutzuckerläufen nach Glukosegabe eine stärkere Insulinsekretion auslöst (Creutzfeldt 1979, Nauck et al. 1986a). Dieser Effekt wird durch sogenannte Inkretinhormone vermittelt.

Als Inkretinhormone werden endokrine insulinotrope Substanzen bezeichnet, die vom Darm als Antwort auf eine orale Glukose- oder allgemeine Nahrungsaufnahme freigesetzt werden. Ihre Wirkung zeigt sich in Abhängigkeit der Glukosekonzentration und führt unter Hyperglykämiebedingungen zur Stimulation der Insulinsekretion bis im Zeitverlauf wieder normoglykämische Glukosekonzentrationen erreicht sind (Creutzfeldt 1979).

Der Inkretineffekt ist für mehr als 50% der Insulinsekretion nach oraler Glukosebelastung verantwortlich (Nauck et al.1993a).

Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1) und Gastric Inhibitory Peptide (GIP) sind vornehmlich für den Inkretineffekt verantwortlich (Kreymann et al.1987, Nauck et al. 1993a, Fehmann et al.1995).

### **1.2. GLP-1**

#### **1.2.1. GLP-1-Eigenschaften, Metabolisierung, Eliminierung**

Im Rahmen der Sequenzanalyse des Proglukagon-Gens wurden zwei weitere Sequenzen identifiziert, die eine hochgradige Homologie zu Glukagon aufweisen. Anlehnend an diese Ähnlichkeit wurden sie als „Glukagon-like peptides-1 und -2“ (GLP-1, GLP2) definiert (Bell et al. 1983).

Proglukagon wird in den Alphazellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas und in den L-Zellen der intestinalen Mukosa insbesondere nach Aufnahme von Fettsäuren und faserstoffreichen Nahrungsmitteln verstärkt exprimiert (Bell et al. 1983, Drucker et al. 2001).

Im Pankreas entsteht nach Spaltung des Proglukagons das bioaktive Hormon Glukagon, das N-Terminale glicentin-related pancreatic peptide (GRPP) und das C-terminal lokalisierte major proglucagon-fragment (MPGF), das die Sequenzen für GLP-1 und GLP-2 enthält. Durch spezifische Proteasen wird das MPGF in den intestinalen L-Zellen gespalten, wobei GLP-1- und GLP-2-Sequenzen freigesetzt werden. Die L-Zellen befinden sich von proximal zunehmend vor allem im distalen Ileum (Ørskov et al. 1989, 1994; Eissele et al. 1992).

Die Spaltung des MPGF und damit die Freisetzung von GLP-1 und GLP-2 erfolgt nur im Darm und nicht im Plasma.

Zunächst wird durch C-terminale Trunkierung und durch Amidierung GLP-1 [1-37 Amid] gebildet, das jedoch physiologisch eine untergeordnete Rolle spielt (Schmidt et al., 1985). Das N-Terminale Spaltprodukt, das GLP-1 [7-36 Amid] besitzt eine größere insulinotrope Wirkung (Holst et al. 1987) und scheint das vorherrschende Endprodukt des intestinalen Prozessing von Proglukagon zu sein (Ørskov et al. 1989, 1994), es wird vereinfachend als GLP-1 bezeichnet.

Die Freisetzung von GLP-1 erfolgt vermutlich durch eine direkte Stimulierung der L-Zellen durch oral zugeführte Glukose, Saccharose, Triglyzeriden und gemischten Mahlzeiten (Holst 1994, Fehman et al. 1995, Nauck 1997a).

Sie beginnt 5-10 min nach Ingestion und dauert ca. eine Stunde an (Nauck et al. 1993a, Herrmann-Rinke et al. 1995). Nach Nahrungsaufnahme lässt sich ein zweiphasiger Anstieg der GLP-1 Sekretion beobachten, wobei sich das erste Maximum nach ca. 15 - 45 Minuten bei Erreichen des proximalen Jejunums und der zweite Spitzenwert nach ungefähr 80 Minuten bei Erreichen des Ileums zeigt (Delgado-Aros et al. 2001).

Neben der Sekretion von GLP-1 durch direkten Nahrungskontakt an den L-Zellen im Jejunum und oberen Ileum (Nauck 1998a) führt vermutlich auch das Vorhandensein von Glukose im Duodenum über das cholinerge Darmnervensystem zur Stimulierung der weiter distal gelegenen L-Zellen (Roberge et al. 1991). Außerdem wird eine hormonelle Signalinduktion aus dem oberen Darm diskutiert (Brubaker et al. 1991).

Die physiologischen GLP-1 Plasmakonzentrationen liegen zwischen 2-15 pmol/l basal und zwischen 20-50 pmol/l postprandial nach Stimulation (Nauck et al. 1998b).

Das GLP-1 hat mit 4-5 Minuten eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit (Holst 2000) und wird durch die ubiquitär vorhandene Dipeptidyl Peptidase IV durch N-terminale Spaltung abgebaut (Kieffer et al. 1995, Deacon et al. 1995).

Die Elimination von GLP-1 erfolgt renal (Deacon et al. 1996).

### **1.2.2. Wirkmechanismus**

Die zahlreichen Wirkungen von GLP-1 werden durch spezifische Rezeptoren vermittelt, die in den Insulin-, Somatostatin- und vermutlich auch in den Glukagon-produzierenden Zellen der Pankreasinseln exprimiert werden (Mayo et al. 2003, Wilmen et al. 1998). GLP-1 Rezeptoren wurden unter anderem auch im Herzen (Bullock et al. 1996, Wei und Mojsov, 1996), im Endothel und in der Gefäßmuskulatur (Ban et al. 2008), in der Lunge (Richter et al. 1990, Richter et al. 1993) und im ZNS (Drucker et al. 1988, Larsen et al. 1997a) entdeckt.

Der GLP-1 Rezeptor gehört zur Familie der sieben Transmembrandomänen-Rezeptoren (Mayo et al. 2003) die mittels zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) die Proteinkinase A (PK A) aktivieren können. In den pankreatischen Beta-Zellen aktiviert PK A durch Phosphorylierung unspezifische Kationenkanäle und inhibiert die ATP-abhängigen Kaliumkanäle. Dies führt zu einer Depolarisation des Membranpotentials (Fehmann et al. 1995, Göke et al. 1996), die einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration und letztlich eine Exozytose von Insulingranula zufolge hat (Knauf et al. 2005).

### **1.2.3. Wirkungen von GLP-1**

Einer der wichtigsten Effekte von GLP-1 ist seine Wirkung auf die Insulinsekretion, die streng glukoseabhängig erfolgt (Schmidt et al. 1985, Holst

et al. 1987, Kreymann et al. 1987, Nauck et al. 1993a). Die insulinotrope Wirkung von GLP-1 zeigt sich bei Gesunden erst ab einer Glukosekonzentration von 4,3 - 5 mmol/l (77,5 – 90,1 mg/dl) mit einer GLP-1-Konzentration von 125 pmol/l (Nauck et al. 2002). Bei niedrigeren oder euglykämischen Glukosekonzentrationen wird die Insulinsekretion gar nicht oder nur schwach stimuliert (Kreymann et al. 1987, Nauck et al. 1993a, Nauck et al. 2002), somit besteht keine Gefahr einer Hypoglykämie.

In den Untersuchungen von Toft-Nielsen et al. 1998 wurde eine Hypoglykämie beobachtet, als die intravenöse Gabe von Glukose unter Beibehaltung der intravenösen GLP-1-Infusion abgebrochen wurde. Dies scheint jedoch vielmehr eine Folge des Abbruchs der Glukoseinfusion zu sein, die reaktiv zur Hypoglykämie führte. Denn bei Nüchternheit (Nauck et al. 1993b, 1997c) oder nach oraler Nahrungsaufnahme (Willms et al. 1996, Nauck et al. 1997b) stellten sich keine Hypoglykämien ein.

GLP-1 verringert ebenfalls abhängig von der Höhe der Plasmaglukosekonzentration die Sekretion von Glukagon (Ørskov et al. 1988, Komatsu et al. 1989, Nauck et al. 1993c, 2002, Nauck 1998b). Eine geringe und vorübergehende Verminderung der Glukagonsekretion konnte bei Gesunden bei euglykämischen Glukosekonzentrationen von 4,3 mmol/l (77,5 mg/dl) beobachtet werden. Bei Hypoglykämien unter 3,7 mmol/l (66,7 mg/dl) Glukose konnte eine Glukagon senkende Wirkung von GLP-1 nicht nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schließen, dass die insulinantagonistische Wirkung von Glukagon bei insulininduzierter Hypoglykämie gut erhalten bleibt. Bei einer Hyperglykämie konnte eine GLP-1 abhängige Hemmung der Sekretion von Glukagon um etwa 50% beobachtet werden (Nauck et al. 2002). Ob die Verminderung der Glukagonsekretion jedoch auf einer direkten Wirkung von GLP-1 auf die Glukagon produzierende Alphazellen des Pankreas oder auf einer Verstärkung der Insulin- bzw. Somatostatinsekretion beruht, ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

GLP-1 verlangsamt darüber hinaus bereits in physiologischen Konzentrationen dosisabhängig die Magenentleerung bei Gesunden (Wettergreen et al. 1993,

Willms et al. 1996, Nauck et al. 1997b). Bei Typ 2 Diabetikern wurde dieser Effekt erst bei höheren GLP-1 Dosierungen beobachtet (Willms et al. 1996). Durch die verlangsamte Entleerung des Magens und die verlängerte Transitzeit der Nahrung im Dünndarm, setzt die damit verbundene Verdauung und Absorption später ein. Der erforderliche Insulinbedarf wird durch den antidiabetogenen Effekt von GLP-1 zusätzlich reduziert (Meier et al. 2003).

Die intrazerebroventrikuläre Verabreichung und die systemische Gabe von GLP-1 führten zu einem verminderten Appetit und gleichzeitig gesteigerten Völle- und Sättigungsgefühl. Dies hatte eine verminderte Kalorienaufnahme zu Folge (Turton et al. 1996, Flint et al. 1998).

Die intrazerebroventrikuläre Gabe von GLP-1 zeigt auch ein Potential zu Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen (Perry et al. 2004, 2005). So konnte man in Zellkulturen mit Neuronen feststellen, dass der GLP-1-Rezeptor mit der Lebensdauer der Zelle verbunden ist und sie vor oxidativem Stress und Zelltod schützt (Perry et al. 2004). Bei Ratten schützt die intracerebroventrikuläre Gabe von GLP-1 vor Apoptose - unter anderem durch Verminderung der Glutamat- und Amyloid beta peptid-Konzentration.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass GLP-1 vor allem Einfluss auf die Neogenese der Beta-Zellen des Pankreas hat und verantwortlich für die Regeneration der Langerhans'schen Inseln bei verminderter Inselzellmasse, wie etwa nach einer partiellen Pankreatektomie, ist (Stoffers et al. 2000, Hui et al. 2001). Auch eine verminderte Apoptose der Beta-Zellen durch GLP-1 konnte beobachtet werden (Urusova et al. 2003).

Nachdem GLP-1-Rezeptoren außerhalb des Pankreas auch im Herzen und im Endothel der Koronarien entdeckt wurden (Bullock et al. 1996, Wei und Mojsov 1996, Nyström et al. 2004, Ban et al. 2008), beschäftigten sich zahlreiche Untersuchungen mit den Einflüssen von GLP-1 auf das Herz-Kreislaufsystem.

So zeigten Bose et al. 2005 an isolierten Rattenherzen, dass GLP-1 vor einem Herzinfarkt schützen kann. GLP-1 fördert unter anderem die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Aktivität in den Beta-Zellen durch Phosphoryllierung am GLP-1-Rezeptor (Buteau et al. 1999). PI3K ist ein Teil des so genannten RISK-

Signalwegs (Reperfusion Injury Salvage Kinase Pathway). Sie aktiviert die Proteinkinase B (PK B/AKT), die wiederum die Durchlässigkeit der mitochondrialen Membranporen inhibiert (Hausenloy et al. 2004). Dadurch können sich keine reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) bilden und die Zelle wird vom Zelltod bewahrt.

Der RISK-Signalweg spielt sowohl in der Zeit vor einer Ischämie als auch in der Reperusionsphase nach einer Ischämie eine wichtige Rolle.

Auch bei Untersuchungen mit Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten und daraufhin eine kardiologische Interventionen (PTCA) erhielten, zeigten sich die positiven Effekte von GLP-1 auf das Herz: die zuvor erniedrigte linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) und damit die globale und regionale Herzfunktion verbesserten sich unter dem Einfluss von GLP-1 (Nikolaidis et al. 2004).

In einer Pilotstudie wurde die Wirkung von GLP-1 bei Typ 2-Diabetikern nach erlittenem Herzinfarkt untersucht, wobei vor und nach einer für 72 Stunden subkutan verabreichten GLP-1-Infusion (3-4 pmol/kg/min) eine tendenzielle Verbesserung der LV-Funktion echokardiographisch gesichert wurde (Thrainsdottir et al. 2004).

Zhao et al. zeigten 2006, dass GLP-1 auch direkte Effekte auf das Herz hat. Es vermindert zwar die Kontraktilität des Herzens, aber erhöht durch verstärkten koronaren Durchfluss die myokardiale Glukoseaufnahme und verbessert die funktionelle Genesung des Herzens nach einem ischämischen Infarkt.

Nyström et al. zeigten 2004, dass GLP-1 die endotheliale Dysfunktion bei Typ 2 Diabetikern mit Koronarer Herzkrankheit verbessert. Hierzu wurde der Durchfluss der Brachialarterie mittels eines Ultraschall und Dopplergerätes vor einer Infusion mit GLP-1 und zwei Stunden danach ermittelt.

Bei intravenöser und intrazerebroventrikulärer GLP-1 Gabe in Tierversuchen (Ratten, in vitro) konnte eine dosisabhängig Zunahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks beobachtet werden, die vermutlich über eine Aktivierung zentraler sympathischer Fasern erfolgte (Yamamoto et al. 2002, 2003; Isbil-Buyukcoskun et al. 2004) Eine kontinuierliche intravenöse Gabe von GLP-1

über 48 Stunden bei Typ 2 Diabetikern zeigte allerdings eine Erniedrigung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Toft-Nielsen et al. 1999).

In weiteren Studien muss deshalb noch umfassender geklärt werden, welche genauen Einflüsse GLP-1 auf das Herz-Kreislaufsystem hat, aber zumindest kann man aus der aktuellen Studienlage schließen, dass GLP-1 zusätzlich zu seinem antidiabetogenem Effekt durchaus auch ein therapeutisches Potential in der kardiologischen Intervention verspricht.

#### **1.2.4. GLP-1 in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2**

Bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes mellitus konnte eine deutliche Herabsetzung des Inkretineffekts beobachtet werden (Nauck 1986b, Shuster et al. 1988, Tillil et al. 1988).

In zahlreichen Studien wurde untersucht, welche Ursachen verantwortlich für den reduzierten Inkretineffekt bei Typ 2 Diabetikern gemacht werden können. Dabei wurde festgestellt, dass die GIP-Sekretion von Typ 2 Diabetikern nahezu normal oder sogar leicht erhöht war (Creutzfeldt et al. 1983, Krarup 1988, Toft-Nielsen et al. 2001, Vilsbøll et al. 2003), die basale Plasmakonzentration von GLP-1 und die GLP-1-Konzentrationen nach der oralen Aufnahme von Glukose bei Typ 2 Diabetikern im Gegensatz dazu aber vermindert waren (Ørskov et al. 1991, Vilsbøll et al. 2003).

Eine stärkere Eliminierung der Inkretinhormone konnte als Ursache für den verminderten Inkretineffekt bei Typ 2 Diabetes im Vergleich zu Nichtdiabetikern ausgeschlossen werden (Vilsbøll et al. 2003), so dass der verminderte Inkretineffekt bei Typ 2 Diabetikern sowohl Folge einer verminderten GLP-1 Sekretion als auch Folge einer stark beeinträchtigten insulinotropen Wirkung von GIP zu sein scheint (Holst et al. 2004).

Die Ätiologie des verminderten Inkretineffektes bei Typ 2 Diabetikern ist somit bislang noch nicht umfassend geklärt.

### **1.2.5. Therapeutischer Einsatz von GLP-1**

Die Effekte von GLP-1 bei Diabetikern sind viel versprechend, besonders im Hinblick auf die adäquate Blutzuckernormalisierung ohne Hypoglykämiegefahr. Denn GLP-1 stimuliert in pharmakologischer Dosierung die Insulinsekretion bei Typ 2 Diabetikern (Nathan et al. 1992) und ist in der Lage die Plasmaglukosekonzentrationen bei Typ 2-Diabetikern bis zur Normoglykämie ohne Hypoglykämiegefahr zu senken (Nauck et al. 1993b, 1998b).

Ein Problem, das den klinischen Einsatz von nativem GLP-1 jedoch einschränkt, ist die Art der Verabreichung, die entweder kontinuierlich intravenös (Nauck et al. 1993c, Willms et al. 1996) oder intermittierend subkutan (Nauck et al. 1996) erfolgen muss. Die intravenöse Verabreichungsform ist aber durchaus für die intensivmedizinische Betreuung geeignet und hat angesichts der Abwesenheit der Hypoglykämiegefahr Vorteile bei der Blutzuckereinstellung von Risikopatienten im Vergleich zu Insulin.

Ein anderes Problem ist die kurze Plasmahalbwertszeit von GLP-1 durch den raschen Abbau durch die Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) (Deacon et al. 1996). Dieses Problem lässt sich aber durch Einsatz von DPP-4 resistenten Peptiden, die an den GLP-1-Rezeptor binden und GLP-1-ähnliche Effekte aufweisen oder durch Hemmung der DPP-4 durch DPP-4-Inhibitoren umgehen (Meier et al. 2003).

Die DPP-4 resistenten langwirkenden GLP-1-Analoga bzw. Inkretinmimetika sind Schwerpunkt von aktuellen Studien und sind bereits teilweise in den klinischen Alltag eingeführt (Meier et al. 2003, Baggio et al. 2004, Joy et al. 2005, Nauck et al. 2005).

Das in der Speicheldrüse des Gilamonsters sezernierte Exendin-4 bindet an den GLP-1-Rezeptor und weist GLP-1-ähnliche Wirkung auf (Göke et al. 1993). Die subkutane Gabe von Exendin-4, das inzwischen unter dem Namen Exenatide als Antidiabetikum zugelassen ist, führt zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzuckereinstellung ohne Gewichtszunahme und die Verbesserung der Beta-Zellfunktion ohne Hypoglykämiegefahr (Koltermann et al. 2003, DeFronzo et al. 2005).

Auch das synthetische GLP-1-Analogon Liraglutide, das auch DPP-4 resistent ist und eine längere Plasmahalbwertszeit als GLP-1 besitzt, verbessert die Blutzuckereinstellung bei Typ 2 Diabetikern, einschließlich der HbA1c-Werte (Madsbad et al. 2004).

Bei den oral eingenommenen DPP-4-Inhibitoren ist noch nicht ausreichend geklärt, ob sie den Blutzucker allein durch die Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von endogenem GLP-1 beeinflussen (Ahren 2005, Nauck et al. 2005, Holst et al. 2005). Aber auch deren Einsatz zeigte bereits viel versprechende Ergebnisse. Der DPP-4-Inhibitor LAF237 (Vildagliptin) führte bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Placebo zu einer 2-fachen Erhöhung endogener Plasmakonzentrationen von GLP-1 und damit zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung (Ahren et al. 2004).

Wie anhand dieser Untersuchungen zu sehen ist, besitzen sowohl synthetisches GLP-1 [7-36 Amid], als auch die GLP-1-Analoga und die DPP-4-Inhibitoren großes therapeutisches Potential in der Behandlung des Typ 2 Diabetes.

### **1.3. Diabetes mellitus Typ 2**

#### **1.3.1. Definition und Prävalenz**

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Regulationsstörung des Stoffwechsels, die aus einer gestörten Insulinsekretion (Beta-Zell-Dysfunktion) und/oder aus der herabgesetzten Insulinwirkung (Insulinresistenz) resultiert.

Der Diabetes mellitus Typ 2 führt selten zu schweren Stoffwechsellageungen wie hyperosmolarem Koma, aber häufig zu schweren Komplikationen wie Mikro- und Makroangiopathien und Neuropathien. Während der Typ 1 Diabetes sich akut mit Symptomen wie etwa Gewichtsverlust, Polyurie, Polydypsie, Müdigkeit und Sehstörungen manifestiert, entwickelt sich der Typ 2 Diabetes über Jahre hinweg. Nicht selten liegen deshalb bei Diagnosestellung des Typ 2 Diabetes bereits diabetesassoziierte Komplikationen vor.

Bei 95% der von Diabetes mellitus betroffenen Menschen liegt ein Typ 2 Diabetes vor (Ratzmann 1991). Weltweit sind etwa 150 Millionen Menschen von

einem Typ 2 Diabetes betroffen (Bazzano et al. 2005). In Europa zeigte sich eine Gesamtprävalenz nach dem 40. Lebensjahr zwischen 8,4 und 10,9 Prozent (Garancini et al. 1993, Mooy et al. 1995). Nahezu identische Angaben wurden von den MONICA-Surveys in Finnland und Deutschland berichtet (Lundberg et al. 1997; Löwel et al. 1999).

Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer europäischer Studien zeigt, dass die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung in Deutschland damit zu den höchsten in Europa zählt (Rathmann et al., 2003). Schätzungen zu Folge sind 8,2 Prozent der Gesamtbevölkerung, d.h. 6,7 Millionen Menschen in Deutschland betroffen (Palitzsch et al. 1999).

Eine populationsbasierte Untersuchung in der Region um Augsburg ergab in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre eine Prävalenz des unentdeckten Diabetes mellitus von 8,2 Prozent (Rathmann et al. 2003), also so hoch wie die Häufigkeit des bekannten Diabetes mellitus in der gleichen Altersgruppe. Damit wäre die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus in dieser Altersgruppe doppelt so hoch wie angenommen.

Der Prävalenzanstieg des Typ 2 Diabetes, der auf eine Zunahme der Häufigkeit der Adipositas (Hoffmeister et al. 1996) und der höheren Lebenserwartung der Diabetiker zurückzuführen ist, ist jedoch für Deutschland schlecht zu quantifizieren, weil vor allem für Westdeutschland longitudinale Studienergebnisse fehlen. Für Ostdeutschland liegen Daten vor, die von einem 7,9-fachen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus in dem Zeitraum zwischen 1960 und 1989 berichten (Michaelis et al. 1993).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) warnt vor einer Verdoppelung der weltweit an Diabetes mellitus erkrankten Menschen im Jahr 2030, besonders weil auch immer mehr adipöse Kinder und Jugendliche einen Typ 2 Diabetes entwickeln.

### **1.3.2. Risikofaktoren**

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2.

Hierbei spielt die Kombination von falscher Ernährung und mangelnder körperlicher Aktivität, die in der Folge zu Übergewicht führt, eine große Rolle in der Entstehung der Insulinresistenz (Reaven et al. 2004). So sind IGT (Impaired glucose tolerance = Gestörte Glukosetoleranz) und IFG (Impaired fasting glucose = Abnorme Nüchtern glukose) Zwischenstufen in der Entstehung des Diabetes Typ 2, können aber durch Veränderungen des Lebensstils vermieden oder auch verbessert werden (Schäfer et al. 2007).

Nicht allein das Vorhandensein von Übergewicht stellt einen Risikofaktor dar, sondern besonders die stamm betonte Adipositas korreliert signifikant mit einer erniedrigten Insulinsensitivität (Wagenknecht et al. 2003).

Ein hohes Lebensalter gilt ebenso als Risikofaktor wie auch das Metabolische Syndrom, das in jedem Alter vorkommen kann. Unter dem Begriff des Metabolischen Syndroms werden mehrere Stoffwechselstörungen zusammengefasst, die sich gegenseitig begünstigen und unterhalten: Glukosetoleranzstörung / Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit abdomineller Adipositas, Dyslipoproteinämie und essentieller arterieller Hypertonie, und darüber hinaus Hyperurikämie, gestörter Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen.

Auch bestimmte ethnische Gruppen weisen ein erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes auf (Asiaten, Schwarzafrikaner, PimaIndianer in Nordamerika und australische Ureinwohner).

Das Risiko für erstgradige Verwandte von Diabetikern an einem Diabetes zu erkranken ist ebenfalls erhöht.

Frauen, die an einen Gestationsdiabetes litten, haben ein erhöhtes Risiko später an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken.

### **1.3.3. Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2**

Der Typ 2 Diabetes entsteht aus einer gestörten Insulinsekretion (Beta-Zell-Dysfunktion) und/oder aus der herabgesetzten Insulinwirkung (Insulinresistenz). Diese Defekte sind multifaktoriell bedingt: neben der genetischen Disposition spielen auch erworbene Risikofaktoren wie Alter, Adipositas, ballaststoffarme und hochkalorische Nahrung sowie verminderte Bewegung eine große Rolle in der Entstehung des Typ 2 Diabetes (Grill 1990, Bajaj et al. 2003).

Die herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz) führt kompensatorisch zu einer erhöhten Sekretion von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas (Hyperinsulinämie). Infolge der zunehmenden Erschöpfung der Beta-Zellen kommt es über die Zwischenstufen IGT und IFG zur Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus (DeFronzo 1988, DeFronzo et al. 1992).

Die Insulinresistenz selbst ist das Ergebnis von molekularen Defekten der Insulinwirkung. Hierbei wird die Insulinsignalkaskade zum Beispiel auf Ebene des Insulinrezeptors oder der Insulinrezeptorsubstrate durch Verminderung der Zahl der entsprechenden Proteine oder deren Tyrosinphosphorylierung gehemmt (White 2002, Kashyap et al. 2007).

### **1.3.4. Diagnostik**

Die Blutzuckerbestimmung im venösen Plasma und der orale Glukosetoleranztest (OGTT) sind wichtige Methoden zur Diagnostik eines Diabetes mellitus.

Nach den 2004 aktualisierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) besteht ein Diabetes mellitus dann,

- wenn eine Gelegenheitshyperglykämie, d.h. ein Glukosewert >200 mg/dl im venösen Plasma zu irgendeiner Zeit, unabhängig von den Mahlzeiten besteht,
- wenn nüchtern, d.h. nach einer Fastenperiode von mindestens 8 Stunden die venöse Plasmaglukose wiederholt >126 mg/dl beträgt oder

- wenn der 2-h-OGTT-Wert  $\geq 200$  mg/dl beträgt.

Bei Glukosurie, Nüchternglukosewerte zwischen 100 und 125 mg/dl im venösen Plasma oder Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bei normalen Nüchternglukosewerten sollte zur weiteren Abklärung ein oraler Glukosetoleranztestes (OGTT) durchgeführt werden:

Nach Bestimmung des Nüchternglukosewertes trinken Erwachsene eine Testlösung mit 75 g Glukose in 250-300 ml Wasser gelöst innerhalb von 5 Minuten. Daraufhin folgt eine weitere Blutglukosebestimmungen nach 120 min.

Einteilung	Plasma (venös) [mg/dl]		Vollblut (kapillär) [mg/dl]	
	Nüchtern	2-h-OGTT	Nüchtern	2-h-OGTT
NGT	<100	<140	<90	<140
IFG	100-125	---	90-109	---
IGT	<126	und 140-199	<110	und 140-199
DM	$\geq 126$	und/oder $\geq 200$	$\geq 110$	und/oder $\geq 200$

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus nach DDG-Leitlinien

NGT (Normale Glukosetoleranz)

IFG (Impaired fasting glucose = Abnorme Nüchternglukose)

IGT (Impaired glucose tolerance = Gestörte Glukosetoleranz)

DM (Diabetes mellitus)

Die Einstufung des IGT (Gestörte Glukosetoleranz) anhand der 2-h-OGTT-Kriterien ist nur dann korrekt, wenn der Nüchternglukosewert unterhalb des Grenzwertes des Diabetes mellitus liegt.

### 1.3.5. Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ2

Typische Komplikationen bei Typ 2 Diabetes zeigen sich in Makro- und Mikroangiopathien.

Makroangiopathien manifestieren sich bei Diabetikern in koronarer Herzkrankheit, peripherer Verschlusskrankheit, zerebrovasulärer Insuffizienz und diabetischem Fußsyndrom. Die Nephropathie, Retinopathie, die Makulade-

generation und die Neuropathie sind Zeichen der diabetischen Mikroangiopathie.

In den Untersuchungen von Rendell et. al (1993) zeigte sich, dass Diabetiker ein höheres Risiko für die Prävalenz von koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, arterieller Hypertonie, zerebrovaskulären Erkrankungen, Augenerkrankungen, Nierenerkrankungen und peripheren Nervenkrankungen haben.

Diese Angaben basieren auf Studienergebnissen aus dem europäischen Ausland bzw. aus Nordamerika. Da sich die Bevölkerungsstrukturen und Therapiegewohnheiten nur geringfügig unterscheiden, können diese Daten im Wesentlichen auch auf deutsche Verhältnisse übertragen werden (Rendell et al. 1993).

### **1.3.6. Kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ2**

Der Typ 2 Diabetes einschließlich seiner Vorstufen mit Insulinresistenz führt zu vielen metabolischen Störungen, die zusammen zu einem Verlust der Blutglukosehomöostase und zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen (Carlson et al. 1979, Fuller et al. 1980, Castelli et al. 1986 Fram, Beck-Nielsen et al. 1994). Insbesondere ist das Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken erhöht (Wilson et al. 2005).

Eine direkte Beziehung der endothelialen Dysfunktion mit Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes und erhöhtem Blutdruck konnte durch zahlreiche Studien gezeigt werden (Panza et al. 1993, Johnstone et al. 1993, Steinberg et al. 1996).

Die endotheliale Dysfunktion wird durch verschiedenen Faktoren begünstigt. Dazu zählen die genetische Disposition und bestimmte Umweltfaktoren wie Nikotinabusus, Anhäufung von freien Radikalen und oxidierten Lipiden, etwa infolge von Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Stress (Pinkney et al. 1997).

Folge dieser endothelialen Dsyfunktion ist zunächst eine Einwanderung von Makrophagen und T-Zellen in die betroffenen Areale. An Endothelzellen adhärierende Monozyten werden dort zu lipidgeladenen Makrophagen aktiviert

(fatty streaks). Über Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aktivieren diese dann Endothel, Muskelzellen, Leukozyten und führen zu Entzündungsreaktionen in den Arealen. In Folge dieser Entzündungsreaktion adhären unter anderem die im Blut zirkulierenden Lipide (Lipid core). Die an der Gefäßwand entstandenen Plaques werden schließlich fibrinös umgebaut (Atherom) (Ross 1993) und führen so zu Arteriosklerose.

Insulin ist in die Entstehung von Arteriosklerose stark eingebunden. Es interagiert mit Zytokinen und Wachstumsfaktoren an Endothelzellen und vielen anderen Mediatoren, die im Aufbau der Atherome eine Rolle spielen. Auch der direkte Einfluss von Insulin auf die Modifizierung der Lipidproteine ist dabei wichtig (Reaven 1993a, Laakso et al. 1991).

Bei Gesunden und in physiologischen Konzentrationen wirkt Insulin als Vasodilator (Steinberg et al. 2002). Acetylcholin wirkt durch Stimulation der Stickstoffmonoxidproduktion ebenfalls als Vasodilator. Im Rahmen einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie verursacht Insulin aber nach einer intraarteriellen Infusion von Acetylcholin eine Vasokonstriktion. Diese Tatsache führt zu der Annahme, dass Insulin möglicherweise die Bildung von Vasodilatoren und Vasokonstriktoren wie Stickstoffmonoxid und Endothelin-1 beeinträchtigt, eine endotheliale Dysfunktion induziert und somit zur Entstehung von Arteriosklerose beiträgt (Zeng et al. 1996, Steinberg et al. 2002).

Die Insulinresistenz ist darüber hinaus mit einem typischen atherogenen Plasmalipidprofil assoziiert: erhöhte Plasmakonzentrationen von low-density lipoprotein (LDL)-Cholesterin, von Triglyzeriden und very-low-density (VLDL)-Cholesterin und erniedrigte Plasmakonzentrationen von high-density lipoprotein (HDL)-Cholesterin (Reaven 1993a, Reaven et al. 1993b, Avramoglu et al. 2003).

Auch der systolisch und diastolische Blutdruck ist im Rahmen einer Insulinresistenz erhöht (Reaven 1993a, Jeppesen et al. 1998, Ferrannini et al. 1987, Pollare et al. 1990, Laakso et al. 1989). Dabei spielen Mechanismen wie die renale Bikarbonatretention, die Sympathikusaktivität, die Stimulation der Muskel-

zellproliferation in Gefäßen und die Elektrolytzusammensetzung in alternden Zellen ursächlich eine Rolle (DeFronzo 1988).

### **1.3.7. Prävalenz und Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern**

Die epidemiologischen Daten der Framingham-Studie haben bereits 1974 gezeigt, dass Diabetes mellitus – auch nach Abgleichung begleitender Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus – ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist (Garcia et al. 1974, Kannel et al. 1979).

Auch neuere Daten zeigten ein zwei- bis vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Typ 2 Diabetikern (Wilson et al. 1992).

Bereits im Stadium des Prädiabetes, im Rahmen einer gestörten Glukosetoleranz oder eines metabolischen Syndroms, ist die Inzidenz von koronarer Herzkrankheit erhöht. Wie in Beobachtungen, die sich über 20 Jahre erstrecken, zu erkennen ist, besteht unabhängig von anderen Risikofaktoren ein direkter Zusammenhang zwischen Glukoseintoleranz und der koronaren Herzkrankheit (Rodriguez et al. 1999).

Eine finnische prospektive Studie ergab, dass bei Diabetikern ohne erkennbare Herz-Kreislauf-Krankheiten das kardiovaskuläre Risiko ebenso hoch ist wie bei Nichtdiabetikern nach einem Herzinfarkt (Haffner et al. 1998), weshalb der Diabetes mellitus in den amerikanischen Leitlinien (NCEP ATP III) als ein Hochrisiko-Äquivalent eingestuft wurde und Interventionsstrategien wie nach einem erlittenen Myokardinfarkt empfohlen wurden (Pearson et al. 2002). Neuere Analysen aus der bevölkerungsbasierten ARIC-Studie lassen vermuten, dass das absolute Risiko in der finnischen wie auch in ähnlichen Studien möglicherweise überschätzt wurde (Lee et al. 2004).

Dennoch bleibt die koronare Herzerkrankung bei Typ 2 Diabetikern im Hinblick auf die wachsenden Prävalenz- und Inzidenzzahlen dieser Erkrankung unter

den Typ 2 Diabetikern ein ernstzunehmendes Problem (Balkau et al. 1997). Zudem nimmt das Risiko für eine koronare Herzerkrankung sowohl bei Patienten mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes mit der Länge der Diabetesdauer zu (Krolewski et al. 1991).

Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung bei Typ 2 Diabetikern ist trotz zahlreicher Studien schwer zu quantifizieren, jedoch berichten die Studien alle von einem altersabhängigen Anstieg. Die Augsburger MONICA-Studie zeigte, dass die Inzidenz eines Myokardinfarktes bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern erhöht ist (Löwel et al. 1999).

Neben der Prävalenz und Inzidenz der koronaren Herzerkrankung ist die Einschätzung des Risikos hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität der Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern ganz entscheidend um geeignete Interventionsmaßnahmen auszuarbeiten und zu modifizieren. Denn kardiovaskuläre Erkrankungen sind für 75% der Gesamtmortalität bei Diabetikern verantwortlich. (Geiss et al. 1995). Die Lebenserwartung für Typ 2 Diabetiker ist deshalb im Schnitt um 5 bis 10 Jahre vermindert.

Deshalb sind eine nahezu normoglykämische Blutzuckereinstellung sowie die Vorbeugung und Behandlung von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren unbedingt erforderlich.

#### **1.3.8. Bypass-Operationen bei Typ 2 Diabetikern**

Die Folgen einer koronaren Herzkrankheit werden durch Bypassoperationen durch Umgehung der verengten oder verschlossenen Koronarien verbessert. Hierfür stehen mehrere Techniken zur Verfügung. Die konventionelle Bypass-Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) gilt trotz der modernen minimal-invasiven Chirurgie als Standard. Die Anlage der HLM und der kardioplegische Herzstillstand ermöglichen durch Ruhigstellung des Herzmuskels ein übersichtliches Operationsfeld. Als Bypass-Gefäße werden bevorzugt die Arteriae mammae internae und die Venae saphenae magnae verwendet.

Das operative Trauma der Bypassoperation setzt sich aus verschiedenen iatrogenen Faktoren zusammen. Hierbei spielen die perioperative Nahrungskarenz, Änderungen der Medikation, die Narkose, Verletzung von Weichteilgewebe und des Sternumknochens, hämodynamischen Schwankungen, der allgemeine psychischen und körperlichen Stress sowie die Nebenwirkungen der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstands eine große Rolle.

Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes machen diese Patienten für perioperative Einflüsse anfälliger, die zu längeren Intensivaufenthaltszeiten, Beatmungszeiten, höheren Kosten oder im Extremfall zum Tod des Patienten führen können. Die Schäden an Gefäß- und Organsystemen als Folge des Diabetes sind für ein schlechteres Outcome im Langzeitverlauf nach Herzoperationen verantwortlich (Puskas et. al 2003, Kouchoukos et. al 2003).

Unter den koronaren Bypasspatienten liegt der Anteil an Diabetikern bei 20–30 Prozent (Morris et al. 1991, Weintraub et. al 1993, Cohen et. al 1998).

Typische Komplikationen bei Diabetikern nach Herzoperationen sind: postoperative Wundheilungsstörungen, neurologische Defizite, Nierenfunktionsstörungen und erhöhte Herzinfarkttraten (Lauruschkat et al. 2006). Diabetiker zeigten im Vergleich zu Nichtdiabetikern, signifikant verlängerte Aortenabklemmzeiten und Bypasszeiten, häufigere postoperative Verwirrheitszustände und Schlaganfälle, häufigere Reintubationen und damit verbundene verlängerte Intensivaufenthalte und eine signifikant erhöhte perioperative Mortalität als mögliche Folge der Komorbidität.

#### **1.4. Fragestellung der Arbeit**

Die Entdeckung von GLP-1-Rezeptoren im Herzen (Bullock et al. 1996, Wei und Mojsov 1996) und die darauf folgenden zahlreichen experimentellen Untersuchungen zu den Wirkungen von GLP-1 auf das Herz-Kreislaufsystem (Yamamoto et al. 2002, Yamamoto et al. 2003, Isbil-Buyukcoskun et al. 2004, Hausenloy et al. 2004, Bose et al. 2005, Zhao et al. 2006) versprachen zum antidiabetogenen Effekt auch eine kardioprotektive Wirkung von GLP-1.

Diese Wirkungen konnten in klinischen Studien erfolgreich gezeigt werden (Toft-Nielsen et al. 1999, Nikolaidis et al. 2004, Thrainsdottir et al. 2004).

Bisher fehlten jedoch Untersuchungen von Typ 2 Diabetikern mit kardiovaskulärem Risikoprofil, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen und somit einem durch den Diabetes verursachten postoperativen erhöhten Risiko eines Postaggressions-Stoffwechsels ausgesetzt sind.

Die aktuelle Studie befasst sich daher mit den Einflüssen von GLP-1 bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach einem geplanten kardiochirurgischen Eingriff (ACVB) und ihrer postoperativen Behandlung auf der Intensivstation im Hinblick auf kardiopulmonale Parameter und Sepsisparameter.

Insbesondere sollten folgende Fragestellungen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

- (1) können intravenöse GLP-1 Gaben die Hyperglykämie im postoperativen Stoffwechsel vergleichbar mit intravenösen Insulingaben senken bzw. normalisieren ?
- (2) wie ist die Inzidenz von Hypoglykämien unter GLP-1 Gabe ?
- (3) welche Einflüsse hat eine GLP-1 Infusion postoperativ bei den oben beschriebenen Patienten auf Blutdruck und Herzfrequenz ?
- (4) wie lässt sich die Katecholaminpflichtigkeit unter postoperativer GLP-1 Gabe und unter postoperativer Insulingabe beschreiben ?
- (5) gibt es Unterschiede im Verlauf der Sepsisparameter bei GLP-1- und bei Insulingabe ?

## **2. Probanden, Material und Methoden**

### **2.1. Studienprotokoll**

Das Studienprotokoll mit der Registriernummer 22/2004 wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur eingehenden Begutachtung vorgelegt.

Mit dem Schreiben vom 19. 02. 2004 erfolgte die Genehmigung des beantragten Studienprojekts.

Alle teilnehmenden Probanden wurden ausführlich und vollständig, schriftlich und mündlich von dem Prüfarzt aufgeklärt. Das Einverständnis zu der Teilnahme an der genannten Studie wurde schriftlich gegeben.

### **2.2. Probandencharakteristika**

An der Studie nahmen insgesamt 22 Probanden teil, die sich in die zwei folgende Gruppen gliedern:

- a) Typ 2 Diabetiker nach Aortokoronarem Bypass, die nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation eine intensivierete Insulintherapie zur Blutzuckereinstellung nach Schema erhielten.
- b) Typ 2 Diabetiker nach Aortokoronarem Bypass, deren Blutzuckereinstellung nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation mittels kontinuierlicher GLP-1 Gabe erfolgte.

Für beide Studienarme galten die gleichen Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie.

### **2.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

- Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Abnorme Glukosetoleranz
- Alter: 18-75 Jahre
- BMI: 18-40 kg/m<sup>2</sup>

- Bisherige Behandlung des Diabetes mellitus mit Diät, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, Metformin oder aus einer Kombination aus diesen Möglichkeiten
- Geplanter kardiochirurgischer Eingriff (ACVB)

Ausschlusskriterien:

- Behandlung des Diabetes mit Insulin
- Schwangere und stillende Frauen
- Klinische Zeichen einer Lebererkrankung oder Leberenzyme (GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT) höher als das Zweifache der oberen Normalbereichsgrenze
- Klinische Zeichen einer Niereninsuffizienz oder GFR < 30 ml/min
- Vorliegen einer ausgeprägten Anämie (Hb <8g/dl)

## **2.4. Versuchsprotokoll/Beschreibung der Experimente**

### **2.4.1. Versuchsaufbau/Versuchsdurchführung**

Im Rahmen einer Voruntersuchung einen Tag vor der geplanten Operation fanden eine orientierende körperliche Untersuchung, eine venöse Blutentnahme zur klinisch-chemischen Analyse und die Prüfung der Einschlusskriterien statt.

Nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses des Probanden wurden sämtliche oralen Antidiabetika spätestens am Abend vor der Operation abgesetzt. Während der Studie wurden keine oralen Antidiabetika oder zusätzliche Insulingaben (außer protokollkonformen) zur Einstellung des Blutzuckers verabreicht.

Die Randomisierung erfolgte einfach verblindet: den Probanden wurde nicht mitgeteilt in welchem Studienarm sie sich befanden. Die Rekrutierung in die Studienarme erfolgte mittels Los.

Am Tag der Operation erfolgte präoperativ erneut eine venöse Blutentnahme. Nach der Operation wurden die Probanden zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Die Blutentnahmen im Rahmen der Studie fanden nach Plan bei Aufnahme und dann alle zwei Stunden aus dem arteriellen Zugang statt.

Probanden, die dem GLP-1 Studienarm zugeteilt waren, erhielten nach Aufnahme auf die Intensivstation kontinuierlich über 12 Stunden GLP-1 (3,6 pmol/kg KG/min) intravenös (siehe Tabelle 2).

<b>Körpergewicht [kg]</b>	<b>GLP-1 Infusionsrate [ml/h]</b>	<b>Laufzeit 1. GLP-1 Perfusor [h:min]</b>
50	2,1	
51 - 53	2,2	
54 - 55	2,3	
56 - 58	2,4	
59 - 60	2,5	
61 - 62	2,6	
63 - 65	2,7	
66 - 67	2,8	
68 - 69	2,9	
70 - 72	3,0	
73 - 74	3,1	
75 - 77	3,2	
78 - 79	3,3	
80 - 81	3,4	
82 - 84	3,5	
85 - 86	3,6	
87 - 88	3,7	
89 - 91	3,8	
92 - 93	3,9	
94 - 95	4,0	
96 - 98	4,1	
99 - 100	4,2	11:53
101 - 103	4,3	11:37
104 - 105	4,4	11:21
106 - 107	4,5	11:06
108 - 110	4,6	10:51

*Tabelle 2: GLP-1-Infusionsratenschema*

Probanden des Insulin-Studienarmes erhielten im gleichen Zeitraum intravenös Insulin nach dem auf der anästhesiologischen Intensivstation gängigen Behandlungsschema (siehe Diagramm 1).

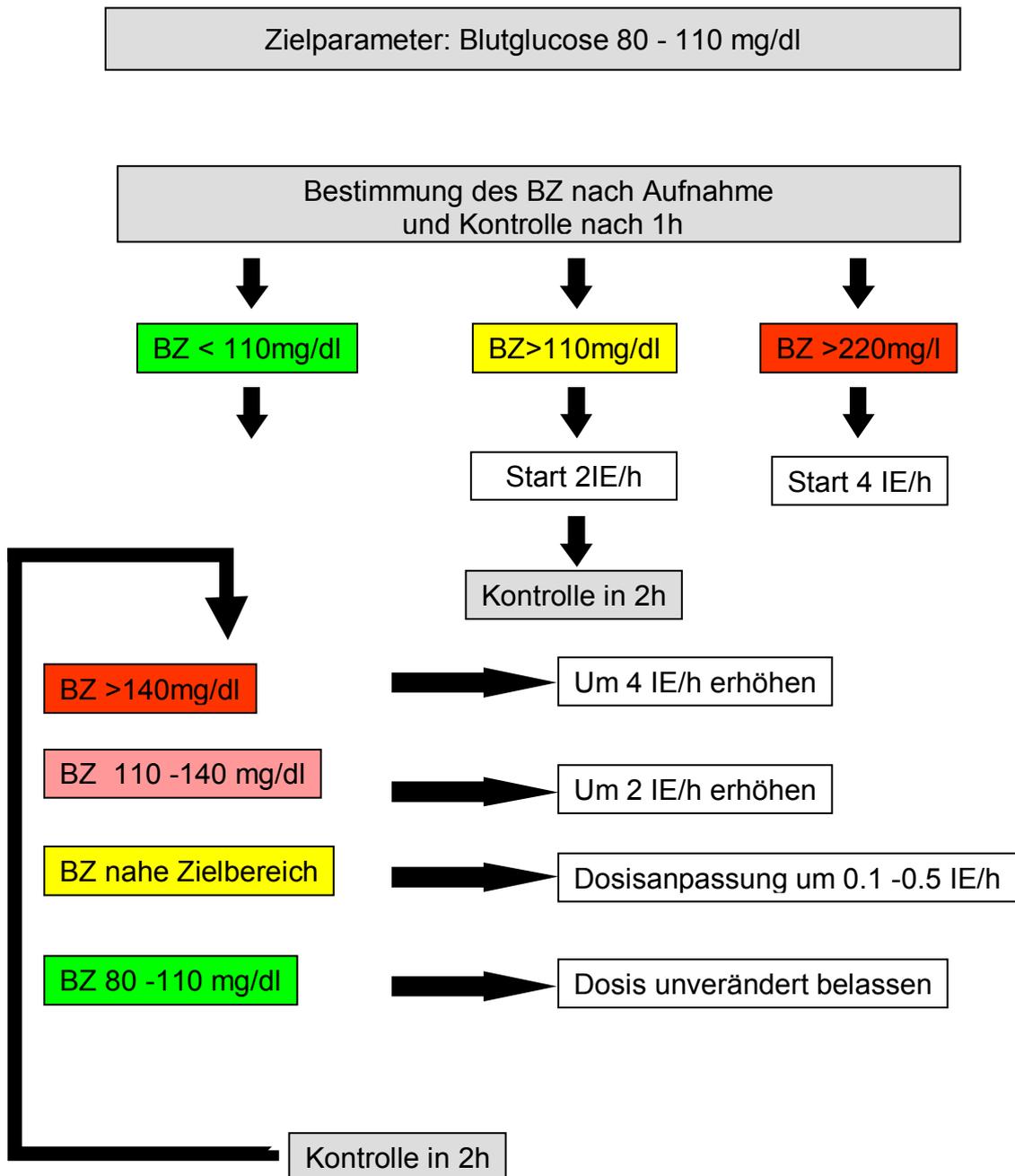


Diagramm 1: Intensive Insulintherapie auf der Intensivstation

In beiden Therapiearmen wurde ein Zielblutzucker von 80 – 140 mg/dl angestrebt. Die Blutzuckerkontrollen erfolgten alle zwei Stunden mittels einer Blutgasanalyse aus einer arteriell gewonnenen Blutprobe.

Probanden, die kontinuierlich GLP-1 erhielten und Blutzuckerwerte von über 220 mg/dl in den ersten drei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation aufzeigten, bekamen zusätzlich Insulin nach dem auf der Intensivstation

gängigen Schema. Der unterschiedliche Insulinverbrauch in beiden Gruppen wurde berechnet und berücksichtigt.

Bei Blutzuckerwerten unter 60 mg/dl, sollte bei Patienten mit GLP-1-Infusion eine 20%ige Glukoselösung mit einer Laufzeit von 100ml/h gleichzeitig infundiert werden.

Nach der letzten Blutentnahme im Rahmen der Studie wurde die herkömmliche Behandlung des Diabetes wieder aufgenommen oder bei Bedarf die intensivierete Insulintherapie auf der Intensivstation eingeleitet.

Die übrige intensivmedizinische und perioperative Therapie der Patienten erfolgte in beiden Gruppen gleichermaßen gemäß geltender Richtlinien.

#### **2.4.2. Infusionslösung**

Rekombinant hergestelltes GLP-1 (PolyPeptide, Wolfenbüttel, Deutschland) wurde bereitgestellt. Die Ampullen enthielten 0,281 mg GLP-1 human.

Zur Herstellung der Infusionslösung wurden für einen Patienten drei Ampullen GLP-1, 42 ml NaCl 0,9% und 2 ml Eigenblut (Gesamtvolumen 50 ml) verwendet.

Das GLP-1 wurde pro Ampulle mit 2ml NaCl 0,9% aufgelöst und zweimal mit 2 ml NaCl 0,9% nachgespült. Das aufgelöste GLP-1 und die Nachspüllösungen wurden in eine 50 ml fassende Perfusorspritze aufgezogen. Anschließend wurden 2 ml Eigenblut und weitere 30 ml NaCl 0,9% hinzugefügt.

Zur Dosisfindung wurde die Infusionslösung mit einer Ampulle GLP-1 ohne Eigenblut hergestellt, anschließend auf zwei Ampullen gesteigert und schließlich drei Ampullen GLP-1 in Kombination mit 2 ml Eigenblut verwendet.

Die GLP1-Laufzeit von 12 Stunden wurde abhängig vom Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 2, Seite 33). Die Dosierung von  $1,2 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (Nauck et al. 1993b, 1993c) orientierte sich an der bei Typ 2 Diabetikern erforderlichen pharmakologischen Dosierung. Die physiologische „Substitutions-

dosis“ für das Inkretinhormon GLP-1 [7-36 Amid] beträgt entsprechend ca. 0,3-0,4 pmol · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> (Nauck et al. 1993b).

### 2.4.3. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen orientierten sich an den folgenden Schemata, die abhängig von der Aufnahmezeit der Probanden auf die Intensivstation jeweils angepasst wurden.

Präop	Aufn.	~14Uhr	~16Uhr	~18Uhr	~20Uhr	~22Uhr	~24Uhr	~3Uhr	~7Uhr
A0	A	B	B	A	B	B	A	B	A

Tabelle 3: Schema zur Blutentnahme bei Aufnahme auf die Intensivstation vor 14 Uhr

Präop	Aufn.	~18 Uhr	~20 Uhr	~22 Uhr	~24 Uhr	~3 Uhr	~7 Uhr
A0	A	B	A	B	A	B	A

Tabelle 4: Schema zur Blutentnahme bei Aufnahme auf die Intensivstation nach 14 Uhr

A0	A	B
<b>EDTA</b> (2,4 ml): Hb, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten <b>Coagulation</b> (2,7 ml): Quick, PTT <b>Liquemin-Heparin</b> (9 ml): GOT, GPT, $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin gesamt, Kreatinin <b>Serum</b> (9 ml): Insulin, C-Peptid, freie Fettsäuren, Gesamtcholesterin, HDL, LDL <b>EDTA+Trasylool</b> (360 $\mu$ l pro 9ml): GLP-1 <b>BGA</b> : Blutzucker	<b>EDTA</b> (2,4ml): Hb, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten <b>Coagulation</b> (2,7 ml): Quick, PTT <b>Liquemin-Heparin</b> (9 ml): GOT, GPT, $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin gesamt, Kreatinin <b>Serum</b> (9 ml): Insulin, C-Peptid, freie Fettsäuren <b>EDTA+Trasylool</b> (360 $\mu$ l pro 9 ml): GLP-1 <b>BGA</b> : Blutzucker <b>EDTA</b> (9 ml): Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin	<b>Serum</b> (9 ml): Insulin, C-Peptid, freie Fettsäuren <b>BGA</b> : Blutzucker

Tabelle 5: Auflistung der jeweiligen Blutentnahme

Sämtliche Blutproben wurden in den geeigneten Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) auf Eis gelagert zur Auswertung ins hauseigene Zentral-labor transportiert.

Die Blutproben mit Aprotinin-Zusatz (Trasylo<sup>®</sup>, 20000 KIU/ml, Bayer AG Leverkusen) wurden 10 min bei 3600 U/min zentrifugiert. Plasmaproben von 0,5 ml bis 1ml wurden eingefroren bei -20°C gelagert. Die Bestimmung von GLP-1 [7-36 Amid] und Glukagon erfolgte im Labor von Prof. J.J. Holst (Institut für Physiologie, Panum Institut, Universität Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

Die Blutzuckerbestimmungen wurden aus einer arteriell gewonnenen Blutprobe mittels einer Blutgasanalyse (Blutgasanalysegerät der Radiometer Copenhagen AG, Kopenhagen, Dänemark) präoperativ im Operationssaal oder postoperativ auf der Intensivstation durchgeführt.

## **2.5. Laborbestimmungen**

### **2.5.1. Plasma-Glukosekonzentration**

Die Plasma-Glukosekonzentration wurde mit Hilfe der Glukose-Hexokinase-2- (GLUH) Methode V 1.00.0 mittels des Analysegeräts ADVIA 1650 Chemistry System von Bayer HealthCare LLC, Leverkusen, Deutschland durchgeführt.

Die GLUH-Methode basiert auf der Verwendung eines aus zwei Komponenten bestehenden Reagenzes. Der Probe wird zunächst Reagenz 1 zugesetzt, das den Puffer, ATP (Adenosintriphosphat) und NAD (Nikotinamidadenin-dinukleotid) enthält. Anhand der Absorptionen in Reagenz 1 werden interferierende Substanzen in der Probe korrigiert. Durch Zugabe von Reagenz 2 werden die Umwandlung von Glukose und die Absorptionsentwicklung ausgelöst und bei 340 nm gemessen. Die Differenz zwischen der Absorption in Reagenz 1 und der Absorption in Reagenz 2 verhält sich proportional zur Glukosekonzentration.

Das Prinzip beruht darauf, dass Glukose in Anwesenheit von Hexokinase mit ATP phosphoryliert wird. Das entstandene Glukose-6-Phosphat wird durch die vorhandene Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter Reduktion von NAD zu

NADH (Nikotinamiddehydrogenase) oxidiert. Die Absorption von NADH wird in einer Endpunktreaktion bei 340 nm gemessen.

### **2.5.2. Hormonbestimmungen**

Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid und GLP erfolgte durch Immunoassays.

Das Prinzip des Immunoassays beruht auf der Reaktion des zu bestimmenden Hormons mit spezifischen Antikörpern. Dazu wird eine konstante Menge von Antikörper mit einer festgelegten Menge des markierten Hormons inkubiert. Infolgedessen bindet ein bestimmter Anteil eines markierten Hormons an den Antikörper. Ist neben dem markierten Hormon auch nicht-markiertes Hormon vorhanden, so tritt dieses mit dem markierten Hormon in Konkurrenz und verdrängt das markierte Hormon teilweise von seinen Bindungsstellen. Daher spiegelt die Menge des gebundenen, markierten Hormons die Konzentration des vorhandenen nicht-markierten Hormons wider.

Die Markierung des Hormons kann einerseits durch Einführung eines radioaktiven Atoms (radioimmunologische Bestimmung, RIA) oder durch kovalente Kopplung an ein geeignetes Enzym (enzymimmunologische Bestimmung, EIA) erfolgen. Die Messung des markierten Hormons erfolgt entsprechend entweder durch Radioaktivitätsmessung oder durch Enzym-aktivitätsbestimmung.

Durch Elektrophorese, Aussalzungen, Fällungen mit einem zweiten, gegen den Antikörper-Hormon-Komplex gerichteten Antikörper, Adsorption des Hormons an Aktivkohle oder Ionenaustauscher wird die Trennung des gebundenen und des freien Hormons vollzogen.

Der Immunoassay ermöglicht eine rasche quantitative und spezifische Messung vieler Hormone in kleinsten Mengen. Ein Weiterer Vorteil ist die einfache Durchführung des immunologischen Verfahrens zur Hormonbestimmung. Von Nachteil ist die Tatsache, dass auch Hormonvorstufen oder Abbauprodukte vom Antikörper gebunden werden, sofern sie die entsprechende Peptidsequenz aufweisen.

### **2.5.2.1 Insulin**

Die quantitative Messung des Insulins erfolgte mittels ADVIA Centaur IRI (Bayer HealthCare LLC, Leverkusen, Deutschland) aus Plasmaproben.

Dieser Test ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein Acridiniumester markierter, monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Solid Phase, ist ein monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Die Probe wird 5 min bei 37°C im Lite-Reagenz, dann 2,5 min bei 37°C in der Solid Phase inkubiert, anschließend wird die Probe von den Reagenzien getrennt. Schließlich werden Säure und Base hinzugefügt, um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen.

Zwischen der Insulinmenge in der Probe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein direkt-proportionales Verhältnis.

### **2.5.2.2. C-Peptid**

Die quantitative Bestimmung des C-Peptids erfolgte mittels ADVIA Centaur CpS (Bayer HealthCare LLC, Leverkusen, Deutschland) aus Plasmaproben.

Dieser Test ist ein an zwei Stellen ansetzender chemiluminometrischer Sandwich-Immunoassay bei dem konstante Mengen zweier Antikörper verwendet werden. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein Acridiniumester markierter, monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Solid Phase, ist ein monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Die Probe wird 7,5 min bei 37°C gleichzeitig im Lite-Reagenz und in der Solid Phase inkubiert, anschließend wird die Probe von den Reagenzien getrennt. Schließlich werden Säure und Base hinzugefügt, um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen.

Zwischen dem C-Peptid-Gehalt in der Probe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein proportionales Verhältnis.

### **2.5.2.3. GLP (Gesamtkonzentration)**

GLP-1-Aktivität wurde mittels eines Radioimmunassays, der spezifisch gegen den C-Terminus des Peptids gerichtet ist, bestimmt. Dieses Assay wertet durch Antiserum 89390 und synthetisches GLP-1 [7-36 amide ] als Standard sowohl intaktes GLP-1-Peptid als auch den primären Metaboliten, GLP-1- [9-36 amide], aus. Die Nachweisgrenze lag bei 3 pmol/l (Ørskov et al. 1987, 1994).

### **2.5.3. Freie Fettsäuren**

Die quantitative Bestimmung der freien Fettsäuren erfolgte mit NEFA C (ACS-ACOD) Methode von Wako Chemicals, Neuss, Deutschland.

Der Test beruht auf der Acetylierung von Coenzym A (CoA) durch freie Fettsäuren in Anwesenheit von Acyl-CoA-Synthetase (ACS). Das acetylierte Coenzym A wird durch Zugabe von Acetyl-CoA-Oxidase (ACOD) oxidiert. Dabei entsteht Hydrogenperoxid. Durch Zugabe von 4-Aminophenazone und MEFA (3-Mety-N-ethyl-N-( $\beta$ -hydroxyethyl)-Anilin) verfärbt sich das Hydrogenperoxid in Anwesenheit von Peroxidase (POD). Die Absorption wird in einer Endpunktreaktion bei 550 nm erfasst.

Die Intensität der roten Pigmente ist proportional zur Konzentration der freien Fettsäuren.

### **2.5.4. Katecholaminbestimmungen**

Die Plasmakatecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) wurden mit kommerziell erhältlichem Testkit (Erhauystems, München) mittels HPLC (High Performance Liquid Chromotographie) mit anschließender Elektrochemischer Detektion bestimmt.

### **2.5.5. Allgemeinen Laborbestimmungen**

Die Bestimmung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Kreatinin, AP, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Quick, PTT, Thrombozyten, Fibrinogen, LDH, AT III, Hb, Erythrozyten, Leukozyten, CRP, HbA1c erfolgte im Zentrallabor nach üblichen Richtlinien und Methoden.

## **2.6. Berechnungen**

### **2.6.1. Berechnung BMI**

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus den Daten für Größe und Gewicht mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

### **2.6.2. Berechnung Homa-IR**

Das HOMA-Modell (homoeostasis model assessment) dient zur Abschätzung der  $\beta$ -Zellfunktion und Insulinresistenz.

Die basalen Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin werden durch Rückkopplungsmechanismen bestimmt. Dabei ist die hepatische Glukosefreisetzung von Insulin im Plasma und die pankreatische  $\beta$ -Zellfunktion von Glukose im Plasma abhängig. In einem Gleichgewichtverhältnis dieses Systems, wie im Nüchternzustand, werden die Plasmawerte für Insulin und Glukose allein durch die  $\beta$ -Zellfunktion und die Insulinresistenz beeinflusst.

Das Computer-basierte HOMA-Modell berechnet für jede Kombination aus Glukose- und Insulin-Plasmakonzentration die dazugehörigen Werte für  $\beta$ -Zellfunktion und Insulinresistenz. Das Ausmaß der Insulinresistenz steigt mit der Höhe des HOMA-Wertes an. Die Werte beziehen sich auf ein Normalkollektiv gesunder, normalgewichtiger Personen, die jünger als 35 Jahre alt sind.

Folgende Formel ist Grundlage der Berechnung:

$$\text{Nüchtern-Glucose [mM]} \times \text{Nüchtern-Serum-Insulin [pM]} / 135$$

### **2.6.3. Berechnung Insulinbedarf**

Der Insulinbedarf der Probanden wurde mittels dokumentierter Insulininfusionsraten [E/kgKG] von Velasulin® /Actrapid® nach Aufnahme auf die Intensivstation berechnet. Dabei wurden die erhaltenen Einheiten innerhalb eines definierten Zeitraumes addiert.

### **2.6.4. Berechnung Insulindosisanpassungen**

Die Anzahl der notwendigen Dosisanpassungen während der Insulintherapie nach Aufnahme auf die Intensivstation wurde mit Hilfe der dokumentierten Insulininfusionsraten [E/kgKG] und ihren Änderungen ermittelt. Die Anpassungen innerhalb eines definierten Zeitraumes wurden dann addiert.

### **2.6.5. Berechnung Katecholaminbedarf**

Der Katecholaminbedarf der Probanden wurde mittels dokumentierter Katecholamininfusionsraten [ $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kgKG}$ ] von Dobutamin®, Arterenol® und Suprarenin® nach Aufnahme auf die Intensivstation berechnet. Dabei wurden die erhaltenen Einheiten innerhalb eines definierten Zeitraumes addiert.

## **2.7. Statistische Methoden**

Die experimentellen Ergebnisse werden als Mittelwert, ergänzt durch Standardabweichung (SEM) angegeben. Statistische Signifikanz wurde unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Test untersucht. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $< 0.05$  festgelegt. Benutzt wurde das Programm Jump 4.0.0. Die Grafiken wurden mit Hilfe von SigmaPlot 2000 erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten-Charakteristika

Charakteristika	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
Geschlecht [M:W]	10:0	10:2	---
Alter [Jahre]	67,8 ± 1,8	63,3 ± 2,5	0,2334
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30,4 ± 1,3	28,2 ± 0,5	0,0556
Blutdruck systolisch [mmHg]	140 ± 7	132 ± 6	0,6895
Blutdruck diastolisch [mmHg]	75 ± 3	72 ± 3	0,4803
MAD [mmHg]	107 ± 4	101 ± 4	0,3360
Herzfrequenz [pro min]	71 ± 3	72 ± 4	0,7913
Diabetesdauer [Jahre]	5,7 ± 2,5	4,4 ± 1,5	0,7660
Diabeteseinstellung Biguanide Sulfonylharnstoff Diät	4 von 10 4 von 10 2 von 10	2 von 12 4 von 12 6 von 12	---
HbA1c [%]	7,1 ± 0,3	6,7 ± 0,2	0,2909
HOMA-IR	4,21 ± 0,70	3,44 ± 0,44	0,4097
Triglyzeride [mg/dl]	155 ± 20	164 ± 23	0,8690
Gesamtcholesterin [mg/dl]	149 ± 6	189 ± 11	<b>0,0210</b>
HDL [mg/dl]	37 ± 2	40 ± 2	0,2341
LDL [mg/dl]	93 ± 6	130 ± 10	<b>0,0134</b>
Cholesterinsenker Simvastatin Atorvastatin Fluvastatin Pravastatin Inegy 10/20 Keine	9 von 10 5 von 10 3 von 10 0 von 10 1 von 10 0 von 10 1 von 10	8 von 12 4 von 12 0 von 12 2 von 12 1 von 12 1 von 12 4 von 12	---
Kreatinin [mg/dl]	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,5259
GFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	82,0 ± 5,3	84,5 ± 7,2	0,7416
Hb [g/dl]	14,6 ± 0,3	15,1 ± 0,3	0,2906
GOT [U/l]	22 ± 2	26 ± 2	0,3378

GPT [U/l]	30 ± 4	34 ± 4	0,8683
γ-GT [U/l]	32 ± 7	55 ± 15	0,2099
AP [U/l]	70 ± 8	67 ± 5	0,5086

*Tabelle 6: Charakteristika der Probanden, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, BMI, Blutdruck, MAD, Herzfrequenz, Diabetesdauer, HbA1c, Triglyzeride, HDL, Cholesterinsenker, Kreatinin, GFR, Hb, GOT, GPT, γ-GT und AP erhoben werden.

In der GLP-1-Gruppe war der Diabetes bei der Hälfte der Probanden mit einer modifizierten Ernährung (Diät) eingestellt, in der Insulin-Gruppe dagegen bei 20%. Biguanide wurden in der GLP-1 Gruppe bei 16% und in der Insulin-Gruppe bei 40% verwendet. Die Einstellung des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen war in beiden Gruppen zu 40% vertreten.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten beim Gesamtcholesterin und LDL beobachtet werden (Gesamtcholesterin: Insulin-Gruppe 149 ± 6 mg/dl, GLP-1-Gruppe 189 ± 11 mg/dl, p-Wert 0,0210; LDL: Insulingruppe 93 ± 6 mg/dl, GLP-1-Gruppe 130 ± 10 mg/dl, p-Wert 0,0134).

In der Insulin-Gruppe nahmen 90% der Probanden einen Cholesterinsenker ein: 50% waren mit Simvastatin, 30% mit Atorvastatin und 10% Pravastatin eingestellt. In der GLP-1-Gruppe nahmen 67% der Probanden einen Cholesterinsenker ein: ca. 33% waren mit Simvastatin, ca. 17% mit Fluvastatin, ca. 8% mit Pravastatin und ca. 8% mit einem Kombinationspräparat aus Ezetrol und Simvastatin (Inegy 10/20<sup>®</sup>) eingestellt.

Dabei betrug die durchschnittliche Dosierung für Simvastatin in der Insulin-Gruppe 34 mg/d, in der GLP-1-Gruppe 24 mg/d. Die Dosierung für Pravastatin betrug in beiden Gruppen 20 mg/d.

## 3.2. Einflussfaktoren auf den Blutzucker

### 3.2.1. Glukose

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe Glukose [mg/dl]	GLP-1-Gruppe Glukose [mg/dl]	p-Wert
Präoperativ	147 ± 8	141 ± 8	0,3445
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	174 ± 10	156 ± 8	0,0693
2h postoperativ auf Intensivstation	146 ± 12	120 ± 7	0,0962
4h postoperativ auf Intensivstation	138 ± 9	126 ± 11	0,4055
6h postoperativ auf Intensivstation	153 ± 6	147 ± 15	0,4958
8h postoperativ auf Intensivstation	142 ± 7	158 ± 12	0,3075
10h postoperativ auf Intensivstation	140 ± 10	152 ± 9	0,2716
12h postoperativ auf Intensivstation	151 ± 9	142 ± 12	0,5228

*Tabelle 7: Plasmakonzentration von Glukose im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Glukosekonzentrationen im Plasma erhoben werden.

Innerhalb der ersten 6 Stunden konnte die Plasmakonzentration in der GLP-1-Gruppe tendenziell stärker gesenkt werden als in der Insulin-Gruppe. Dabei erreichte die GLP-1-Gruppe den niedrigsten Wert nach 2 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation mit 120 ± 7 mg/dl (Insulingruppe 146 ± 12 mg/dl, p-Wert 0,0962). Im Vergleich zur Plasmaglukose bei Aufnahme auf die Intensivstation sank der Wert um 36 mg/dl in der GLP-1-Gruppe, wohingegen die Plasmaglukose in der Insulin-Gruppe bis zu diesem Zeitpunkt um 28 mg/dl gesenkt werden konnte.

## Plasmaglukose

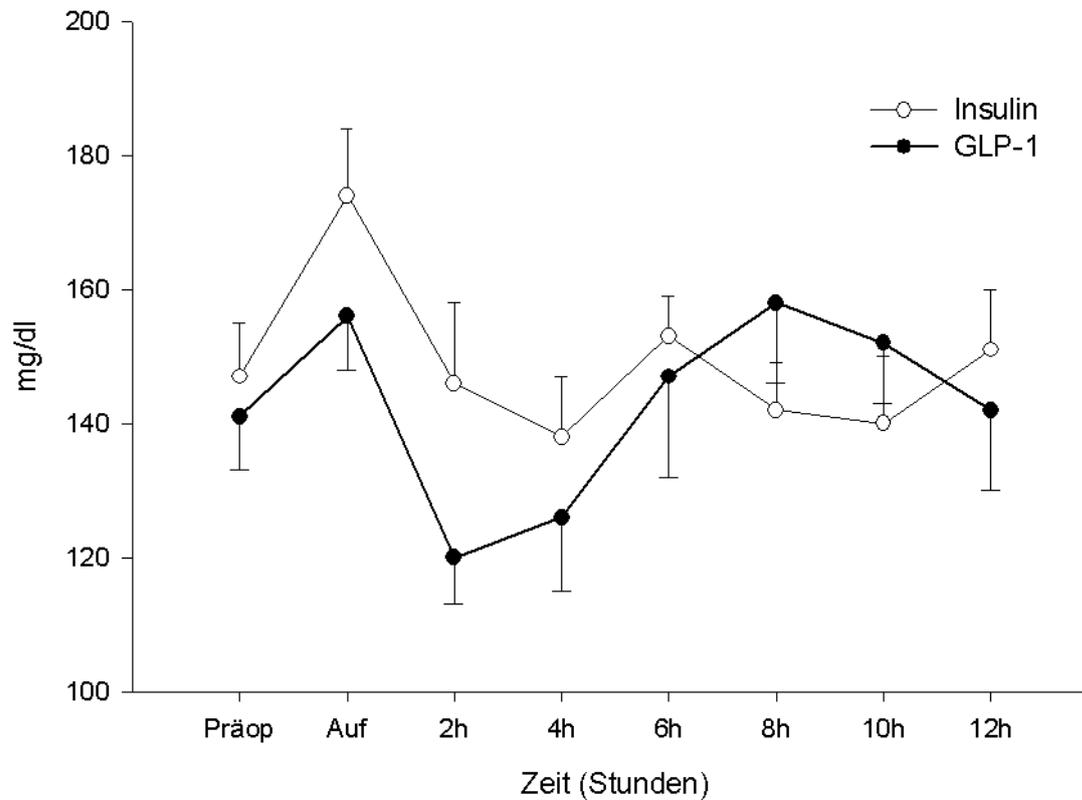


Diagramm 2: Plasmakonzentration von Glukose im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.2.2. GLP-1 total

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe GLP-1 total [pmol/l]	GLP-1-Gruppe GLP-1 total [pmol/l]	p-Wert
Präoperativ	7,5 ± 2,1	7 ± 0,6	0,1333
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	9,4 ± 1,1	8,7 ± 0,9	0,8488
2-6h postoperativ auf Intensivstation	8,2 ± 0,7	404,2 ± 67,5	<b>0,0002</b>
6-12h postoperativ auf Intensivstation	7,7 ± 0,6	419,5 ± 55,4	<b>0,0002</b>

Tabelle 8: Plasmakonzentration von GLP-1 total im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration von GLP-1 total mit deutlich höheren Plasmakonzentrationen in der GLP-1-Gruppe in den Zeiträumen 2-6 Stunden, 6-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ erhoben werden.

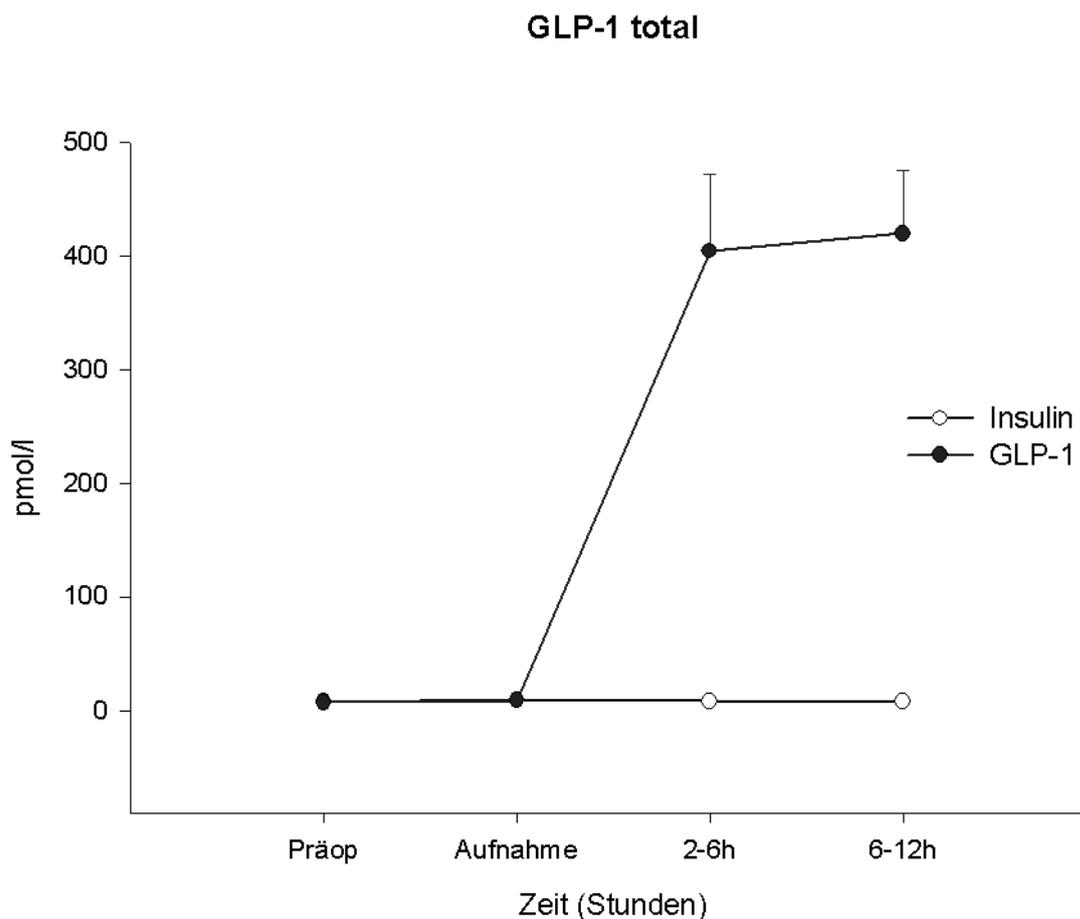


Diagramm 3: Plasmakonzentration von GLP-1 total im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.2.3. GLP-1 intakt

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe GLP-1 intakt [pmol/l]	GLP-1-Gruppe GLP-1 intakt [pmol/l]	p-Wert
Präoperativ	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,4	0,2343
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	2,5 ± 0,8	0,8 ± 0,6	0,0626

2-6h postoperativ auf Intensivstation	0,8 ± 0,4	46,7 ± 6,3	<b>0,0001</b>
6-12h postoperativ auf Intensivstation	0,5 ± 0,3	41,8 ± 4,5	<b>0,0001</b>

Tabelle 9: Plasmakonzentration von GLP-1 intakt im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration von GLP-1 intakt in den Zeiträumen 2-6 Stunden und 6-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ erhoben werden.

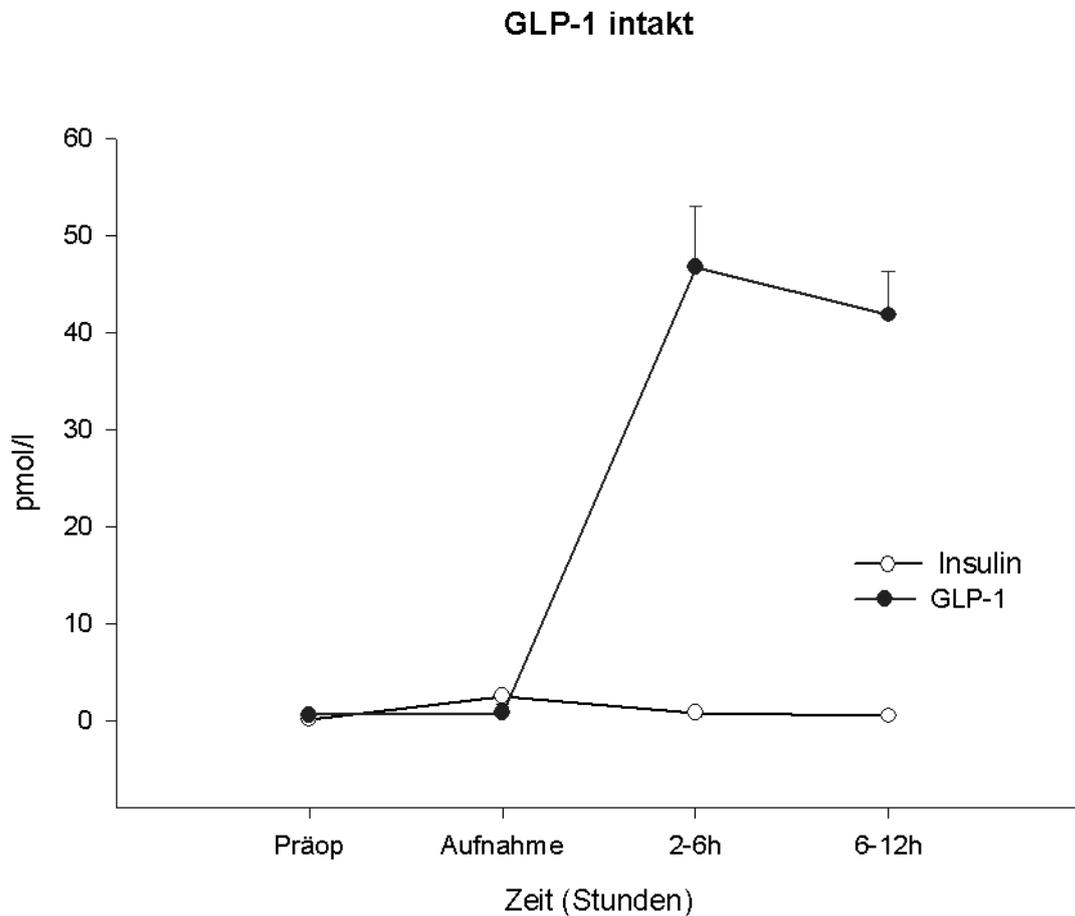


Diagramm 4: Plasmakonzentration von GLP-1 intakt im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.2.4. Insulin

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe Insulin [pmol/l]	GLP-1-Gruppe Insulin [pmol/l]	p-Wert
Präoperativ	75 ± 12	59 ± 8	0,3256
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	426 ± 192	388 ± 113	0,5205
2h postoperativ auf Intensivstation	236 ± 50	335 ± 152	0,4725
4h postoperativ auf Intensivstation	204 ± 78	180 ± 89	0,4274
6h postoperativ auf Intensivstation	299 ± 189	55 ± 9	0,0887
8h postoperativ auf Intensivstation	254 ± 68	212 ± 83	0,4727
10h postoperativ auf Intensivstation	219 ± 64	295 ± 92	0,7505
12h postoperativ auf Intensivstation	245 ± 79	338 ± 99	0,4113

*Tabelle 10: Plasmakonzentration von Insulin im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration von Insulin erhoben werden.

## Insulin

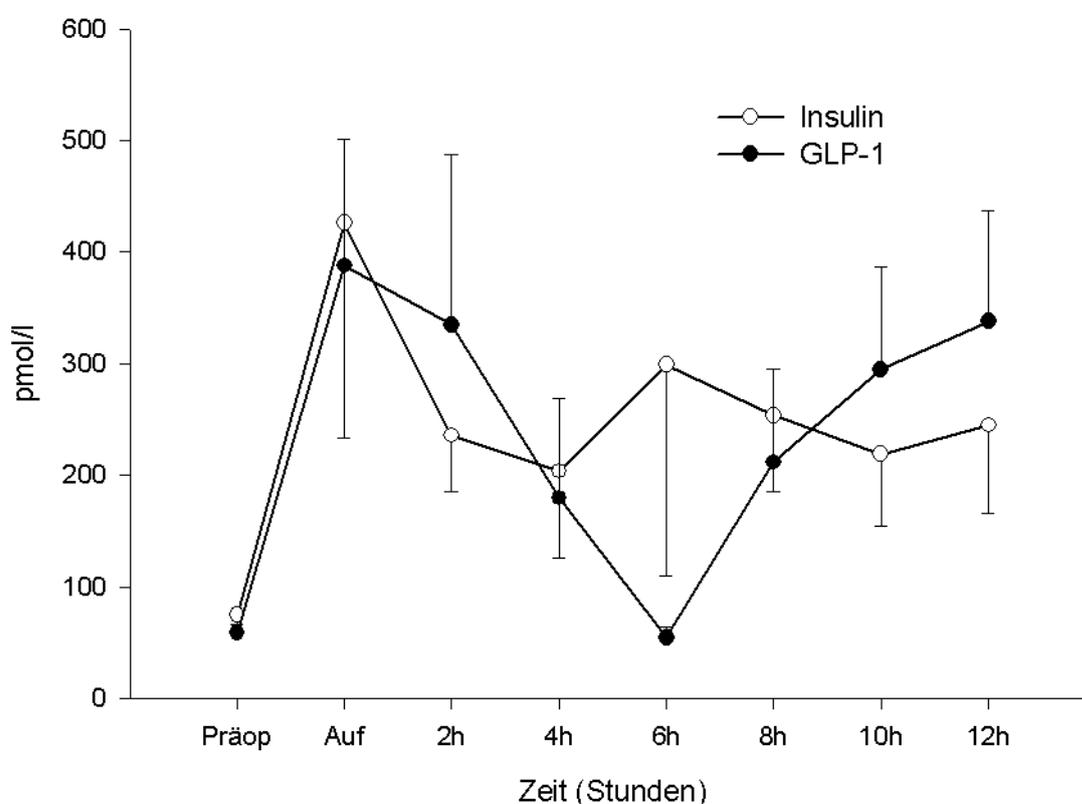


Diagramm 5: Plasmakonzentration von Insulin im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.2.5. C-Peptid

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe C-Peptid [pmol/l]	GLP-1-Gruppe C-Peptid [pmol/l]	p-Wert
Präoperativ	818 ± 81	717 ± 50	0,3075
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	2870 ± 600	3413 ± 519	0,4274
2h postoperativ auf Intensivstation	2489 ± 534	3661 ± 872	0,3847
4h postoperativ auf Intensivstation	1425 ± 347	2526 ± 620	0,1620
6h postoperativ auf Intensivstation	958 ± 216	1103 ± 126	0,2413
8h postoperativ auf	651 ± 162	952 ± 138	0,0640

Intensivstation			
10h postoperativ auf Intensivstation	452 ± 127	482 ± 85	0,5244
12h postoperativ auf Intensivstation	305 ± 97	409 ± 82	0,2298

Tabelle 11: Plasmakonzentration von C-Peptid im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der C-Peptidkonzentration im Plasma erhoben werden.

Tendenziell konnte in der GLP-1-Gruppe im Vergleich mit der Insulin-Gruppe höhere C-Peptid-Konzentration in den Stunden 2, 4, 6 und 8 postoperativ nach Aufnahme auf die Intensivstation beobachtet werden.

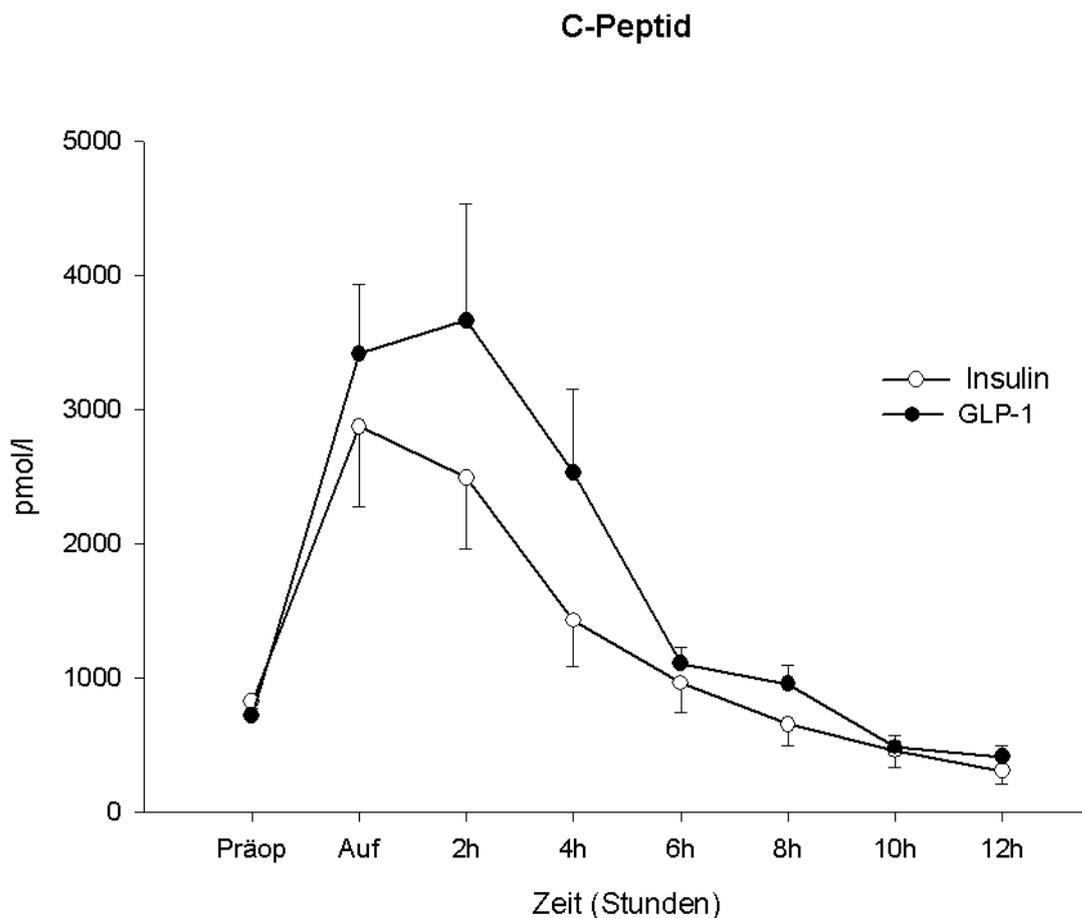


Diagramm 6: Plasmakonzentration von C-Peptid im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.2.6. Freie Fettsäuren

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe Freie Fettsäuren [µmol/l]	GLP-1-Gruppe Freie Fettsäuren [µmol/l]	p-Wert
Präoperativ	665 ± 87	788 ± 156	0,6534
Aufnahme auf Intensivstation postoperativ	1092 ± 119	996 ± 158	0,4274
2-6h postoperativ auf Intensivstation	909 ± 127	965 ± 150	0,7624
6-12h postoperativ auf Intensivstation	925 ± 171	892 ± 159	0,7337

Tabelle 12: Plasmakonzentration von Freier Fettsäuren im Zeitraum vor der Operation bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Konzentrationen von Freier Fettsäure im Plasma erhoben werden.

### 3.2.7. Insulinbedarf

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe Insulinbedarf [E/kgKG]	GLP-1-Gruppe Insulinbedarf [E/kgKG]	p-Wert
Aufnahme bis 6h postoperativ auf Intensivstation	0,073 ± 0,022	0,005 ± 0,005	<b>0,0063</b>
6-12h postoperativ auf Intensivstation	0,143 ± 0,020	0,124 ± 0,045	0,6489

Tabelle 13: Insulinbedarf im Zeitraum zwischen Aufnahme bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Probandengruppen hinsichtlich des Insulinbedarfs konnten im Zeitraum zwischen Aufnahme und 6

Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ mit einem höheren Bedarf in der Insulin-Gruppe erhoben werden.

### 3.2.8. Insulindosisanpassungen

Zeitpunkt	Insulin-Gruppe [Anzahl der Dosisanpassungen]	GLP-1-Gruppe [Anzahl der Dosisanpassungen]	p-Wert
Aufnahme bis 6h postoperativ auf Intensivstation	1,7 ± 0,6	0,2 ± 0,2	<b>0,0114</b>
6-12h postoperativ auf Intensivstation	2,3 ± 0,6	1,4 ± 0,4	0,2476

*Tabelle 14: Anzahl der Dosisanpassungen mit Insulin im Zeitraum zwischen Aufnahme bis 12 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Dosisanpassungen mit Insulin im Zeitraum zwischen der Aufnahme bis 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation mit häufigeren Dosisanpassungen in der Insulin-Gruppe erhoben werden.

### 3.3. Kardiovaskuläre Einflussfaktoren

#### 3.3.1. Bypasszeit, Bypassanzahl, Aortenabklemmzeit

Parameter	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
Bypasszeit [Minuten]	99,0 ± 7,4	86,7 ± 6,6	0,3885
Bypass [Anzahl]	4 ± 0,2	4 ± 0,3	0,7046
Aortenabklemmzeit [Minuten]	61,3 ± 6,1	55,4 ± 4,9	0,7438

*Tabelle 15: Zeit, in der die Bypässe angelegt wurden, in der die Aorta abgeklemmt wurde und die Anzahl der Bypässe, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Zeit, in der die Bypässe angelegt, die Aorta abgeklemmt wurde und die Anzahl der Bypässe erhoben werden.

### 3.3.2. Herzenzyme

#### 3.3.2.1. CK, CK-MB, Quotient

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe CK [U/l]	GLP-1-Gruppe CK [U/l]	p-Wert
0-2h	525 ± 45	448 ± 55	0,2136
2-4h	637 ± k	k	0,0000
4-6h	601 ± 222	544 ± 51	0,7768
6-8h	709 ± 210	1077 ± 617	1,0000
8-10h	1464 ± k	536 ± k	1,0000
10-12h	360 ± k	k	0,3711

*Tabelle 16: Verlauf der CK (Kreatinkinase) im Zeitraum zwischen Aufnahme bis 10-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet. k = kein Wert vorhanden*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des CK-Verlaufs erhoben werden.

## Kreatinkinase

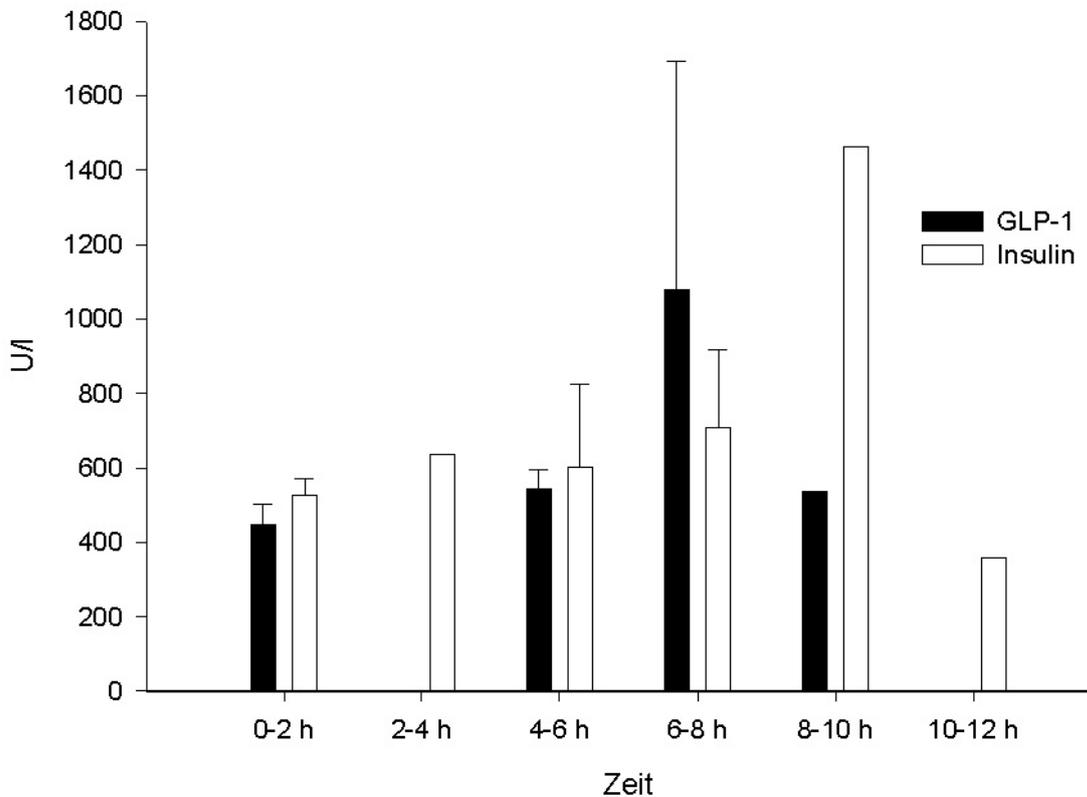


Diagramm 7: Verlauf der CK (Kreatinkinase) im Zeitraum zwischen Aufnahme bis 10-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe CK-MB [U/l]	GLP-1-Gruppe CK-MB [U/l]	p-Wert
0-2h	58 ± 5	43 ± 4	<b>0,0150</b>
2-4h	37 ± k	k	0,0000
4-6h	k	k	k
6-8h	53 ± 13	42 ± 10	0,8597
8-10h	67 ± k	34 ± k	1,0000
10-12h	15 ± k	24 ± 4	0,3711

Tabelle 17: Verlauf der CK-MB im Zeitraum zwischen Aufnahme und 10-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet. k = kein Wert vorhanden.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich des CK-MB-Verlaufs im Zeitraum zwischen Aufnahme und 2 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, nicht jedoch für den Zeitraum 2-14 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ erhoben werden.

### CK-MB

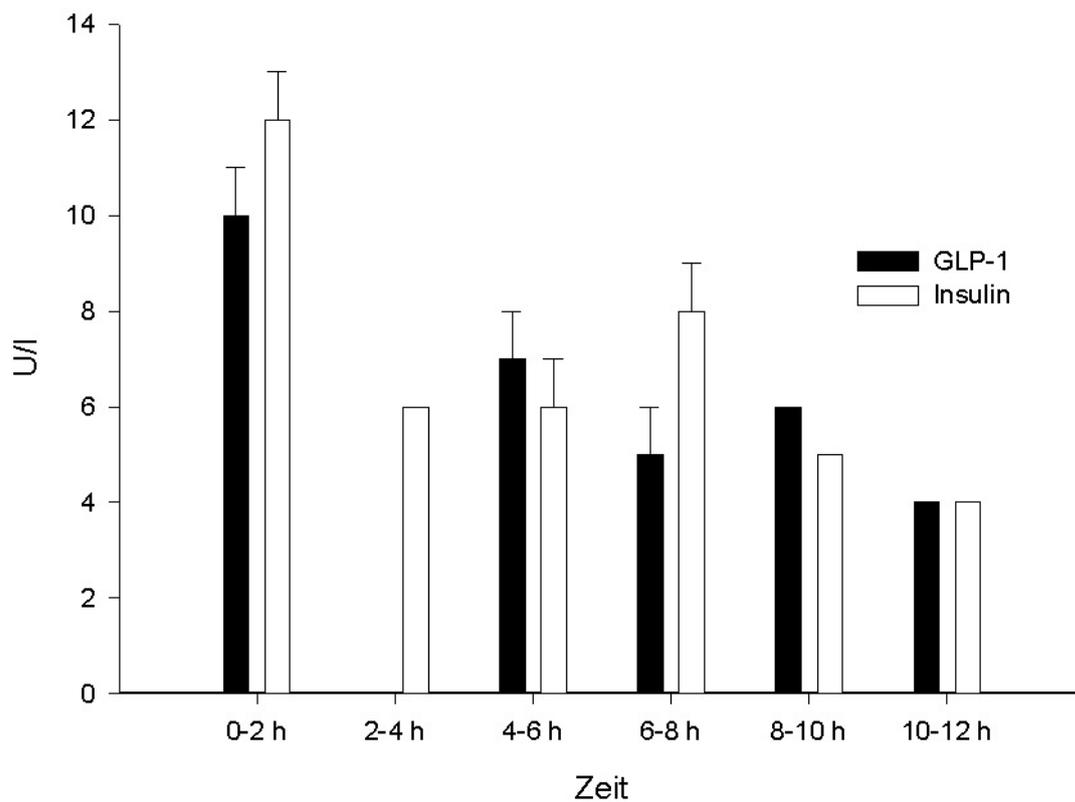


Diagramm 8: Verlauf der CK-MB im Zeitraum von der Aufnahme bis 10-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe CK/CK-MB Quotient	GLP-1-Gruppe CK/CK-MB Quotient	p-Wert
0-2h	12 ± 1	10 ± 1	0,2165
2-4h	6 ± k	K	0,0000
4-6h	6 ± 1	7 ± 1	0,3619
6-8h	8 ± 1	5 ± 1	0,0809
8-10h	5 ± k	6 ± k	1,0000
10-12h	4 ± k	4 ± 1	1,0000

Tabelle 18: Verlauf des CK/CK-MB-Quotienten im Zeitraum zwischen der Aufnahme bis 10-12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet. k = kein Wert vorhanden.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs des CK/CK-MB-Quotienten erhoben werden.

### 3.3.2.2. Troponin, GOT, LDH

Laborparameter	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
Troponin [ng/ml]	7,4 ± 2,6	10,4 ± 3,0	0,2751
GOT [U/l]	62,4 ± 7,4	63,1 ± 8,0	0,9211

Tabelle 19: Mittelwerte / Proband von Troponin und GOT, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration von Troponin und GOT erhoben werden.

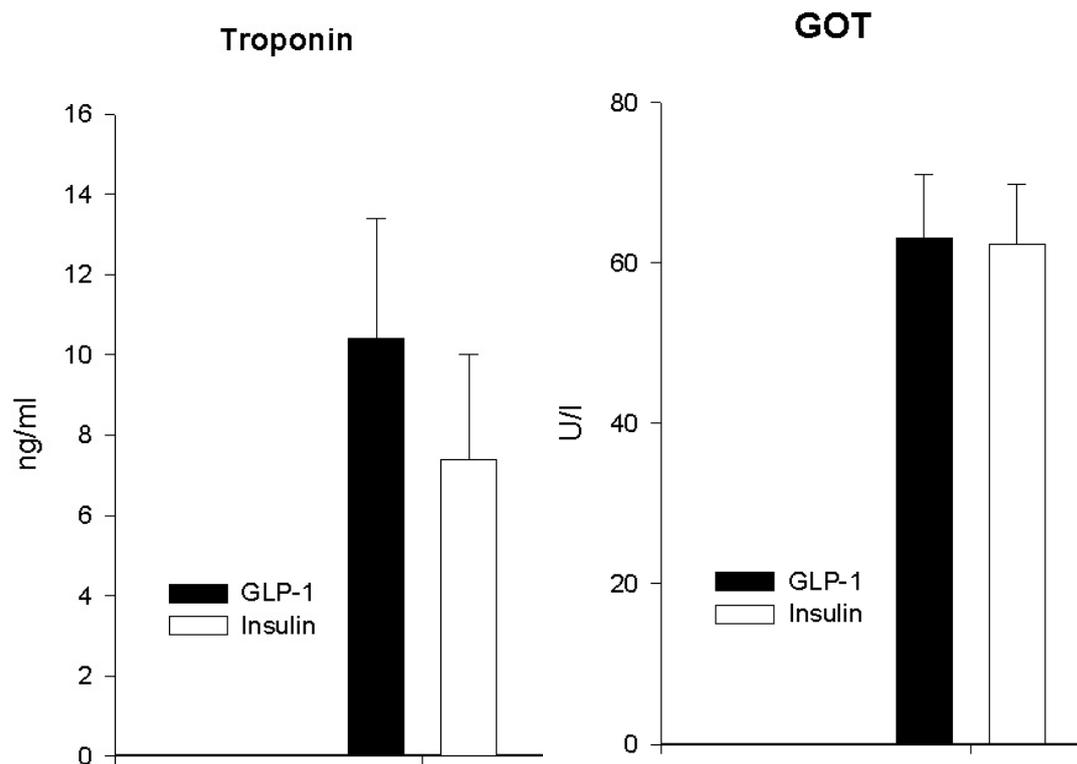


Diagramm 9: Mittelwert  $\pm$  SEM / Proband von Troponin und GOT.

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe LDH [U/l]	GLP-1-Gruppe LDH [U/l]	p-Wert
24-48h	297 $\pm$ 26	315 $\pm$ 27	0,7339
48-72h	295 $\pm$ 49	283 $\pm$ 25	1,0
72-96h	300 $\pm$ 40	270 $\pm$ 11	0,9151

Tabelle 20: LDH-Konzentrationen im Zeitraum zwischen 24 Stunden und 96 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentration von LDH erhoben werden.

## LDH

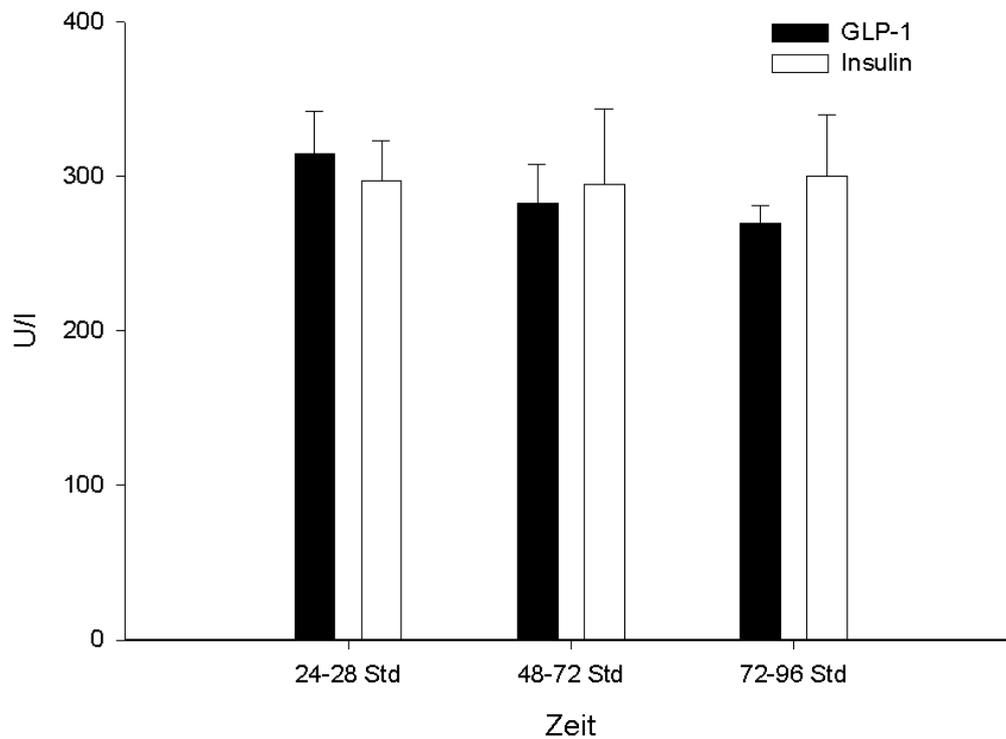


Diagramm 10: LDH-Konzentrationen in den Zeiträumen 24-48 Stunden, 48-72 Stunden und 72-96 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

### 3.3.3. Blutdruck und Herzfrequenz

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe MAD [mmHg]	GLP-1-Gruppe MAD [mmHg]	p-Wert
Präoperativ	107 ± 4	100 ± 4	0,3360
1. Stunde	75 ± 4	73 ± 6	0,9716
2. Stunde	81 ± 3	78 ± 2	0,2343
3. Stunde	74 ± 3	77 ± 3	0,8171
4. Stunde	75 ± 4	74 ± 2	0,5967
5. Stunde	75 ± 2	73 ± 3	0,7912
6. Stunde	77 ± 3	74 ± 2	0,7162
7. Stunde	76 ± 3	74 ± 3	0,5970

8. Stunde	72 ± 2	76 ± 3	0,2593
9. Stunde	71 ± 2	76 ± 3	0,1546
10. Stunde	73 ± 2	77 ± 2	0,2216
11. Stunde	73 ± 1	74 ± 3	0,8169
12. Stunde	72 ± 2	80 ± 3	0,1123

Tabelle 21: Mittlerer arterieller Blutdruck präoperativ und im postoperativem Verlauf nach Aufnahme auf die Intensivstation, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

### MAD Verlauf

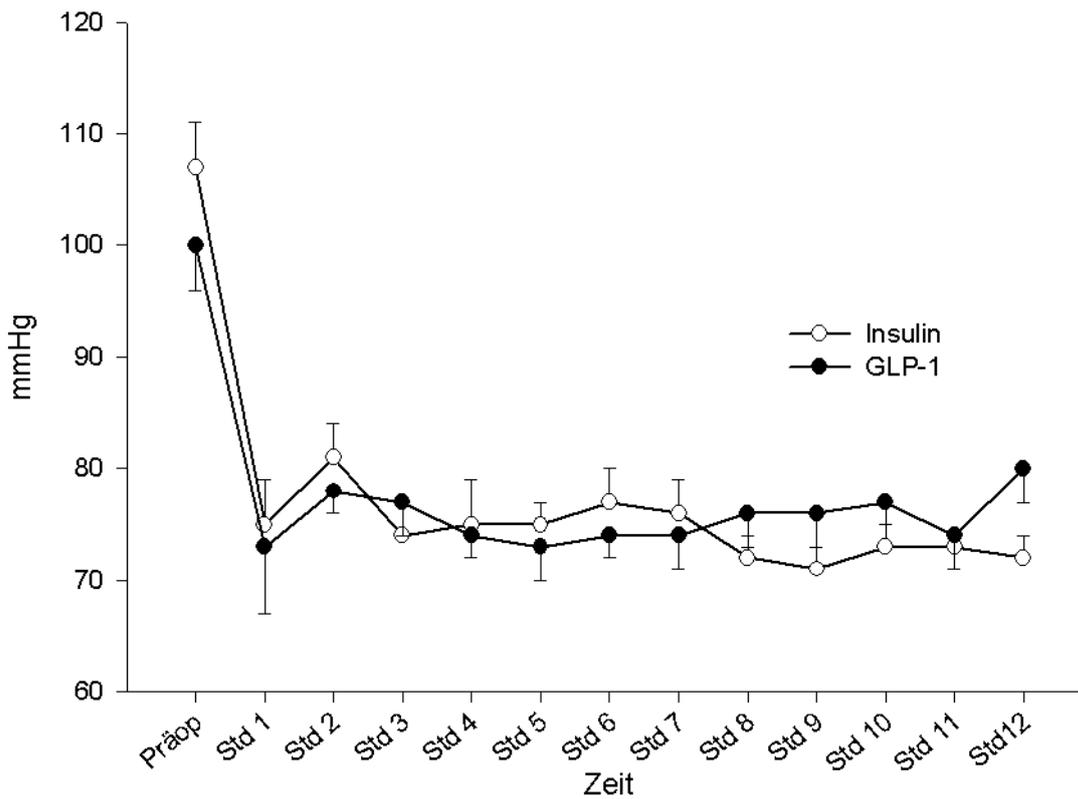


Diagramm 11: Mittlerer arterieller Blutdruck präoperativ und im postoperativem Verlauf nach Aufnahme auf die Intensivstation, Mittelwerte, SEM.

<b>Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ</b>	<b>Insulin-Gruppe Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>	<b>GLP-1-Gruppe Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>	<b>p-Wert</b>
Präoperativ	71 ± 3	72 ± 4	0,7913
1. Stunde	90 ± 5	95 ± 4	0,4015
2. Stunde	93 ± 4	99 ± 3	0,2902
3. Stunde	100 ± 4	99 ± 3	0,7606
4. Stunde	89 ± 5	97 ± 2	0,2204
5. Stunde	95 ± 3	101 ± 3	0,2616
6. Stunde	100 ± 3	104 ± 3	0,4093
7. Stunde	96 ± 5	106 ± 3	0,1133
8. Stunde	93 ± 4	102 ± 3	0,1760
9. Stunde	96 ± 3	100 ± 3	0,1967
10. Stunde	96 ± 4	98 ± 3	0,7916
11. Stunde	93 ± 4	98 ± 2	0,1287
12. Stunde	90 ± 3	99 ± 3	0,0509

*Tabelle 22: Herzfrequenz präoperativ und im postoperativem Verlauf nach Aufnahme auf die Intensivstation, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

## Herzfrequenz Verlauf

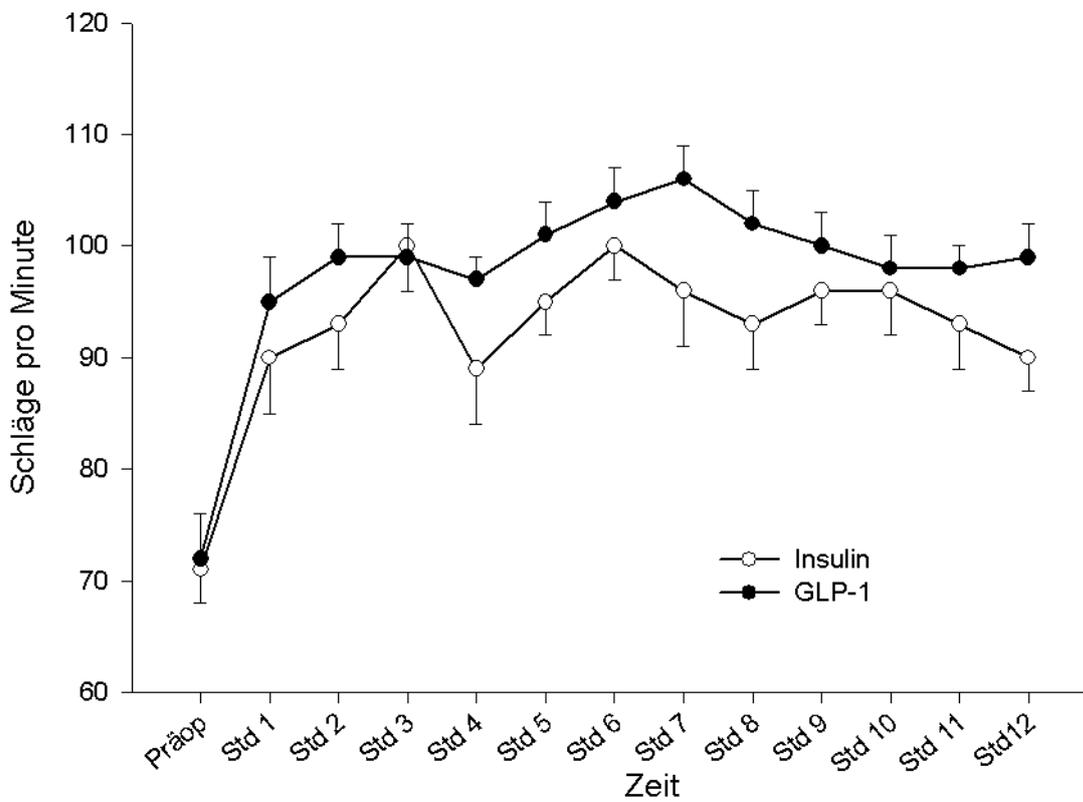


Diagramm 12: Herzfrequenz präoperativ und im postoperativem Verlauf nach Aufnahme auf die Intensivstation, Mittelwerte, SEM.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Zeitraum zwischen Aufnahme und 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden.

### 3.3.4. Katecholamine

#### 3.3.4.1. Plasmakonzentrationen der Katecholamine

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe Adrenalin [ng/dl]	GLP-1-Gruppe Adrenalin [ng/dl]	p-Wert
Aufnahme	56,6 ± 51,6	51,2 ± 46,2	1,000
2-6h	22,5 ± 9,8	70,9 ± 55,7	0,9688
6-12h	13,5 ± 2,3	65,5 ± 55,5	0,5115

Tabelle 23: Plasmakonzentration von Adrenalin im Zeitraum zwischen Aufnahme und 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der AdrenalinKonzentration im Plasma erhoben werden.

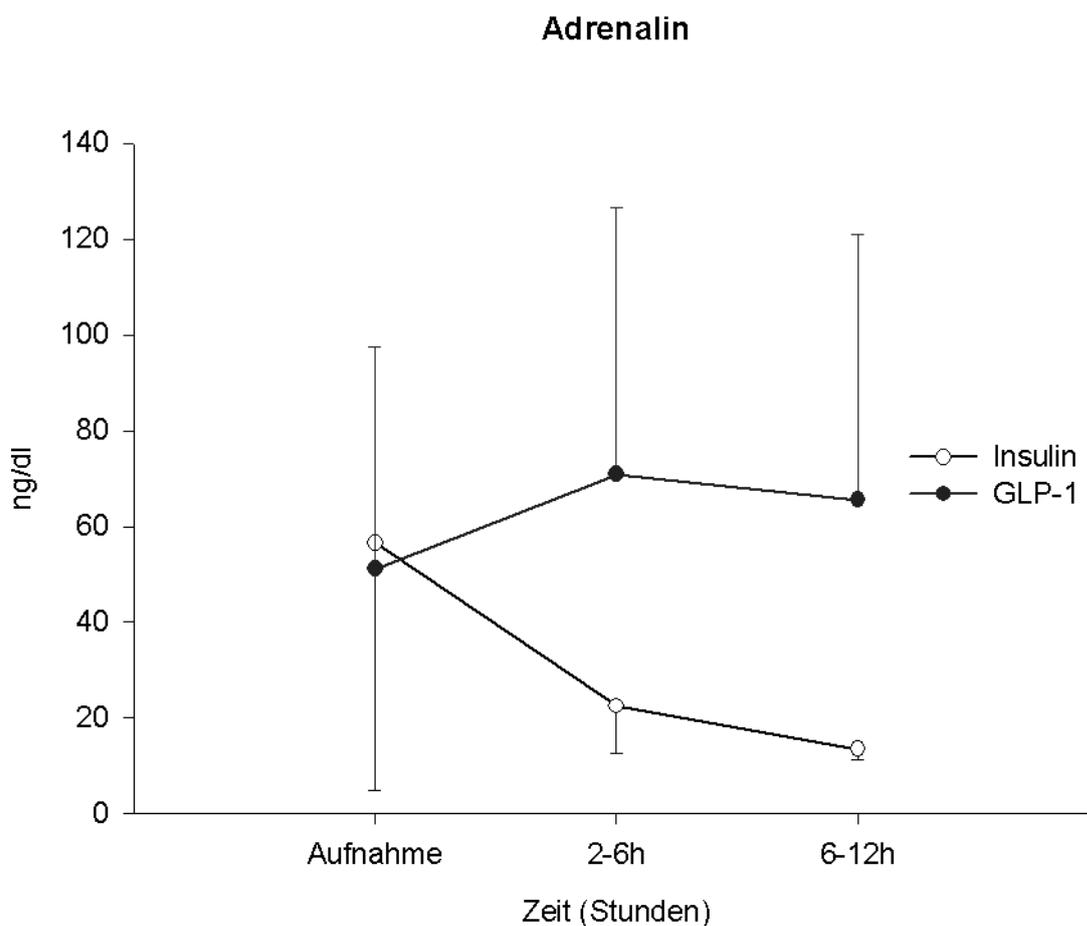


Diagramm 13: Plasmakonzentration von Adrenalin im Zeitraum zwischen Aufnahme und 12 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe Noradrenalin [ng/dl]	GLP-1-Gruppe Noradrenalin [ng/dl]	p-Wert
Aufnahme	279,7 ± 68,7	167,8 ± 64,7	0,2123
2-6h	256,0 ± 68,0	114,2 ± 32,8	0,1405
6-12h	170,7 ± 39,6	119,8 ± 30,2	0,2123

Tabelle 24: Plasmakonzentration von Noradrenalin im Zeitraum zwischen Aufnahme bis 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der NoradrenalinKonzentration im Plasma erhoben werden.

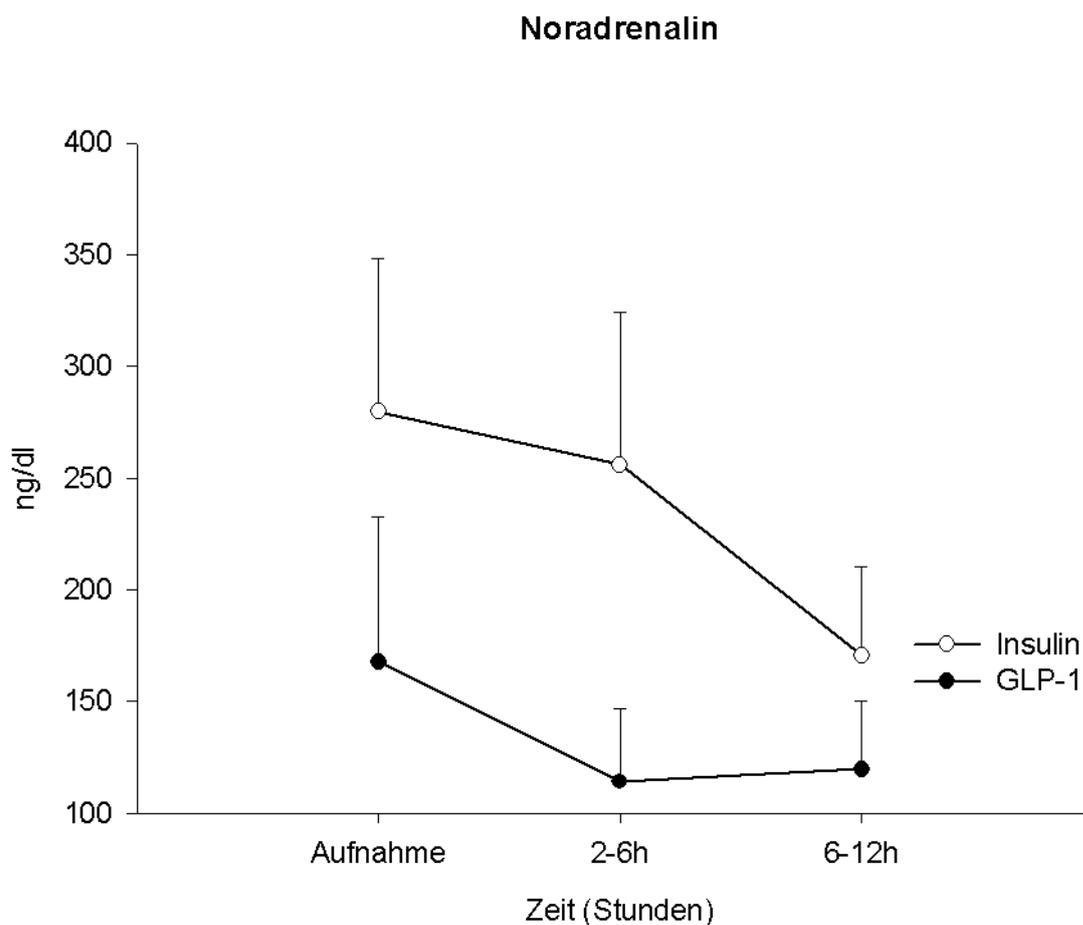


Diagramm 14: Plasmakonzentration von Noradrenalin im Zeitraum zwischen Aufnahme und 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Mittelwerte, SEM.

Zeitraum nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ	Insulin-Gruppe Dopamin [ng/dl]	GLP-1-Gruppe Dopamin [ng/dl]	p-Wert
Aufnahme	10 ± 0	10 ± 0	2,0
2-6h	10 ± 0	10 ± 0	2,0
6-12h	10 ± 0	10 ± 0	2,0

Tabelle 25: Plasmakonzentration von Dopamin im Zeitraum zwischen Aufnahme und 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dopaminkonzentration im Plasma erhoben werden.

### 3.3.4.2. Katecholaminbedarf

Katecholamin	Insulin-Gruppe Katecholaminbedarf [µg/min/kg]	GLP-1-Gruppe Katecholaminbedarf [µg/min/kg]	p-Wert
Arterenol®	11,8 ± 3,6	6,9 ± 2,6	0,3847
Dobutamin®	1736,2 ± 200,1	948,9 ± 186,1	<b>0,0091</b>
Suprarenin®	0,6 ± 0,6	3,2 ± 3,2	1,0

Tabelle 26: Arterenol®, Dobutamin®- und Suprarenin®bedarf innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Probandengruppen hinsichtlich des Katecholaminbedarfs konnten für Dobutamin® im Zeitraum zwischen Aufnahme und 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ erhoben werden, jedoch nicht für Arterenol® und Suprarenin®.

### 3.3.4.3. Katecholaminverabreichungsdauer

Katecholamin	Insulin-Gruppe Katecholamin- Verabreichungs- dauer [h]	GLP-1-Gruppe Katecholamin- Verabreichungs- dauer [h]	p-Wert
Arterenol®	4,9 ± 0,6	4,0 ± 0,8	0,3477
Dobutamin®	5,7 ± 0,3	5,3 ± 0,6	0,5842
Suprarenin®	0,3 ± 0,3	0,6 ± 0,6	1,0

Tabelle 27: Verabreichungsdauer für Arterenol®, Dobutamin® und Suprarenin® innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verabreichungsdauer von Katecholaminen im Zeitraum zwischen Aufnahme und 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ erhoben werden.

## 3.4. Postoperative Komplikationen

### 3.4.1. Operations-, Narkose-, Aufenthaltsdauer

Parameter	Insulin- Gruppe [h]	GLP-1- Gruppe [h]	p-Wert
Operationsdauer	4,2 ± 0,3	3,3 ± 0,2	<b>0,0134</b>
Narkosedauer	12,2 ± 2,3	10,2 ± 2,2	0,5699

Tabelle 28: Operationsdauer, Narkosedauer (im Zeitraum zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ bis zur Extubation), Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Operationsdauer, nicht jedoch hinsichtlich der Narkosedauer erhoben werden.

Parameter	Insulin-Gruppe [d]	GLP-1-Gruppe [d]	p-Wert
Intensivstation	7,1 ± 5,0	1,8 ± 0,3	0,2471
Wachzimmerstation	2,8 ± 0,8	1,5 ± 0,2	0,1797
Station (postoperativ)	7,4 ± 0,8	9,8 ± 0,6	0,0159

Tabelle 29: Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation, im Wachzimmer, postoperativ auf Station, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, im Wachzimmer und postoperativ auf Station erhoben werden.

### 3.4.2. Sepsisparameter nach SIRS-Kriterien

Parameter	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
SIRS-Kriterien	8 von 10 (80%)	5 von 12 (42%)	Insges. 59% Ja
SIRS bestehend [Tage]	5,1 ± 4,0	1,7 ± 0,8	0,6080
Antibiose [Tage]	8,1 ± 5,3	3,8 ± 1,1	0,8135

Tabelle 30: Anzahl der Probanden, die die SIRS-Kriterien erfüllt haben, Anzahl der Tage, in denen die Kriterien erfüllt sind und die Dauer der Antibiotikatherapie, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Insgesamt 59% der teilnehmenden Probanden erfüllte die SIRS-Kriterien an mindestens einem Tag, davon waren 80% der Insulin-Gruppe und 42% der GLP-1-Gruppe betroffen.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Tage, in denen die Kriterien für SIRS erfüllt waren und der Dauer der Antibiotikatherapie erhoben werden.

Parameter für SIRS-Kriterien	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
Leukozyten [pro $\mu$ l]	17 388 $\pm$ 3812	15 123 $\pm$ 1022	0,7466
Temperatur [ $^{\circ}$ C]	37,0 $\pm$ 1,1	38,1 $\pm$ k	1,0000
Herzfrequenz[pro min]	102 $\pm$ 2	104 $\pm$ 2	0,4757
Atemfrequenz[pro min]	26 $\pm$ 5	0	0,0000
pCO <sup>2</sup> [mmHg]	35,6 $\pm$ 1,4	39,8 $\pm$ 2,4	0,1547

Tabelle 31: SIRS-Kriterien, Werte werden als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der SIRS-Hauptkriterien erhoben werden.

Laborparameter	Insulin-Gruppe	GLP-1-Gruppe	p-Wert
Thrombozyten **[1 000/ $\mu$ l ]	515 $\pm$ 79	475 $\pm$ 34	0,9485
Thrombozyten *[1 000/ $\mu$ l ]	144 $\pm$ 17	153 $\pm$ 14	0,5608
AT III **[%]	82 $\pm$ 7	93 $\pm$ 6	0,3282
AT III *[%]	69 $\pm$ 4	77 $\pm$ 6	0,2895
Fibrinogen **[mg/dl]	523 $\pm$ 81	375 $\pm$ 7	0,3564
Fibrinogen *[mg/dl]	432 $\pm$ 97	375 $\pm$ 7	1,0000
LDH **[U/l]	375 $\pm$ 36	312 $\pm$ 35	0,5095
Quick *[%]	73 $\pm$ 4	94 $\pm$ 7	0,0810
CRP **[mg/dl]	19,5 $\pm$ 2,2	17,8 $\pm$ 2,4	0,6510
GOT **[U/l]	89 $\pm$ 17	68 $\pm$ 22	0,5604
GPT **[U/l]	55 $\pm$ 16	28 $\pm$ 3	0,1350
MAD *[mmHg]	74 $\pm$ 2	75 $\pm$ 1	0,6011
pO <sup>2</sup> *[mmHg]	63,8 $\pm$ 7,0	78,9 $\pm$ 3,9	0,1372
SO <sup>2</sup> * [%]	82,7 $\pm$ 5,3	93,6 $\pm$ 0,6	0,1372
pH **[--]	7,46 $\pm$ 0,01	7,46 $\pm$ 0,02	0,5578
pH *[--]	7,37 $\pm$ 0,04	7,42 $\pm$ 0,01	0,2358
Standardbikarbonat **[mmol/l]	29,2 $\pm$ 0,9	29,0 $\pm$ 1,0	0,9485

Standardbikarbonat *[mmol/l]	24,8 ± 1,0	26,8 ± 1,2	0,4009
Kreatinin [mg/dl]	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,1039

*Tabelle 32: Laborchemisch wichtige Parameter zur Einschätzung eines SIRS, Niedrigster Wert \*, Höchster Wert \*\*, Werte werden als Mittelwerte ± SEM angegeben, p-Werte wurden mittels nonparametric Wilcoxon-Test, 2-Sample-Test berechnet.*

Zwischen den untersuchten Probandengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der nebenbefundlichen Laborparametern zur Einschätzung eines SIRS erhoben werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. GLP-1 antidiabetogene und insulinotrope Effekte**

Studien haben gezeigt, dass eine strenge Blutzuckerkontrolle nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Diabetikern eines der wichtigsten therapeutischen Ziele im Hinblick auf das Outcome dieser Patienten ist (van den Berghe et al. 2001, Furnary et al. 2003). Bei einer intensivierten Insulintherapie ist jedoch die Gefahr von Hypoglykämien immer präsent (Furnary et al. 2003, van den Berghe et al. 2001, 2006). GLP-1 dagegen zeigt eine streng glukoseabhängige insulinotrope Wirkung (Holst et al. 1987, Nauck et al. 1993a), die zu einer normoglykämischen Blutzuckereinstellung führt und dabei keine Gefahr von Hypoglykämien birgt (Nauck et al. 1993b, 1997b, 1997c, Willms et al. 1996).

Dies wird auch deutlich in unseren Untersuchungen, in denen bei Typ 2 Diabetikern mit einer kontinuierlichen intravenösen GLP-1-Gabe in den ersten zwölf Stunden nach einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation eine sehr normale Blutzuckereinstellung ohne Hypoglykämien gelungen ist. Die postoperative Blutzuckereinstellung mit GLP-1 zeigte, dass die erreichten Plasmaplukosekonzentrationen in der GLP-1-Gruppe vergleichbar zu der Insulin-Gruppe im Zielbereich lagen. Darüber hinaus gelang mittels GLP-1 eine, wenn auch nicht statistisch signifikant, effektivere Blutzuckersenkung in den ersten sechs Stunden nach dem operativen Eingriff (Tabelle 7, Diagramm 2 - Seite 45-46). Entsprechend fielen die C-Peptid-Konzentrationen der GLP-1-Gruppe in den ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ deutlich höher aus als die der Insulin-Gruppe (Tabelle 11, Diagramm 6 - Seite 50-51), kennzeichnend für die insulinotrope Wirkung des GLP-1.

Während die GLP-1-Plasmakonzentrationen in der Insulin-Gruppe im Bereich der physiologischen Basalkonzentration zwischen 2-15 pmol/l (Nauck et al. 1998b) lagen, war das Ziel in der GLP-1-Gruppe, die Plasmakonzentrationen von GLP-1 auf pharmakologisch hohe Werte anzuheben. Dieses Behandlungsziel wurde erreicht und die GLP-1-Gruppe wies signifikant höhere GLP-1-Konzentrationen im Zeitraum zwischen zwei und sechs Stunden nach Beginn der GLP-1-Infusion auf (Tabelle 8-9, Diagramme 3-4 - Seite 46-48). Die

Insulinkonzentrationen der GLP-1-Gruppe in den ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation postoperativ zeigten ohne zusätzlichen Insulinbedarf einen sehr ähnlichen Verlauf wie die der Insulin-Gruppe, sanken aber nach den ersten sechs Stunden (Tabelle 10, Diagramm 5 - Seite 49-50) bei nahezu normoglykämischen Blutzuckerkonzentrationen (Tabelle 7, Diagramm 2 - Seite 45-46) deutlich ab. Die auch in der GLP-1-Gruppe vergleichbar wie nach Insulingabe erhöhten Insulinkonzentrationen im Serum sind ausschließlich durch eine Steigerung endogenen Insulinsekretion hervorgerufen, dies wird durch die gleichzeitig erhöhten C-Peptidkonzentrationen in der GLP-1-Gruppe belegt.

Hierdurch wird deutlich, dass die Blutzuckersenkung innerhalb der GLP-1-Gruppe insbesondere während der ersten sechs Stunden durch GLP-1 allein erfolgte und nicht durch exogen zugeführtes Insulin vermittelt wurde. Lediglich ein Patient, der mit GLP-1 behandelt wurde, erhielt in den ersten sechs Stunden nach dem Eingriff Insulin aufgrund einer persistierenden Hyperglykämie.

Die zeitliche Begrenzung der insulinotropen GLP-1 Wirkung resultiert vermutlich aus der kurzen Plasmahalbwertszeit und dem Abbau des GLP-1 durch die DPP-4 (Deacon et al. 1996).

Zusammenfassend kann man sagen, dass GLP-1 durchaus in der Lage ist, die Plasmaglukosekonzentrationen bei Typ 2 Diabetikern nach einer Aortokoronaren-Bypass-Operation ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen Insulintherapie und ohne Hypoglykämiegefahr bis zur Normoglykämie zu senken.

#### **4.2. GLP-1-Effekte auf kardiovaskuläre Parameter**

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch den Diabetes mellitus (Carlson et al. 1979, Fuller et al. 1980, Castelli et al. 1986 Fram, Beck-Nielsen et al., 1994) resultiert aus der unter anderem durch Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Stress begünstigten endothelialen Dysfunktion (Pinkney et al. 1997). Darüber hinaus wird diskutiert, dass Insulin in die Entstehung von Arteriosklerose eingebunden sein könnte (Reaven 1993a, Laakso et al. 1991). Hinzu kommt, dass die Insulinresistenz mit einem typischen artherogenen Plasmalipidprofil asso-

ziiert ist (Reaven 1993a, 1993b, Avramoglu et al. 2003) und der systolische sowie auch diastolische Blutdruck im Rahmen einer Insulinresistenz erhöht sind (Reaven 1993a, Jeppesen et al. 1998, Ferrannini et al. 1987, Laakso et al. 1989, Pollare et al. 1990).

In unseren Untersuchungen waren vor Insulin- oder GLP-1 Gabe postoperativ zwischen den zu vergleichenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aortenabklemm-, Bypasszeit und der Anzahl der Bypässe zu beobachten (Tabelle 15 - Seite 53 ).

Die Beurteilung der herzspezifischen Enzyme zeigte, dass innerhalb der ersten zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ die GLP-1-Gruppe signifikant niedrigere CK-MB-Konzentrationen aufweist (Tabelle 17, Diagramm 8 - Seite 55-56). Die restlichen Verläufe der Kreatinkinase und des CK-MBs innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ zeigten keine Unterschiede auf (Tabelle 16-17, Diagramme 7-8 - Seite 54-56). Troponin-, GOT- und LDH-Mittelwerte präsentierten sich in beiden Gruppen in ähnlichen Bereichen (Tabelle 19-20, Diagramme 9-10 - Seite 57-59).

Mittlerer Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz in den ersten zwölf Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ unterschieden sich in beiden Gruppen nicht (Tabelle 22-23, Diagramme 11-12 - Seite 59-62) im Gegensatz zu anderen Studien, in denen sich eine Erniedrigung von Blutdruck und Herzfrequenz bei Typ 2 Diabetikern während einer intravenösen Infusion von GLP-1 über 48 Stunden zeigte (Toft-Nielsen et al. 1999).

Auffallend war jedoch, dass die GLP-1-Gruppe insbesondere innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation postoperativ und damit Beginn der GLP-1 Infusion einen signifikant geringeren Bedarf an Dobutamin® zeigte (Tabelle 26 - Seite 65). Auch der Bedarf an Suprenin® und Arterenol® war tendenziell geringer in der GLP-1-Gruppe als in der Insulin-Gruppe (Tabelle 26 - Seite 65). Trotz geringerem Bedarf an inotropen Substanzen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Insulin-Gruppe im Hinblick auf Blutdruck und Herzfrequenz (Tabelle 21-22, Diagramme 11-12 -

Seite 59-62). Auch in einer anderen Studie, in der GLP-1 perioperativ eingesetzt wurde, zeigte sich in der mit GLP-1 behandelten Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein geringerer Bedarf an inotropen Substanzen trotz gleicher hämodynamischer Verhältnisse (Sokos et al. 2007).

Zusammen mit anderen Studien, die eine Verbesserung der Herzleistung (Nikolaidis et al. 2004, Thrainsdottir et al. 2004) und einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bei Typ 2 Diabetikern (Nyström et al. 2004) zeigten, können wir anhand unserer Untersuchungen darauf schließen, dass GLP-1 im Hinblick auf seine kardiovaskuläre Wirkung für die Zukunft großes Potential verspricht.

Auf eine manifeste Verbesserung der Herzleistung durch die kontinuierliche GLP-1-Infusion kann jedoch im Rahmen unserer Pilotstudie nicht geschlossen werden. Hierzu ist die Anzahl der behandelten Patienten zu klein. Hinzu kommt, dass sich unsere Daten auf den Zeitraum von zwölf Stunden nach einer Aortokoronaren-Bypass-Operation begrenzen und außerdem andere Untersuchungen zur Beurteilung der Herzleistung erforderlich sind. Trotzdem ist festzuhalten, dass die kardioprotektive Wirkung des GLP-1 im Rahmen unserer Pilotstudie zu erkennen und in weiteren Untersuchungen umfassender und genauer analysiert werden sollte.

#### **4.3. GLP-1-Effekte auf perioperative Parameter**

Untersuchungen zeigen, dass perioperative Hyperglykämien, unabhängig ob Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt sind oder nicht, zu längeren Krankenhausaufenthalten nach der Operation und damit zu höheren Kosten führen (Estrada et al. 2003). Hinzu kommt, dass Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes unter anderem in verlängerten Intensivaufenthalten und Beatmungszeiten resultieren (Puskas et al. 2003, Kouchoukos et al. 2003). In unseren Untersuchungen fanden wir im Vergleich zwischen den postoperativ mit Insulin und GLP-1 behandelten Diabetikern hinsichtlich der Intensiv-, Wachzimmernaufenthalte, stationären Aufenthalte nach der Operation und somit der mittleren postoperativen Aufenthaltsdauer keine signifikanten Unterschiede.

Auch die Operationsdauer, Aortenabklemmzeiten, Bypasszeiten und die Narkosedauer sind in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 15 - Seite 53, Tabelle 28 - Seite 66). Tendenziell ist zu erkennen, dass die Patienten, die postoperativ mit GLP-1 behandelt wurden, kürzere Intensiv- und Wachzimmernaufenthalte haben (Tabelle 29 - Seite 67).

Die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus insbesondere auf der Intensiv- bzw. Wachzimmerstation ist von großer Bedeutung. Sie spiegelt das zeitliche Ausmaß der Komplikationen nach operativen Eingriffen wider.

Die Verweildauer wird beispielsweise durch Auftreten von Infektionen in der postoperativen Überwachungsphase beeinflusst. Dies gilt im Besonderen für Infektionen nach einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation, weil Diabetiker nach diesen Eingriffen signifikant häufiger an Infektionen erkranken als Nicht-Diabetiker (Estrada et al. 2003).

Zur Einschätzung der Infektionsgefahr beurteilten wir unsere Patienten nach den Kriterien eines SIRS (Systemic inflammatory response syndrome). Zur Beurteilung dienten die Leukozytenzahl, die Temperatur, die Herz- und Atemfrequenz und der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck. Die Diagnose Systemic inflammatory response syndrome wurde durch zwei auffällige Kriterien gesichert (Tabellen 30-31 - Seite 67-68). Zusätzlich wurden Nebenkriterien zur Einschätzung des Ausmaßes der Infektion in die Beurteilung mit einbezogen (Tabelle 32 - Seite 68).

Insgesamt waren 59 Prozent aller beteiligten Patienten von einem Systemic inflammatory response syndrome betroffen – davon 36 Prozent aus der Insulin-Gruppe und 23 Prozent aus der GLP-1-Gruppe. Auffallend war, dass 80 Prozent der Insulingruppe an einem Systemic inflammatory response syndrome litten, in der GLP-1-Gruppe dagegen nur 42 Prozent. Die Patienten in der GLP-1-Gruppe erkrankten tendenziell kürzer an einem Systemic inflammatory response syndrome (Tabelle 30 - Seite 67). Alle Patienten wurden mit Antibiotika behandelt, die GLP-1-Gruppe tendenziell kürzer als die Insulin-Gruppe (Tabelle 30 - Seite 67).

Diese Ergebnisse geben Anlass zu der Annahme, dass die perioperative Behandlung mit GLP-1 neben insulinotropen und kardiovaskulären Wirkungen, auch ein auch eine bedeutsame Wirkung im Hinblick auf die Abwehrfunktion vorweisen könnte.

Andere Studien zeigten bereits, dass Hyperglykämien die Funktion von Neutrophilen Granulozyten und Makrophagen beeinträchtigen (Rayfield et al. 1982, Geerlings et al. 1999), ob und welchen genauen Einfluss GLP-1 in Entzündungsmechanismen hat, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Die Bedeutung einer optimalen Blutzuckereinstellung im Hinblick des Outcomes der Patienten nach einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation steht dennoch außer Frage. Studien zeigen, dass intraoperative und postoperative Hyperglykämien das postoperative Outcome entscheidend beeinflussen (Jones et al. 2008, Ghandi et al. 2005).

So stellten sich Jones et al. 2008 die Frage welchen Einfluss Hyperglykämien kurz nach einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation auf das Outcome der Patienten hat – unabhängig von der Anwesenheit eines Diabetes mellitus. Hierzu wurden die Patienten nach Höhe der Blutzuckerkonzentration nach der Operation in vier Gruppen eingeteilt und 30 Tage nach der Operation im Hinblick auf deren Outcome beurteilt. In der Gruppe der Patienten mit Blutzuckerwerten von über 200 mg/dl wurden häufiger Komplikationen, verlängerte Beatmungszeiten, verlängerte Krankenhausaufenthalte und eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet. Dies macht deutlich, dass eine optimale Blutzuckereinstellung bei Patienten nach einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation für die Vermeidung von Komplikationen unentbehrlich ist.

Ghandi et al. fanden 2005 heraus, dass auch intraoperative Hyperglykämien einen unabhängigen Risikofaktor für Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen darstellen. Die Daten von insgesamt 409 Patienten wurden retrospektiv unter anderem im Hinblick auf Infektionen, neurologische, respiratorische und kardiale Störungen nach der Operation ausgewertet. Hierzu wurden die intraoperativ gemessenen Glukosekonzentrationen und die aufgetretenen Komplikationen 30 Tage nach dem kardiochirurgischen Eingriff beur-

teilt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten, die sich einer Aorto-koronaren-Bypass-Operation unterzogen, Insulin während der Operation erhalten haben und an Diabetes mellitus litten, ein schlechteres Outcome zeigten als andere. Diese Patienten hatten intraoperativ entsprechend signifikant höhere Blutzuckerkonzentrationen. Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass auch eine optimale intraoperative Blutzuckereinstellung, insbesondere bei Diabetikern, die 20-30 Prozent der koronaren Bypasspatienten repräsentieren (Cohen et al. 1998, Morris et al. 1991, Weintraub et al. 1993), zur Bekämpfung von Komplikationen und damit zur Verbesserung des Outcomes wichtig ist. Die Wirkung von GLP-1 in der intraoperativen Blutzuckereinstellung bei herzchirurgischen Eingriffen muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Seine Eigenschaft eine sichere und optimale Blutzuckereinstellung zu gewährleisten, zeigte GLP-1 bereits vor (Sokos et al. 2007) und nach kardiochirurgischen Eingriffen, wie in unseren Untersuchungen gezeigt.

Dies lässt ein viel versprechendes Potential von GLP-1 in der Blutzuckereinstellung während kardiochirurgischer Eingriffe für die Zukunft vermuten. Hier bietet sich anstelle einer Gabe von nativem GLP-1, das aufgrund seiner kurzen biologischen Halbwertszeit kontinuierlich intravenös gegeben werden muss, auch die Gabe von langwirkenden GLP-1 Rezetoragonisten wie Exenatide oder Liraglutide an (Gallwitz 2006a, Gallwitz 2006b).

## **5. Zusammenfassung**

Die kardioprotektive Wirkung von GLP-1 konnte schon in einigen Studien gezeigt werden. Bisher fehlten jedoch Untersuchungen von Typ 2 Diabetikern mit kardiovaskulärem Risikoprofil, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen und somit einem durch den Diabetes verursachten postoperativen erhöhten Risiko eines Postaggressions-Stoffwechsels ausgesetzt sind.

Die aktuelle Studie befasst sich daher mit den Einflüssen von GLP-1 bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach einem geplanten kardiochirurgischen Eingriff (ACVB) und ihrer postoperativen Behandlung auf der Intensivstation im Hinblick auf kardiopulmonale Parameter und Sepsisparameter.

### **Methode**

Insgesamt 22 Probanden mit Typ 2 Diabetes, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff (Aortokoronarer Bypass) unterzogen haben, wurden einfach verblindet in zwei Gruppen randomisiert. Die Insulin-Gruppe bestand aus 10 Probanden, die nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation eine intravenöse intensivierete Insulintherapie zur Blutzuckereinstellung nach Schema erhalten haben. Die GLP-1-Gruppe dagegen bestand aus 12 Probanden, deren Blutzuckereinstellung nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation mittels intravenöser kontinuierlicher GLP-1 Gabe erfolgte ( $1,2 \text{ pmol kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ).

Begleitend wurde den Probanden nach festen Schemata Blut (venös) entnommen. Es wurden unter anderem Glukose, Insulin, C-Peptid, GLP-1 total und GLP-1 intakt bestimmt.

Die statistische Analyse erfolgte mittels des nonparametric Wilcoxon-Test (2-Sample-Test).

### **Ergebnisse**

Die kontinuierliche Gabe von GLP-1 bei Probanden mit Typ 2 Diabetes, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben, zeigte im Vergleich mit dem Standard der Blutzuckereinstellung mittels Insulin vergleichbare Er-

gebnisse, wenn auch keine signifikanten Unterschiede zu sehen sind. Die Blutzuckereinstellung erfolgte in beiden Gruppen vergleichbar gut.

Es zeigten sich keine Nebenwirkungen während der kontinuierlichen GLP-1-Gabe. Es zeigten sich keine Hypoglykämien in der GLP-1-Gruppe.

Obwohl Blutdruck und Herzfrequenz in beiden Gruppen vergleichbar waren, konnte beobachtet werden, dass die GLP-1-Gruppe in der postoperativen Phase geringere Dosen von Dobutamin benötigt haben.

Weniger Probanden in der GLP-1-Gruppe erkrankten an einer SIRS. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Aufenthaltsdauer auf Intensivstation oder Narkosezeit.

### **Diskussion**

GLP-1 sorgte für eine effektive und sichere Blutzuckereinstellung in der frühen postoperativen Phase vergleichbar mit Insulin ohne Nebenwirkungen und Hypoglykämien. GLP-1 zeigte in unserer Pilotstudie ein kardioprotektives Potential. Die Probanden in der GLP-1-Gruppe benötigten signifikant weniger Dobutamin® zur Kreislaufstabilisierung in der postoperativen Phase.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) **Ahren B.** What mediates the benefits associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibition? *Diabetologia*. 2005;48:605-7.
- (2) **Ahren B,** Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2874-80.
- (3) **Avramoglu RK,** Qiu W, Adeli K. Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion. *Front Biosci*. 2003;8:d464-76.
- (4) **Baggio LL,** Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes*. 2004;53(9):2492-2500.
- (5) **Bajaj M,** DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(3):311-23.
- (6) **Balkau B,** Charles MA, Eschwege E: Coronary Complication of diabetes: the epidemiologist's perspective. *Mediographia*. 1997;19:89-96.
- (7) **Ban K,** Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagons-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagons-like peptide 1 receptor-dependent and –independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340-50.
- (8) **Bazzano LA,** Serdula M, Liu S. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(5):310-9.
- (9) **Beck-Nielsen H,** Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1714-21.
- (10) **Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT.** Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983;302(5910):716-8.
- (11) **Bose AK,** Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146–51.
- (12) **Brubaker PL.** Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology*. 1991;128(6):3175-82.
- (13) **Bullock BP,** Heller RS, Habener, JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*. 1996;137(7):2968-78.
- (14) **Buteau J,** Roduit R, Susini, S, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and

increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia*. 1999;42(7):856–64.

(15) **Carlson LA**, Böttiger LE, Ahfeldt PE. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14-year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand*. 1979;206(5):351–60.

(16) **Castelli WP**, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RO, Kalonsdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256(20):2385–8.

(17) **Creutzfeldt W**. The incretin concept today. *Diabetologia*. 1979;16(2):75-85.

(18) **Creutzfeldt W**, Ebert R, Nauck M, Stöckmann F. Disturbances of the entero-insular axis. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18(Suppl. 83):111-19.

(19) **Cohen Y**, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. Israeli Coronary Artery Bypass (ISCAB) Study Consortium. *Am J Cardiol*. 1998;81(1):7–11.

(20) **Deacon CF**, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):952-7.

(21) **Deacon CF**, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 1):E458-64.

(22) **DeFronzo RA**. Lilly Lecture. The triumvirate:beta cell, muscle,liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87.

(23) **DeFronzo RA**, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15(3):318-68.

(24) **DeFronzo RA**, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.

(25) **Delgado-Aros S**, Burton DD, Brinkmann BH, Camilleri M. Reliability of a semi-automated analysis to measure gastric accommodation using SPECT in humans (Abstract). *Gastroenterology*. 2001;120:A287.

(26) **Drucker DJ**, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem*. 1988;263(27):13475-8.

(27) **Drucker DJ**. Development of glucagons-like peptide 1–based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des*. 2001;7(14):1399-412.

- (28) **Eissele R**, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(4):283-91.
- (29) **Estrada CA**, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglykemia in patients with and without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(5):1392-9.
- (30) **Fehmann HC**, Göke R, Göke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev*. 1995;16(3):390-410.
- (31) **Ferrannini E**, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317(6):350-7.
- (32) **Flint A**, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glukagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-20.
- (33) **Fuller JH**, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart disease and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet*. 1980;1(8183):1373-6.
- (34) **Furnary AP**, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(5):1007-21.
- (35) **Gallwitz B**. Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol*. 2006a;31(2):133-47.
- (36) **Gallwitz B**. Exenatide in type 2 diabetes: treatment effects in clinical studies and animal study data. *Int J Clin Pract*. 2006b;60(12):1654-61.
- (37) **Garancini MP**, Calori G, Manara E, Izzo A, Ebbli E, Galli L, Boari L, Gallus G. An Italian populationbased study of the prevalence of diabetes: some methodological aspects. *Diabete Metab*. 1993;19(1 Pt 2):116-20.
- (38) **Garcia MJ**, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up. *Diabetes*. 1974;23(2):105-11.
- (39) **Geerlings SE**, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65.
- (40) **Ghandi GY**, Nuttal GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahan MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):862-6.
- (41) **Geiss LS**, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in*

America. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1995:233–257.

(42) **Göke B**, Steffen H, Göke R. The signal transduction of the glukagon-like peptide 1 receptor: fishing beyond the protein kinase level. *Acta Physiol Scand.* 1996;157(3):321-8.

(43) **Göke R**, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Goke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* 1993;268(26):19650-5.

(44) **Grill V**. A comparison of brain glucose metabolism in diabetes as measured by positron emission tomography or by arteriovenous techniques. *Ann Med.* 1990;22(3):171-6.

(45) **Haffner SM**, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229–34.

(46) **Hauner H**, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128:2632-2638.

(47) **Hausenloy DJ**, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischemia-reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):448–60.

(48) **Helmert U**, Janka HU, Strube H. Epidemiologische Befunde zur Häufigkeit des Diabetes mellitus in der Bundesrepublik Deutschland 1984 bis 1991. *Diabetes und Stoffwechsel.* 1994;3:271-277,429-433.

(49) **Hermann-Rinke C**, Vöge A, Hess M, Göke B. Regulation of glucagonlike-peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *J Endocrinol.* 1995;147(1):25-31.

(50) **Hoffmeister H**, Mensink GB, Stolzenberg H, Hoeltz J, Kreuter H, Laaser U, Nüssel E, Hüllemann KD, Troschke JV. Reduction of coronary heart disease risk factors in the German cardiovascular prevention study. *Prev Med.* 1996;25(2):135-45.

(51) **Holst JJ**. Glucagonlike peptide 1: an newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1848-55.

(52) **Holst JJ**. Gut hormones as pharmaceuticals. From enteroglucagon to GLP-1 and GLP-2. *Regul Pept.* 2000;93(1-3):45-51.

(53) **Holst JJ**, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia.* 2005;48(4):612-5.

(54) **Holst JJ**, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetes and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E199-206. Review.

- (55) **Holst JJ**, Ørskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagonlike peptide 1, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* 1987;211(2):169-74.
- (56) **Hui H**, Wright C, Perfetti R. GLucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes.* 2001;50(4):785-96.
- (57) **Isbil-Buyukcoskun N**, Gulec G. Effects of intracerebro-ventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin. *Regul Pept.* 2004;118(1-2):33-8.
- (58) **Jeppesen J**, Facchini FS, Reaven GM. Individuals with high total cholesterol/HDL cholesterol ratios are insulin resistant. *J Intern Med.* 1998;243(4):293-8.
- (59) **Johnstone MT**, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager M. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-independent diabetes mellitus. *Circulation.* 1993;88(6):2510-6.
- (60) **Jones KW**, Cain AS, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK, Abbate SL, Roberts CA, Stevenson SR, Marshall D, Lappé DL. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications.* 2008;22(6):365-70.
- (61) **Joy SV**, Rodgers PT, Scates AC. Incretin Mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2005;39(1):110-8.
- (62) **Kannel WB**, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for CVD: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2(2):120-6.
- (63) **Kashyap SR**, DeFronzo AR. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(1):13-9. Review.
- (64) **Kieffer TJ**, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucosedependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136(8):3585-96.
- (65) **Knauf C**, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Maury JF, Bernard E, Benhamed F, Grémeaux T, Drucker DJ, Kahn CR, Girard J, Tanti JF, Delzenne NM, Postic C, Burcelin R. Brain glukagon-like peptide 1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favour hepatic glycogen storage. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3554-63.
- (66) **Koltermann OG**, Buse JB, Finemann MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD. Synthetic exendin-4 (exantide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3082-9.
- (67) **Komatsu R**, Matsuyama T, Namba M, Watanabe N, Itoh H, Kono N, Tarui S. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7-36)-amide. *Diabetes.* 1989;38(7):902-5.

- (68) **Kouchoukos NT**, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Ischemic heart disease. Stenotic atherosclerotic coronary artery disease. 2003. In: Kirklin/Barrret-Boyes Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications, 2nd edn, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 353–435.
- (69) **Krarpup T**. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide. *Endocr. Rev.* 1988;9(1):122-34.
- (70) **Kreymann B**, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987;2(8571):1300–4.
- (71) **Krolewski AS**, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med.* 1991;90(2A):56S-61S.
- (72) **Laakso M**, Saarlund H, Mykkänen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin dependent diabetes. *Eur J Clin Invest.* 1989;19(6):518-26.
- (73) **Laakso M**, Saarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyörälä K, Salonen JT, Karhapää P. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(4):1068-76.
- (74) **Larsen PJ**, Tang-Christensen M, Holst JJ, Ørskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience.* 1997;77(1):257-70.
- (75) **Lauruschkat AH**, Albert A, Arnrich B, Bauer S, Dalladaku F, Ennker IC, Rosendahl U, Ennker J. Experiences collected in more than 2,300 diabetics undergoing coronary artery bypass grafting: patients with a specific risk profile. (Article in German.) *Erfahrungen mit Diabetikern in der Koronarchirurgie. Clin Res Cardiol.* 2006;95 Suppl 1:i7–13.
- (76) **Lee CD**, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular Events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(7):855-860.
- (77) **Löwel H**, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U. Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel.* 1999;8:11-21.
- (78) **Lundberg V**, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med.* 1997;241(6):485-92.
- (79) **Madsbad S**, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1335-42.

- (80) **Mayo KE**, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Göke B, Thorens B, Drucker DJ. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev.* 2003;55(1):167-94.
- (81) **Meier JJ**, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2719-25.
- (82) **Michaelis D**, Jutzi E, Vogt L. Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabetes Metab.* 1993;19(1 Pt 2):110-5.
- (83) **Mooy JM**, Grootenhuis PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, Heine RJ. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care.* 1995;18(9):1270-3.
- (84) **Morris JJ**, Smith LR, Jones RH, Glower DD, Morris PB, Muhlbaier LH, Reves JG, Rankin JS. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation.* 1991;84(5Suppl):III275-84.
- (85) **Nathan DM**, Schreiber E, Fogel H, Mojsov S, Habener JF. Insulinotropic action of glucagon-like-peptide-I-(7-37) in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1992;15(2):270-6.
- (86) **Nauck MA**, Homberger E, Siegel E, Allen RC, Eaton P, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol and Metab.* 1986a;63(2):492-8.
- (87) **Nauck MA**, Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986b;29(1):46-52.
- (88) **Nauck MA**, Bartels E, Ørskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993a;76(4):912-7.
- (89) **Nauck MA**, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993b;36(8):741-4.
- (90) **Nauck MA**, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993c;91(1):301-7.

- (91) **Nauck MA**, Wollschläger D, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeldt W, Wilms B. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39(12):1546-53.
- (92) **Nauck MA**. Glucagon-like peptide 1. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 1997a;4:256-61.
- (93) **Nauck MA**, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997b;273(5 Pt 1):E981-8.
- (94) **Nauck MA**, Holst JJ, Willms B. Glucagon-like peptide 1 and its potential in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. 1997c;29(9):411-6.
- (95) **Nauck MA**. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 1998a;35(3):117-29. Review.
- (96) **Nauck MA**, Weber I, Bach I, Richter S, Ørskov C, Holst JJ, Schmiegel W. Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 amide] or [7-37]) in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1998b;15(11):937-45.
- (97) **Nauck MA**, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hübner M, Schmiegel WH. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1239-46.
- (98) **Nauck MA**, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept*. 2005;128(2):135-48.
- (99) **Nikolaidis LA**, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagons-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left-ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109(8):962-5.
- (100) **Nyström T**, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm Å. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209-15.
- (101) **Ørskov C**, Holst JJ. Radio-immunoassays for glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2). *Scand J Clin Lab Invest*. 1987;47(2):165-74.
- (102) **Ørskov C**, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology*. 1988;123(4):2009-13.
- (103) **Ørskov C**, Bersani M, Johnson AH, Højrup P, Holst JJ. Complete sequence of glucagons-like peptide-1 from human and pig small intestine. *J Biol Chem*. 1989;264(22):12826-9.

- (104) **Ørskov C**, Jeppesen J, Madsbad S, Holst JJ. Proglucagon products in plasma of non-insulindependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Invest.* 1991;87(2):415-23.
- (105) **Ørskov C**, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide 1 in humans. *Diabetes.* 1994;43(4):535–9.
- (106) **Panza JA**, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(5):1145-51.
- (107) **Palitzsch KD**, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B. Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA1c-Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999;8:189-200.
- (108) **Pearson TA**, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002;106(3):388–91.
- (109) **Perry TA**, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets.* 2004;5(6):565-71.
- (110) **Perry TA**, Greig NH. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2005;2(3):377-85.
- (111) **Pollare T**, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism.* 1990;39(2):167-74.
- (112) **Puskas JD**, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing offpump versus conventional coronary artery bypass grafting *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):797–808.
- (113) **Rathmann W**, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia.* 2003;46(2):182-9.

- (114) **Ratzmann K.** Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: Die Berliner Studie. *Akt Endokr Stoffw.* 1991;12(4):220-3.
- (115) **Rayfield EJ,** Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med.* 1982;72(3):439-50.
- (116) **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993a;44:121-31.
- (117) **Reaven GM,** Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest.* 1993b;92(1):141-6.
- (118) **Reaven GM.** Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:207-23.
- (119) **Rendell M,** Kimmel DB, Bamisedun O, ET OD, Fulmer J: The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1360-6.
- (120) **Richter G,** Göke R, Göke B, Arnold R. Characterization of receptors for glucagon-like peptide-1(7-36)amide on rat lung membranes. *FEBS Letters.* 1990;267(1):78-80.
- (121) **Richter G,** Feddersen O, Wagner U, Barth P, Göke R, Göke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 1):L374-81.
- (122) **Roberge JN,** Brubaker PL. Secretion of proglucagon-derived peptides in response to intestinal luminal nutrients. *Endocrinology.* 1991;128(6):3169-74.
- (123) **Rodriguez BL,** Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care.* 1999;22(8):1262-5.
- (124) **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9. Review.
- (125) **Schäfer S,** Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, Machicao F, Häring HU, Fritsche A, Stefan N. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(7):535-43.
- (126) **Schmidt WE,** Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 but not glucagon-like peptide 2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia.* 1985;28(9):704-7.
- (127) **Shuster LT,** Go VL, Rizza RA, O'Brian PC, Service FJ. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes.* 1988;37(2):200-3.

- (128) **Sokos GG**, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, Maher TD, David A. Dean, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH, Elahi D, Shannon RP. Effect of glukagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2007;100(5):824-9.
- (129) **Stamler J**, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
- (130) **Pinkney JH, Stehouwer CD**, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 1997;46 Suppl. 2:S9-13.
- (131) **Steinberg HO**, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601-10.
- (132) **Steinberg HO**, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia.* 2002;45(5):623-34.
- (133) **Stoffers DA**, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes.* 2000;49(5):741-8.
- (134) **Thrainsdottir I**, Malmberg K, Olsson A, Gutniak M, Rydén L. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2004;1(1):40-3.
- (135) **Tillil H**, Shapiro ET, Miller A, Karrison T, Frank BH, Galloway JA, Rubenstein AH, Polonsky KS. Dose-dependent effects of oral and intravenous glucose on insulin secretion and clearance in normal humans. *Am J Physiol.* 1988;254(3 Pt 1):E349-57.
- (136) **Toft-Nielsen M**, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagonlike peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1998;41(10):1180-6.
- (137) **Toft-Nielsen MB**, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1137-43.
- (138) **Toft-Nielsen MB**, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3853-60.
- (139) **Turton MD**, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glukagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379(6560):69-72.

- (140) **Urusova IA**, Farilla L, Hui H, D'Amico E, Perfetti R. GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Jan-Feb;15(1):27-33. Review.
- (141) **Van den Berghe G**, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
- (142) **Van den Berghe G**, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in The Medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354(5):449-61.
- (143) **Vilsbøll T**, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, Holst JJ. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2706-13.
- (144) **Wagenknecht LE**, Langfeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, Bergman RN. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family study. *Diabetes* 2003;52(10):2490-6.
- (145) **Wei Y and Mojsov S**. Distribution of GLP-1 and PACAP receptors in human tissue. *Acta Physiol Scand.* 1996;157(3):355-7.
- (146) **Weintraub WS**, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 2):II79-86.
- (147) **Wettergren A**, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci.* 1993(4);38:665-73.
- (148) **White MF**. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E413-22.
- (149) **Willms B**, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose response, and insulin secretion after liquid test meal: effects of exogenous glucagons-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(1):327-32.
- (150) **Wilmen A**, Walkenbach A, Füller P, Lankat-Buttgereit B, Göke R, Göke B: The genomic organization of the human GLP-1 receptor gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106(4):299-302.
- (151) **Wilson PWF**, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, eds. *Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease.* New York: Oxford University Press. 1992;21-9.
- (152) **Wilson PWF**, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112(20):3066-72.

- (153)**           **Wingard DL**, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Diabetes in America, Harris, M.I. ed., National Institutes of Health, Washington (NIH Publication No. 95-1468). 1995;pp 429-48.
- (154)**           **Yamamoto H**, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, Hollenberg AN, Baggio L, Saper CB, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagonlike peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest.* 2002;110(1):43–52.
- (155)**           **Yamamoto H**, Kishi T, Lee CE, Choi BJ, Fang H, Hollenberg AN, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-Like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci.* 2003;23(7):2939–46.
- (156)**           **Zhao T**, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, Shannon RP. Direct Effects of Glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(3):1106–13.
- (157)**           **Zeng G**, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1996;98(4):894-8.

## **7. Danksagungen**

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Gallwitz für die geduldige und umfassende Betreuung während der Entstehung meiner Doktorarbeit bedanken. Danke für die guten Ratschläge, die Motivation und besonders für die Möglichkeit zur Teilnahme am Deutschen Diabetes Kongress in Hamburg 2007.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Karsten Müssig für die ebenfalls geduldige und umfassende Betreuung. Danke für die Ideen, Anregungen, Tipps und die große Hilfe bei der Umsetzung.

Herzlichen Dank auch an Phillip Lindauer, Dr. Staiger, Dr. med. Thamer, an die Ärzte und Krankenschwestern der Station 6 A (Herz-Thorax-Chirurgie) und der Intensivstation der Crona-Klinik des Universitätsklinikums Tübingen.

## **8. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name	Arzu Öncü
Geburtsdatum, -ort	15. Februar 1980, Sindelfingen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	türkisch

### **Schulbildung**

Sept. 1990 – Juni 1999	Gymnasium Renningen Allgemeine Hochschulreife
------------------------	--

### **Berufsausbildung**

Okt. 1999 – Okt. 2002	Städtisches Krankenhaus Sindelfingen Examierte Krankenschwester
-----------------------	--

### **Studium**

Okt. 2002 – Sept. 2004	Ruprecht-Karls Universität Heidelberg 1. – 4. Semester, Physikum
Okt. 2004 – Juli 2007	Eberhard-Karls Universität Tübingen 5. – 10. Semester
Aug. 2007 – Juli 2008	Klinikum Stuttgart Praktisches Jahr Chirurgie - Katharinenhospital, Wahlfach Pädiatrie - Olgahospital Innere Medizin - Bürgerhospital
13. November 2008	2. Ärztliche Prüfung Staatsexamen