

**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**

# **Stoffwechsel-Kontrolle bei intensivpflichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes durch Gabe von Glucagon-like Peptide 1**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Philipp Christian Lindauer  
aus  
Göppingen  
2009**

**Dekan:**

**Professor Dr. I. B. Autenrieth**

**1. Berichterstatter:**

**Professor Dr. B. Gallwitz**

**2. Berichterstatter:**

**Professor Dr. T. Schroeder**



**Für  
Nyemba M`membe**

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 11
1.1	Inkretine: Definition und Inkretineffekt	S. 11
1.2	GLP-1	S. 13
1.2.1	Synthese, Rezeptoren, Inaktivierung und Elimination	S. 13
1.2.2	GLP-1-Wirkungen	S. 14
1.3	GLP-1 als Antidiabetikum	S. 16
1.3.1	GLP-1-Wirkung bei Diabetes mellitus Typ 2	S. 16
1.3.2	Blutzuckernormalisierung bei Diabetes mellitus Typ 2- Patienten mittels exogenem GLP-1	S. 19
1.3.2.1	Normalisierung der Plasmaglukose bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mittels intravenöser GLP-1 Infusion	S. 19
1.3.2.2	Dosierung	S. 19
1.3.2.3	Ansprechen der Patienten	S. 19
1.3.2.4	Nebenwirkungen	S. 20
1.3.2.5	Pharmakokinetik	S. 20
1.3.2.6	GLP-1 als subkutan appliziertes Pharmakon	S. 21
1.3.2.6.1	Bolusgabe	S. 21
1.3.2.6.2	Subkutane Dauerinfusion	S. 21
1.4	Therapiealternativen zu nativem GLP-1: Inkretin-Mimetika und Inkretin-Verstärker	S. 21
1.4.1	Das Inkretin-Mimetikum Exenatide	S. 22
1.4.2	Das GLP-1-Analogum Liraglutide	S. 24
1.4.3	Die DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin und Vildagliptin	S. 25
1.5	Blutzuckernormalisierung im Postagressions- Stoffwechsel	S. 26
1.5.1	Stresshyperglykämie bei kritisch Kranken	S. 26
1.5.2	Relevanz der BZ-Normalisierung bei kritisch Kranken	S. 27
1.5.2.1	Senkung der Mortalität bei kritisch Kranken durch Blutzuckernormalisierung	S. 27

1.5.2.2	Blutzuckernormalisierung bei Diabetes-Patienten auf Intensivstation	S. 29
1.5.2.3	Weitere Studienlage	S. 30
1.5.3	Mechanismen, die den positiven Effekt einer IIT bei kritisch Kranken erklären könnten	S. 30
1.5.4	Intensivierte Insulin Therapie (IIT)	S. 33
1.5.5	Hypoglykämieereignisse bei IIT bei kritische Kranken	S. 34
1.5.6	Potentielle Vorteile der GLP1-Therapie bei kritisch Kranken	S. 35
1.5.7	Potentielle Nachteile einer GLP1 Therapie	S. 36
1.5.8	„Proof of principle“-Studie	S. 37
1.6	Fragestellung der Arbeit	S. 37
2	Probanden, Material, Methoden	S. 39
2.1	Studienprotokoll	S. 39
2.2	Probanden	S. 39
2.2.1	Ein-/Ausschlusskriterien	S. 39
2.2.2	Probandencharakteristika	S. 42
2.3	Versuchsprotokoll/Beschreibung der Experimente	S. 42
2.3.1	Ablauf/Durchführung	S. 42
2.3.2	Infusionslösungen	S. 49
2.3.3	Blutabnahmen	S. 51
2.4	Laborbestimmungen	S. 52
2.4.1	Insulin	S. 52
2.4.2	C-Peptid	S. 53
2.4.3	Freie Fettsäuren	S. 53
2.4.4	GLP-1	S. 53
2.4.5	Glukose	S. 54
2.4.6	Übrige Werte	S. 54
2.5	Berechnungen	S. 55
2.5.1	Anthropometrische Werte	S. 55

2.5.2	Insulinresistenz und Beta-Zellfunktion nach dem HOMA-Modell	S. 55
2.5.3	Weitere Berechnungen	S. 56
2.6	Statistische Methoden	S. 57
3	Ergebnisse	S. 58
3.1	Probandencharakteristika	S. 58
3.2	Blutglukose	S. 62
3.3	Hypoglykämische Ereignisse	S. 67
3.4	Insulin und C-Peptid	S. 68
3.5	Insulinbedarf	S. 70
3.6	Insulin-Dosisanpassungen	S. 72
3.7	GLP-1-Konzentration	S. 73
3.7.1	GLP-1-Konzentration total	S. 73
3.7.2	GLP-1-Konzentration intakt	S. 75
3.8	Freie Fettsäuren	S. 76
3.9	Medikamente, die die Glukose-Homöostase stören	S. 77
3.10	Gesamt-Bilirubin, Cholestasemarker, Leberenzyme	S. 80
3.11	Weitere Parameter	S. 81
4.	Diskussion	S. 82
4.1	Blutzuckernormalisierung: GLP-1-Therapie und IIT im Vergleich	S. 82
4.1.1	Zeitraum „Aufnahme bis 6 h postoperativ“	S. 82
4.1.2	Zeitraum „6 bis 12 h postoperativ“	S. 87
4.1.3	Zeitraum „> 12 h postoperativ“	S. 88
4.2	Hypoglykämisch Ereignisse	S. 88
4.3	Andere Nebenwirkungen	S. 89
4.4	Reduktion des pflegerischen Arbeitsaufwandes durch GLP-1-Infusion	S. 89
4.5	Abwägung verschiedener BZ-Zielbereiche	S. 90
4.6	Mögliche Ursachen des GLP-1-Wirkungsverlust	S. 92

4.7	Einfluss der Therapieformen auf FFS-Konzentrationen	S. 94
4.8	Verlauf des Postaggressions-Stoffwechsels	S. 94
4.8.1	BZ und Insulin-Plasmakonzentration	S. 94
4.8.2	Insulinbedarf	S. 96
4.8.3	Katecholamin-Plasmakonzentrationen	S. 97
4.8.4	FFS-Plasmakonzentration	S. 97
4.9	Zukünftiger Einsatz der GLP-1-Therapie bei kritisch Kranken?	S. 98
5.	Zusammenfassung	S. 100
5.1	Fragestellung	S. 100
5.2	Methoden	S. 100
5.3	Ergebnisse	S. 101
5.4	Diskussion	S. 101
6.	Literaturverzeichnis	S. 103
7.	Danksagung	S. 113
8.	Lebenslauf	S. 115

### **Verwendete Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge:**

AP	Alkalische Phosphatase
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Score II
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FFS	Freie Fettsäuren
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
GLP1	Glucagon-Like Peptide 1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis model assessment
IE	Internationale Einheit
ITT	Intensivierte Insulintherapie
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LDL	Low Density Lipoprotein
MAP	Mean Arterial Pressure
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease-Glomeruläre
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
pCO <sup>2</sup>	Partialdruck Kohlenstoffdioxid im arteriellen Blut
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RR dia	Arterieller Blutdruck diastolisch
RR sys	Arterieller Blutdruck systolisch
SEM	Standard Error of the Mean
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System-28
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Inkretine: Definition und Inkretineffekt

In den 1960er Jahren wurde entdeckt, dass der Konzentrationsanstieg von Insulin im Blut deutlich ausgeprägter ausfiel, wenn Glukose oral, intragastral oder intraduodenal verabreicht wurde, als bei intravenöser Glukoseapplikation. Die Differenz des Insulinstiegs wird als Inkretineffekt bezeichnet und geht auf die Wirkung der Inkretinhormone zurück (Nauck 2006c). Der Anteil des Inkretineffekts am postprandialen Insulinstieg wird auf ca. 60% geschätzt (Gallwitz 2007).

Creutzfeldt definierte im Jahre 1979 Inkretinhormone über folgende charakteristische Eigenschaften (Creutzfeldt 1979):

- Ihre Sekretion muss nach oraler Kohlenhydratbelastung, z.B. nach oraler Glukose erfolgen
- In den erreichten zirkulierenden Konzentration (Blut, Serum, Plasma) müssen sie eine Steigerung der Insulinsekretion bewirken.
- Sie müssen eine Glukoseabhängigkeit ihrer Wirkung besitzen, d.h. kaum nachweisbare insulinotrope Wirkung bei normalen oder niedrigen Nüchtern-Blutzucker-Konzentrationen, deutliche Steigerung der Insulinsekretion bei z.B. in den postprandialen Bereich angehobenen Plasmaglukose-Konzentrationen.

Die Gesamtheit der Faktoren, die einen postprandialen Insulinstieg verursachen, wird als enteroinsuläre Achse bezeichnet (Unger et al. 1969): Neben den Inkretinhormonen werden noch nervale Einflüsse und der direkte Einfluss der Nährstoffe auf die Beta-Zellen dazugezählt.

Die wichtigsten Inkretinhormone beim Menschen sind GIP (gastric inhibitory polypeptide) und GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

GIP wird in den K-Zellen des oberen Dünndarms gebildet und sezerniert, GLP-1 v.a. in den L-Zellen des unteren Dünndarms und Dickdarms (Nauck 2006c).

Daneben kommen L-Zellen auch in geringerer Zahl im oberen Dünndarm vor. Außerdem gibt es noch endokrine Zellen in der gesamten oberen Dünndarm-Mukosa, die GIP und GLP-1 sezernieren (Mortensen et al. 2000).

Als Sekretionsreiz dient die direkte Stimulation durch Nährstoffe wie Glukose und Fett, eventuell auch durch Aminosäuren. Für GLP-1 wird weiterhin eine indirekte Sekretionsstimulation über das enterale Nervensystem oder über Neurotransmitter bzw. Hormone aus dem oberen Dünndarmtrakt vermutet (Herrmann-Rinke et al. 1995).

Beide Inkretine bewirken in den Beta-Zellen der pankreatischen Inseln über Rezeptoren des gleichen Rezeptor-Typs (Sieben-Transmembran-Domäne) mit Ligandenhormon-Spezifität eine Steigerung der Insulinsekretion. Diese Wirkung entfaltet sich nur unter hyperglykämischen Blutzucker-Konzentration (BZ-Konzentration). So scheint GLP-1 unterhalb eines BZ-Wertes von 110 mg/dl beim Menschen keine insulinotrope Wirkung mehr zu besitzen (Nauck 2006b).

GIP macht wahrscheinlich den Hauptanteil des physiologischen Inkretineffekts aus (Nauck et al. 1993a).

Für GLP-1 ist ein Mitwirken am physiologischen Inkretineffekt nach einer Mahlzeit nicht eindeutig geklärt:

GLP-1 bewirkt zusätzlich eine Verzögerung der Magenentleerung. Dies verzögert den Nahrungs-Übertritt in den Dünndarm, führt damit zu einem verminderten BZ-Anstieg und einer verminderten Sekretion von GIP und letztendlich zu einer Reduktion der Insulinsekretion. Unter physiologischen Bedingungen überwiegt der Einfluss der Magenentleerungsverzögerung, so dass netto die Zirkulation von GLP-1 eine Verminderung der postprandialen Insulinsekretion bewirkt (Nauck et al. 1997). Anders verhält es sich unter hyperglykämischen Bedingungen, so dass hierin Perspektiven für die Diabetes-Therapie bestehen (siehe unten).

## 1.2 GLP-1

### 1.2.1 Synthese, Rezeptoren, Inaktivierung und Elimination

Der Name „Glucagon-like peptide“ ist auf die Entdeckung zweier glukagonähnlicher Sequenzen im Proglukagon-Gen zurückzuführen. Nach proteolytischen Prozessierungsvorgängen entstehen aus der primären Aminosäuresequenz zwei „geköpfte“ bioaktive GLP-1 Molekülformen: [7-36 Amid] und [7-37]. Die amidierte Form überwiegt. Beide Formen sind in ihrer insulinotropen Wirkung äquipotent (Nauck 2006c).

Die zahlreichen GLP-1-Wirkungen werden über einen spezifischen Rezeptor vermittelt. Das Gen dieses Rezeptors ist auf dem langen Arm des Chromosom 6 lokalisiert (Mayo et al. 2003). Die Rezeptoren werden in den Inselzellen des Pankreas und hier v.a. in den Insulin- produzierenden Betazellen, aber auch in den Somatostatin- und Glukagon-produzierenden Zellen exprimiert. Auch im Herzen, in der Lunge und im ZNS wurden GLP-1-Rezeptoren gefunden (Göke 2006).

GLP-1 hat nur eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten. Die Inaktivierung erfolgt dabei im Wesentlichen über die ubiquitär im Blutplasma vorkommende Exoprotease Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) (Drucker 2001). Durch die Abspaltung der ersten beiden aminoterminalen Aminosäuren entstehen die biologisch inaktiven Degradationsprodukte GLP-1 [9-36 Amid] bzw. [9-37] (Deacon et al. 1995a; Deacon et al. 1995b).

Daneben vermag das membranständige Ektoenzym Neutrale Endopeptidase 24.11 GLP-1 effektiv abzubauen (Hupe-Sodmann et al. 1995).

Die Elimination sowohl der Degradationsprodukte als auch des intakten GLP-1 erfolgt rasch und insbesondere durch die Niere (Deacon et al. 1996). Somit werden bei Niereninsuffizienz höhere GLP-1-Konzentrationen erreicht (Orskov et al. 1992; Meier et al. 2004a)

### 1.2.2 GLP-1-Wirkungen

GLP-1 besitzt eine insulinotrope Wirkung, die sich Glukose-abhängig gestaltet und somit nicht zu Hypoglykämien führt (Nauck et al. 2002). Der Schwellen-BZ-Wert für die insulinotrope Wirkung von GLP-1 liegt beim Gesunden wie beim Diabetes mellitus Typ 2-Patienten bei ca. 110 mg/dl (Nauck 2006b).

Hierbei stimuliert GLP-1 die Insulinfreisetzung der Inselzellen im Pankreas direkt (Fehmann et al. 1995) und erhöht außerdem die Transkription und Biosynthese von Proinsulin (Fehmann et al. 1992). Zusätzlich wird noch die Funktionsfähigkeit der Betazellen und ihr Ansprechen auf Glukose verbessert (Holz et al. 1993).

Im Tierversuch wurde entdeckt, dass GLP-1 auch im Gehirn auf die Glukosehomöostase einwirkt (Knauf et al. 2005): Bei Hyperglykämie vermittelt GLP-1 auf nervalem Weg eine Stimulation der Insulinsekretion, eine Hemmung der Akkumulation von Muskelglykogen und Steigerung des hepatischen Glykogenaufbaus.

Der postprandiale Nettoeffekt des zirkulierenden GLP-1 führt allerdings unter physiologischen Bedingungen aufgrund einer Verzögerung der Magenentleerung zu einer verminderten Insulinsekretion (Nauck et al. 1997). Somit ist eine Inkretin-Funktion des GLP-1 unter physiologischen Bedingungen beim Menschen nicht eindeutig.

Physiologische GLP-1-Konzentrationen führen zu einer Magenentleerungsverzögerung (Nauck et al. 1997; Wettergren et al. 1993), die ab 3-5 facher Steigerung der physiologischen GLP-1-Konzentration zu einem völligen Stillstand der Magenentleerung führen. Dies geht allerdings nicht mit Symptomen wie Völlegefühl, Übelkeit oder Erbrechen einher (Nauck 2006c). Die vornehmliche Lokalisation der L-Zellen könnte auf eine „ileal brake“-Funktion des GLP-1 hinweisen: geraten unter pathologischen Bedingung wie Diarrhoe oder Absorptionsstörung des Darms Nährstoffe in den unteren Dünndarm, wird vermehrt GLP-1 sezerniert und dadurch über Verzögerung der

Magenentleerung der „Überladung“ des Darmtraktes entgegengewirkt (Layer et al. 1995)

Eine weitere wichtige Wirkung des GLP-1 ist die Verminderung der Glukagonsekretion. Auch diese Wirkung ist Glukose-abhängig: bei niedrigen BZ-Werten ist die gegenregulatorische Glukagon-Sekretion nicht vermindert, bei Hyperglykämien um bis zu 50% reduziert (Nauck et al. 2002).

Des Weiteren reduziert exogen zugeführtes GLP-1 beim Menschen die hepatische Glukoneogenese auch unabhängig von seinem Einfluss auf Insulin- und Glukagonsekretion (Prigeon et al. 2003).

Auch Einflüsse des GLP-1 auf den Lipidstoffwechsel sind belegt. So konnte eine GLP-1-Infusion bei gesunden Probanden die Serumkonzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Nüchternzustand signifikant senken (Meier et al. 2006). Freie Fettsäuren erhöhen über Aktivierung, Dysfunktion und proinflammatorische Prozesse der Endothelzellen das Atheroskleroserisiko (Hennig et al. 2001). Zusätzlich führen erhöhte FFS über eine verstärkte Insulinresistenz zu einer verschlechterten Glukoseverwertung in der Skelettmuskulatur (Boden 2006; Hauner). Eine erhöhte Insulinresistenz wurde sowohl bei akuten als auch bei chronischen Anstiegen der FFS-Konzentration beobachtet (Boden 2002). Bei Adipositas sind v.a. nächtlich erhöhte FFS-Konzentrationen beobachtet worden (Kim et al. 2007; Hsu et al. 2007), die erhöhten FFS-Konzentrationen werden heute als relevante Ursache der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und nichtalkoholischer Leberverfettung im Rahmen des Metabolischen Syndroms angesehen (Boden 2006).

Erklärbar wäre die FFS-Reduktion der GLP-1-Infusion über den insulinotropen Effekt des GLP-1, da Insulin die Lipolyse hemmt (Mahler et al. 1964). Ein hemmender Einfluss von Insulin-Zufuhr auf den Anstieg von Fettsäurekonzentrationen wurde auch bei kritisch Kranken nach Myokardinfarkt beobachtet (Chaudhuri et al. 2007). Zusätzlich wäre der glukagonostatische

Effekt als Ursache denkbar, da Glukagon die Lipolyse fördert (Thoma et al. 1995).

Weiterhin ließ sich durch GLP-1-Infusion bei gesunden Probanden der postprandiale Anstieg der Triglyceride im Blut verhindern und der postprandiale Anstieg der FFS signifikant senken (Meier et al. 2006). Chronische postprandiale Hypertriglyceridämie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose dar (Hennig et al. 2001). Dieser Effekt der GLP-1-Infusion könnte über die verzögerte Magenentleerung erklärbar sein (Meier et al. 2006).

Eine weitere Wirkung des GLP-1 betrifft die Regulation von Appetit bzw. Sättigung. So senkt exogen zugeführtes GLP-1 das subjektive Appetitgefühl und vermindert die Kalorienaufnahme bei ad libitum angebotener Nahrung (Flint et al. 1998). Hierbei scheint GLP-1 die Blut-Hirn-Schranke zu passieren (Perry et al. 2005) und über Rezeptoren im Gehirn zu wirken (Aja et al. 2006). Außerdem scheint die verzögerte Magenentleerung eine Rolle zu spielen (Göke 2006).

GLP-1 fördert die Neogenese von Beta-Zellen aus entsprechenden Vorläuferzellen im Pankreas.

Außerdem fördert GLP-1 die Inselzellregeneration nach Verminderung der Inselzellmasse (Hui et al. 2001; Stoffers et al. 2000). Dies wurde bisher allerdings nur im Tierversuch belegt.

### **1.3 GLP-1 als Antidiabetikum**

#### **1.3.1 GLP-1-Wirkung bei Diabetes mellitus Typ 2**

Diabetes mellitus ist pathophysiologisch durch eine erhöhte Insulinresistenz und im weiteren Verlauf durch eine verminderte Insulinsekretion aufgrund von Beta-Zellverlust gekennzeichnet (Weyer et al. 1999).

Der Inkretineffekt ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 deutlich vermindert. Dies scheint v.a. durch eine stark reduzierte insulinotrope Wirkung des GIP verursacht (Nauck et al. 1993b). Auch die GIP-Sekretion ist bei Diabetespatienten verändert: Interindividuell verschieden tritt neben Hyper- und Hyposekretion auch eine normale GIP-Sekretion auf (Creutzfeldt et al. 1992).

Auch GLP-1 zeigt bei Diabetes mellitus Typ 2 eine reduzierte Sekretion (Vilsboll et al. 2001). Der Unterschied ist jedoch nur gering und nicht signifikant (Nauck et al. 1993b) und tritt v.a. in der zweiten Stunde postprandial auf, wohingegen die auffälligsten Besonderheiten in der Insulinsekretion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 v.a. in der frühen postprandialen Phase erscheinen, so dass die verminderte GLP-1-Sekretion wohl eher nicht ursächlich für den verminderten Inkretineffekt ist. Außerdem lässt die geringe GLP-1-Konzentration bei Patienten mit Typ 2-Diabetes kaum eine insulinotrope Wirkung erwarten (Nauck 2006c).

Die GLP-1-Wirkung bleibt aber im Gegensatz zu GIP auch bei Patienten mit Diabetes Typ 2 weitgehend erhalten (Nauck et al. 1993b):

Da der insulinotrope Effekt von GLP-1 bei Typ 2 Diabetes erhalten bleibt, bewirkt bereits eine kurze GLP-1-Infusion einen raschen Insulinanstieg (Nathan et al. 1992). Dies wirkt also dem relativen Insulinmangel bei Diabetes mellitus Typ 2 entgegen. Die Glukosabhängigkeit dieses Effekts bleibt ebenfalls erhalten, so dass auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 keine hypoglykämischen Ereignisse durch GLP-1-Gabe bekannt sind (Nauck 2006b).

Auch der glukagonostatische Effekt des GLP-1 bleibt erhalten. Da bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Hyperglukagonämie, die eine erhöhte hepatische Glukoneogenese verursacht, besteht (Nauck 2006b), scheint auch hier GLP-1 der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 günstig entgegenzuwirken. Wie bei Gesunden ist dieser Effekt nur unter hyperglykämischen Bedingungen zu beobachten, so dass der gegenregulatorische Effekt des Glukagons bei Hypoglykämie nicht gestört wird

und wie bereits erwähnt, keine Hypoglykämien durch GLP-1-Gabe bekannt sind (Nauck 2006b).

Auch Appetit, Sättigung (Gutzwiller et al. 1999) und Magenentleerung werden durch GLP-1 beim Diabetespatienten identisch beeinflusst. Da im Rahmen eines Metabolischen Syndroms Diabetespatienten adipös sind, wirkt GLP-1 günstig auf das Körpergewicht ein und erlaubt eine Gewichtsabnahme. Durch eine Gewichtsreduktion lässt sich vor allem die Insulinresistenz des Diabetes mellitus Typ 2 günstig beeinflussen (Deen 2004).

Der Serumspiegel Freier Fettsäuren konnte auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mittels GLP-1 reduziert werden (Zander et al. 2002). Da FFS die hepatische Insulinresistenz erhöhen und hieraus eine verstärkte hepatische Glukoseproduktion folgt (Boden et al. 1991; Boden et al. 2005), könnte GLP-1 über Senkung der FFS zur BZ-Normalisierung beitragen.

Patienten mit Typ-2 Diabetes zeigen aufgrund erhöhter Gesamttriglyzeride und Very-Low-Density-Lipoprotein-(VLDL-)Triglyzeride und erniedrigter HDL-Konzentrationen ein erhöhtes Atheroskleroserisiko (Pfohl 2006), so dass sich eine Reduktion der FFS, die über Endothelveränderungen das Atheroskleroserisiko ebenfalls erhöhen (Hennig et al. 2001), auch hier günstig erweisen könnte.

Ob GLP-1 auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 den postprandialen Triglyzeridanstieg verhindern kann, ist noch nicht geklärt.

GLP-1 erhöht bei diabetischen Tieren die Beta-Zellmasse des Pankreas. Dies erfolgt durch Steigerung der Inselzellneogenese aus Vorläuferzellen und Wachstum und Regeneration von Beta-Zellen (Hui et al. 2001; Xu et al. 1999). Dies konnte aufgrund methodischer Schwierigkeit beim Menschen noch nicht untersucht werden. Der Effekt könnte aber den progredienten (UKPDS-Group 1998) Verlauf des Diabetes Typ-2 zum Stillstand bringen.

All diese Wirkung lassen ein GLP-1-Potential in der Diabetestherapie vermuten.

### **1.3.2 Blutzuckernormalisierung bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mittels exogenem GLP-1**

#### **1.3.2.1 Normalisierung der Plasmaglukose bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mittels intravenöser GLP-1 Infusion**

Durch eine intravenöse GLP-1-Infusion lassen sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl Nüchtern-BZ-Spiegel als auch postprandiale BZ-Spiegel ohne Hypoglykämieereignisse normalisieren (Nauck 2006b):

Eine intravenöse GLP-1-Infusion über wenige Stunden kann innerhalb von 3-4 Stunden bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes im nüchternen Zustand den BZ in den Normalbereich von 80-110 mg/dl senken (Nauck et al. 1998).

Eine kontinuierliche intravenöse GLP-1-Infusion über 7 Tage konnte zusätzlich den postprandialen BZ-Anstieg normalisieren. Während dieser Zeit trat keine Tachyphylaxie der GLP-1-Wirkung auf (Larsen et al. 2001).

#### **1.3.2.2 Dosierung**

GLP-1-Dosierungen von 1-1,2 pmol/kgKG/min, die zu einer GLP-1-Plasmakonzentration (Gesamt-GLP-1) von ca. 100 pmol/l führen, wurden in zahlreichen Studien am Menschen verwandt. Dies entspricht etwa dem 3-5-fachen physiologischer Konzentrationen unter Stimulationsbedingungen und ist somit eine eindeutig pharmakologische Dosierung (Nauck 2006b).

#### **1.3.2.3 Ansprechen der Patienten**

Die BZ-Normalisierung war grundsätzlich bei allen untersuchten Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes möglich. Allerdings unterschieden sie sich in der Dauer bis eine BZ-Normalisierung erreicht wurde. Dabei sprachen

Patienten mit hohen Ausgangs-BZ-Werten und niedrigen Insulinwerten am schlechtesten auf GLP-1 an (Toft-Nielsen et al. 2001a).

#### **1.3.2.4 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen treten erst bei ca. 5-fach höheren GLP-1-Plasmakonzentrationen auf, als die, die mit einer GLP-1-Infusion von 1-1,2 pmol/kgKG/min erreicht werden. Als solche sind Übelkeit, Brechreiz und allgemeines Schwächegefühl beschrieben (Ritzel et al. 1995). Somit ist von einer relativ guten Verträglichkeit von pharmakologischen Dosierungen von GLP-1 auszugehen.

#### **1.3.2.5 Pharmakokinetik**

Ein steady-state der GLP-1-Plasmakonzentration bei intravenöser Infusion wird rasch innerhalb 10-15 min erreicht.

Die metabolische „Clearancerate“ berechnet über die Gesamt-GLP-1-Konzentration beträgt ca. 11ml/kg/min.

Da der Anteil des biologisch aktiven GLP-1 nur etwa 20% des gesamten GLP-1 ausmacht, müsste die Clearancerate etwa 5mal höher sein.

Nach Unterbrechung der GLP-1-Infusion fällt der GLP-1-Spiegel mit einer Halbwertszeit von ca. 2 min sehr rasch ab (Nauck 2006b).

Schnelles Anfluten und Abfluten sprechen für eine gute Steuerbarkeit des intravenös applizierten GLP-1.

### **1.3.2.6 GLP-1 als subkutan appliziertes Pharmakon**

#### **1.3.2.6.1 Bolusgabe**

Nach subkutaner Bolusgabe werden spätestens nach 90-120 min schon wieder Basalwerte der GLP-1-Konzentration durch den Abbau des GLP-1 durch das Enzym DPP-4 erreicht. Außerdem können die deutlichen Konzentrationsschwankungen durch subkutane Gabe Nebenwirkungen vor allem in Form von Übelkeit und Erbrechen verursachen. Damit eignet sich die Bolus-Applikation nicht als Dauertherapie (Nauck et al. 1996).

#### **1.3.2.6.2 Subkutane Dauerinfusion**

Bei 6 wöchiger subkutaner Dauerinfusion ließ sich trotz GLP-1-Dosen von 2,4-4,8 pmol/kgKG/min keine komplette BZ-Normalisierung, sondern nur eine Absenkung der Plasmaglukose erzielen. Allerdings wurden Gewichtsabfall, Verbesserung der Reaktion des endokrinen Pankreas auf entsprechende Stimuli und eine verminderte Insulinresistenz beobachtet (Zander et al. 2002).

### **1.4 Therapiealternativen zu nativem GLP-1: Inkretin-Mimetika und Inkretin-Verstärker**

Die sehr kurze Halbwertszeit des biologisch aktiven GLP-1 erfordert eine intravenöse oder subkutane Dauerinfusion, was nur unter speziellen Bedingungen möglich ist. Um die antidiabetischen GLP-1-Effekte auch für die Dauertherapie des Diabetes mellitus zu nutzen, wurden weitere Substanzen mit längeren Halbwertszeiten entwickelt. Hierbei lassen sich grundsätzlich zwei Prinzipien unterscheiden:

Bei den Inkretin-Mimetika handelt es sich um GLP-1 ähnliche Peptide, die eine GLP-1 spezifische Inkretinwirkung hervorrufen. Sie weisen ein DPP-4-

Resistenz auf, da sie an der Spaltstelle der DPP-4 modifiziert sind und damit für dieses Enzym kein Substrat darstellen.

Inkretinverstärker hemmen dagegen die DPP-4 und verzögern somit den Abbau des biologisch aktiven GLP-1, GIP und anderer Peptide, die Substrate der DPP-4 sind.

#### **1.4.1 Das Inkretin-Mimetikum Exenatide**

Exenatide wurde als erstes Inkretin-Mimetikum unter dem Handelsnamen Byetta© zunächst auf dem amerikanischen Markt (2005), seit November 2006 auch auf dem europäischen Markt zur Kombinationstherapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Diabetes Typ-2, bei denen mit oralen Antidiabetika keine adäquate Stoffwechseleinstellung möglich war, zugelassen.

Exenatide stammt ursprünglich aus dem Speichel der Echse *Heloderma suspectum* (Gila-Monster), besitzt eine hohe Affinität zum GLP-1-Rezeptor, ist aber kein GLP-1-Analogum, da sich seine Aminosäuresequenz nur partiell mit humanem GLP-1 überlappt (Arnolds 2006).

Exenatide bewirkt eine Insulinsekretionssteigerung wie GLP-1 nur unter hyperglykämischen Bedingungen (Amylin Pharmaceuticals). Es zeigt weiterhin eine hemmende Wirkung der Glukagonsekretion, die ebenfalls nur unter hyperglykämischen Bedingungen nachzuweisen ist (Kolterman et al. 2003; Degen et al. 2004). Die Magenentleerung wird durch Exenatide verzögert und die Nahrungsaufnahme vermindert (Edwards et al. 2001).

In großen Phase III-Studien wurden über 30 Wochen Exenatide in Dosen von 5 und 10 µg in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff mit entsprechenden Placebogruppen verglichen (Amylin Pharmaceuticals), (Buse et al. 2004; DeFronzo et al. 2005; Kendall et al. 2005):

Es wurden eine Reduktion des HbA1c von 0,4-0,6 % (5µg Exenatide) bzw. 0,8-0,9% (10µg Exenatide) und eine Reduktion des Körpergewichts um 0,5-1,6kg bzw. 1,6-2,8 kg gezeigt.

Auch in offenen, nicht kontrollierten Verlängerungen der oben erwähnten Studien hielt der Effekt auf HbA1c und Körpergewicht an (Blonde et al. 2006). Auch Vergleichsstudien mit Insulintherapieformen in Kombination mit oralen Antidiabetika liegen Daten vor: Eine Studie, die eine Therapie von Exenatide (2x10µg täglich) mit Insulin Glargin (1x täglich, Dosistitration auf Nüchtern-BZ < 100 mg/dl) verglich, zeigte vergleichbare HbA1c-Abfälle von 1,1% nach 26 Wochen (Heine et al. 2005). Exenatide senkte die postprandialen BZ-Exkursionen stärker, dafür hatte das Insulin Glargin stärkeren Einfluss auf die Nüchtern-Blutglukose. Während Exenatide das Körpergewicht um 2,3 kg senkte, kam es unter Glargin zu einer Gewichtszunahme von 1,8 kg. Die Hypoglykämierate war für beide Therapieformen vergleichbar, gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger in der Exenatide-Gruppe auf.

Nach subkutaner Injektion werden mediane Spitzenplasmakonzentrationen innerhalb von 2,1 h erreicht (Amylin Pharmaceuticals). Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch glomeruläre Filtration und subsequente proteolytische Degradierung. Die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 2,4 h und ist dosisunabhängig (Amylin Pharmaceuticals).

Byetta® soll anfangs zweimal täglich in einer Dosierung von 5µg mittels Pen subkutan appliziert werden (Amylin Pharmaceuticals). Nach dem ersten Behandlungsmonat kann eine Dosissteigerung auf 10µg zweimal täglich erfolgen. Lediglich bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/min) sollte kein Exenatide eingesetzt werden. Leichtere Formen der Niereninsuffizienz dagegen erfordern kein Absetzen und keine Dosisanpassungen (Linnebjerg et al. 2007). Die Metformin-Dosis muss bei Kombinationstherapie mit Exenatide nicht reduziert werden, da kein erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht. Die Sulfonylharnstoff-Dosis sollte dagegen aufgrund Hypoglykämiegefahr reduziert werden. Die Studienlage zur Kombinationstherapie von Exenatide mit Metformin oder Sulfonylharnstoff zeigt eine erhöhte Hypoglykämieinzidenz bei höheren Exenatide-Dosen (Amylin Pharmaceuticals). Dabei wurde in der Exenatide-Metformin-Gruppe kein erhöhtes Hypoglykämierisiko bei 10µg Exenatide im Vergleich zur Placebokontrolle festgestellt. Bei einer Exenatide

Dosierung von 5µg war das Risiko im Vergleich zum Placebo sogar geringer (Amylin Pharmaceuticals). Bei Kombination mit Sulfonylharnstoff oder bei Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin wurde ein erhöhtes Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Placebo bzw. Sulfonylharnstoff + Metformin + Placebo gezeigt. Diese war für die Exenatide-Dosierung von 10 µg am höchsten (Amylin Pharmaceuticals). Die aufgetretenen Hypoglykämien waren leicht bis mäßiggradig und konnten alle mittels oraler Kohlenhydratzufuhr behandelt werden (Amylin Pharmaceuticals). Als weitere Nebenwirkung trat Übelkeit auf, die sich ebenfalls dosisabhängig zeigte und meist bei Fortführung der Therapie an Stärke und Häufigkeit abnahm. Seltener, aber häufiger als in den Placebogruppen traten Diarrhoe, Nervosität, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Dyspepsie, Asthenie, verminderter Appetit, gastroösophagealer Reflux sowie Hyperhidrosis auf (Amylin Pharmaceuticals).

Mit Exenatide erfolgt die subkutane Applikation zweimal täglich. Es wurde in Kooperation der Firmen Amylin, Eli Lilly und Alkermers die langwirkende LAR-Exenatide-Formulierung (LAR = long-acting release) entwickelt, die sich derzeit in Phase III Studien befindet. Hierbei ist nur ein Applikation pro Woche erforderlich (Barnett 2005).

#### **1.4.2 Das GLP-1-Analogum Liraglutide**

Liraglutide ist ein GLP-1-Analogon, das über Acetylierung eine Fettsäure (Palmitinsäure) an einen Lysinrest in Position 16 des GLP-1-Moleküls gekoppelt trägt. Hierüber erfolgt eine Bindung an Albumin, was wiederum eine Plasmahalbwertszeit von 13 h bewirkt. Somit ist eine einmal tägliche Applikation möglich (Arnolds 2006). Kurzzeitstudien belegen einen positiven Einfluss auf BZ, HbA1c, Hypoglykämien und Körpergewicht (Harder et al. 2004; Madsbad et al. 2004; Feinglos et al. 2005).

### 1.4.3 Die DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin und Vildagliptin

Mit Januvia© (Sitagliptin) ist seit April 2007 ein DPP-4-Inhibitor zur Kombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen bei Diabetes-Patienten, bei denen diese Medikamente keine adäquate BZ-Einstellung erzielen konnten, auf dem deutschen Markt zugelassen. Sitagliptin erzielt seine Wirkung durch lange andauernde hochspezifische Hemmung der DPP-4. Weitere DPP-4 Inhibitoren sind in der Entwicklung, Vildagliptin wurde im Herbst 2007 zugelassen.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die DPP-4-Inhibitoren in Mono- oder Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika Nüchtern-BZ-Werte, postprandiale BZ-Werte und den HbA1c senken können (Ahren et al. 2004; Ahren et al. 2005; Pratley et al. 2006). In Monotherapie haben sie einen vergleichbaren Effekt auf die HbA1c-Senkung wie Metformin, auch ohne Gewichtszunahme. Hypoglykämien traten in Monotherapie oder in Kombination mit Metformin oder Thiazolidinedionen nicht vermehrt auf. In Kombination mit Insulin können sie den Insulinbedarf senken (Pratley et al. 2007).

Eine Hemmung der Glukagonsekretion durch DPP-4 Hemmer ist mit der der Inkretin-Mimetika vergleichbar. Einflüsse auf das Körpergewicht, die Magenentleerung und den Appetit sind dagegen nicht oder nur sehr schwach ausgeprägt (Nauck 2006a). Im Vergleich zu den Inkretin-Mimetika steigern sie den GLP-1-Anstieg postprandial ca. zwei- bis dreifach, Inkretin-Mimetika erreichen eine 5fache Erhöhung (Nauck 2006a). Auch die Dauer der GLP-1-Erhöhung ist auf ca. 3-6 h (Nauck 2006a) postprandial beschränkt, während Inkretin-Mimetika den GLP-1-Spiegel bis 24h/d erhöhen (Larsen et al. 2001). Eine Erhöhung der Beta-Zellmasse konnte unter speziellen Bedingungen nur im Tierversuch gezeigt werden (Reimer et al. 2002). Für Vildagliptin wurde zusätzlich eine Senkung der Triglyzeride gezeigt (Gallwitz 2007). Ein entscheidender Vorteil der DPP-4-Inhibitoren gegenüber der Inkretin-Mimetika ist ihre gute orale Bioverfügbarkeit und damit ihre orale Applikationsform.

## **1.5 Blutzuckernormalisierung im Postaggressions-Stoffwechsel**

### **1.5.1 Stresshyperglykämie bei kritisch Kranken**

Kritisch Kranke, d.h. Patienten die aufgrund schwerer Erkrankungen wie z.B. Sepsis oder nach schweren Traumata und Operationen intensivmedizinisch versorgt werden müssen, entwickeln häufig eine Hyperglykämie – die sogenannte Stresshyperglykämie (Marik et al. 2004).

Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie (gemessen am HbA1c) scheinen dabei häufiger eine zusätzliche Stresshyperglykämie zu entwickeln (Cely et al. 2004).

Die Ausprägung der Stresshyperglykämie, gemessen an der Insulinresistenz, ist mit der Schwere der Erkrankung, nach APACHE III-Score gemessen, assoziiert (Zauner et al. 2007).

Pathophysiologisch liegt der Stresshyperglykämie eine erhöhte Insulinresistenz peripherer Gewebe wie Muskelzellen und Fettzellen, sowie eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese zugrunde (Marik et al. 2004). Dabei ist der hemmende Einfluss von Insulin und BZ auf die Glukoneogenese vermindert (Mizock 1995).

Neben erhöhten Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin), Glukokortikoiden und Interleukinen steigert v.a. eine Erhöhung des Glukagon-Spiegels die hepatische Glukoneogenese (Marik et al. 2004).

Erhöhte Glukokortikoide (Cortisol) und erhöhte Katecholamine vermindern die Translokation von GLUT4 (GlukoseTransporter4), einem transmembranösen Transportprotein, das insulinabhängig die Glukoseaufnahme in Skelettmuskel- und Herzmuskelzellen reguliert. Dies erklärt unter anderem die periphere Insulinresistenz (Marik et al. 2004).

Ein erhöhter Wachstumshormon-Spiegel (GH = Growth Hormone) erhöht über reduzierte Insulinrezeptoren ebenfalls die Insulinresistenz (Marik et al. 2004). Außerdem wird eine relativ reduzierte Insulinsekretion aufgrund von aktivierten  $\alpha$ -Rezeptoren im Pankreas vermutet (Mizock 2001). Zusätzlich scheinen

erhöhtes IL1 (Interleukin 1) und TNF $\alpha$  (Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ) die Insulinfreisetzung zu stören (Marik et al. 2004).

## **1.5.2 Relevanz der BZ-Normalisierung bei kritisch Kranken**

### **1.5.2.1 Senkung der Mortalität bei kritisch Kranken durch Blutzuckernormalisierung**

Früher vermutete man, dass eine hyperglykämische Stoffwechsellage bei schweren Erkrankungen dem erhöhten Energiebedarf des Organismus Rechnung trage und sich vorteilhaft auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirke (Mizock 1995). Zahlreiche Studien zeigen allerdings, dass sich eine hyperglykämische Stoffwechsellage bei kritisch Kranken negativ auswirkt: Die Leuven-Studie von Van den Berghe et al (van den Berghe et al. 2001) zeigt sehr eindrücklich, dass eine Blutglukosenormalisierung auf Werte <110 mg/dl bei kritisch Kranken die Mortalität und Morbidität signifikant um etwa 30 % senkt. Diese Studie stieß die Entwicklung von BZ-Normalisierungs- Protokollen auf Intensivstationen weltweit an und wird von führenden Gesellschaften zitiert (Garber et al. 2004; Dellinger et al. 2004):

In der prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie wurden insgesamt 1548 beatmete Intensivpatienten auf einer chirurgischen Intensivstation untersucht. Bei einem Teil der Patienten (n=765) wurde eine BZ-Normalisierung auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl mittels IIT (Intensivierte Insulin Therapie) durchgeführt. Der Kontrollgruppe (n=783) wurde nach konventioneller Methode nur bei BZ > 215mg/dl Insulin verabreicht und der BZ dann auf Werte zwischen 180 und 200 mg/dl eingestellt.

Häufigste Ursache für die Aufnahme auf Intensivstation war dabei ein kardiochirurgischer Eingriff (ca.60% des Patientenkollektivs).

Die IIT reduzierte die Mortalität auf Intensivstation um 32%, wobei die Todesrate an Multiorganversagen mit septischem Fokus am stärksten reduziert wurde. Auch die Gesamt-Krankenhaus-Mortalität wurde durch IIT um 34%

gesenkt. Der Unterschied der Mortalität zeigte sich ausschließlich bei Patienten, die mehr als 5 Tage Intensivpflege benötigten.

Septikämie (um 46%), abnormale Inflammationsmarker und verlängerter Antibiosebedarf (>10d) wurden durch IIT ebenfalls reduziert. Weiterhin wurde die Inzidenz eines Akuten Nierenversagens(ANF), das Hämodialyse oder Hämofiltration benötigte, um 41% gesenkt, der mittlere Erythrozytenkonzentrat-Bedarf sank um 50% und das Auftreten einer intensivbehandlungsbedingten Neuropathie („critical-illness polyneuropathy“) um 44%. Zwischen der Höhe der BZ-Plasmakonzentrationen und dem Risiko, eine critical-illness polyneuropathy zu entwickeln, wurde eine positive, lineare Korrelation gefunden.

Weiterhin wurden Dauer des Intensivaufenthalts und Risiko einer verlängerten Beatmung durch IIT gesenkt. Außerdem war eine Verminderung an Hyperbilirubinämie signifikant.

Bei der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts und Bedarf an inotropen Substanzen und Vasopressoren zeigte sich dagegen kein Unterschied.

In einer weiteren Studie mit nahezu identischem Design wurden 1200 Patienten einer internistischen Intensivstation untersucht (Van den Berghe et al. 2006a): Eine IIT mit BZ-Werten zwischen 80 und 110mg/dl konnte das Risiko eines neu aufgetretenen Nierenversagens, der Beatmungsdauer sowie der Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant senken. Die Krankenhausmortalität konnte dagegen nur bei Patienten mit mehr als 3 Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation gesenkt werden. Bei Patienten mit weniger als 3 Tagen auf Intensivstation war die Krankenhausmortalität bei IIT im Vergleich zur konventionellen Therapie sogar erhöht.

Um einen eventuell schädlichen Effekt der IIT bei kurzer Intensivdauer (<3d) genauer zu untersuchen, wurden die Daten der beiden Studien gepoolt (Van den Berghe et al. 2006b). Insgesamt konnte die IIT die Morbidität und Krankenhausmortalität signifikant senken. Bei kurzer Intensivdauer (<3d) unterschieden sich IIT und konventionelle Therapie hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht.

Die BZ-Bereiche <110mg/dl, 110-150 mg/dl und >150 mg/dl wurden mit der Mortalitätsrate und Morbidität korreliert: Dabei senkte ein BZ <110 mg/dl Mortalität und Morbidität am stärksten. Das Risiko für die Ausbildung eines ANF oder einer „critical-illness polyneuropathy“ konnte nur bei einem BZ<110 mg/dl gesenkt werden. Im BZ-Bereich 110-150 mg/dl kam es im Vergleich zu BZ-Werten >150 mg/dl zu einer signifikanten Mortalitäts- und Morbiditätssenkung.

### **1.5.2.2 Blutzuckernormalisierung bei Diabetes-Patienten auf Intensivstation**

Für Patienten mit einem in der Vorgeschichte diagnostizierten Diabetes mellitus Typ2 (13% der chirurgischen und 16,9 % der internistischen Patienten) ergaben sich einige Abweichungen:

Durch Blutzuckernormalisierung mittels IIT konnte keine Senkung der Mortalität erzielt werden. Während ein BZ-Bereich zwischen 110 und 150 mg/dl im Vergleich zu BZ>150 mg/dl eine nichtsignifikante Reduktion der Mortalität erzielte, wurde bei BZ-Werten <110 mg/dl eine nichtsignifikante Erhöhung der Mortalität beobachtet.

Da in dieser Studie die Rate von Hypoglykämieereignissen bei Diabetespatienten nicht erhöht war, erklären Hypoglykämien diese erhöhte Mortalität nicht. Diskutiert wurde die reduzierte Expression von Glukosetransporter 4 (GLUT 4) in Muskelzellen bei vorbestehender Hyperglykämie (Klip et al. 1994).

Im Gegensatz zur Mortalität lässt sich mittels IIT bei Diabetespatienten die Morbidität sehr wohl senken.

Ob daher für Diabetespatienten ein leicht höherer BZ-Spiegel angestrebt werden sollte, muss sich in weiteren Studien zeigen.

Höhere Insulindosen waren bei Diabetes Patienten nicht mit erhöhter Mortalität verbunden und es zeigte sich keine erhöhte Rate an kardialen Todesursachen.

Weiterhin wurden in dieser Studie (Van den Berghe et al. 2006b) hypoglykämische Ereignisse analysiert (siehe unten).

### **1.5.2.3 Weitere Studienlage**

Auch Kirnsley et al fanden ähnliche Effekte einer Blutzuckernormalisierung auf die Mortalität and Morbidität bei kritisch Kranken (Kransley 2004). Diese Studie war jedoch nicht randomisiert.

Furnary et al zeigten bei Diabetespatienten nach koronarer Bypass-OP eine Mortalitäts- und Morbiditätssenkung mittels Insulindauerinfusion, v.a. bezüglich tiefer sternaler Wundinfektionen. Hier wurde allerdings lediglich eine BZ-Senkung auf Werte <150 mg/dl angestrebt (Furnary et al. 2004).

Die DIGAMI-Studie (Malmberg 1997) zeigte eine Mortalitätsreduktion durch Insulin-Glukose-Infusion auf Intensivstation bei Diabetespatienten mit akutem Myokardinfarkt.

In weiteren Studien wurde der Zusammenhang von Hyperglykämie und schlechtem Outcome bei neurologischen Erkrankungen (Juvela et al. 2005; Dora et al. 2004; Alvarez-Sabin et al. 2004), Myokardinfarkt (Suleiman et al. 2005) und Trauma (Laird et al. 2004) untersucht, es wurden vergleichbare Ergebnisse gefunden. Ferner wurde in einer Studie gezeigt, dass Stresshyperglykämie zu Wundheilungsstörungen führte (McCowen et al. 2001).

### **1.5.3 Mechanismen, die den positiven Effekt einer IIT bei kritisch Kranken erklären könnten:**

Sowohl die BZ-Normalisierung als auch andere metabolische und nicht-metabolische Insulineffekte scheinen für die Verbesserung der Mortalität und Morbidität durch IIT bei kritisch Kranken verantwortlich zu sein (Vanhorebeek et al. 2005). Obwohl in den letzten Jahren viel in diesem Bereich entdeckt wurde, sind weitere Forschungen nötig, um die Mechanismen besser zu verstehen:

Es konnte gezeigt werden, dass eine akute kurzzeitige Hyperglykämie Einfluss auf das Immunsystem nimmt. Dabei sind verschiedene Funktionen betroffen (Turina et al. 2005):

Es kommt zu einer deutlichen Aktivitätsabnahme der Neutrophilen Granulozyten in Chemotaxis, Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten und Phagozytose. Allerdings zeigte sich gleichzeitig eine beschleunigte Leukozytendiapedese in periphere Gewebe.

Die endotheliale NO-Produktion ist vermindert, so dass vasodilatatorisch wirkende Substanzen wie Bradykinin nur eingeschränkt wirksam sind.

Obwohl einige Komplementfaktoren erhöht sind, ist die Funktion des Komplementsystems in Opsonierung und Chemotaxis bei Hyperglykämie gestört.

Die proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-6 sind dagegen erhöht.

Trotz einiger proinflammatorischer Veränderungen stört eine hyperglykämische Stoffwechselsituation insgesamt die Funktion des Immunsystems (Turina et al. 2005)

Zusätzlich besteht eine Zelltoxizität der erhöhten Glukose und der durch verstärkte Glykolyse entstandene Sauerstoffradikale, die zur Organdysfunktion beitragen (Van den Berghe 2004).

Auch eine mitochondriale Dysfunktion der Hepatozyten bedingt durch Hyperglykämie scheint die Multiorgandysfunktion zu beeinflussen (Van den Berghe 2004).

Mesotten et al (Mesotten et al. 2004) zeigten, dass die Intensivierte Insulin Therapie bei kritisch kranken Patienten normalisierend auf das veränderte Blutlipidprofil einwirkt: während Triglyzeride im Serum abnahmen, stiegen die Lipoproteine HDL und LDL an. Durch die Lipoproteine könnten Endotoxine eliminiert und dadurch das Infektionsrisiko gesenkt werden. Mesotten et al vermuteten in diesem Insulineffekt die eigentliche Ursache für gesenkte Mortalität und Morbidität.

Erhöhten Freien Fettsäuren (FFS) wird ein komplexer lipotoxischer Effekt zugeschrieben (Andreelli et al. 2006). Durch Senkung der FFS mittels Insulin wird dieser reduziert (Krogh-Madsen et al. 2004).

Weiterhin ist ein positiver Effekt der Intensivierten Insulintherapie auf das Gefäßendothel und damit auf die Multiorgandysfunktion bei kritisch Kranken anzunehmen:

Siroen et al (Siroen et al. 2005) konnten eine Reduktion des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA) durch IIT zeigen. Diese Substanz inhibiert das Enzym Nitritoxid-Synthetase des Endothels. Eine positive Korrelation mit der Mortalität, der Dauer des Intensivaufenthalts, der Beatmungsdauer, dem Auftreten von Intensivpolyneuropathien, der Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate, dem Antibiosebedarf, dem Bedarf an inotropen Medikamenten und Vasopressoren und der Höhe des APACHE II und TISS28 Scores wurde gezeigt.

Eine Überaktivierung des Gefäßendothels bei kritisch Kranken führt über die Aktivierung von Adhäsionsmolekülen wie E-Selectin und Intracellular adhesion molecule (ICAM 1) zu Leukozytenrekrutierung, -aggregation und -adhäsion. Dadurch entstehen mikrovaskuläre Obstruktionen und erhöhte Gefäßpermeabilität, die entscheidend zur Multiorgandysfunktion beitragen. Auch NO beeinflusst die Interaktion von Endothel und Leukozyten.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Intensivierte Insulintherapie E-Selectin- und ICAM 1-Spiegel und über eine verminderte Expression der iNOS (inducible nitric oxide synthetase) den NO-Spiegel senken kann und somit einen positiven Effekt auf Morbidität und Multiorgandysfunktion hat (Langouche et al. 2005).

In Tierversuchen konnte ein Einfluss von Insulin und Glucose auf Cholestase gezeigt werden (Garcia-Marin et al. 1988; Jones et al. 1984).

Dies könnte die beobachtete Hyperbilirubinämie-Senkung durch IIT bei kritisch Kranken erklären (van den Berghe et al. 2001).

Die Verminderung der critical-illness neuropathy könnte einerseits durch eine Sepsisreduktion verursacht sein (Leijten et al. 1994). Zum anderen könnten der toxische Effekt einer Hyperglykämie und Insulinmangel zur axonalen Dysfunktion beitragen (Sidenius 1982).

Eine Reduktion der critical-illness neuropathy könnte zusammen mit einem anabolen Insulineffekt auf die Skelettmuskulatur (Ferrando et al. 1999) zu vermindertem Beatmungsbedarf beitragen.

#### **1.5.4 Intensivierte Insulin Therapie (IIT)**

Der genaue Algorithmus der IIT nach der Leuven-Studie findet sich im „Probanden, Material, Methoden“-Teil (Van den Berghe et al. 2003).

Mit der IIT konnte innerhalb 24h der Zielblutzuckerbereich von 80 bis 110 mg/dl erreicht und im weiteren Verlauf auf Intensivstation gehalten werden (Van den Berghe et al. 2003). Um diesen BZ-Bereich zu erreichen, benötigten fast alle kritisch Kranken eine exogene Insulinzufuhr, unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorlag oder nicht (Van den Berghe et al. 2003). So war bei 13% der Patienten auf der chirurgischen Intensivstation ein Diabetes in der Vorgeschichte bekannt (van den Berghe et al. 2001), bei den Patient auf der internistischen Intensivstation waren es 16,9%(Van den Berghe et al. 2006a). Der Insulinbedarf war in den ersten 6 Stunden am größten und variierte in diesem Zeitintervall am stärksten. Im weiteren Verlauf nahm er kontinuierlich ab. Dies könnte dafür sprechen, dass der Stressmetabolismus in den ersten Stunden nach einem kritischem Ereignis am stärksten ausgeprägt ist und die stressbedingte Hyperglykämie dann im Rahmen der Regeneration langsam abnimmt (Van den Berghe et al. 2003).

Der mittlere Insulinbedarf beträgt 0,04 IU/kgKG/h (bei normaler Glukose und Kalorienzufuhr)(Van den Berghe et al. 2003). Eine Abhängigkeit des quantitativen Insulinbedarfs von folgenden Parametern wurde gezeigt: dem BMI, einem Diabetes in der Vorgeschichte, der Grunderkrankung, die zum Aufenthalt auf der Intensivstation führte, der Höhe des APACHE II Scores, des

BZ bei Aufnahme auf Intensivstation, der Behandlung mit Glukokortikoiden und der Tageskalorienzufuhr (Van den Berghe et al. 2003).

Umgekehrt wurde ein Zusammenhang von hohen Insulindosen und erhöhter Mortalität gefunden (pro 10 IU am Tag: 1,04-fach)(Van den Berghe et al. 2006b). Dies könnte durch die Verbindung von Schweregrad der Erkrankung und Ausmaß der stressbedingten Insulinresistenz erklärbar sein. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass die IIT hauptsächlich über Senkung der Hyperglykämie die Mortalität senkt (Ellger et al. 2006), was für diese Erklärung spricht. Bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes konnte dieser Zusammenhang von Insulindosis und Mortalität nicht gezeigt werden.

#### **1.5.5 Hypoglykämieereignisse bei IIT bei Kritische Kranken**

Hypoglykämien ( $BZ \leq 40\text{mg/dl}$ ) traten bei der IIT (11,3%) häufiger auf als bei konventioneller Therapie (1,8%) (Van den Berghe et al. 2006b). Dabei waren Patienten mit einem  $BZ < 100\text{ mg/dl}$  am meisten gefährdet, eine Hypoglykämie zu entwickeln.

62% der Hypoglykämien konnten innerhalb von 1h durch Stop der Insulininfusion und intravenöser Glukosegabe ausgeglichen werden. Sämtliche Hypoglykämien mit Ausnahme von zwei Ereignissen waren nach 4h adäquat therapiert.

In 5% der Hypoglykämiefälle zeigten die Patienten Akutsymptome wie Schwitzen oder Bewußtseinseinschränkungen, die bei allen nach spätestens 8h verschwunden waren. Hier ist auf die Schwierigkeit der Diagnostik dieser Symptome bei kritisch Kranken hinzuweisen: Gegenregulationsmechanismen können diese maskieren und Bewußtseinseinschränkungen können aufgrund der häufigen Sedierung nicht adäquat beurteilt werden.

Neurologische Spätfolgen der Hypoglykämie wurden, soweit beurteilbar, bei keinem Patienten festgestellt, konnten aber nicht ausgeschlossen werden.

Innerhalb von 24h nach Auftreten der ersten Hypoglykämie starben 3 Patienten, die konventionell therapiert wurden und 1 Patient mit IIT. Obwohl

Krankenhausmortalität bei Patienten mit aufgetretenen Hypoglykämien für IIT und konventionelle Therapie vergleichbar waren, kann durch das verstärkte Auftreten von Hypoglykämien bei IIT ein Einfluss auf Mortalität und Morbidität nicht ausgeschlossen werden. Zwar konnten Vriesendorp et al keine erhöhte Mortalität durch Hypoglykämien bei kritisch Kranken zeigen, aber auch hier lässt die begrenzte Patientenzahl dies nicht völlig ausschließen (Vriesendorp et al. 2006a).

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hypoglykämien war assoziiert mit venovenöser Hämofiltration auf Bikarbonatbasis, Verminderung der Nahrungszufuhr ohne Insulindosisanpassung, vorbestehendem Diabetes mellitus, Sepsis und dem Bedarf an inotropen Substanzen (Vriesendorp et al. 2006b).

### **1.5.6 Potentielle Vorteile der GLP1-Therapie bei kritisch Kranken**

Hypoglykämien sollten auch bei kritisch Kranken möglichst vermieden werden. Erschwerend für das Erkennen einer Hypoglykämie sind bei Intensivpatienten gegenregulatorische Mechanismen und die häufige Sedierung zu nennen, die klinische Zeichen einer Hypoglykämie maskieren können.

Die IIT erfordert eine zweistündige BZ-Kontrolle mit gegebenenfalls daraus resultierender Insulindosisanpassung. Bei rasanten BZ-Abfällen (>50%) oder  $BZ < 80$  mg/dl muss dies sogar stündlich erfolgen. Somit gestaltet sich die IIT sehr arbeitsaufwändig und ist im arbeitsintensiven Stationsalltag einer Intensivstation nicht immer leicht zu realisieren.

Mittels GLP1 könnte hier die Blutzuckernormalisierung vorteilhaft durchgeführt werden: zum einen konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der endogenen Insulinsekretion durch GLP1 nur bei hyperglykämischer Stoffwechsellage erfolgt und somit die Gefahr von Hypoglykämien deutlich reduziert wäre. Außerdem könnten durch konstante GLP1-Dosierung mittels Dauerinfusion die BZ-Messungen reduziert werden und Dosisanpassungen sogar ganz entfallen und somit das Intensivpersonal deutlich entlastet werden.

Die glucagonostatische Wirkung des GLP1 könnte zusätzlich zur BZ-Normalisierung beitragen. Neben der Erhöhung der Patientensicherheit wären so auch günstige metabolische Effekte im Vergleich mit einer IIT zu erwarten. Auch die pharmakokinetischen Eigenschaften von intravenös verabreichtem GLP-1 sprechen für eine GLP-1-Therapie: ein sehr rasches Erreichen einer wirksamen GLP-1-Plasmakonzentration und eine sehr kurze Halbwertszeit von nur ca. 2 Minuten gestalten die intravenöse GLP-1-Therapie als sehr gut steuerbar (Nauck 2006b).

Kritisch Kranke mit einer vorausgehenden gestörten BZ-Homöostase scheinen eher eine Hyperglykämie zu entwickeln (Cely et al. 2004) und daher eine BZ-normalisierende Therapie zu benötigen. Da (bei widersprüchlicher Studienlage (Vriesendorp et al. 2006b; Van den Berghe et al. 2006b)) ein Diabetes mellitus das Risiko für Hypoglykämien bei kritisch Kranken erhöhen könnte und die GLP1-Wirkung einige weitere antidiabetische Effekte aufweist (siehe 1.3.1), scheint ein Einsatz von GLP1 gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus besonders sinnvoll.

### **1.5.7 Potentielle Nachteile einer GLP1 Therapie**

Aufgrund des GLP1-Wirkungsmechanismus muss eine ausreichend endogene Insulinsekretion für einen Erfolg vorausgesetzt werden, so dass bereits insulinpflichtige Diabetespatienten eher ausscheiden und die GLP1-Therapie nur begrenzt einsetzbar wäre.

Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind für GLP1 beschrieben und könnten bei kritisch Kranken die Aspirationsgefahr erhöhen. In den bisher eingesetzten Dosisbereichen sind diese nach Studienlage allerdings eher nicht zu erwarten (Ritzel et al. 1995). Eine verzögerte Magenentleerungsgeschwindigkeit könnte nach oralem Kostaufbau ebenfalls zu einer erhöhten Aspirationsgefahr beitragen. Außerdem könnte dies über eine verzögerte Nährstoffresorption die Entwicklung einer Hypoglykämie fördern.

### **1.5.8 „Proof of principle“-Studie**

Dass mittels GLP1 bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine postoperative Blutzuckernormalisierung möglich ist, zeigten Meier et al in einer Studie (Meier et al. 2004b):

Dazu wurden acht Patienten mit Typ 2 Diabetes nach grösseren chirurgischen Eingriffen (major surgery) untersucht: jeder der Patienten wurde innerhalb des 2. und 8. postoperativen Tages für jeweils 8 h sowohl mit intravenöser GLP1-Infusion (1,2 pmol/kgKG/min) als auch mit Placebo-Infusion therapiert. Die Infusionen erfolgten im Nüchternzustand der Patienten.

GLP1 konnte im Vergleich zum Placebo den Blutzucker postoperativ signifikant senken. Innerhalb von 150min wurde dabei ein Ziel-BZ von <126 mg/dl erreicht. Unter GLP1 kam es zu einer signifikanten Steigerung der endogenen Insulinsekretion, wobei die maximale Insulinsekretion nach 60min beobachtet wurde.

Die Glukagonkonzentration wurde durch GLP1 signifikant gesenkt.

Hypoglykämien (niedrigster BZ bei 76 mg/dl) und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen traten nicht auf.

### **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Da eine Blutzuckernormalisierung kritisch kranker Diabetespatienten mittels GLP1 möglich scheint, ist nun ein direkter Vergleich der von GLP1-Therapie und IIT erforderlich.

Dabei wären folgende Fragen von besonderem Interesse:

- Lässt sich mittels GLP1 der BZ genauso gut normalisieren wie mit der standardmäßig eingesetzten IIT?
- Reduziert die GLP1 die Gefahr von Hypoglykämien?
- Wie gestaltet sich der Aufwand einer GLP1-Therapie bezüglich Dosisanpassungen?

Weiterhin sind GLP1-Therapie und IIT bezüglich ihres Einflusses auf andere Stoffwechselfparameter wie Freie Fettsäuren, Bilirubin, andere Cholestasemarker und Katecholamine bei kritisch Kranken zu vergleichen. Zusätzlich bleibt zu untersuchen, ob auch direkt in den ersten Stunden nach OP, in denen die ausgeprägteste hyperglykämische stressbedingte Stoffwechselfentgleisung zu erwarten wäre, eine Blutzuckernormalisierung mittels GLP1 möglich ist. Außerdem ist zu untersuchen, ob eine Blutzuckernormalisierung auch nach kardiochirurgischen Eingriffen, die aufgrund von Einsatz der Herzlungenmaschine, langer OP-Dauer und hohem Katecholaminbedarf besonders stoffwechselbelastend sind, mittels GLP1 möglich ist.

Auch bezüglich möglicher GLP1-Nebenwirkungen wie Nausea und Erbrechen und damit einer erhöhten Aspirationsgefahr bei kritisch Kranken sind weitere Daten zu sammeln.

Um diesen Fragen nachzugehen, wurden 20 Diabetespatienten unmittelbar nach koronarer Bypass-Operation untersucht. Bei allen Patienten bestand ein nicht-insulinpflichtiger vor Operation bekannter Diabetes mellitus Typ 2. 10 der Patienten erhielten in den ersten 12 postoperativen Stunden eine GLP1-Dauerinfusion mit konstanter Dosis (3,6pmol/kgKG/min). Die anderen 10 Patienten wurden mit IIT eingestellt. Über den Untersuchungszeitraum befanden sich die Patienten im Nüchternzustand.

Für die Fragestellung wichtige Stoffwechselfparameter wurden engmaschig kontrolliert; Hypoglykämien, zusätzlicher Insulinbedarf, Insulindosisanpassungen sowie potentielle Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen wurden dokumentiert.

## **2 Probanden, Material, Methoden**

### **2.1 Studienprotokoll**

Das Studienprotokoll mit der Nummer 22/2004 wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen zur eingehenden Begutachtung vorgelegt und mit dem Schreiben vom 9.3.2004 genehmigt.

Alle Probanden wurden spätestens am Tag vor Experimentdurchführung ausführlich und vollständig aufgeklärt und deren Einwilligung schriftlich festgehalten

### **2.2 Probanden**

#### **2.2.1 Ein-/Ausschlusskriterien**

Insgesamt wurden 20 Probanden über einen Zeitraum von Juli 2005 bis September 2006 in die Studie eingeschlossen. Durch Randomisierung wurden sie auf 2 Gruppen verteilt:

1. GLP-1 Gruppe (n=10)

Die Blutzuckernormalisierung dieser Gruppe wurde mit einer GLP-1 Dauerinfusion durchgeführt.

2. Insulin Gruppe (n=10)

Diese Gruppe diente als Vergleichsgruppe. Die Blutzuckernormalisierung wurde mittels Intensivierter Insulintherapie (IIT) als Standardtherapie der anästhesiologischen Intensivstation durchgeführt.

Grundsätzlich Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Einwilligungsfähigkeit der Probanden.

Zunächst musste bei den Probanden ein Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine gestörte Glukose-Homöostase vorliegen. Da ein Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT) als Goldstandard der Diabetesdiagnostik aus praktischen Gründen nicht durchführbar war und zum Zeitpunkt des Einschlusses auch kein Nüchtern-Blutglukosewert vorlag, wurden folgende Kriterien festgelegt: Bei anamnestischem Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, Metformin oder einer Kombination aus diesen für einen ausreichenden Beleg des Diabetes bzw. der gestörten Glukosetoleranz befunden.

Bei rein diätischer Behandlung wurde ein Gelegenheitsblutzucker  $> 140$  mg/dl plus ein HbA1c  $> 6,5\%$  oder ein Gelegenheitsblutzucker  $> 180$  mg/dl bei Fehlen eines HbA1c-Wertes gefordert.

Ein auffälliger OGTT in der Anamnese alleine wurde nicht akzeptiert, da durch Änderung des Lebensstils eine Verbesserung der gestörten Glukosetoleranz erfolgen kann (Deen 2004).

Da eine Insulinpflichtigkeit der Patienten auf einen relativ fortgeschrittenen Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus Typ2 und somit auf eine deutlich eingeschränkte Insulinsekretion der Beta-Zellen des Pankreas deutet, ist auch eine verminderte insulinotrope GLP-1 Wirkung zu erwarten, sodass insulinpflichtige Patienten nicht in die Studie eingeschlossen wurden (Scheen 2004).

Da Lebererkrankungen ebenfalls über Insulinresistenz des Muskelgewebes, hepatische Insulinresistenz und gestörte Insulinsekretion eine gestörte Glukose-Homöostase verursachen können („Hepatogener Diabetes“) (Derwahl 2006), wurden Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ausgeschlossen. Auch eine ausgeprägte Adipositas stört über verschiedene Mechanismen, wie v.a. erhöhte Freie Fettsäuren im Blut, die Glukosetoleranz, so dass Patienten mit stark erniedrigtem oder erhöhtem BMI ebenfalls ausgeschlossen wurden (Hauer 2006).

Eine stark ausgeprägte Anämie kann die Aussagefähigkeit des HbA1c-Wertes verfälschen, so dass auch hierin ein Ausschlusskriterium bestand.

Weitere Ausschlusskriterien waren eine stark eingeschränkte Nierenfunktion, die die GLP-1-Elimination beeinträchtigt hätte, und Schwangerschaft und Stillzeit als grundsätzliche Kontraindikation für Arzneimittelstudien.

Der Altersbereich der Probanden wurde auf 18 bis 75 Jahre festgelegt.

Um vergleichbare Belastungssituationen für die Probanden zu haben, wurden nur Probanden mit einer anstehenden Revaskularisierungsoperation mittels venösem (ACVB) oder arteriellem Graft eingeschlossen.

### **Einschlusskriterien:**

- Alter: 18 – 75 Jahre
- BMI: 18 – 40 kg/m<sup>2</sup>
- Das Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukose-Homöostase wurde wie folgt festgelegt:
  - Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, Metformin oder einer Kombination aus diesen
  - Bei rein diätischer Behandlung wurde entweder ein Gelegenheitsblutzucker > 140 mg/dl plus ein HbA1c > 6,5% oder ein Gelegenheitsblutzucker > 180 mg/dl gefordert
- Kardiochirurgischer Eingriff: Revaskularisierungsoperation der Koronargefäße mittel venösem Graft (Aortocoronarer venöser Bypass (ACVB)) oder arteriellem Graft
- Patient muß einwilligen können

### **Ausschlusskriterien:**

- Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin
- Schwangere oder 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 MDRD-GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Vorliegen einer ausgeprägten Anämie (Hb <8,0 g/dl)
- Nicht einwilligungsfähiger Patient

### **2.2.2 Probandencharakteristika**

Durch Anamnese und Untersuchung am Vortag der OP wurden Alter, Körpergröße, Gewicht, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck ermittelt. BMI und MAP wurden errechnet.

Für den Diabetesstatus wurden Dauer und Therapie des Diabetes erfragt. Laborchemisch wurde das HbA1c bestimmt. Die HOMA-IR und HOMA-Sekretion (%β) wurden errechnet.

Laborchemisch wurden Blutfette (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Freie Fettsäuren), Blutbild, Leberwerte, Gerinnungsstatus und Kreatinin bestimmt.

## **2.3 Versuchprotokoll/Beschreibung der Experimente**

### **2.3.1 Ablauf / Durchführung**

Die Patienten wurden am Vortag der OP auf die kardiochirurgische Station A5West des UKT aufgenommen. Aufklärung, Anamnese und Voruntersuchung für die Studie erfolgten auf dieser Station am Aufnahmetag. Das Aufnahmelabor der kardiochirurgischen Station wurde eingesehen.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft. Die Patientencharakteristika wurden aus den erhobenen Daten erstellt.

Orale Antidiabetika wurden am Abend vor der OP abgesetzt. Falls der Blutzucker um 22.00 Uhr Werte über 250 mg/dl erreichte, sollte nach folgendem Nachspritzplan vorgegangen werden: BZ: 250-300 mg/dl 6 E Normalinsulin; BZ:

>300 mg/dl 10 E Normalinsulin. Bei keinem Patienten wurde dieser Nachspritzplan benötigt.

Am Morgen der OP wurde eine venöse Blutentnahme nüchtern mittels einer Monovette®-Kanüle der Firma SARSTEDT durchgeführt, um eine präoperative Ausgangslage für die im Verlauf wichtigen Blutwerte zu bestimmen. Dabei wurden folgende Werte bestimmt:

BZ, Insulin, C-Peptid, Glukagon, GLP-1, Blutbild (Hb, Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten), Quick, PTT, GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin.

Für die Patientencharakteristik wurden noch Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, freie Fettsäuren und das HbA1c bestimmt.

Aus dem Nüchtern-BZ und –Insulin wurden HOMA-IR und HOMA-Sekretion (% $\beta$ ) als Parameter für Insulinresistenz und Insulinsekretion errechnet.

Die Operation erfolgte nach dem üblichen Prozedere und Standard inklusive der intraoperativen Blutzuckermessung und Insulingaben. Diese wurden für die Studie erfasst und dokumentiert. Weiterhin wurden Operations- und Narkosedauer dokumentiert.

Beim Eintreffen auf der anästhesiologischen Intensivstationen A5Nord/Ost wurden die Patienten auf eine BZ-Normalisierung mit GLP-1 bzw. mit Intensivierter Insulintherapie mit Normalinsulin als Standardtherapie der anästhesiologischen Intensivstation randomisiert. Die

Randomisierungsumschläge wurden geschlossen auf Station verwahrt.

Es erfolgte eine arterielle Blutentnahme aus einer arteriellen Verweilkanüle (BD Insite™ der Firma Becton Dickinson S.A., Spanien), die bereits standardmäßig präoperativ durch einen Anästhesisten gelegt wurde. Dabei wurden für das Routinelabor der Intensivstation Hb, Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten), Quick, PTT, GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin und Kreatinin bestimmt. Für die Studie wurden zusätzlich Insulin, C-Peptid, freie Fettsäuren und Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) erhoben.

Mittels arterieller Blutgasanalyse (BGA) wurde auf Intensivstation BZ, Elektrolyte, Blutgase und Säure-Base-Haushalt bestimmt.

Die GLP-1-Lösung wurde mittels Perfusor (Perfusor®fm der Firma B/Braun) über einen zentralvenösen Katheter (ZVK; Arrow-Howes™-Besteck der Firma Arrow-International Inc., Reading, USA), der ebenfalls routinemäßig durch einen Anästhesisten präoperativ gelegt wurde, infundiert. Die Laufrate wurde so eingestellt, dass eine Dosierung von 3,6 pmol/kgKG/min entstand. Im Rahmen der Dosisfindung wurde den ersten beiden Patienten 1,2 pmol/kgKG/min, dem dritten Patienten 2,4 pmol/kgKG/min GLP-1 infundiert.

Die GLP-1 –Lösung wurde mittels Dreiwegehahnsystem (Steritex®3W der Firma CODAN, Dänemark) zusammen mit anderen Medikamenten über ZVK verabreicht.

Es wurde eine Laufzeit von 12 h angestrebt. Für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg hätte dafür für wenige Minuten eine neue GLP-1-Perfusorspritze gerichtet werden müssen. Um GLP-1 zu sparen, wurden daher Laufzeiten ab 10 h toleriert.

Im Anschluss an die GLP-1 Infusion erfolgte die Intensivierte Insulintherapie mit Normalinsulin als Standardtherapie der Intensivstation.

Konnte der BZ nach mehr als 3 h nicht unter einen Wert von 140 mg/dl gesenkt werden, wurde zusätzlich zur GLP-1 Infusion Insulin nach IIT-Schema appliziert.

Der zusätzliche Insulinbedarf und Dosisanpassungen wurden für die Studie dokumentiert. Bei einem BZ-Abfall unter 40 mg/dl waren 10ml-Bolusgaben einer Glukose 20% (G20)-Lösung vorgesehen. Die GLP-1-Infusion sollte in dieser Situation nicht gestoppt werden. Der Glukosebedarf wurde dokumentiert.

Das Insulin wurde ebenfalls mittels Perfusor (Perfusor®fm der Firma B.Braun) über den ZVK infundiert. Die Dosierung erfolgte mittels IIT als Standardschema der Intensivstation (Abb. 1). Insulinbedarf und Dosisanpassungen wurden dokumentiert.

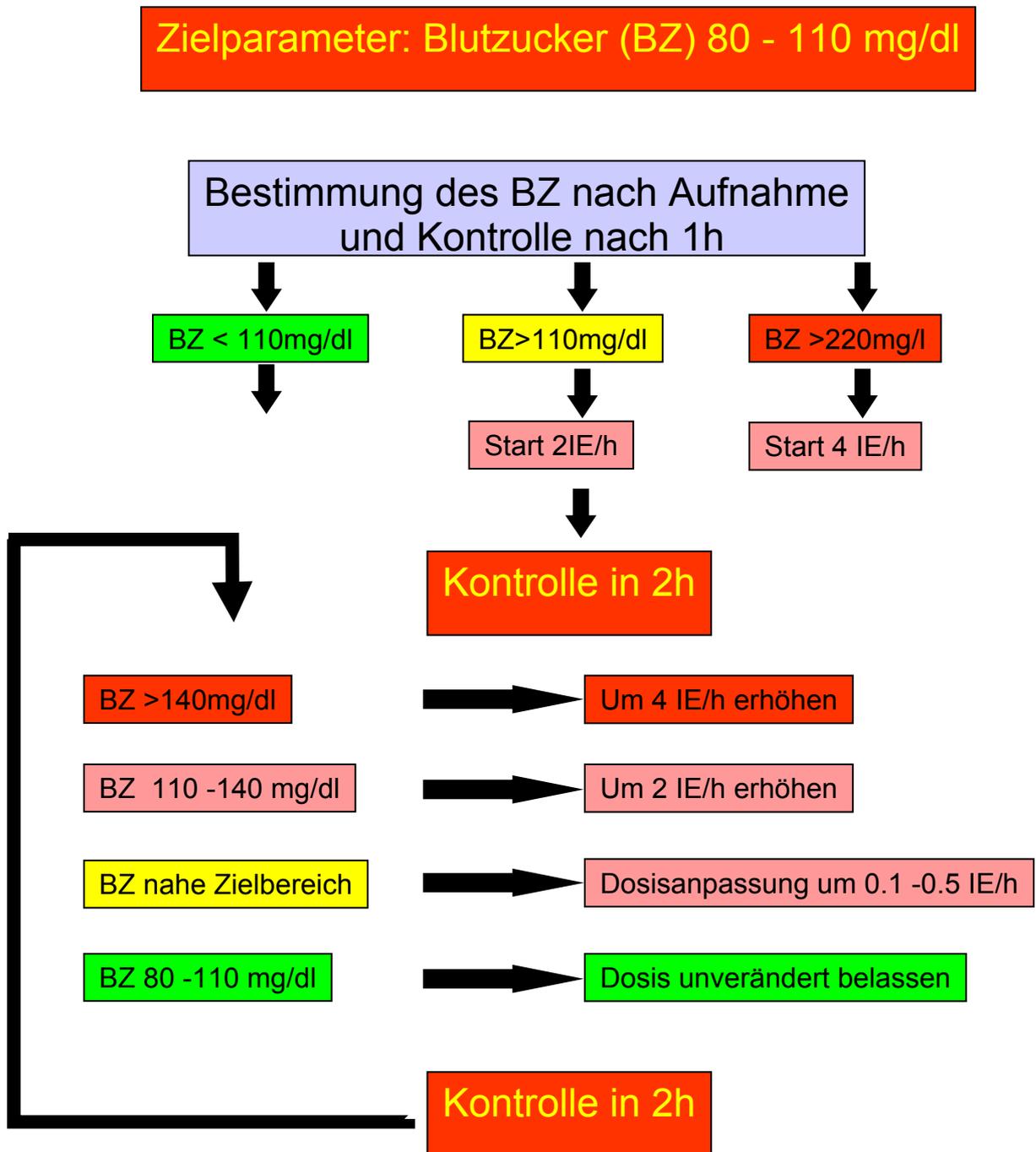


Abb. 1.: Algorithmus für das Insulininfusionsschema und die Blutzuckerkontrollen bei intensiver Insulintherapie (IIT) auf Intensivstation

Ein BZ-Abfall von >50% sollte mit Dosishalbierung und einer Kontrolle nach einer Stunde beantwortet werden.

Bei BZ-Werten zwischen 60 und 80 mg/dl waren Dosisreduktion auf die vorherige Dosis und eine Kontrolle nach einer Stunde vorgesehen.

Bei BZ-Werten zwischen 40 und 60 mg/dl sollte die Insulinzufuhr gestoppt und nach einer Stunde kontrolliert werden.

Bei BZ-Werten <40 mg/dl sollte die Insulinzufuhr gestoppt und mit 10ml-Bolusgaben einer Glukose 20%-Lösung reagiert werden.

Hypoglykämieereignisse (BZ<40mg/dl) und zusätzlicher Glukosebedarf wurden dokumentiert.

Die weiteren Blutabnahmen erfolgten je nach Aufnahmezeit der Patienten auf Intensivstation nach Früh- oder Spät-Schema (Abb. 2):

### Früh-Schema für Blutabnahmen GLP1-Studie

Uhrzeit



<b>Aufnahme</b>	<b>~ 14<sup>00</sup></b>	<b>~ 16<sup>00</sup></b>	<b>~ 18<sup>00</sup></b>	<b>~ 20<sup>00</sup></b>	<b>~ 22<sup>00</sup></b>	<b>~ 24<sup>00</sup></b>	<b>~ 2<sup>00</sup></b>	<b>~ 7<sup>00</sup></b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>A</b>

### Spät-Schema für Blutabnahmen GLP1-Studie



Aufnahme	~ 18 <sup>00</sup>	~ 20 <sup>00</sup>	~ 22 <sup>00</sup>	~ 24 <sup>00</sup>	~ 3 <sup>00</sup>	~ 7 <sup>00</sup>
A	B	A	B	A	B	A

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Routinelabor:</b> Hb, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Quick, PTT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, <math>\gamma</math>GT, AP</li> <li>• <b>Glukose (BGA)</b></li> <li>• <b>Insulin, C-Peptid, freie Fettsäuren, Katecholamine, GLP-1</b></li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glukose (BGA)</b></li> <li>• <b>Insulin, C-Peptid</b></li> </ul>

Abb. 2: Schema für die Blutentnahmen bei den Patienten während GLP-1 Infusion oder IIT

Kamen die Patienten bis 14.00 Uhr, so wurde das Früh-Schema angewandt, kamen sie nach 14.00 Uhr wurde das Spät-Schema verwendet.

Um die Blutabnahmen mit den Routineabnahmen der Intensivstation abzustimmen, wurde zu festen Uhrzeiten abgenommen. Je nach Aufnahmezeitpunkt und Schema variierte somit die Abnahmezeit in postoperativen Stunden ausgedrückt.

BZ, Elektrolyte, Blutgase und Säure-Base-Haushalt wurden mittels BGA direkt auf Intensivstation in zweistündigen Abständen bestimmt. Insulin und C-Peptid wurden ebenfalls im Zwei-Studentakt gemessen. Die beiden Abnahmeschemata entsprechen sich hierin. Je nach Aufnahmeuhrzeit variierte die zweite Abnahmezeit auf Intensivstation zwischen 1 und 2 Stunden postoperativ und somit auch die Folgeabnahmezeiten in 2h-Abständen zwischen geraden und ungeraden Stunden postoperativ. Der Übersicht wegen werden die Abnahmezeiten im Folgenden in geraden Stunden postoperativ angegeben.

Hb, Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten), Quick, PTT, GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin und Kreatinin wurden mit den Routinelaboranforderungen der Intensivstation bestimmt. Für die Studie wurden zusätzlich freie Fettsäuren und Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) gemessen. Diese Werte wurden je nach Schema in unterschiedlichen Zeitintervallen abgenommen und somit werden im Folgenden für Zeiträume postoperativ angegeben:

1 bis 6 h postoperativ, 6 bis 12 h postoperativ, 12 bis 19 h postoperativ.

Für diese Zeiträume wurden auch Insulinbedarf, Insulindosisanpassungen, Hypoglykämien (BZ<40mg/dl) bzw. Glukosebedarf wegen Hypoglykämiegefahr, Katecholaminbedarf sowie die Gabe von Glukokortikoiden, Betablockern und Thiaziddiuretika erfasst. Letztere Medikamente haben Einfluß auf die BZ-Homöostase (Derwahl 2006).

Die Vitalparameter wie Puls, RR systolisch, RR diastolisch, MAP, Körpertemperatur und Atemfrequenz (über Beatmungsgeräte gemessen) sowie Leukozyten und pCO<sup>2</sup> wurden für den gesamten postoperativen Krankenhausaufenthalt dokumentiert. Dabei ermittelten wir die jeweiligen Tagesdurchschnittswerte aus den von Intensiv-, Wach- und Normalstation erhobenen Werten.

Tage, an denen die Kriterien für ein SIRS (Systemic inflammatory response syndrom) erfüllt waren, wurden aus diesen Daten ermittelt.

Dabei ist ein SIRS über das Vorliegen von mindestens 2 der folgenden

Parameter definiert:

Temperatur:  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$

Tachykardie:  $>90/\text{min}$

Tachypnoe:  $>20/\text{min}$

$\text{pCO}_2$ :  $<32\text{ mmHg}$

Leukozyten:  $>12000/\mu\text{l}$  oder  $<3800/\mu\text{l}$

Um das Vorliegen einer Sepsis, die als SIRS plus Bakteriämie definiert ist, zu ermitteln, wurden die mikrobiologischen Befunde der Blutkulturen eingesehen.

Für den postoperativen Verlauf wurden außerdem postoperative Krankenhaustage insgesamt, Tage auf Intensivstation, Tage auf Wachstation und Antibiosebedarf ermittelt.

### **2.3.2 Infusionslösungen**

#### **GLP-1 Lösung:**

Das humane rekombinant hergestellte GLP-1 wurde in 2ml Fläschchen (Chargennummer: 1082903) von der Firma Pegasus Pharma GmbH, Hannover bezogen. Die Charge wurde auf Pyrogenfreiheit und Sterilität geprüft.

Ein Fläschchen enthielt  $281,43\text{ }\mu\text{g}$  GLP-1, was bei einem Molekulargewicht des GLP-1 von  $3297,5\text{ g/mol}$   $85346,46\text{ pmol}$  entspricht.

Eine Perfusorspritze (50ml, Injectomat®-Spritze 50ml der Firma Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) wurde mit 3 Fläschchen GLP-1 gefüllt, so dass eine Konzentration von  $5120,79\text{ pmol/ml}$  entstand. Um eine Dosierung von  $3,6\text{ pmol/kgKG/min}$  zu erreichen, wurde die Perfusorlauftrate in ml/h folgendermaßen errechnet:

$(3,6\text{ pmol} \times \text{kgKG} \times 60\text{ min})/5120,79\text{ pmol/ml}$ .

Die GLP-1-Flaschen wurden tief gefroren bei -28°C gelagert. Zeitnah vor Studiendurchführung wurden sie aufgetaut.

Das Richten der Lösung erfolgte unter sterilen Bedingungen. Die 50ml-Perfusorspritze wurde mit 30 ml physiologischer NaCl-Lösung und 2ml Eigenblut des Patienten gefüllt. Das GLP-1 wurde mit einer Kanüle aus den 3 Fläschchen abgezogen und in die Perfusorspritze gespritzt. Um das GLP-1 maximal aus den Fläschchen zu extrahieren wurde anschließend jedes der Fläschchen noch zweimal mit je 2 ml NaCl Lösung nachgespült, und auch diese insgesamt 12 ml Lösung der Perfusorspritze zugeführt. Insgesamt entstanden somit 50ml GLP-1 Lösung. Nach mehrmaligem Wenden der Spritze wurde diese noch ca. 2 min liegengelassen, um eine weitere Durchmischung mittels Diffusion zu erreichen. Dann wurde die Perfusorspritze an ein Schlauchsystem von ca. 3ml Volumen (Infectomat®Line der Firma Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) angeschlossen, dieses entlüftet und an ein 3-Wegehahnsystem (Steritex®3W der Firma CODAN, Dänemark) angeschlossen. Über dieses System wurden noch weitere intensivmedizinische Medikamente infundiert. Die Laufrate am Perfusor wurde wie oben beschrieben gewählt.

### **Insulin-Lösung:**

Die Insulin-Lösung wurde durch das Pflegepersonal der Intensivstation nach dem dortigen Standard gerichtet und infundiert. Als Normalinsulin wurden Actrapid®HM und Velasulin®HM (beides Produkte der Firma Novo Nordisk) verwendet.

Eine 50ml-Perfusor-Spritze (50ml, Injectomat®-Spritze 50ml der Firma Fresenius Kabi AG, Bad Homburg) wurde mit 50 I.E. Normalinsulin bestückt und das restliche Volumen mit physiologischer NaCl-Lösung (0,9%) aufgefüllt.

Eine Laufrate von 1ml/h entsprach somit 1 I.E./h.

Über ein zuvor entlüftetes Schlauchsystem wurde der Insulin-Perfusor an ein 3-Wegehahnsystem des ZVKs angeschlossen. Die Insulinlösung somit im gleichen Kathetersystem mit anderen intensivmedizinischen Medikamenten infundiert.

### 2.3.3 Blutabnahmen

BZ, Blutgase, Elektrolyte und Säure-Base-Status wurden mittels BGA-Gerät (ABL™700 Serie der Firma Radiometer, Copenhagen) direkt auf Intensivstation bestimmt. Hierzu wurde zunächst eine 2ml Spritze mit Heparin (Heparin-Na-25.000-ratiopharm® der Firma Ratiopharm GmbH) gespült, dann ca. 2 ml Blut aus dem arteriellen Zugang abgezogen und im direkten Anschluss in das BGA-Gerät appliziert.

Für die Bestimmung von Insulin, C-Peptid und freie Fettsäuren wurden 7,5ml Serum-Monovetten verwendet.

Die Katecholamine wurden aus 9ml EDTA-Monovetten bestimmt. Diese wurden sofort auf Eis gelagert.

Hb, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten wurden aus einer 2,7ml EDTA-Monovette bestimmt.

Quick und PTT wurden aus 3ml Koagulations-Monovetten bestimmt.

GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin,  $\gamma$ GT, AP wurden aus 5,5ml Li-Heparin-Monovetten bestimmt. Bei allen Monovetten handelte es sich um Monovette® der Firma SARSTEDT.

Alle Proben wurden auf Eis zwischengelagert und zeitnah ins Zentrallabor des UKT zur weiteren Bestimmung gebracht.

Für die Bestimmung von GLP-1 wurden zunächst 9ml EDTA-Monovetten mit 360 $\mu$ l Aprotinin als Proteinaseinhibitor (Trasylool©0,5 der Firma Bayer, Leverkusen) gefüllt.

Nach Blutabnahme wurden die Monovetten mit 3000 Umdrehungen/min für 10min zentrifugiert und der Serumüberstand auf 2 verschließbare Röhrchen verteilt. Diese wurden bei -28°C tiefgefroren und gesammelt zur Bestimmung der GLP-1 Plasmakonzentrationen zu Prof. J.J. Holst, Institut für Physiologie, Universität Kopenhagen geschickt.

Um die Patienten nicht mit übermäßigem Blutverlust zusätzlich zu belasten, wurden die Blutmonovetten nicht vollständig gefüllt. Lediglich die

Koagulationsmonovette und die mit Trasylol bestückte Serum-Monovette wurden aus meßtechnischen Gründen komplett gefüllt.

## **2.4 Laborbestimmungen**

### **2.4.1 Insulin**

Die Insulinbestimmung erfolgte im Zentrallabor des UKT mittels ADVIA Centaur® Insulin Test System. Hierbei handelt es sich um einen Sandwich-Immunoassay mittels direkter Chemilumineszenz-Technologie:

Ein mit Acridiniumester markierter monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper wird mit der Probe versetzt; ein zweiter monoklonaler Maus-anti-Insulin-Antikörper ist kovalent an eine feste Phase gebunden und bindet den Antikörper-Insulin-Komplex. Ein Insulinmolekül ist somit über einen Antikörper an Acridiniumester gebunden, über den anderen an eine feste Phase (Sandwich-Immunoassay). Nach einer Waschung wird die Chemilumineszenz Reaktion katalysiert. Elektronen werden dabei durch die Energie der chemischen Reaktion auf ein höheres energetisches Niveau gehoben und emittieren beim Rückgang auf das alte energetische Niveau Licht. Die Insulinmenge ist dabei proportional zu den gemessenen relativen Lichteinheiten (RLU).

Der Meßbereich dieses Tests liegt zwischen 0,5 mU/l und 300 mU/l.

Heterophile Antikörper im Humanserum, die bei häufigem Tierkontakt oder Kontakt mit Tierserum entstehen können, können den Test stören.

Zusätzlich können hämolytische, lipämische, ikterische und proteinämische Serumproben den Test verfälschen.

Kreuzreaktionen mit Proinsulin, C-Peptid, Gastrin-1, Glukagon und Secretin treten nicht auf.

### **2.4.2 C-Peptid**

C-Peptid wurde ebenfalls im Zentrallabor des UKT und nach dem gleichen Test-Prinzip wie die Insulinmessung durchgeführt.

Es handelt sich um den ADVIA Centaur© C-Peptid Test.

Für Störfaktoren und Kreuzreaktionen gilt gleiches wie beim Insulin Test.

### **2.4.3 Freie Fettsäuren**

Die freien (unveresterten) Fettsäuren wurden im Zentrallabor des UKT mittels Wako NEFAC©-Test bestimmt. Durch ACS-ACOD-MEHA-Methode, einer enzymatischen Farbreaktion, entsteht ein roter Farbstoff, dessen Intensität proportional zur Konzentration der unveresterten Fettsäuren ist.

Heparin, erhöhtes Bilirubin und Hämoglobin können die Messung durch Interferenzen stören und Werte entsprechender Proben müssen korrigiert werden.

### **2.4.4 GLP-1**

Die GLP-1 Immunoreaktivität wurde in ethanol-extrahiertem Plasma nach Gefriertrocknung und Resuspension in Assay-Puffer, wie in früheren Arbeiten beschrieben (Orskov et al. 1987; Orskov et al. 1994), unter Verwendung des Antiserum 89390 (Lösung 1:150000) bestimmt. Die experimentelle Bestimmungsgrenze lag unter 5 pmol/liter. Antiserum 89390 bindet an die amidierete Carboxyl-Gruppe von GLP-1 [7-36 amid]. Die Intra-Assay-Variationskoeffizienten lagen bei ca. 8 %.(Orskov et al. 1987; Orskov et al. 1994). Diese Methode misst die Konzentration des gesamten (= totalen) GLP-1, also sowohl seine biologisch aktive Form (GLP-1 [7-36 amid]) als auch seine nach Trunkierung inaktive Form (GLP-1 [9-36 amid]).

Mit zusätzlichen Immun-Assays (ELISA und Radioimmunoassay) wurde zusätzlich die Konzentration der biologisch aktiven (=intakten) Form (GLP-1 [7-

36 amid] bestimmt. Die Testantikörper richten sich hierbei gegen den intakten N- und den amidierten C-Terminus (Deacon et al. 1995b).

#### **2.4.5 Glukose**

Die Blutglukose-Werte wurden mittels BGA-Meßgerät der Intensivstation (ABL™700 Serie der Firma Radiometer, Copenhagen) gemessen.

Die Messung erfolgt mittels Glukose-Elektrode: Diese Elektrode setzt sich aus einer Silberkathode und einer Platinanode zusammen. Diese tauchen in eine Elektrolyt-Lösung und sind von dem Elektrodenmantel und einer Multischicht-Membran an der Spitze der Elektrode umgeben.

Die äußerste Membranschicht ist für Glukose durchlässig. An der mittleren Membran wird mittels dem Enzym Glukose-Oxidase die Glukose zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Das gebildete Wasserstoffperoxid gelangt durch die letzte Membran in zur Platinanode, an der es Elektronen abgibt und zu  $O^2$  oxidiert wird. Der entstehende Strom wird mittels Amperemeter gemessen und ist proportional zur Wasserstoffperoxid- und damit zur Glukose-Menge. An der Silberkathode werden durch den Elektronenfluss Silberionen zu metallischem Silber reduziert.

Das System misst im Glukosekonzentrationsbereich von 36 bis 270 mg/dl zuverlässig.

Störsubstanzen sind Natrium-Fluorid, Oxalat, Trinatriumzitat, Thiocyanatsäure, Thiosulfat, Galaktose, Glukosamin, Mannose und Xylose.

#### **2.4.6 Übrige Werte**

HbA1c, Hb, Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten, Quick, PTT, GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin und Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) wurden im Zentrallabor des UKT nach dortigen Standardmethoden bestimmt.

Elektrolyte, Blutgase und Säure-Base-Haushalt wurden mittels BGA-Meßgerät der Intensivstation gemessen.

## 2.5 Berechnungen

### 2.5.1 Anthropometrische Werte

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

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

### 2.5.2 Insulinresistenz und Beta-Zellfunktion nach dem HOMA-Modell

In der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer Insulinresistenz der peripheren Organe und einer Insulinsekretionsstörung der Beta-Zelle. Die Goldstandards für die quantitativen Bestimmungen dieser Parameter stellen die hyperglykämische Clampuntersuchung für die Insulinresistenz und die euglykämische hyperinsulinämische Clampuntersuchung für die Insulinsekretion dar (DeFronzo et al. 1979). Diese Methoden sind allerdings sehr aufwändig, so dass die Arbeitsgruppe von Matthews das HOMA Modell („Homeostasis model assessment“) entwickelte: Durch einmalige Nüchternblutglukose- und dazugehörige Nüchterninsulinbestimmung lassen sich mittels mathematischer Formeln Insulinresistenz und Insulinsekretion bestimmen. Der HOMA liegt folgende Überlegung zugrunde: die Nüchternblutglukose wird zum einen durch die Glukoneogenese der Leber, die wiederum durch Insulin reguliert wird, beeinflusst, zum anderen durch die Insulinsekretion der Beta-Zellen im Pankreas. Das Ausmaß der Nüchternblutglukose hängt somit von der Insulinsekretionsstörung der Beta-Zellen und der Insulinresistenz v.a. der Leber ab(Matthews et al. 1985).

Für die Insulinresistenz (HOMA-IR) wurde folgende Formel entwickelt:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchtern glukose [mmol/l]} \times \text{Nüchtern insulin [mU/l]}) / 22,5$$

Im Kollektiv Gesunder ergab sich ein Medianbereich zwischen 1,21 und 1,45, für Patienten mit Diabetes >2,5 (Matthews et al. 1985).

Für die Insulinsekretion (HOMA-Sekretion, %β) ergab sich die Formel:

$$\% \beta = 20 \times \text{Nüchtern insulin [mU/l]} / (\text{Nüchtern glukose [mmol/l]} - 3,5)$$

Der Medianbereich für das gesunde Kollektiv liegt zwischen 100% und 115%, Patienten mit Diabetes Typ 2 unter 80% (Matthews et al. 1985).

### 2.5.3 Weitere Berechnungen

**MAP (Mean arterial pressure):**  $(\text{RR}_{\text{systolisch}} + 2 \times \text{RR}_{\text{diastolisch}}) / 3$  [mmHg]

Normbereich 70-105 mmHg

### **MDRD-GFR (Modification of Diet Renal Disease – Glomeruläre Filtrationsrate)**

Die Formel wurde aufgrund der „Modification of Diet Renal Disease“ Studie erhoben (Levey et al. 2006):

$$\text{MDRD-GFR [ml/min/1.73 m}^2\text{]} = 186 \times (\text{Kreatinin im Serum [mg/dl]} / 0,95) - 1.154 \times (\text{Alter [Jahre]}) - 0.203 \times (0.742 \text{ bei Frauen}) \times (1.21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe})$$

Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz

- 1) >90 normale GFR
- 2) 60-89 gering verminderte GFR
- 3) 30-59 mittelgradig verminderte GFR

- 4) 15-29      stark verminderte GFR
- 5) <15        Nierenversagen

## **2.6    Statistische Methoden**

Für die Probanden-Charakteristika und die Messwerte im Studienverlauf wurden Mittelwert und Standard Error of the Mean (SEM) berechnet. Um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patienten-Gruppen zu bestimmen, wurde ein Wilcoxon\_Rangsummentest, ein paramterfreier statistischer Test, für jeden Messzeitpunkt durchgeführt. Bei p-Werten <0,05 wurde der Unterschied als signifikant gewertet. Sämtliche Berechnungen erfolgten mit dem Programm Jump 4.0 (SAS Institute Inc.).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probandencharakteristika

Die Probandencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Probandencharakteristika

Allgemein:

Parameter [Einheit]	Gruppe GLP-1	Gruppe Insulin	p-Wert 1)
Anzahl Männer	8	10	
Anzahl Frauen	2	0	
Alter [Jahre]	63,3±2,5	67,8±1,8	0,25
Gewicht [kg]	81,5±3,2	89,3±4,3	0,11
Größe [m]	1,72±0,02	1,72±0,02	0,51
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,2±0,5	30,4±1,3	0,06
RR syst [mmHg]	131,9±5,6	140,0±6,5	0,69
RR dia [mmHg]	71,5±2,7	74,5±3,2	0,48
MAP [mmHg]	100,7±4,0	107,3±4,3	0,34
Puls [Schläge/min]	71,8±3,9	71,3±3,3	0,79

Diabetesstatus:

Parameter [Einheit]	Gruppe GLP-1	Gruppe Insulin	p-Wert 1)
Diabetesdauer [Jahre]	4,4±1,5	5,7±1,5	0,77
HbA1c [%]	6,7±0,2	7,1±0,3	0,29
HOMA IR	2,9±0,4	4,1±0,8	0,36
HOMA-Sekretion [%]	46±7,2	59,3±17,4	1,00
Behandlungsart:			
Diät [% der Probanden]	40±20	20±10	0,37

<b>Sulfonylharnstoff</b> [% der Probanden]	40±20	40±20	0,96
<b>Metformin</b> [% der Probanden]	40±20	40±20	0,96

Laborchemie:

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>Gruppe GLP-1</b>	<b>Gruppe Insulin</b>	<b>p-Wert</b> 1)
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	164,3±22,7	155,4±19,8	0,87
<b>Gesamtcholesterin[mg/dl]</b>	189,0±11,3	148,7±6,0	0,02
<b>HDL [mg/dl]</b>	40,4±1,8	36,8±2,0	0,23
<b>LDL [mg/dl]</b>	129,7±9,7	92,9±6,1	0,01
<b>Freie Fettsäuren [µmol/l]</b>	788,0±156,1	665,4±86,6	0,65
<b>AP [U/l]</b>	66,8±4,9	70,3±8,3	0,51
<b>γGT [U/l]</b>	54,8±15,4	32,2±6,7	0,21
<b>GOT [U/l]</b>	25,8±1,7	22,4±2,0	0,34
<b>GPT [U/l]</b>	33,8±3,8	30,3±3,4	0,87
<b>Bilirubin gesamt [mg/dl]</b>	0,83±0,05	0,87±0,07	1,00
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	1,17±0,1	1,17±0,06	0,53
<b>Hb [g/dl]</b>	14,2±0,4	14,6±0,3	0,52
<b>Erythrocyten [mio/µl]</b>	3,4±0,1	3,4±0,1	0,43
<b>Leukocyten [mille/µl]</b>	8,99±0,6	8,58±0,6	0,52
<b>Thrombocyten [mille/µl]</b>	265,0±27,4	265,0±18,1	0,97
<b>Quick [%]</b>	111,6±3,9	96,9±5,1	0,04
<b>PTT [s]</b>	21,3±3,3	27,8±0,9	0,09

Mittelwert±SEM

1) Wilcoxon-

Rangsummentest

Hinsichtlich der anthropometrischen Daten wie Alter, Körpergewicht und –größe und Body-mass-index (BMI) zeigen die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Im Durchschnitt liegt der BMI beider Gruppen im adipösen Bereich ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ). Auch Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck (RR) sowie der mittlere arterielle Druck (MAP) unterscheiden sich nicht signifikant. Lediglich der durchschnittliche MAP der Insulin-Gruppe ( $107,3 \pm 4,4 \text{ mmHg}$ ) liegt etwas über dem Normbereich (75-105 mmHg).

### **Diabetesstatus:**

Bezüglich des Diabetesstatus zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Probanden-Gruppen. Die Insulin-Gruppe wies im Schnitt eine längere bekannte Diabetesdauer, eine höhere HOMA-IR, eine höhere HOMA-Sekretion und einen höheren Wert für das HbA1c auf. Dabei lagen beide Gruppen über den Normwerten für HbA1c ( $<6,5\%$ ) und HOMA-IR ( $<2,5$ ) und unter den Normwerten für HOMA-Sekretion ( $>80 \%$ ).

Bei 4 Probanden der GLP-1-Gruppe wurde im Vergleich zu 2 Probanden der Insulin-Gruppe der Diabetes rein diätetisch therapiert. Weiterhin erhielten in der GLP-1-Gruppe 2 Probanden eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff und jeweils 2 Probanden eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin. In der Insulingruppe erhielten jeweils 4 Probanden eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied.

### **Lipid-Profil:**

Ein signifikanter Unterschied trat beim Gesamtcholesterin auf ( $p=0,02$ ): Hier lag die GLP-1-Gruppe ( $189,0 \pm 11,3 \text{ mg/dl}$ ) höher als die Insulin-Gruppe ( $148,7 \pm 6,0 \text{ mg/dl}$ ). Beide Gruppen lagen jedoch im Normbereich ( $<200 \text{ mg/dl}$ ).

Auch hinsichtlich des LDL unterschieden sich die Gruppen ( $p=0,01$ ): Während die Insulin-Gruppe den Zielbereich bei Atherosklerose von  $<100 \text{ mg/dl}$  erreicht ( $92,9 \pm 6,1$ ), liegt die GLP-1-Gruppe ( $129,7 \pm 9,7 \text{ mg/dl}$ ) darüber.

Für die restlichen Werte des Lipidprofils ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Triglyzeride waren in beiden Gruppen etwas erhöht (Normbereich: <150 mg/dl).

Der Zielbereich für HDL (>40 mg/dl) wurde nur von der GLP-1-Gruppe erreicht, die Insulin-Gruppe lag mit  $36,8 \pm 2,0$  mg/dl knapp darunter.

Die freien Fettsäuren waren mit  $788,0 \pm 156,1$   $\mu\text{mol/l}$  (GLP-1) und  $665,4 \pm 86,6$   $\mu\text{mol/l}$  (Insulin) im physiologischen Normbereich.

Die restlichen Parameter waren unauffällig und unterschieden sich nicht signifikant. Lediglich der Quick-Wert wies einen signifikanten Unterschied auf ( $p=0,04$ ) für  $111,6 \pm 3,9$  % (GLP-1) und  $96,9 \pm 5,1$  % (Insulin).

### 3.2 Blutglukose

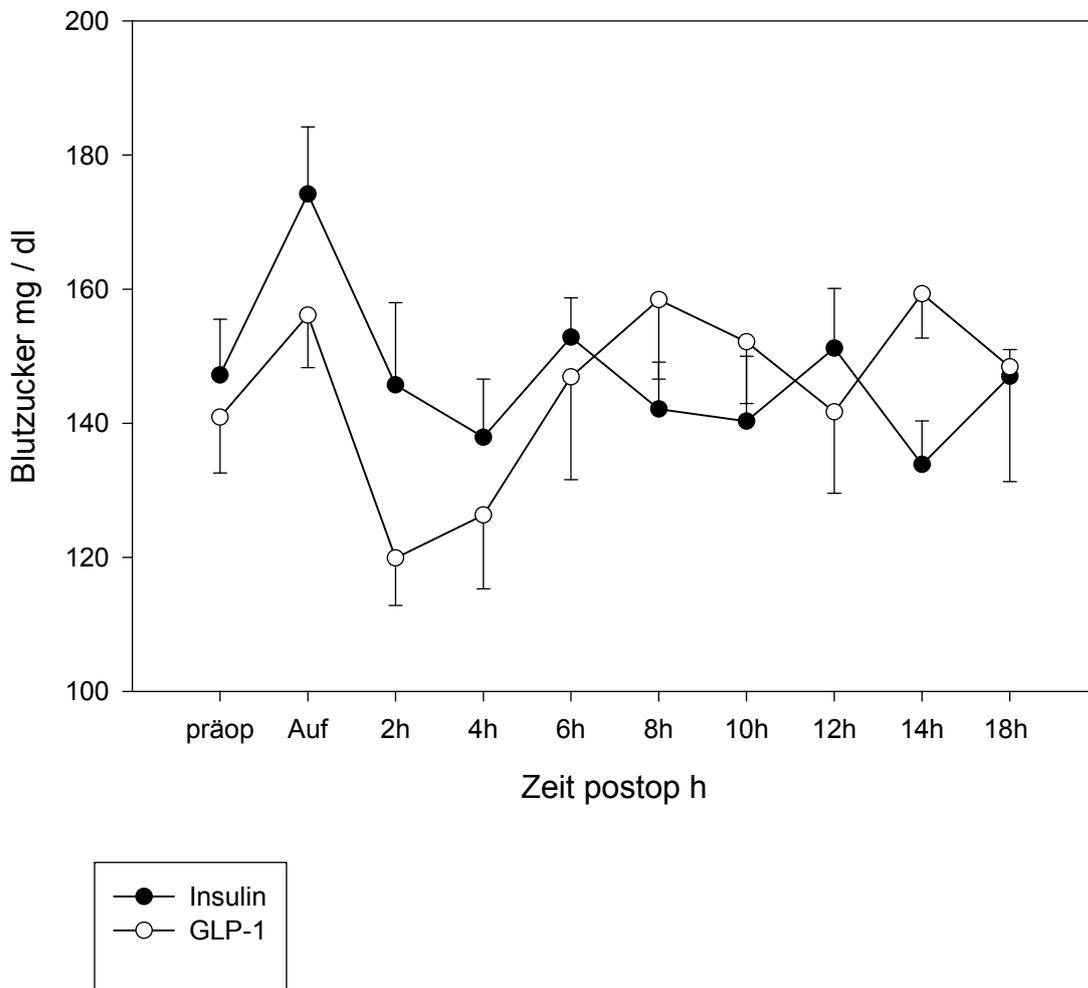


Abb.3: Blutglukoseverläufe der Patienten unter GLP-1 Infusion und unter IIT; dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen

Präoperativ, bei Aufnahme auf Intensivstation und während den ersten 12 postoperativen Stunden, in denen der GLP-1-Gruppe die GLP-1-Lösung infundiert wurde, unterschieden sich die BZ-Werte der beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Lediglich nach 14h postoperativ kam es zu einem signifikant niedrigeren BZ-Wert der Insulin-Gruppe ( $p=0,04$ ). Zu diesem Zeitpunkt lief die GLP-1-Infusion nicht mehr und beide Gruppen erhielten die IIT.

Präoperativ lag der durchschnittliche BZ-Wert beider Gruppen knapp unter 150 mg/dl, bei Aufnahme auf Intensivstation dann in beiden Gruppen >150 mg/dl. Direkt präoperativ hatten alle Patienten bis auf einen der Insulin-Gruppe BZ-Werte >110 mg/dl. In der Insulin-Gruppe zeigten 3 Patienten BZ-Werte >150 mg/dl, in der GLP-1-Gruppe nur 2 Patienten.

Bei Aufnahme auf Intensivstation erreichten bis auf einen Patient der Insulin-Gruppe und 2 Patienten der GLP-1-Gruppe alle Patienten einen BZ >150 mg/dl. Lediglich ein Patient der GLP-1-Gruppe lag dabei unter 110 mg/dl.

Durchschnittlich konnten in beiden Gruppen der BZ innerhalb der ersten 2 h postoperativ auf <150 mg/dl gesenkt werden.

In der GLP-1-Gruppe konnte nach initial rascher Senkung der BZ-Wert die ersten 6 h postoperativ unter 150 mg/dl gehalten werden, zeigte jenseits der 2. Stunde postoperativ eine steigende Tendenz und stieg für die 8h- und 10h-Werte leicht über 150 mg/dl und fiel dann nach 12 h wieder unter 150 mg/dl. Auch in der Insulin-Gruppe kam es initial zu einer raschen Senkung des BZ unter 150 mg/dl. Nach 6 h überschritt dieser die Grenze von 150 mg/dl leicht, konnte dann für die 8h- und 10h-Werte wieder unter 150 mg/dl gesenkt werden und stieg nach 12 h knapp darüber. Insgesamt ist der BZ-Verlauf der Insulin-Gruppe konstanter; die Mittelwerte pendelten sich nach Aufnahme grob zwischen 130 mg/dl und 150 mg/dl ein.

In der Phase nach der GLP-1-Infusion, in der beide Gruppen mit IIT eingestellt wurden, lag die Insulin-Gruppe nach 14h und 16h postoperativ unter 150 mg/dl; die GLP-1-Gruppe lag lediglich nach 14h postoperativ leicht über 150 mg/dl.

Wie oben erwähnt zeigte sich zu diesem Zeitpunkt der einzig signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des BZ-Wertes.

Für die gesamte postoperative Phase der Studie wurden weder in der Insulin-Gruppe noch in der GLP-1-Gruppe BZ-Durchschnittswerte unter 110 mg/dl erreicht.

In den ersten 6 h postoperativ liegen die BZ-Mittelwerte der GLP-1-Gruppe alle deutlich unter denen der Insulin-Gruppe. Nach den ersten 2 h postoperativ ist der Unterschied besonders deutlich ( $119,9 \pm 7,1$  mg/dl (GLP-1) und  $145,7 \pm 12,3$  mg/dl (Insulin)) und verfehlt auch nur knapp das Signifikanzniveau ( $p=0,10$ ).

Ab 8 h postoperativ erzielen dann GLP-1- und Insulin-Gruppe abwechselnd niedrigere BZ-Werte.

Im Durchschnitt wird nach Aufnahme auf Intensivstation in der GLP-1-Gruppe nach  $2,8 \pm 1,0$  h ein BZ  $< 150$  mg/dl erreicht, in der Insulin-Gruppe nach  $3,2 \pm 0,7$  h ( $p=0,33$ ).

Betrachtet man die BZ-Werte der einzelnen Patienten, so konnte in der GLP-1-Gruppe lediglich bei einem der Patienten der BZ innerhalb der ersten 2 h postoperative nicht unter 150 mg/dl gesenkt werden. Dies konnte erst nach 7-stündiger Insulin-Zufuhr erreicht werden.

In der Insulin-Gruppe konnte dagegen bei 4 Patienten der BZ innerhalb der ersten 2 h postoperativ nicht gesenkt werden. Dies wurde dann in 2 Fällen nach 4 h, in den anderen nach 6h und 8h erreicht.

Die ausgeprägteste BZ-Senkung erfolgte in beiden Behandlungsgruppen in den ersten 2 h postoperativ: die GLP-1-Infusion erreichte hier eine schnellere BZ-Senkung von  $36,2 \pm 5,1$  mg/dl/2h im Vergleich zur IIT mit  $28,3 \pm 6,8$  mg/dl/2h ( $p=0,31$ ).

In der GLP-1-Gruppe stiegen die BZ-Werte bei 3 der Patienten, die bereits BZ-Werte  $< 150$  mg/dl erreicht hatten, im Zeitraum von 2h bis 6h postoperativ erneut über 150 mg/dl. Innerhalb von 4h, 6h und 8h konnten diese wieder unter 150 mg/dl gesenkt werden (MW $\pm$ SEM:  $6,0 \pm 1,2$  h).

In der Insulin-Gruppe stieg im selben Zeitraum bei 5 der 6 Patienten, die bereits eine BZ-Wert  $< 150$  mg/dl erreicht hatten, der BZ-Wert erneut über 150 mg/dl und konnte in 2 Fällen nach 2h, in 2 Fällen nach 4h und einmal erst nach 12h wieder unter 150 mg/dl gesenkt werden ( $4,8 \pm 1,9$  h). Signifikant unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppe hierin nicht ( $p=0,36$ ).

Im Zeitraum von 6h bis 12h postoperativ kam es dann in beiden Gruppe bei je 2 Patienten zu einer Überschreitung von 150 mg/dl. Diese konnten nur in einem Fall in der Insulin-Gruppe innerhalb von 2 h unter 150 mg/dl gesenkt werden; in den anderen Fällen kam es im Beobachtungszeitraum zu keiner Senkung unter 150 mg/dl.

Jenseits der 12. Stunde postoperativ, ab der beide Gruppen ausschließlich mit IIT eingestellt wurden, kam es in der Insulin-Gruppe bei 2 Patienten zu einer

Überschreitung der BZ-Grenze von 150 mg/dl, in der GLP-1-Gruppe bei 3. Auch in diesen Fällen konnte der BZ im Beobachtungszeitraum nicht mehr unter 150 mg/dl gesenkt werden.

Nimmt man alle BZ-Ereignisse >150 mg/dl im Zeitraum von Aufnahme auf Intensivstation bis zur 6.Stunde postoperativ zusammen, ergeben sich für die Dauer bis zur Senkung des BZ unter 150 mg/dl in der GLP-1-Gruppe  $3,5\pm 0,9$  h und in der Insulin-Gruppe  $3,7\pm 0,8$  h ( $p=0,62$ ).

Die Dauer in h (mindestens 2 h), während der BZ-Werte in den entsprechenden Zeiträumen unter 150 mg/dl gehalten wurden, ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Dauer anhaltener Blutzuckerwerte < 150 mg/dl in beiden Behandlungsgruppen

	<b>GLP-1-Gruppe</b>	<b>Insulin-Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Zeitraum: Aufnahme bis 6h postoperativ [h]	2,8±0,7	1,8±0,6	0,29
Zeitraum: 6h bis 12h postoperativ [h]	2,8±0,7	3,4±0,7	0,58
Zeitraum: Aufnahme bis 12h postoperativ [h]	5,6±1,3	5,2±0,8	0,97
Zeitraum: > 12h postoperativ [h]	3,0±1,0	5,1±0,7	0,15

In der GLP-1-Gruppe konnte im Zeitraum „Aufnahme bis 6h postoperativ“ bei 7 Patienten der BZ für mindestens 2h unter 150 mg/dl gehalten werden; in der Insulin-Gruppe waren es in diesem Zeitraum 6 Patienten.

Im Zeitraum „6h bis 12h“ postoperativ gelang es in beiden Gruppen bei 8 Patienten.

Im Zeitraum „>12h“, in der beide Gruppen die IIT erhielten, wurde dies in der GLP-1-Gruppe bei 5 Patienten, in der Insulin-Gruppe bei 8 Patienten erreicht.

Auch die Dauer in h (mindestens 2h), während der BZ-Werte von 80-110 mg/dl gehalten wurden, wurde für die Zeiträume registriert (Tabelle 3):

Tabelle 3: Dauer anhaltender Blutzuckerwerte zwischen 80-110 mg/dl in beiden Behandlungsgruppen

	<b>GLP-1-Gruppe</b>	<b>Insulin-Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h postoperativ [h]	1,4±0,7	0,0±0,0	0,03
6h bis 12h postoperativ [h]	0,4±0,4	0,0±0,0	0,37
Aufnahme bis 12h postoperativ [h]	1,8±0,9	0,0±0,0	0,03
> 12h postoperativ [h]	0±0	0±0	-

Dabei wurde in der GLP-1-Gruppe im Zeitraum „Aufnahme bis 6h“ bei 4 Patienten für mindestens 2h der BZ zwischen 80 und 110 mg/dl gehalten; im Zeitraum „6h bis 12h“ bei einem.

In der Insulin-Gruppe wurde in keinem Zeitraum der BZ für mindestens 2h zwischen 80 und 110 mg/dl gehalten.

Nach der 12. Stunde postoperativ, nach der beide Gruppen die IIT erhielten, wurde bei keinem Patienten für mindestens 2h ein BZ zwischen 80 und 110 mg/dl erzielt.

BZ-Werte >200 mg/dl traten in der GLP-1-Gruppe bei zwei Patienten auf (Höchstwert: 222 mg/dl), in der Insulin-Gruppe bei einem Patienten (Höchstwert: 242 mg/dl). In allen 3 Fällen konnte der BZ innerhalb von 4h unter 200mg/dl gesenkt werden. Die zwei BZ-Entgleisungen der GLP-1-Gruppe ereigneten sich beide in der 6. Stunde postoperativ. Im Fall der Insulin-Gruppe dagegen trat der BZ>200 mg/dl direkt bei Aufnahme auf Intensivstation auf.

### **3.3 Hypoglykämische Ereignisse**

Weder in der GLP-1-Gruppe noch in der Insulin-Gruppe traten im untersuchten Zeitraum BZ-Werte < 40mg/dl auf. Der niedrigste Einzel-BZ-Wert war in der Insulin-Gruppe 93 mg/dl, in der GLP-1-Gruppe 77 mg/dl. Ein BZ-Wert < 80 mg/dl trat somit lediglich bei einem Patienten der GLP-1-Gruppe zu nur einem Zeitpunkt (4h postoperativ) auf. Zu diesem Zeitpunkt bestanden keine klinischen Zeichen einer Hypoglykämie wie Schwitzen.

Bewusstseinsveränderungen konnten nicht beurteilt werden, da der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch intubiert war. Diesem Patienten wurden daraufhin 30 ml einer 20%igen Glukoselösung infundiert, so dass bei der nächsten Messung 2h später ein BZ von >80 mg/dl erreicht wurde.

### 3.4 Insulin und C-Peptid

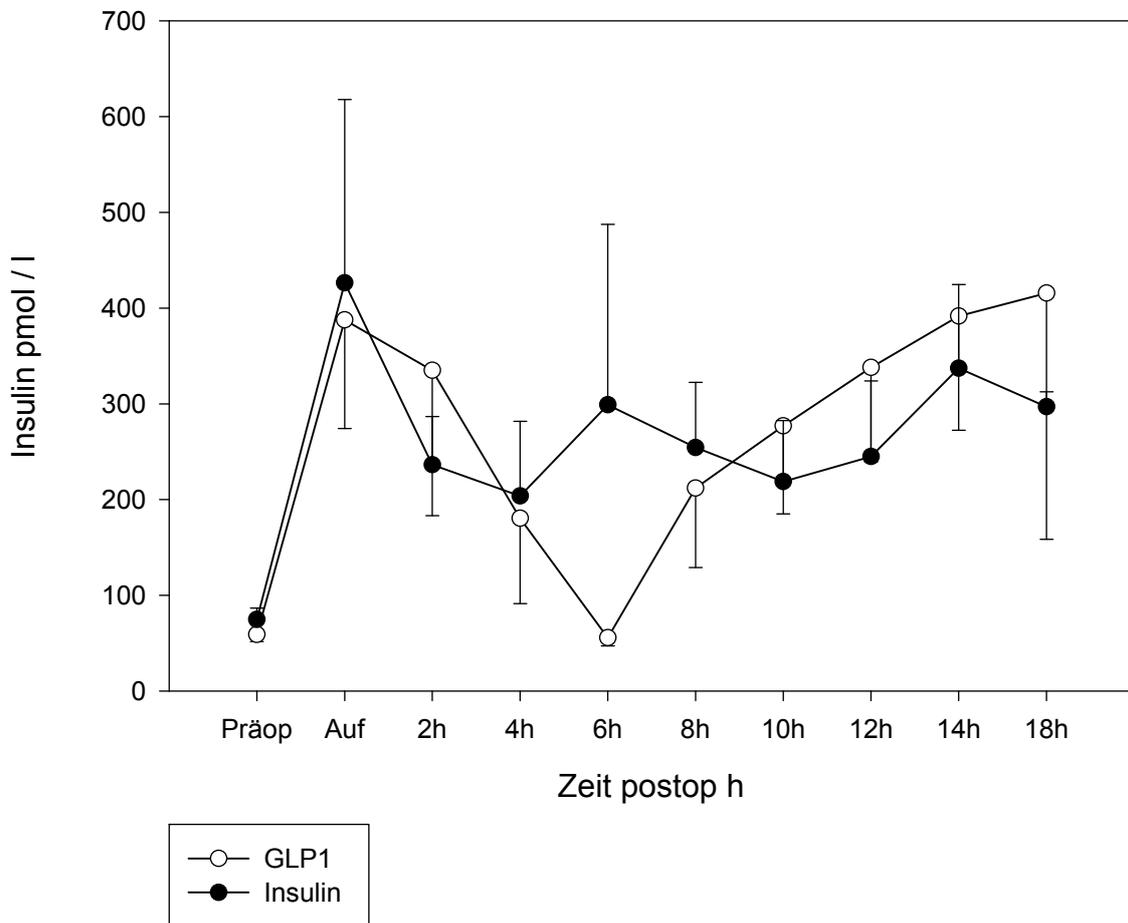


Abbildung 4: Insulinkonzentrationen im Plasma in beiden Therapiegruppen

Die Insulin-Spiegel der beiden Gruppen unterscheiden sich zu keinem gemessenen Zeitpunkt signifikant.

Präoperativ liegt der durchschnittlich Insulin-Spiegel beider Gruppen im physiologischen Normbereich von bis zu 175 pmol/l:  $59,2 \pm 7,4$  pmol/l (GLP-1-Gruppe) und  $74,8 \pm 12,0$  pmol/l (Insulin-Gruppe).

Ab der Aufnahme auf Intensivstation überschreiten dann beide Gruppen im Mittelwert diesen Normbereich. Lediglich in der 6. Stunde postoperativ fällt der mittlere Insulin-Spiegel der GLP-1-Gruppe auf einen Wert von  $55,8 \pm 8,6$  pmol/l (Insulin-Gruppe:  $298,9 \pm 188,5$  pmol/l;  $p=0,09$ ).

Abgesehen vom Wert für die 6. Stunde postoperativ liegen die Werte der GLP-1-Gruppe und der Insulin-Gruppe relativ eng beieinander. Insgesamt verlaufen die Insulin-Konzentrationen der Insulin-Gruppe konstanter; die Werte pendeln nach der Aufnahme in einem Bereich von 200 bis 340 pmol/l. In der GLP-1-Gruppe fallen die Insulinkonzentrationen dagegen jenseits der ersten 2 h postoperativ bis zur sechsten Stunde postoperativ deutlich ab, um dann stetig zuzunehmen. Die höchsten Einzelwerte für den Insulin-Spiegel, die unter Therapie (GLP-1 oder IIT) erreicht wurden, waren in der GLP-1-Gruppe 1403 pmol/l in der 2. Stunde postoperativ und in der Insulin-Gruppe 1975 pmol/l in der 6. Stunde postoperativ.

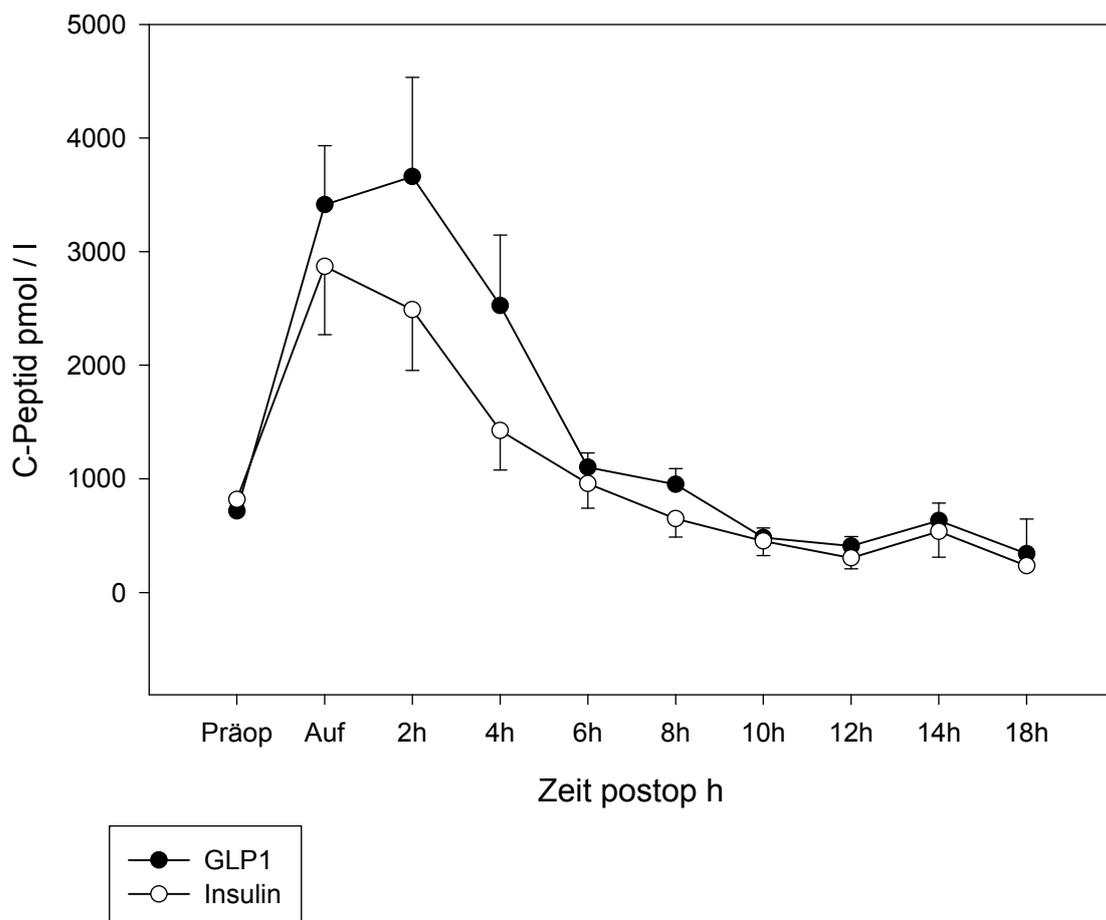


Abbildung 5: C-Peptid-Konzentrationen im Plasma in beiden Therapiegruppen

Das C-Peptid wurde als Marker für die endogene Insulinproduktion bestimmt. Für den physiologischen Normbereich werden Werte zwischen 140 und 830 pmol/l angegeben.

Auch hinsichtlich des C-Peptid-Spiegels unterscheiden sich die beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Allerdings erzielt die GLP-1-Therapie in den ersten 4h postoperativ im Mittel um ca. 1100 pmol/l höhere C-Peptid-Spiegel als die IIT;

2h postoperativ:  $3661,1 \pm 872,1$  pmol/l (GLP-1) und  $2489 \pm 534,0$  pmol/l (IIT) bei  $p=0,38$

4h postoperativ:  $2526,2 \pm 619,6$  pmol/l (GLP-1) und  $1424,9 \pm 347,0$  pmol/l (IIT) bei  $p=0,16$ .

Danach nähren sich die Werte der beiden Gruppen an.

Präoperativ liegen die Mittelwerte beider Gruppe im physiologischen Normbereich von 140-830 pmol/l:  $717,2 \pm 50,0$  pmol/l (GLP-1) und  $818,2 \pm 80,7$  pmol/l (IIT).

Bei Aufnahme auf Intensivstation überschreiten beide Gruppen diesen Normbereich stark. Während dann der C-Peptid-Spiegel der Insulin-Gruppe stetig abfällt, steigt der Spiegel in der GLP-1-Gruppe in den ersten 2 Stunden postoperativ noch weiter, um auch dann abzufallen. Nach grob 6 bis 8 h erreichen beide Gruppen die ungefähren präoperativen Konzentrationen und pendeln sich auf Werte zwischen 400 pmol/l und 650 pmol/l ein.

Die höchsten Einzelwerte für den C-Peptid-Spiegel waren in der GLP-1-Gruppe 8950 pmol/l (2h postoperativ) und in der Insulin-Gruppe 6470 pmol/l (bei Aufnahme).

### **3.5 Insulinbedarf**

Der Insulinbedarf in E/kgKG für die entsprechenden Zeiträume ist in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4: Exogener Insulinbedarf der Patienten in beiden Behandlungsgruppen

	<b>GLP-1-Gruppe</b>	<b>Insulin-Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h [E/kgKG]	0,005±0,005	0,073±0,02	0,006
6h bis 12h [E/kgKG]	0,12±0,04	0,14±0,02	0,65
Aufnahme bis 12h [E/kgKG]	0,11±0,04	0,22±0,04	0,12
>12h [E/kgKG]	0,06±0,02	0,09±0,03	0,57

Somit war der exogene Insulinbedarf lediglich im Zeitraum „Aufnahme bis 6h“ in der GLP-1-Gruppe signifikant niedriger. Für den Zeitraum „Aufnahme bis 12h“, also die Dauer der GLP-1-Infusion, wurde das Signifikanzniveau zwar knapp verfehlt, aber der mittlere Insulinbedarf betrug nur die Hälfte des Insulinbedarfs der Insulin-Gruppe.

Während im Zeitraum „Aufnahme bis 6h“ 7 Patienten der Insulin-Gruppe exogenes Insulin benötigten, war es in der GLP-1-Gruppe nur ein Patient. Der höchste Insulinbedarf betrug in der Insulin-Gruppe 0,185 E/kgKG, in der GLP-1-Gruppe benötigte ein Patient 0,048 E/kgKG.

Im Zeitraum „6h bis 12h“ benötigten 7 Patienten der GLP-1-Gruppe zusätzlich zur GLP-1-Infusion exogenes Insulin. Der Höchstbedarf betrug hier 0,304

E/kgKG. In der Insulin-Gruppe benötigten 9 Patienten Insulin mit einem Höchstbedarf von 0,203.

Nach der 12. Stunde postoperativ benötigten 6 Patienten der GLP-1-Gruppe und 8 Patienten der Insulin-Gruppe Insulin. In diesem Zeitraum wurde kein GLP-1 mehr infundiert und beide Gruppen wurden mit IIT therapiert.

Intraoperativ benötigte die GLP-1-Gruppe im Durchschnitt  $4,0 \pm 2,7$  IE Normalinsulin, die Insulin-Gruppe  $2,4 \pm 1,2$  IE ( $p=0,88$ ). Intraoperativ wurde Insulin als Bolus appliziert.

### 3.6 Insulin-Dosisanpassungen

Die Anzahl der Insulindosisanpassungen ist für die entsprechenden Zeitraum in Tabelle 5 angeführt:

Tabelle 5: Anzahl der Insulindosisanpassungen in beiden Behandlungsgruppen

	<b>GLP-1-Gruppe</b>	<b>Insulin-Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h	0,2±0,2	1,7±0,6	0,01
6h bis 12h	1,4±0,4	2,3±0,6	0,25
Aufnahme bis 12h	1,6±0,5	4,0±1,0	0,05
>12h	0,9±0,4	0,7±0,2	0,83

Sowohl im Zeitraum „Aufnahme bis 6h“ als auch „Aufnahme bis 12h“ war die Anzahl der Insulin-Dosisanpassungen in der GLP-1-Gruppe deutlich niedriger. Der Unterschied erreichte im Zeitraum „Aufnahme bis 6h“ das Signifikanzniveau, im Zeitraum „6h bis 12“ war er grenzwertig signifikant ( $p=0,05$ ).

### 3.7 GLP-1-Konzentration

#### 3.7.1 GLP-1-Konzentration total

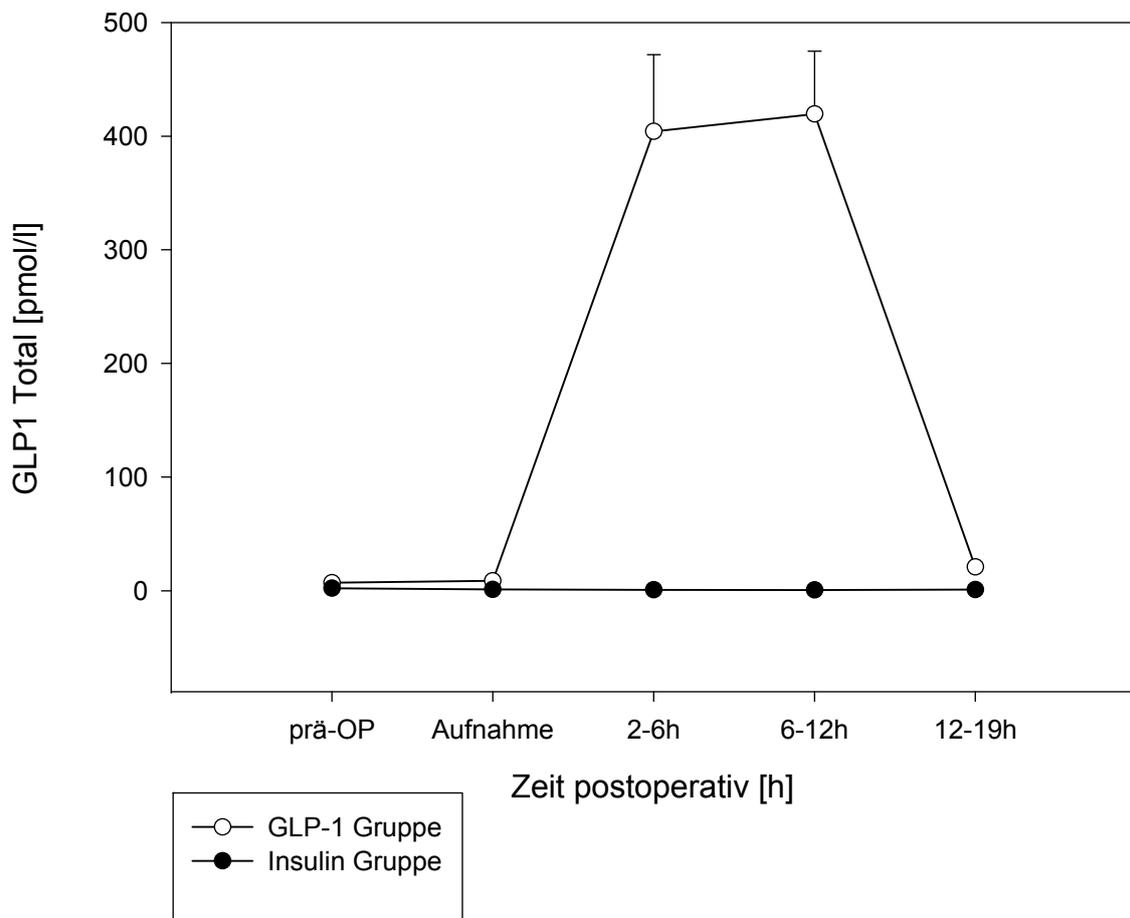


Abbildung 6: Plasmakonzentrationen des totalen GLP-1 in beiden Therapiegruppen

Nüchternplasmakonzentrationen des totalen GLP-1 liegen grob unter 10 pmol/l. Toft-Nielsen et al gibt für die Nüchternplasmakonzentration einer Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen Mittelwert von  $6,6 \pm 0,5$  pmol/l an (Toft-Nielsen et al. 2001b) .

GLP-1-Infusionsraten von 1,2 pmol/kgKGxmin, mit denen die meisten Studien durchgeführt wurden, führten zu Plasmakonzentrationen von 70-140 pmol/l und sind damit um 3-5fache höher als die postprandil gemessenen endogenen GLP-1-Konzentrationen (Nauck 2006b).

Präoperativ und bei Aufnahme liegen die totalen GLP-1-Konzentrationen unter 10 pmol/l und unterscheiden sich nicht signifikant.

In den Zeiträumen „2-6h“ und „6-12h“, also während der exogenen GLP-1-Applikation, werden in der GLP-1-Gruppe Konzentrationen von ca. 400 pmol/l erreicht. In der Insulin-Gruppe halten sich die Konzentrationen konstant unter 10 pmol/l. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist deutlich signifikant („2-6h“:  $p=0,0002$ ; „6-12h“:  $p=0,0002$ ).

Somit werden durch exogen zugeführtes GLP-1 eindeutig pharmakologische Dosierungen erreicht. Diese liegen ca. 3-4 fach über den Konzentrationen bisheriger Studien (Nauck 2006b).

Im Zeitraum „12-19h“ postoperativ, also nach Beendigung der eogenen GLP-1-Zufuhr, fällt die totale GLP-1-Konzentration der GLP-1-Gruppe auf  $20,9 \pm 2,8$  pmol/l ab und damit immer noch über dem physiologisch Bereich unter Nüchternbedingungen. Der Unterschied zur Insulin-Gruppe ist ebenfalls signifikant ( $p=0,0005$ ).

### 3.7.2 GLP-1-Konzentration intakt

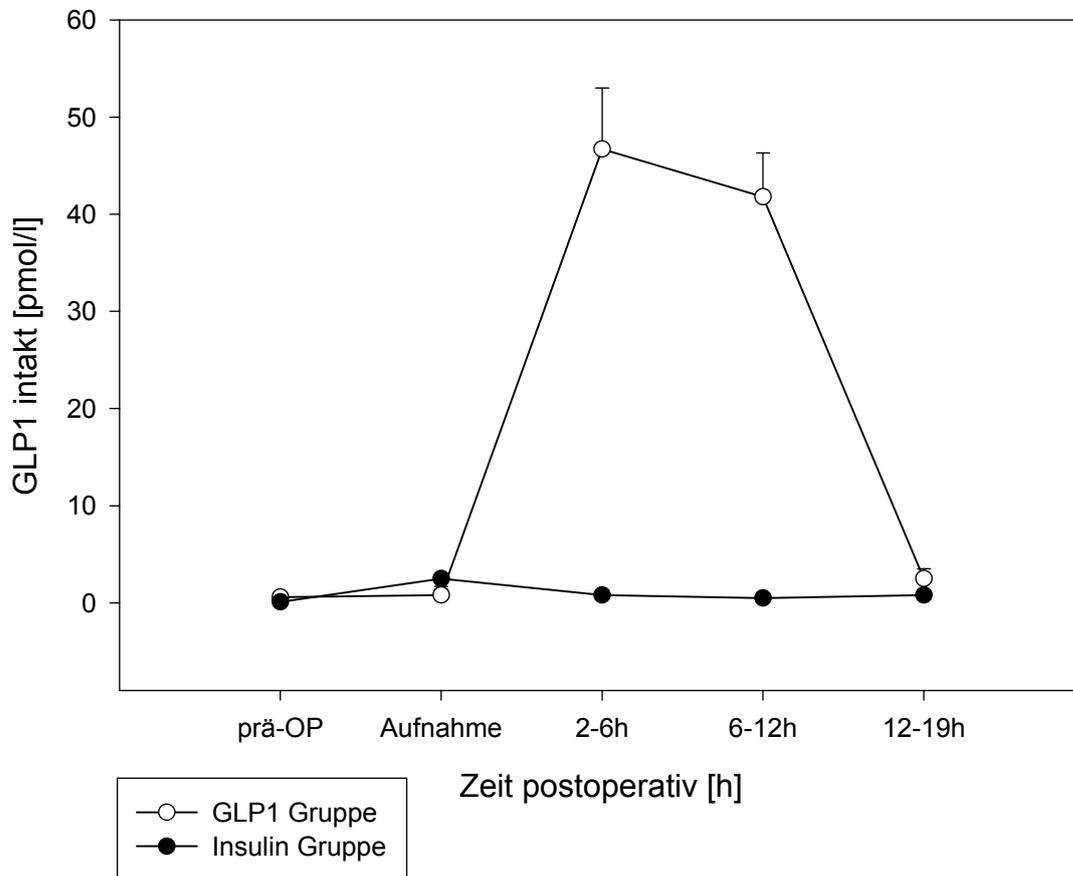


Abbildung 7: Plasmakonzentrationen des intaktem GLP-1 in beiden Therapiegruppen

Intaktes GLP-1 [7-36 amid] wird im menschlichen Körper durch die Protease Dipeptidyl-Peptidase-4 rasch zum inaktiven GLP-1 [9-36 amid] trunkiert.

Untersuchungen ergaben, dass die intakte Form nur ca 15-25% des totalen GLP-1 ausmacht (Deacon et al. 1995b).

Die Konzentrationen des intakten GLP-1 verlaufen parallel zu denen des totalen GLP-1:

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsgruppen präoperativ und bei Aufnahme. Während der exogenen

GLP-1-Zufuhr kommt es zu einem deutlichen Konzentrationsanstieg auf ca. 40

pmol/l in der GLP-1-Gruppe. Der Unterschied ist deutlich signifikant („2-6h“:  $p=0,0002$ , „6-12h“:  $p=0,0001$ ). Nach Beendigung der exogenen GLP-1-Zufuhr fällt die Konzentration des intakten GLP-1 in der GLP-1-Gruppe auf  $2,45\pm 1,0$  pmol/l und liegt damit immer noch über den Ausgangswerten von  $<1,0$  pmol/l. Der Unterschied zur Insulin-Gruppe verfehlt allerdings knapp das Signifikanzniveau ( $p=0,08$ ).

Durchschnittlich liegt der prozentuale Anteil des intakten GLP-1 am totalen GLP-1 bei  $9,8\pm 0,9$  % (GLP-1-Gruppe) und  $11,0\pm 4,4$  % ohne signifikante Unterscheidung ( $p=0,52$ ). Die Anteile von intaktem an totalem GLP-1 liegen somit insgesamt etwas niedriger als in vorherigen Studien beschrieben (Deacon et al. 1995b).

### 3.8 Freie Fettsäuren

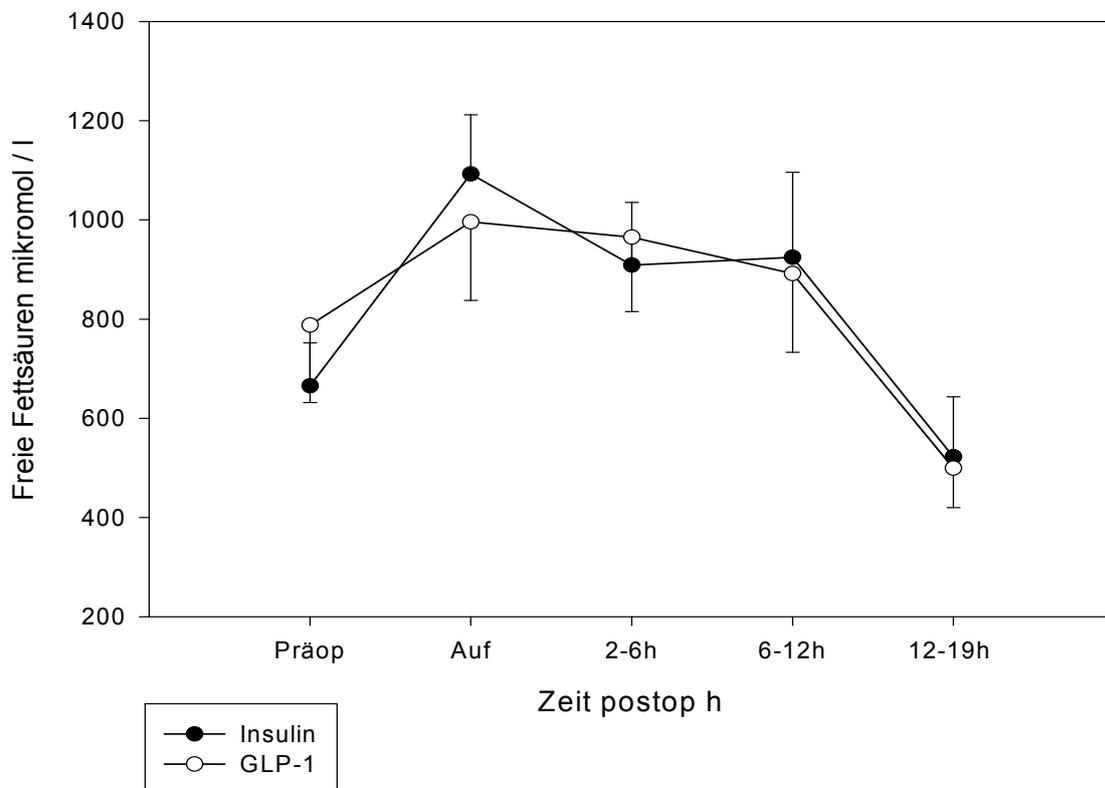


Abbildung 8: Plasmakonzentrationen der Freien Fettsäuren in beiden Behandlungsgruppen

Die beiden Probanden-Gruppen unterschieden sich bezüglich der FFS-Serumkonzentrationen zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Als physiologischer Normbereich der FFS-Serumkonzentration wurde 300 bis 1000  $\mu\text{mol/l}$  angegeben. Im Mittel überschritt lediglich die Insulin-Gruppe bei Aufnahme auf Intensivstation diesen Normbereich ( $1092 \pm 119,4 \mu\text{mol/l}$ ).

Bei Aufnahme auf Intensivstation zeigten beide Gruppen im Vergleich zum präoperativen Wert einen Anstieg der FFS-Konzentration. Innerhalb der ersten 12h postoperativ pendelten sich die Werte dann ca. zwischen 850 und 1000  $\mu\text{mol/l}$  ein. Im Zeitraum 12-19h postoperativ fielen dann die Werte beider Gruppe auf Werte um 500  $\mu\text{mol/l}$ .

### 3.9 Medikamente, die die Glukose-Homöostase stören

Katecholamine, Glukokortikoide, Thiaziddiuretika und Betablocker können zu einer Glukosetoleranzstörung und diabetischen Stoffwechsellage führen (Derwahl 2006).

Die mittlere Katecholaminbedarf und Katecholamin-Serumspiegel betragen für die entsprechenden Zeiträume:

Tabelle 6: Katecholaminbedarf (Arterenol) in beiden Behandlungsgruppen

**Arterenol-Zufuhr [ $\mu\text{g/kgKG/min}$ ]:**

	<b>GLP-1</b>	<b>Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h	6,9 $\pm$ 2,0	11,8 $\pm$ 3,6	0,38
Aufnahme bis 12h	10,9 $\pm$ 5,0	17,7 $\pm$ 4,8	0,27

Tabelle 7: Noradrenalin-Konzentrationen im Serum in beiden Behandlungsgruppen

**Noradrenalin im Serum [ng/dl]:**

	<b>GLP-1</b>	<b>Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme	167,8±64,7	279,7±68,7	0,21
Aufnahme bis 6h	114,2±32,8	256,0±68,0	0,14
6h bis 12h	119,8±30,2	170,7±39,6	0,21
12h bis 19h	650,3±561,2	107,3±29,1	0,97

Somit liegen alle Mittelwerte über dem physiologischen Normalbereich von 10 bis 60 ng/dl.

Signifikante Unterschiede bestehen in keinem Zeitraum.

Tabelle 8: Katecholaminbedarf (Suprarenin) in beiden Behandlungsgruppen

**Suprarenin-Zufuhr [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ]:**

	<b>GLP-1</b>	<b>Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h	3,2±3,2	0,5±0,6	1,00
Aufnahme bis 12h	1,1±1,1	1,1±1,1	1,00

Tabelle 9: AdrenalinKonzentrationen im Serum in beiden Behandlungsgruppen

**Adrenalin im Serum [ng/dl]**

	<b>GLP-1</b>	<b>Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme	51,2±46,2	56,6±51,6	0,10
Aufnahme bis 6h	70,9±55,7	22,5±9,8	0,97
6h bis 12h	65,5±55,4	13,5±1,3	0,51
12h bis 19h	15,3±5,2	19,8±4,5	0,37

Auch hier liegen alle Mittelwerte über dem Normalbereich von 1 bis 8 ng/dl.

Tabelle 10: Katecholaminbedarf (Dobutamin) in beiden Behandlungsgruppen

**Dobutamin-Zufuhr [µg/kgKG/min]:**

	<b>GLP-1</b>	<b>Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
Aufnahme bis 6h	948,9±186,1	1736,2±200,1	0,01
Aufnahme bis 12h	1644±343,5	2839,0±359,0	0,02

Somit unterscheidet sich in den beiden Gruppen nur die Dopamin-Zufuhr signifikant.

Alle Messwerte für die Dopamin-Serumkonzentration lagen  $<10$  ng/dl und damit im Normbereich von 1-15 ng/dl.

Weder Thiazide noch Beta-Blocker wurden innerhalb der ersten 12h postoperativ verabreicht.

Jeweils 1 Patient beider Gruppen erhielt in diesem Zeitraum einen Hydrokortison-Bolus von je 100mg.

### **3.10 Gesamt-Bilirubin, Cholestasemarker, Leberenzyme**

Der physiologische Normbereich der Gesamt-Bilirubin-Konzentration von bis zu 1,1 mg/dl wurde im Mittel nur im Zeitraum „2-6h postoperativ“ in der GLP-1-Gruppe überschritten ( $1,45 \pm 0,5$  mg/dl). Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich der Gesamt-Bilirubin-Konzentration.

Auch die Konzentrationen andere Cholestasemarker wie AP und  $\gamma$ GT waren im postoperativen Verlauf nicht über die Normbereiche erhöht (AP: 40-130 U/l;  $\gamma$ GT: bis 55 U/l) und unterschieden sich in den beiden Gruppen in keinem Zeitraum signifikant.

Die Konzentration des Leberenzym GPT hielt sich in beiden Gruppen im Normbereich von bis 44 U/l. Signifikante Unterschiede der beiden Gruppen gab es nicht.

Die GOT-Konzentration überschritt dagegen ab Aufnahme auf Intensivstation die Normgrenze von 34 U/l. Maximalwerte wurden dabei in beiden Gruppen im Zeitraum „12-19h postoperativ“ erreicht:  $77 \pm 14,9$  U/l (GLP-1) und  $74 \pm 9,4$  U/l (Insulin). Signifikant unterschieden sie sich lediglich bei Aufnahme auf Intensivstation: GLP-1-Gruppe:  $39,4 \pm 2,8$  U/l und Insulin-Gruppe:  $49,9 \pm 2,7$  U/l ( $p=0,04$ ).

### 3.11 Weitere Parameter

Die Erythrocyten-Konzentration lag in beiden Gruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum unterhalb der Normgrenze von 4,2 Mio/ $\mu$ l. Der niedrigste Mittelwert der GLP-1-Gruppe lag dabei bei  $3,3\pm 0,3$  Mio/ $\mu$ l; in der Insulin-Gruppe bei  $3,4\pm 0,1$  Mio/ $\mu$ l. Signifikante Unterschiede wurden nicht erreicht.

Auch der Hb-Wert unterschritt fast in jedem Zeitraum in beiden Gruppen die untere Normgrenze von 14 g/dl. Die niedrigsten Mittelwerte waren  $10,1\pm 0,5$  g/dl (GLP-1) und  $11,2\pm 0,2$  g/dl (Insulin). Auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Leukozyten-Konzentrationen (Normbereich: 3,8 bis 12 Tausend/ $\mu$ l) und Thrombozyten-Konzentrationen (Normbereich: 150-450 Tausend/ $\mu$ l) lagen im Normbereich und unterschieden sich nicht signifikant.

Auch die Kreatinin-Konzentration überschritt die Normgrenze von 1,3 mg/dl in keinem Zeitraum und unterschied sich nicht signifikant.

Auch der Quick-Wert lag für beide Gruppen in allen Zeiträumen im Normbereich von 70 bis 120 %.

Der PTT-Mittelwert überschritt in der GLP-1-Gruppe nur bei Aufnahme den Grenzwert von 40 Sekunden ( $54\pm 2,3$  s). In der Insulin-Gruppe überschritt er dagegen in alle Zeiträumen mit Ausnahme „Aufnahme bis 6h“ den Grenzwert. Maximalwert war dabei  $58\pm 5,3$  s. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen traten nicht auf.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Blutzuckernormalisierung: GLP-1-Therapie und IIT im Vergleich**

In der Phase der exogenen GLP-1-Zufuhr (erste 12h postoperativ) unterscheiden sich die BZ-Werte beider Behandlungsgruppen nicht signifikant. Die GLP-1-Therapie scheint zunächst eine gleichwertige BZ-Normalisierung zu erreichen.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass der exogene Insulin-Bedarf der beiden Therapie-Gruppen im Zeitraum „6h bis 12 h postoperativ“ fast identisch ist. Es scheint daher sinnvoll die Phase der GLP-1-Zufuhr in 2 Hälften zu diskutieren:

#### **4.1.1 Zeitraum „Aufnahme bis 6 h postoperativ“:**

Hier scheint die BZ-Normalisierung mittels GLP-1-Therapie der IIT hinsichtlich einiger Aspekte sogar etwas überlegen:

Am eindrucklichsten ist hier die rasche BZ-Normalisierung innerhalb der ersten 2 h Stunden postoperativ:

Nach Aufnahme kann der BZ-Durchschnittswert mittels GLP-1-Infusion innerhalb von 2 h auf  $< 150$  mg/dl gesenkt werden und unter dieser Grenze gehalten werden. Mittels IIT gelingt dies zwar auch innerhalb der ersten 2 h postoperativ, bereits nach 6 h wird diese Grenze jedoch schon wieder leicht überschritten.

Durchschnittlich wird der BZ durch GLP-1-Infusion nach Aufnahme fast 0,5 h rascher unter die Grenze von 150 mg/dl gesenkt ( $p=0,33$ ). Innerhalb der ersten 2 h postoperativ senkt die GLP-1-Infusion den BZ durchschnittlich um 8 mg/dl/2h schneller als die IIT ( $p=0,31$ ). Betrachtet man die BZ-Verläufe der einzelnen Patienten, erreicht die GLP-1-Infusion nach 2 h postoperativ in 9 von 10 Patienten BZ-Werte  $< 130$  mg/dl. Eine Ausnahme stellt ein Patient dar, der bei Aufnahme einen BZ-Wert von  $\sim 200$  mg/dl erreichte und erst nach ca. 7 h

Insulin-Zufuhr unter 150 mg/dl gesenkt werden konnte. In der Insulin-Gruppe wird dagegen nur bei 4 von 10 Patienten diese Grenze erreicht.

Durchschnittlich werden durch GLP-1-Zufuhr zu allen Zeitpunkten niedrigere BZ-Werte erzielt; besonders deutlich ist dies nach 2 h postoperativ

Auch die Dauer von mindestens 2 h, die der BZ-Wert in den ersten 6 h postoperativ unter 150 mg/dl gehalten wird, ist durch GLP-1-Zufuhr im Durchschnitt 1 h länger ( $p=0,29$ ).

Allerdings liegt die durchschnittliche BZ-Konzentration der Insulin-Gruppe bei Aufnahme fast 20 mg/dl über der der GLP-1-Gruppe ( $p=0,07$ ). Ursächlich könnte hierfür die etwas höhere intraoperative Insulin-Zufuhr der GLP-1-Gruppe, der leicht höherer präoperativer BZ-Durchschnittswert oder die längere Narkosedauer sein. Diese höhere Ausgangskonzentration bei Aufnahme könnte zu den im Verlauf stets etwas höheren BZ-Werten, zum verzögerten Erreichen eines BZ < 150 mg/dl sowie zur kürzeren Dauer des BZ < 150 mg/dl beitragen. Die langsamere BZ-Senkung innerhalb der ersten 2 h postoperativ kann mit einer höheren BZ-Ausgangskonzentration jedoch nicht erklärt werden. Auch bezüglich des Diabetes-Status unterscheiden sich die Patienten der beiden Behandlungs-Gruppen nicht signifikant, so dass in der Insulin-Gruppe nicht von einer schwerwiegenderen Diabeteserkrankung, die mit einer höheren Stresshyperglykämie einhergeht (Cely et al. 2004), auszugehen ist.

Allerdings dauerte die Narkose in der Insulin-Gruppe signifikant länger als in der GLP-1-Gruppe ( $p=0,007$ ). Dies könnte Anhalt für eine stärkere Belastung und damit für eine unmittelbar postoperativ ausgeprägtere Stresshyperglykämie mit erschwerter BZ-Normalisierung geben (siehe auch 4.7.1).

Obwohl die initiale Senkung des BZ unter 150 mg/dl mittels GLP-1-Infusion im Durchschnitt rascher erzielt wurde, benötigte eine Normalisierung nach erneutem Überschreiten von 150 mg/dl mittels GLP-1 durchschnittlich 1,2 h länger ( $p=0,36$ ). Dies könnte auf einen Wirkungsverlust des GLP-1 im Verlauf hindeuten (siehe unten). Nimmt man alle BZ-Überschreitungen von > 150 mg/dl im betrachteten Zeitraum zusammen, werden Blutzuckernormalisierungen durch die beiden Therapieformen fast gleich schnell erreicht.

Für die Dauer des BZ-Wertes im Bereich von 80 und 110 mg/dl für mindestens 2 h, der im Gesamtkollektiv die geringste Morbidität zeigte (Van den Berghe et al. 2006b), wird ein signifikanter Unterschied erzielt ( $p=0,03$ ): während dies mittels GLP-1-Infusion für durchschnittlich 1,4 h erreicht wird, gelingt es mittels IIT bei keinem Patienten. Dies könnte teilweise auch durch eine eher zurückhaltende BZ-Normalisierung durch das Pflegepersonal erklärbar sein (siehe auch 4.4).

Die GLP-1-Therapie wäre hier vorteilhaft, da sie mit konstanter Dosierung erfolgt und damit von möglicherweise zurückhaltendem Vorgehen des Pflegepersonals unabhängig ist.

Da bei ca. 2/3 der BZ-Messungen eine Insulin-Dosiskorrektur erforderlich ist, muss hier auch auf die grundsätzliche Schwierigkeit der Insulin-Dosisfindung hingewiesen werden. Aufgrund der konstanten Infusionsrate scheint hier die GLP-1-Infusion kein Risiko für Anpassungsschwierigkeiten bei der Dosisfindung zu bergen und somit diesbezüglich klar im Vorteil zu sein.

Dass auch tatsächlich die GLP-1-Zufuhr im betrachteten Zeitraum die BZ-Normalisierung bewirkt, wird durch einige Argumente gestützt:

Zunächst wurden mittels GLP-1-Infusion deutlich pharmakologische GLP-1-Plasmakonzentrationen vom ca. 16-fachen der physiologischen Nüchtern-Konzentrationen erreicht. Die erreichten Konzentrationen waren ca. um das 2-3-fache höher als in der „proof of principle“-Studie (Meier et al. 2004b). Die Unterschiede zur Insulin-Gruppe, in der sich die GLP-1-Konzentrationen konstant im physiologischen Bereich hielten, waren deutlich signifikant ( $p=0,0002$ ). Der Anstieg der Konzentration des tatsächlich biologisch aktiven GLP-1 verhielt sich parallel zur Konzentration des gesamten GLP-1.

Der Insulinbedarf der GLP-1-Gruppe war um mehr als das 14-fache geringer als der der IIT-Gruppe ( $p=0,006$ ). Nur 1 von 10 Patienten erhielt zusätzlich zur GLP-1-Infusion exogenes Insulin; in der Insulin-Gruppe waren es 7 von 10. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass eigentlich noch 3 weitere Patienten der GLP-1-Gruppe ab der 4. bis 6. Stunde postoperativ exogenes

Insulin benötigt hätten. Dieses „Versäumnis“ weist auf die organisatorische Schwierigkeit der postoperativen BZ-Normalisierung im Allgemeinen hin. Zu Beginn der Studie mussten die GLP-1-Dosen gesteigert werden. Durch Dosisfindung wurde also gezeigt, dass erst höhere GLP-1-Dosen eine ausreichende BZ-Normalisierung erzielen können und somit der GLP-1-Infusion der entscheidende BZ-wirksame Effekt zuzuschreiben ist.

Des Weiteren zeigt der Verlauf der C-Peptid-Konzentrationen, dass zumindest in den ersten beiden Stunden postoperativ mittels GLP-1-Infusion die endogene Insulinproduktion gesteigert wird. Obwohl nicht signifikant ( $p=0,38$ ), liegt 2 h postoperativ die C-Peptid-Konzentration um  $\sim 30\%$  höher als die der Insulin-Gruppe.

Die endogene Insulinproduktion der Insulin-Gruppe sinkt in ca. 6 h nach Aufnahme kontinuierlich auf das präoperative Niveau ab. Da hier den meisten Patienten exogenes Insulin zugeführt wird, scheint eine Reduktion der körpereigenen Insulinproduktion sinnvoll.

Die Plasma-Insulinkonzentration der GLP-1-Gruppe ist im Durchschnitt nach 2 h postoperativ um ca. 30 % höher als die der Insulin-Gruppe ( $p=0,47$ ), was ebenso für einen insulinotropen Effekt der GLP-1-Zufuhr spricht.

Nach eindrücklicher BZ-Senkung in den ersten 2 h postoperativ durch die GLP-1-Infusion steigt der Durchschnitts-BZ ab 4 h postoperativ kontinuierlich an. In der Insulin-Gruppe pendeln sich die BZ-Werte dagegen jenseits der 2. Stunde postoperativ in einem Bereich von 130 bis 150 mg/dl ein, den sie dann für den kompletten restlichen Beobachtungszeitraum einhalten.

Betrachtet man hierzu die C-Peptid-Konzentration, so sinkt trotz anhaltender GLP-1-Infusion die endogene Insulinproduktion jenseits der zweiten Stunde postoperativ kontinuierlich bis zum Erreichen des präoperativen Ausgangsniveaus in der 6. bis 8. Stunde postoperativ ab. Der Verlauf der Plasma-Insulin-Konzentration verhält sich parallel hierzu und erreicht nach 6 h postoperativ das präoperative Niveau, während sich die Insulin-Konzentrationen der Insulin-Gruppe nach den ersten 2 h postoperativ in einem therapeutischen Bereich von 200 bis 340 pmol/l einpendeln und diesen für den restlichen

Beobachtungszeitraum einhalten. Obwohl ein eindeutig therapeutischer GLP-1-Plasmaspiegel gehalten wird und dieser sogar deutlich über dem früherer Studien liegt (Meier et al. 2004b; Nauck 2006b), scheint somit die exogene GLP-1-Zufuhr jenseits der zweiten Stunde postoperativ an insulinotroper und damit an BZ-normalisierender Wirkung abzunehmen. In der 6. Stunde postoperativ scheint dann die insulinotrope Wirkung der exogenen GLP-1-Infusion vollständig aufgehoben: Insulinkonzentration und endogene Insulinproduktion befinden sich auf präoperativem Niveau. Die Blutzucker-Abhängigkeit der insulinotropen Wirkung des GLP-1, die zumindest anfangs die sinkende Insulinproduktion bei fallenden BZ-Werten erklären könnte, scheint hier nicht ursächlich, da der BZ-Grenzwert für die insulinotrope Wirkung von ca. 110 mg/dl nicht unterschritten wird (Nauck 2006b) und die endogene Insulinproduktion trotz steigender BZ-Werte weiterhin abfällt.

Auch die genauere Betrachtung der BZ-Verläufe einzelner Patienten spricht für diesen vermuteten Verlust der GLP-1-Wirkung: innerhalb der ersten 2 h postoperativ senkt die GLP-1-Infusion mit einer Ausnahme (siehe oben) die BZ-Spiegel aller Patienten auf Werte von  $\leq 130$  mg/dl. Bereits 2 h später erreichen 2 Patienten BZ-Werte  $> 170$  mg/dl, die dann nach 2 weiteren Stunden über 200 mg/dl steigen. Ein dritter Patient erreichte in selbigen Zeitabschnitten Werte von 160 und 180 mg/dl. Somit hätten eigentlich 3 weitere Patienten exogenes Insulin benötigt; der Bedarf bestand stets jenseits der 2. Stunde postoperativ. Der vermutete Verlust der insulinotropen Wirkung wird auch während der 2. Hälfte der GLP-1-Zufuhr beobachtet (6h bis 12 h postoperativ):

Die endogene Insulinproduktion bleibt auf dem präoperativen Niveau und entspricht der der Insulin-Gruppe. Der Insulinbedarf zur Blutzuckernormalisierung erreicht trotz fortgeführter GLP-1-Zufuhr den Bedarf der Insulin-Gruppe ( $p=0,65$ ) und es werden Plasma-Insulinkonzentrationen im Bereich der Insulin-Gruppe (200-340 pmol/l) beobachtet.

Andere BZ-normalisierende Effekte der GLP-1-Zufuhr wie die Hemmung von Glukagon-Sekretion und die von Insulin- und Glukagonsekretion unabhängige Reduktion der hepatischen Glukoneogenese (Prigeon et al. 2003) wurden in der vorliegenden Studie nicht direkt untersucht und sind Gegenstand von

Folgestudien. Da sich der Insulinbedarf zur Blutzuckernormalisierung jenseits der 6. Stunde postoperativ trotz fortgeführter GLP-1-Infusion kaum vom Bedarf der Insulin-Gruppe unterscheidet und im Rahmen der Stressreaktion Insulinresistenz und Glukoneogenese auf das unmittelbar postoperative Niveau anzusteigen scheinen (siehe 4.7.1), ist aber auch bezüglich dieser Effekte ein Wirkungsverlust zu vermuten. Mögliche Ursachen des Verlusts der insulinotropen Wirkung sollen unter 4.5 diskutiert werden.

#### **4.1.2 Zeitraum „6 bis 12 h postoperativ“**

Wie schon erwähnt ist der Insulinbedarf der beiden Therapie-Gruppen trotz fortgeführter GLP-1-Infusion in diesem Zeitraum nahezu identisch. Zusätzlich findet trotz erhöhter BZ-Werte keine gesteigerte endogene Insulin-Produktion mehr statt. Es muss daher angenommen werden, dass die GLP-1-Infusion hier nicht mehr zur Blutzucker-Normalisierung beiträgt. In beiden Gruppen werden die BZ-Werte um 150 mg/dl gehalten.

Obwohl nicht signifikant, scheint die Insulin-Therapie die BZ-Werte der Insulin-Gruppe etwas besser zu kontrollieren als die der GLP-1-Gruppe:

in der GLP-1-Gruppe liegen mehr BZ-Durchschnittswerte über 150 mg/dl, der höchste durchschnittliche BZ von 158 mg/dl wird in der GLP-1-Gruppe erreicht und in der Insulin-Gruppe werden die BZ-Werte im Schnitt um 0,6 h länger unter 150 mg/dl gehalten.

Ursächlich hierfür könnte eine leicht ausgeprägtere Insulinresistenz der GLP-1-Gruppe im Rahmen der Stressreaktion sein (siehe 4.7.1). Bei minimal geringerem Insulinbedarf und diskret ungünstigerer BZ-Normalisierung der GLP-1-Gruppe hätten wahrscheinlich durch optimale Dosisanpassungen Unterschiede weiterhin ausgeglichen werden können. Dies wäre dann wahrscheinlich eher nicht als Verkomplizierung der IIT nach initialer GLP-1-Infusion zu werten gewesen, sondern hätte vielmehr auf allgemein organisatorische Schwierigkeiten der IIT hingewiesen.

### **4.1.3 Zeitraum „> 12 h postoperativ“**

Obwohl hier die GLP-1-Plasmakonzentration der GLP-1-Gruppe noch über dem präoperativen Niveau liegt, entsprechen die Werte grob einer physiologischen postprandialen Konzentration (Toft-Nielsen et al. 2001b) und sind damit nicht mehr als therapeutische Konzentration zu werten. Auch in diesem Zeitraum werden BZ-Durchschnittswerte um 150 mg/dl gehalten. Nach 14 h liegt die GLP-1-Gruppe signifikant höher bei 159 mg/dl. Da im Zeitraum „> 12 h postoperativ“ weniger Patienten untersucht werden konnten (14h postoperativ: 13 Patienten, 18 h postoperativ: 9 Patienten), ist die Aussagefähigkeit etwas reduziert. Die geringeren Patientenzahlen sind dadurch zu erklären, dass einige Patienten erst am Abend auf Intensivstation verlegt wurden und somit nur für 12 bzw. 14 Stunden beobachtet werden konnten. Möglich wäre aber auch hier eine ausgeprägtere stressbedingte Insulinresistenz der GLP-1-Gruppe (siehe 4.7.1). Andererseits war der Insulinbedarf der GLP-1-Gruppe bei höheren BZ-Werten etwas geringer, so dass wahrscheinlich durch optimale Dosisanpassungen Unterschiede ausgeglichen worden wären (siehe auch 4.1.2).

## **4.2 Hypoglykämisch Ereignisse**

Ein hypoglykämisches Ereignis von  $< 40$  mg/dl trat in keiner der beiden Gruppen auf. Bei einem Patienten der GLP-1-Gruppe kam es zur einmaligen Unterschreitung der unteren Ziel-Grenze von 80 mg/dl (77 mg/dl). Bei Aufnahme erreichte dieser Patient einen BZ-Wert von ca. 160 mg/dl um dann kontinuierlich auf 77 mg/dl in der 4. Stunde postoperativ abzufallen. Die BZ-senkende Wirkung ist somit höchstwahrscheinlich der GLP-1-Therapie zuzuschreiben. Da jedoch entgegen dem Protokoll durch das Pflegepersonal mittels Glukoselösung interveniert wurde, kann eine potentielle Hypoglykämie im weiteren Verlauf nicht ausgeschlossen werden. Angesichts der auch bei kritisch Kranken gezeigten Blutzuckerabhängigkeit der insulinotropen Wirkung (Meier et al. 2004b) und der Vermutung eines GLP-1-Wirkungsverlusts im

postoperativen Verlauf (siehe 4.1), erscheint dies jedoch eher unwahrscheinlich. So zeigt dieser Patient auch im Verlauf seiner C-Peptid-Konzentration 2 h nach der vermeintlichen Hypoglykämie einen Abfall um ca. 60 % trotz ansteigender BZ-Werte.

### **4.3 Andere Nebenwirkungen**

Jenseits der Aufnahme kam es im gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum zu keinen signifikanten Unterschieden der beiden Therapie-Gruppen bezüglich Nieren- und Leberfunktion, Cholestaseparametern, Gerinnungsparametern und Blutbild. Andere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Völlegefühl sowie Aspirationsereignisse unter Sedierung wurden trotz den im Vergleich zu früheren Studien 3-fach höheren GLP-1-Dosen nicht berichtet. Allerdings wären Übelkeit, Völlegefühl und Erbrechen eher mit einem Magenentleerungsverzögernden Effekt des GLP-1 zu assoziieren. Da die von uns untersuchten Patienten nüchtern waren, lassen sich also derartige Nebenwirkung in der von uns verwendeten Dosierung nicht grundsätzlich ausschließen.

### **4.4 Reduktion des pflegerischen Arbeitsaufwandes durch GLP-1-Infusion**

Während der ersten 6 h postoperativ sind durch GLP-1-Infusion signifikant weniger Insulin-Dosisanpassungen erforderlich. Da nur ein Patient zusätzlich zur GLP-1-Zufuhr in diesem Zeitraum Insulin erhielt, erscheint dies logisch. Im Schnitt war in der Insulin-Gruppe in diesen 6 Stunden eine Dosiskorrektur weniger als 2mal erforderlich. Als wirkliche Arbeitserleichterung erscheint dies nicht. Dennoch waren Korrekturen erforderlich und damit besteht auch ein Risiko, den Korrekturbedarf zu übersehen und durch Insulininfusion Hypoglykämien zu induzieren.

Auch in den folgenden 6 h waren trotz annähernd identischem Insulinbedarf weniger Dosisanpassungen nötig als in der Insulin-Gruppe. Dies zeigt, dass eine vorausgehende BZ-Normalisierung mittels GLP-1 die anschließende BZ-Einstellung durch Insulin nicht verkompliziert. Auch jenseits der 12. Stunde postoperativ zeigt die GLP-1-Gruppe eine vergleichbare Handhabbarkeit zur Insulin-Gruppe.

Aufgrund von Hypoglykämiegefahr und zur Dosisfindung müssen während einer Insulin-Infusion engmaschig BZ-Kontrollen durchgeführt werden. Da nur ein Patient der GLP-1-Gruppe in der ersten 6 h postoperativ Insulin erhielt stellt sich die Frage, ob hier nicht BZ-Kontrollen bei Aufnahme und nach 6 h postoperativ ausreichend wären. Der Patient mit Insulinbedarf hatte bereits bei Aufnahme einen BZ-Spiegel von fast 200 mg/dl erreicht und sein Insulin-Bedarf wäre somit auch bei weniger BZ-Messungen erkannt worden. Zusätzlich jedoch erreichten 2 Patienten nach 4 h postoperativ einen BZ von über 170 mg/dl, die dann beide in der 6. h postoperativ BZ-Werte von 200 mg/dl überschritten. Die BZ-Normalisierung dieser 2 Patienten hätte vermutlich von einem früheren Beginn der Insulin-Therapie profitiert, was durch ein längeres Messintervall übersehen worden wäre.

Aus praktischer Sicht scheint sich diese Diskussion jedoch zu erübrigen, da im Rahmen der engmaschig durchgeführten BGA-Kontrollen, die während den ersten postoperativen Stunden routinemäßig durchgeführt werden, eine BZ-Kontrolle automatisch erfolgt. Dies scheint letztendlich bezüglich der nicht ganz sicher ausgeschlossenen Hypoglykämie-Gefahr durch GLP-1-Infusion auch sinnvoll. Dies gilt umso mehr, als durch Sedierung etc. Anzeichen einer Hypoglykämie eher unkenntlich wären.

#### **4.5 Abwägung verschiedener BZ-Zielbereiche**

Eine BZ-Normalisierung auf Werte unter 150 mg/dl ist definitiv erstrebenswert. Sowohl Stoffwechselgesunde als auch Patienten mit Diabetes mellitus profitieren hiervon signifikant bezüglich der Morbidität. Auch bezüglich der

Mortalität ist ein Vorteil beschrieben, der sich bei Patienten mit Diabetes mellitus jedoch nicht signifikant darstellt (Van den Berghe et al. 2006b). Unklar verhält es sich mit dem BZ-Zielbereich von 80-110 mg/dl für Diabetes-Patienten. So war bei Patienten mit Diabetes mellitus bei BZ-Einstellung <110 mg/dl im Vergleich zu BZ-Werten von 110-150 mg/dl die Mortalität etwas erhöht, jedoch nicht signifikant (Van den Berghe et al. 2006b). Außerdem entwickelten Patienten mit BZ-Werten von < 100 mg/dl am häufigsten eine Hypoglykämie von < 40 mg/dl. Ein Zusammenhang von Mortalität und Hypoglykämien konnte jedoch nicht gezeigt werden (Vriesendorp et al. 2006a), wobei hier noch aufgrund geringer Patientenzahl weitere Studien folgen sollten. Van den Berghe et al erreichten den BZ-Zielbereich von 80-110 mg/dl mittels IIT nach 24 h. Während die GLP-1-Therapie dies bereits bei 4 Patienten in den ersten 2 bis 4 h postoperativ erreichte und über mindestens 2 h halten konnte, wurde mittels IIT zwar vereinzelt dieser Bereich erreicht, bei keinem Patienten im Beobachtungszeitraum jedoch über mindestens 2 h gehalten. Die Schwierigkeit der Insulin-Dosisfindung bei zu vermeidender Hypoglykämie könnte hier zumindest teilweise ursächlich sein. Grob 2 Dosisanpassungen pro 6 h durchschnittlich zeigen bei dreimaliger BZ-Messung in diesem Zeitraum, dass bei 2/3 der Messungen eine Dosiskorrektur erforderlich ist und sprechen damit für die Schwierigkeit der Insulin-Dosisfindung. Obwohl ein Ziel-BZ von 80-110 mg/dl, der sich mit dem üblichen Zielbereich der Intensiv-Station des UKT's sowie der Leuven-Studie deckt, angestrebt war, schien im praktischen Alltag der Intensivstation die BZ-Normalisierung mittels Insulin-Zufuhr zurückhaltender gestaltet zu werden. Auch die einmalige Situation, in der 20%-ige Glucose-Lösung bei einem BZ von 77 mg/dl durch das Pflegepersonal zugeführt wurde, obwohl das Protokoll selbiges erst bei BZ<40 mg/dl vorgesehen hätte, deutet auf eine praktisch eher zurückhaltende BZ-Normalisierung und eine Befürchtung von Hypoglykämien hin. Von der Studienlage her (siehe oben) könnte dieses zurückhaltende Vorgehen gerechtfertigt sein und bedarf weiterer Nachforschung.

#### 4.6 Mögliche Ursachen des GLP-1-Wirkungsverlust

Durch gesteigerte DPP-4-Aktivität und somit gesteigerten Abbau der biologisch aktiven GLP-1-Form ist ein vermuteter Verlust der insulinotropen Wirkung nicht zu erklären, da deutlich therapeutische Konzentrationen der intakten Form erhalten bleiben und deren Anteil am totalen GLP-1 über den gesamten Beobachtungszeitraum auch grob konstant bleibt.

Eine Tachyphylaxie für die insulinotrope Wirkung von intravenös zugeführtem GLP-1 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist bisher noch nicht beschrieben. Selbst eine 7-tägige intravenöse GLP-1-Infusion zeigte keine Reduktion der insulinotropen Wirkung (Larsen et al. 2001). Allerdings wurden die Untersuchungen hierzu nicht bei postaggressiver Stoffwechsellage durchgeführt. Die „proof of principle“-Studie (Meier et al. 2004b) zeigte zwar ebenfalls einen Rückgang der endogenen Insulinproduktion nach 2-3 h nach Beginn der GLP-1-Infusion; zu diesem Zeitpunkt hatten die BZ-Werte jedoch schon fast Werte von 110 mg/dl erreicht und die Beobachtung ist somit im Rahmen der Blutzuckerabhängigkeit der insulinotropen GLP-1-Wirkung zu sehen.

Im Unterschied zu Meier et al, die ihre Untersuchungen im Zeitraum vom 2. bis 8. postoperativen Tag durchführten, untersuchte die vorliegende Studie die ersten Stunden postoperativ. Da der höchste Insulinbedarf während der ersten Stunden postoperativ beschrieben ist, ist auch von der stärksten stressbedingten Insulinresistenz in diesem Zeitraum auszugehen (Van den Berghe et al. 2003). Somit erscheinen die beiden Studien bezüglich der Stressreaktion auch nur eingeschränkt vergleichbar. Unter 4.7 soll die Insulinresistenz als Ausdruck der postoperativen Stressreaktion anhand der vorliegenden Studie etwas genauer betrachtet werden.

Obwohl in der GLP-1-Gruppe im Verlauf nach initialer BZ-Senkung erneut BZ-Konzentrationen erreicht werden, die deutlich über den präoperativen Werten und sogar leicht über den Aufnahme-Werten liegen, bleibt die endogene Insulinproduktion konstant auf präoperativem Niveau. Da vergleichbare BZ-Erhöhungen direkt nach der Operation zu einer ausgeprägten Steigerung der

endogenen Insulinproduktion auf grob das 5-fache führten, könnte im Verlauf eine Erschöpfung der Betazellen im Pankreas vermutet werden. In der Insulin-Gruppe pendeln sich die BZ-Werte im präoperativen Bereich ein, erreichen das direkt postoperative Niveau nicht mehr und lassen somit mangels Stimulus auch keine Vermutung über eine Erschöpfung zu. Ein Argument für eine Erschöpfung der Betazellen unmittelbar nach exzessiv gesteigerter endogener Insulinproduktion wäre die ohnehin schon reduzierte Sekretionsleistung der Betazellen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die sich in einer verminderten HOMA-Sekretion ausdrückt. In der vorliegenden Studie zeigte v.a. die GLP-1-Gruppe eine Verminderung der physiologischen HOMA-Sekretion um fast 50 %.

Eine Erschöpfung der Betazellen könnte somit den vermuteten Verlust der insulinotropen Wirkung der GLP-1-Infusion erklären: Die während und direkt nach der Operation stark gesteigerte endogene Insulinproduktion kann in den ersten 2 h postoperativ mittels GLP-1-Zufuhr noch weiter gesteigert werden, um dann aber wieder trotz starker BZ-Stimuli auf das Ausgangsniveau zurückzufallen.

Eine kleinere Studie mit 20 Patienten zeigte eine gesteigerte endogene Insulinsekretion bei kritisch Kranken über mehrere Tage trotz intravenös zugeführtem Insulin. Das endogene Insulin stellte im Vergleich zum exogenen Insulin den größeren Anteil am Plasma-Insulin. Dies galt sogar für die akute Phase, in der die größten exogenen Insulin-Mengen benötigt wurden (Duska et al. 2008).

Da somit eine gesteigerte endogene Insulinproduktion trotz exogener Insulin-Zufuhr als „physiologische“ Gegenreaktion auf eine Stresshyperglykämie scheint, könnte die frühzeitige Normalisierung der endogenen Insulin-Sekretion in den von uns untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 tatsächlich für eine Erschöpfung der Betazellen sprechen.

Gegen eine Erschöpfung der Betazellen als alleinige Ursache des GLP-1-Wirkungsverlustes würde der vermutete Verlust der GLP-1-Wirkung auf Glukoneogenese und Insulinresistenz sprechen (siehe 4.7)

## **4.7 Einfluss der Therapieformen auf FFS-Konzentrationen**

In beiden Gruppen steigen die FFS-Konzentrationen bei Aufnahme im Vergleich zum präoperativen Niveau deutlich an. Ein FFS-Anstieg im Rahmen von Stressreaktionen bei kritisch Kranken wurde in anderen Studien bereits beschrieben (Druml et al. 1998; Chaudhuri et al. 2007). Weiterhin ist mehrfach ein Zusammenhang von FFS-Anstiegen, akut wie chronisch, und erhöhter Insulinresistenz und kompensatorischer Hyperinsulinämie beschrieben worden (Kim et al. 2007; Hsu et al. 2007; Boden 2002). Der Anstieg von FFS-Konzentrationen könnte somit sowohl als Ausdruck als auch als Mitursache des Postaggressions-Metabolismus im Sinne einer Insulinresistenz kritisch Kranker gesehen werden.

Beide Therapie-Gruppen zeigen nach Aufnahme eine absteigende Tendenz der FFS-Konzentrationen. Dies könnte Ausdruck einer tendenziell abfallenden Stressreaktion sein. Da jedoch bei Patienten in den ersten Stunden nach Myokardinfarkt eine ansteigende Tendenz der FFS-Konzentration beobachtet wurde (Chaudhuri et al. 2007), ist ein dem FFS-Anstieg entgegenwirkender Effekt beider Therapieformen wahrscheinlich: Dass in der GLP-1-Gruppe in den ersten 6 h postoperativ, während denen kein Insulin zugeführt wurde, die FFS-Konzentrationen geringfügig abnahmen, würde für einen FFS-kontrollierenden Effekt des GLP-1 bei kritisch Kranken sprechen.

## **4.8 Verlauf des Postaggressions-Stoffwechsels**

### **4.8.1 BZ und Insulin-Plasmakonzentration**

Betrachtet man für das Ausmaß der Stresshyperglykämie, die durch Insulinresistenz und hepatische Glukoneogenese entsteht (Marik et al. 2004), den BZ-Spiegel gemeinsam mit der Insulin-Plasmakonzentration, so liegen in der Insulin-Gruppe die höchsten Werte direkt nach der Operation bei Aufnahme und pendeln sich dann auf einem niedrigeren Niveau ein. Der

Stressmetabolismus scheint also während und unmittelbar nach der Operation am größten und sinkt dann auf ein etwa konstantes Niveau.

In der GLP-1-Gruppe kommt es bei Aufnahme zunächst zu einem im Vergleich zur präoperativen Situation deutlich höheren Stressniveau, das jedoch etwas unter dem der Insulin-Gruppe zu liegen scheint. Mit einem Abfall von BZ und Insulin-Konzentration fällt die Stressreaktion dann in den ersten 2-4 Stunden postoperativ, um dann wieder etwa auf das direkt postoperative Niveau anzusteigen, wobei hier BZ und Plasma-Insulinkonzentration die Aufnahme-Werte teilweise sogar leicht überschreiten.

Im Verlauf scheinen sich also beide Therapie-Gruppen auf ein etwa konstantes Niveau des Postaggressions-Metabolismus einzupendeln. Dabei scheint der Stress-Metabolismus, abgeleitet aus BZ und Insulin-Plasmakonzentration, in der GLP-1-Gruppe etwas ausgeprägter zu sein.

Der ausgeprägte Abfall von BZ und Plasma-Insulinkonzentration innerhalb der ersten 4 h postoperativ könnte für eine deutliche Minderung der Insulinresistenz und der Glukoneogenese durch die GLP-1-Infusion sprechen. So wurden bereits ein glukagonostatischer Effekt (Nauck et al. 2002), der die Glukoneogenese hemmt, sowie eine von Pankreashormonen unabhängige Reduktion der hepatischen Glukoneogenese (Prigeon et al. 2003) für GLP-1 beschrieben. Der glukagonostatische Effekt wurde auch bei kritisch Kranken beschrieben (Meier et al. 2004b).

Dieser mögliche Effekt des GLP-1 scheint dann im Verlauf seine Wirkung zu verlieren, da BZ-Werte und Insulin-Plasmakonzentrationen dann wieder das direkt postoperative Niveau erreichen und somit für eine gesteigerte Insulinresistenz und hepatische Glukoneogenese sprechen.

Eine Reduktion der FFS mittels GLP-1 wurde beschrieben (Meier et al. 2006). Diese könnte zu einer Reduktion der Insulin-Resistenz beitragen (Haurer). In der vorliegenden Studie konnte eine wesentliche Reduktion der bei Aufnahme stark angestiegenen FFS-Konzentration während der GLP-1-Zufuhr nicht beobachtet werden. Dafür blieb ein erwarteter weiterer Anstieg der FFS-Konzentration aus (Chaudhuri et al. 2007), was durchaus für einen der FFS-Konzentration entgegenwirkenden Effekt der GLP-1-Infusion sprechen könnte.

#### 4.8.2 Insulinbedarf

Untersucht man die Stressreaktion anhand des Insulinbedarfs wie bereits Van den Berghe et al (Van den Berghe et al. 2003), so steigt der Insulinbedarf der Insulin-Gruppe in der 6. bis 12. Stunde postoperativ um grob das Doppelte des Insulinbedarfs des Zeitraums „Aufnahme bis 6 h“. Dies steht im Gegensatz zu Van den Berghe et al's Beobachtung, dass der Insulinbedarf eines hauptsächlich nicht an Diabetes erkrankten Patientenkollektivs in den ersten 6 h postoperativ am höchsten ist (Van den Berghe et al. 2003). Obwohl wir bei unserer Untersuchung stets einen niedrigeren Insulinbedarf beobachteten als Van den Berghe et al, scheint ein quantitativer Vergleich des Insulinbedarfs der beiden Studien nicht sinnvoll, da Van den Berghe et al sofort mit der Kalorienzufuhr begannen, während die Patienten in dem von uns untersuchten Zeitraum nüchtern waren.

Betrachtet man BZ-Werte, Insulin-Plasmakonzentrationen und Insulin-Bedarf zusammen, so werden in der Insulin-Gruppe nach initialer BZ-Senkung relativ konstante BZ-Werte und Insulin-Plasmakonzentrationen mit zunehmendem Insulin-Bedarf beobachtet. Man könnte hier ursächlich eine im Verlauf gesteigerte Insulinelimination vermuten. Dass die Insulin-Elimination variiert, ist bereits beschrieben (Nauck et al. 1986). Der erhöhte Insulin-Bedarf wäre somit nicht Ausdruck von gesteigerter Insulinresistenz und Glukoneogenese, sondern einer gesteigerten Insulin-Elimination. Der bei Stoffwechselgesunden Patienten beobachtete Zusammenhang von Mortalität und Insulinbedarf (Van den Berghe et al. 2006b), der als Verbindung von Schweregrad der Erkrankung und Ausmaß der stressbedingten Insulinresistenz erklärbar sein könnte, konnte für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht gezeigt werden. Man könnte somit vermuten, dass bei Patienten mit Diabete mellitus Typ 2 der Insulinbedarf keinen guten Parameter für die stressbedingte Insulinresistenz und somit des Postaggressions-Metabolismus darstellt.

Der Verlauf des Insulin-Bedarfs der GLP-1-Gruppe lässt hierzu keine Schlüsse zu, da ja erst jenseits der 6. Stunde postoperativ Insulin zugeführt wurde.

### **4.8.3 Katecholamin-Plasmakonzentrationen**

Die Katecholamin-Konzentrationen im Plasma waren in beiden Therapie-Gruppen zu allen postoperativen Zeitpunkten deutlich über dem Normbereich und sprechen als Stresshormone damit für das Vorliegen eines Postaggressions-Stoffwechsels. Die Dopamin-Konzentrationen, die stets im Normalbereich lagen, stellten hier eine Ausnahme dar. Bei nicht signifikanten Unterschieden der beiden Gruppen untereinander ist von einer grob identischen Stressreaktion der beiden Gruppen bezüglich der Ausschüttung endogener Katecholamine auszugehen. Im Verlauf zeigte sich insgesamt in beiden Therapie-Gruppen eine eher abnehmende Tendenz der Katecholamin-Plasmakonzentrationen, was für eine tendenziell abnehmende postoperative Stressreaktion sprechen würde. Ein starker Anstieg der Noradrenalin-Konzentration nach der 12. Stunde postoperativ in der GLP-1-Gruppe wird durch den enormen Konzentrationsanstieg eines Patienten verursacht. Berücksichtigt man die Werte dieses Patienten nicht, bestätigt sich auch hier die rückläufige Tendenz der endogenen Katecholamin-Konzentrationen. Die abfallende Tendenz der Katecholaminkonzentrationen bei grob konstanter Insulinresistenz (siehe 4.7.1) spricht dafür, dass neben den Katecholaminen noch andere Faktoren wesentlich zur postaggressiven Insulinresistenz beitragen.

### **4.8.4 FFS-Plasmakonzentration**

Betrachtet man den Konzentrationsverlauf der FFS als Ausdruck des Stressmetabolismus (siehe 4.6), so würde sich die Stressreaktion in der GLP-1-Gruppe für die ersten 12 h auf dem direkt postoperativen Niveau halten. Die Insulin-Gruppe würde zunächst ein höheres direkt postoperatives Ausgangsniveau zeigen, um dann für die ersten 12 h auf ein der GLP-1-Gruppe entsprechendes Niveau abzufallen.

Der Abfall der FFS-Konzentration jenseits der 12. Stunde postoperativ unter das präoperative Niveau bei grob konstanter Insulinresistenz (konstruiert aus BZ-Konzentration und Insulin-Plasmakonzentration), würde für die Relevanz anderer, die Insulinresistenz beeinflussender Faktoren sprechen.

#### **4.9 Zukünftiger Einsatz der GLP-1-Therapie bei kritisch Kranken?**

Die GLP-1-Therapie konnte nach schwerwiegenden Eingriffen, wie sie kardiovaskuläre Bypass-Operationen darstellen, innerhalb von 2 h postoperativ bei der großen Mehrzahl der Patienten den BZ unter 130 mg/dl senken und hielt im Schnitt die BZ-Werte anfangs länger unter 150 mg/dl und sogar signifikant länger zwischen 80 und 110 mg/dl. Sie schien somit der Insulintherapie im Anfangs-Zeitraum überlegen. Hier ist auch ein positiver Effekt des GLP-1 auf stressbedingte Insulinresistenz zu vermuten. Erreicht wurden diese Effekte ohne hypoglykämische Ereignisse, ohne das Auftreten anderer Nebenwirkungen und unter weniger Insulin-Dosisanpassungen.

Jenseits der 2. Stunde postoperativ wurden unterschiedliche BZ-Verläufe beobachtet. Insgesamt scheint die GLP-1-Wirkung abzunehmen. Vereinzelt wird bereits nach 4 h postoperativ zusätzlich Insulin benötigt. Jenseits der 6. Stunde postoperativ scheint die GLP-1-Wirkung größtenteils verschwunden und der Insulinbedarf beider Gruppen ist identisch. Die BZ-Normalisierung mittel IIT nach initialer GLP-1-Infusion erschien im weiteren Verlauf nicht komplizierter. Für zukünftige Therapie-Schemata der postoperativen BZ-Normalisierung nach schwerwiegenden Eingriffen könnte man sich somit eine sequentielle Kombinations-Therapie von GLP-1 und IIT vorstellen.

Direkt postoperativ bei Aufnahme auf Intensivstation würde mit der GLP-1-Infusion in der von uns ermittelten Dosierung von 3,6 pmol/kgKG/min begonnen werden. Die Patienten würden von der vermuteten rascheren BZ-Normalisierung profitieren. BZ-Bestimmungen müssten dann, wie der aktuellen Routine entsprechend, engmaschig kontrolliert werden um rechtzeitig mit der

Insulin-Infusion beginnen zu können. Bei Insulinbedarf könnte die GLP-1-Infusion beendet werden.

Eine sequentielle Therapie mit GLP-1 und IIT müsste natürlich noch in weiteren, größer angelegten Studien bewiesen werden. Eine grundsätzliche Machbarkeit mit potentiellen Vorteilen gegenüber der alleinigen IIT hat sich durch unsere Studie jedoch schon gezeigt.

Weiterhin könnte durch weiterführende Studien eine Optimierbarkeit dieser sequentiellen Therapieform untersucht werden. So könnte beispielsweise der Benefit einer bereits präoperativ begonnenen GLP-1-Infusion betrachtet werden. Durch Einsatz des Inkretin-Mimetikums Exenatide wäre aufgrund einmaliger Applikation eine weitere Verbesserung der Handhabbarkeit denkbar. Ebenso könnten Inkretin-Mimetika im Vergleich zu GLP-1 Unterschiede bezüglich des vermuteten Wirkungsverlustes aufweisen.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1 Fragestellung**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) auf den unmittelbar postoperativen Stoffwechselzustand nach koronarer Bypass-Operation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur standardmäßig eingesetzten Intensivierten Insulin Therapie (IIT) auf der Intensivstation untersucht. Die beiden Therapieformen sollten bezüglich Blutzuckernormalisierung, hypoglykämischen Ereignissen, praktischen Arbeitsaufwandes sowie weiteren Nebenwirkungen verglichen werden.

### **5.2 Methoden**

Hierzu wurden im Rahmen einer offenen randomisierten Studie 20 Diabetes-Typ 2-Patienten nach koronarer Bypass-Operation direkt postoperativ auf der anästhesiologischen Intensivstation untersucht: 10 Patienten erhielten für die ersten 12 Stunden postoperativ eine intravenöse GLP-1-Infusion mit einer Laufrate von 3,6 pmol/kgKG/min, 10 Patienten erhielten die standardmäßig eingesetzte IIT. Dabei wurde ein Ziel-Blutzuckerwert von 80-110 mg/dl angestrebt.

Blutabnahmen erfolgten engmaschig zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Blutglukose, gesamtem und intaktem GLP-1, Insulin und C-Peptid sowie freien Fettsäuren (FFS) und weiteren Parametern wie Blutbild, Leber- und Nierenretentionsparameter, Gerinnungsparameter und Katecholaminen.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon-Test.

### **5.3 Ergebnisse**

In den ersten 6 Stunden postoperativ erreichte die GLP-1-Infusion im Vergleich zur Insulin-Therapie bei signifikant niedrigerem Insulinbedarf niedrigere BZ-Werte und senkte diese schneller und anhaltender unter 150 mg/dl ohne dabei jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Der Blutzucker-Zielbereich von 80-110 mg/dl konnte in der GLP-1-Gruppe während dieses Zeitraums signifikant länger gehalten werden. Im weiteren Verlauf unterschieden sich die beiden Therapiegruppen hinsichtlich des Insulin-Bedarfs sowie der Blutzucker-Werte nicht mehr signifikant.

Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant, obwohl durch GLP-1 zunächst ein Anstieg der C-Peptid-Konzentration beobachtet werden konnte.

Mittels GLP-1-Infusion wurde eine signifikant höhere GLP-1-Konzentration (intakt und gesamt) weit über den physiologischen Konzentrationen erzielt.

In beiden Therapiegruppen kam es im postoperativen Verlauf zu einem Abfall der FFS-Konzentration.

Bezüglich der Plasma-Konzentrationen übriger Parameter kam es zu keinen signifikanten Unterschieden.

Insulin-Dosisanpassungen waren während der ersten 6 h postoperativ in der GLP-1-Gruppe signifikant seltener als in der Insulin-Gruppe, unterschieden sich im weiteren Verlauf jedoch nicht mehr signifikant.

Bei keinem der Patienten kam es zu einer Hypoglykämie < 40 mg/dl.

Andere Nebenwirkungen der GLP-1-Infusion wurden nicht beobachtet.

### **5.4 Diskussion**

Eine GLP-1-Infusion in der von uns verwandten Dosierung kann in den ersten 6 postoperativen Stunden nach großen kardiochirurgischen Eingriffen bei Diabetes-Typ-2-Patienten im Vergleich zur standardmäßig eingesetzten IIT eine vergleichbare Blutzucker-(BZ) Normalisierung erzielen. Aufgrund zügigerer und

längerer BZ-Senkung unter 150 mg/dl sowie eines signifikant längeren Erreichens des BZ-Zielbereichs von 80-110 mg/dl scheint die GLP-1-Therapie in den ersten postoperativen Stunden sogar effektiver als die IIT. Der Arbeitsaufwand für Stoffwechselkontrollen und Insulindosis-Anpassungen für das Pflegepersonal ist geringer. Auf Stoffwechselformer ist eine anfängliche Reduktion der stressbedingten Insulinresistenz zu vermuten. Ein Anstieg der FFS-Konzentration, die wesentlich zur postaggressiven Insulinresistenz beitragen könnte, wird vergleichbar zur IIT vermieden. Trotz GLP-1-Plasmakonzentrationen weit über den physiologischen Konzentrationen werden diese Effekte ohne hypoglykämische Ereignisse und ohne andere Nebenwirkungen erreicht. Aufgrund signifikant seltenerer Insulindosisanpassungen scheint die GLP-1-Therapie in den ersten postoperativen Stunden nicht nur weniger aufwändig, sondern auch risikoärmer. Im Verlauf jenseits der 6. Stunde postoperativ scheinen dann insulinotrope und andere BZ-stabilisierende Effekte des GLP-1 verloren zu gehen. Die Gründe hierfür sind noch unklar, ursächlich könnte hierfür eine Erschöpfung der Betazellen bei schon präoperativ reduzierter Betazellsekretion der Diabetes-Typ-2-Patienten sein. Die sekundäre IIT nach initialer GLP-1-Therapie ist im Vergleich zur primären IIT wahrscheinlich weder aufwändiger noch in ihrer Effektivität gemindert.

Eine sequentielle Kombinationstherapie von GLP-1 und IIT zur BZ-Normalisierung einer postaggressiven Stoffwechsellage bei Diabetes-Patienten könnte die Vorteile beider Therapieformen kombinieren, müsste jedoch in weiteren Studien noch eingehender untersucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Ahren, B., R. Gomis, E. Standl, D. Mills & A. Schweizer, 2004. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(12), 2874-80.
- Ahren, B., G. Pacini, J. E. Foley & A. Schweizer, 2005. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care*, 28(8), 1936-40.
- Aja, S., C. Ewing, J. Lin, J. Hyun & T. H. Moran, 2006. Blockade of central GLP-1 receptors prevents CART-induced hypophagia and brain c-Fos expression. *Peptides*, 27(1), 157-64.
- Alvarez-Sabin, J., C. A. Molina, M. Ribo, J. F. Arenillas, J. Montaner, R. Huertas, E. Santamarina & M. Rubiera, 2004. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*, 35(11), 2493-8.
- Amylin Pharmaceuticals, I., Gebrauchsinformation (Summary of Product Characteristics) Byetta., Abrufbar unter <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>.
- Andreelli, F., D. Jacquier & S. Troy, 2006. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9(2), 124-30.
- Arnolds, S., et. al., (2006). Therapiemöglichkeiten mit Inkretin-Mimemtika und GLP-1-Analoga, in *GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2-Diabetes: Inkretin-Mimetika und DPP-4-Inhibitoren* ed. B. Gallwitz Bremen: Uni-Med Verlag AG.
- Barnett, A. H., 2005. Exenatide. *Drugs Today (Barc)*, 41(9), 563-78.
- Blonde, L., E. J. Klein, J. Han, B. Zhang, S. M. Mac, T. H. Poon, K. L. Taylor, M. E. Trautmann, D. D. Kim & D. M. Kendall, 2006. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 8(4), 436-47.
- Boden, G. & F. Jadhav, 1991. Effects of lipid on basal carbohydrate metabolism in normal men. *Diabetes*, 40(6), 686-92.
- Boden, G., 2002. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5(5), 545-9.
- Boden, G., P. She, M. Mozzoli, P. Cheung, K. Gumireddy, P. Reddy, X. Xiang, Z. Luo & N. Ruderman, 2005. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*, 54(12), 3458-65.
- Boden, G., 2006. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*, 6(3), 177-81.
- Buse, J. B., R. R. Henry, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman & A. D. Baron, 2004. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(11), 2628-35.

- Cely, C. M., P. Arora, A. A. Quartin, D. H. Kett & R. M. Schein, 2004. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest*, 126(3), 879-87.
- Chaudhuri, A., D. Janicke, M. Wilson, H. Ghanim, G. E. Wilding, A. Aljada & P. Dandona, 2007. Effect of modified glucose-insulin-potassium on free fatty acids, matrix metalloproteinase, and myoglobin in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 100(11), 1614-8.
- Creutzfeldt, W., 1979. The incretin concept today. *Diabetologia*, 16(2), 75-85.
- Creutzfeldt, W. & M. Nauck, 1992. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 8(2), 149-77.
- Deacon, C. F., A. H. Johnsen & J. J. Holst, 1995a. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(3), 952-7.
- Deacon, C. F., M. A. Nauck, M. Toft-Nielsen, L. Pridal, B. Willms & J. J. Holst, 1995b. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*, 44(9), 1126-31.
- Deacon, C. F., L. Pridal, L. Klarskov, M. Olesen & J. J. Holst, 1996. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol*, 271(3 Pt 1), E458-64.
- Deen, D., 2004. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician*, 69(12), 2875-82.
- DeFronzo, R. A., J. D. Tobin & R. Andres, 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237(3), E214-23.
- DeFronzo, R. A., R. E. Ratner, J. Han, D. D. Kim, M. S. Fineman & A. D. Baron, 2005. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(5), 1092-100.
- Degn, K. B., B. Brock, C. B. Juhl, C. B. Djurhuus, J. Grubert, D. Kim, J. Han, K. Taylor, M. Fineman & O. Schmitz, 2004. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes*, 53(9), 2397-403.
- Dellinger, R. P., J. M. Carlet, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J. C. Marshall, M. M. Parker, G. Ramsay, J. L. Zimmerman, J. L. Vincent & M. M. Levy, 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32(3), 858-73.
- Derwahl, K., (2006). Weitere Diabetesformen, in *Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis*, ed. H. Schatz Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Dora, B., E. Mihci, A. Eser, C. Ozdemir, M. Cakir, M. K. Balci & S. Balkan, 2004. Prolonged hyperglycemia in the early subacute period after cerebral infarction: effects on short term prognosis. *Acta Neurol Belg*, 104(2), 64-7.
- Drucker, D. J., 2001. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des*, 7(14), 1399-412.

- Druml, W., M. Fischer & K. Ratheiser, 1998. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 22(4), 217-23.
- Duska, F. & M. Andel, 2008. Intensive blood glucose control in acute and prolonged critical illness: endogenous secretion contributes more to plasma insulin than exogenous insulin infusion. *Metabolism*, 57(5), 669-71.
- Edwards, C. M., S. A. Stanley, R. Davis, A. E. Brynes, G. S. Frost, L. J. Seal, M. A. Ghatei & S. R. Bloom, 2001. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281(1), E155-61.
- Ellger, B., Y. Debaveye, I. Vanhorebeek, L. Langouche, A. Giulietti, E. Van Etten, P. Herijgers, C. Mathieu & G. Van den Berghe, 2006. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*, 55(4), 1096-105.
- Fehmann, H. C. & J. F. Habener, 1992. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*, 130(1), 159-66.
- Fehmann, H. C., R. Goke & B. Goke, 1995. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev*, 16(3), 390-410.
- Feinglos, M. N., M. F. Saad, F. X. Pi-Sunyer, B. An & O. Santiago, 2005. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 22(8), 1016-23.
- Ferrando, A. A., D. L. Chinkes, S. E. Wolf, S. Matin, D. N. Herndon & R. R. Wolfe, 1999. A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. *Ann Surg*, 229(1), 11-8.
- Flint, A., A. Raben, A. Astrup & J. J. Holst, 1998. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*, 101(3), 515-20.
- Furnary, A. P., Y. Wu & S. O. Bookin, 2004. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract*, 10 Suppl 2, 21-33.
- Gallwitz, B., (2007). Neue Substanzen in der oralen Medikation des Diabetes mellitus Typ 2, in *Der Diabetologe 2007/03*, 37-42.
- Garber, A. J., E. S. Moghissi, E. D. Bransome, Jr., N. G. Clark, S. Clement, R. H. Cobin, A. P. Furnary, I. B. Hirsch, P. Levy, R. Roberts, G. Van den Berghe & V. Zamudio, 2004. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*, 10 Suppl 2, 4-9.
- Garcia-Marin, J. J., G. R. Villanueva & A. Esteller, 1988. Diabetes-induced cholestasis in the rat: possible role of hyperglycemia and hypoinsulinemia. *Hepatology*, 8(2), 332-40.

- Göke, B., (2006). GLP-1:Synthese, Vorkommen, Rezeptoren und Degradation, in *GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2-Diabetes: Inkretin-Mimetika und DPP-4-Inhibitoren*, ed. B. Gallwitz Bremen: Uni-Med Verlag AG.
- Gutzwiller, J. P., J. Drewe, B. Goke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida & C. Beglinger, 1999. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol*, 276(5 Pt 2), R1541-4.
- Harder, H., L. Nielsen, D. T. Tu & A. Astrup, 2004. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(8), 1915-21.
- Hauner, H., Übergewicht und Metabolisches Syndrom, in *Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis*, ed. H. Schatz Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hauner, H., (2006). Übergewicht und Metabolisches Syndrom, in *Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis*, ed. H. Schatz Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Heine, R. J., L. F. Van Gaal, D. Johns, M. J. Mihm, M. H. Widel & R. G. Brodows, 2005. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 143(8), 559-69.
- Hennig, B., M. Toborek & C. J. McClain, 2001. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*, 20(2 Suppl), 97-105.
- Herrmann-Rinke, C., A. Voge, M. Hess & B. Goke, 1995. Regulation of glucagon-like peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *J Endocrinol*, 147(1), 25-31.
- Holz, G. G. t., W. M. Kuhlreiber & J. F. Habener, 1993. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature*, 361(6410), 362-5.
- Hsu, I. R., S. P. Kim, M. Kabir & R. N. Bergman, 2007. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr*, 86(3), s867-71.
- Hui, H., C. Wright & R. Perfetti, 2001. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes*, 50(4), 785-96.
- Hupe-Sodmann, K., G. P. McGregor, R. Bridenbaugh, R. Goke, B. Goke, H. Thole, B. Zimmermann & K. Voigt, 1995. Characterisation of the processing by human neutral endopeptidase 24.11 of GLP-1(7-36) amide and comparison of the substrate specificity of the enzyme for other glucagon-like peptides. *Regul Pept*, 58(3), 149-56.
- Jones, R. S., W. Putnam, D. K. Andersen, J. B. Hanks & H. E. Lebovitz, 1984. Insulin's effect on bile flow and lipid excretion during euglycemia and hypoglycemia. *Dig Dis Sci*, 29(1), 33-9.
- Juvela, S., J. Siironen & J. Kuhmonen, 2005. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 102(6), 998-1003.

- Kendall, D. M., M. C. Riddle, J. Rosenstock, D. Zhuang, D. D. Kim, M. S. Fineman & A. D. Baron, 2005. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 28(5), 1083-91.
- Kim, S. P., K. J. Catalano, I. R. Hsu, J. D. Chiu, J. M. Richey & R. N. Bergman, 2007. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6), E1590-8.
- Klip, A., T. Tsakiridis, A. Marette & P. A. Ortiz, 1994. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *Faseb J*, 8(1), 43-53.
- Knauf, C., P. D. Cani, C. Perrin, M. A. Iglesias, J. F. Maury, E. Bernard, F. Benhamed, T. Gremeaux, D. J. Drucker, C. R. Kahn, J. Girard, J. F. Tanti, N. M. Delzenne, C. Postic & R. Burcelin, 2005. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest*, 115(12), 3554-63.
- Kolterman, O. G., J. B. Buse, M. S. Fineman, E. Gaines, S. Heintz, T. A. Bicsak, K. Taylor, D. Kim, M. Aisporna, Y. Wang & A. D. Baron, 2003. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7), 3082-9.
- Krinsley, J. S., 2004. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*, 79(8), 992-1000.
- Krogh-Madsen, R., K. Moller, F. Dela, G. Kronborg, S. Jauffred & B. K. Pedersen, 2004. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286(5), E766-72.
- Laird, A. M., P. R. Miller, P. D. Kilgo, J. W. Meredith & M. C. Chang, 2004. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*, 56(5), 1058-62.
- Langouche, L., I. Vanhorebeek, D. Vlasselaers, S. Vander Perre, P. J. Wouters, K. Skogstrand, T. K. Hansen & G. Van den Berghe, 2005. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*, 115(8), 2277-86.
- Larsen, J., B. Hylleberg, K. Ng & P. Damsbo, 2001. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care*, 24(8), 1416-21.
- Layer, P., J. J. Holst, D. Grandt & H. Goebell, 1995. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci*, 40(5), 1074-82.
- Leijten, F. S. & A. W. de Weerd, 1994. Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg*, 96(1), 10-9.

- Levey, A. S., J. Coresh, T. Greene, L. A. Stevens, Y. L. Zhang, S. Hendriksen, J. W. Kusek & F. Van Lente, 2006. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 145(4), 247-54.
- Linnebjerg, H., P. A. Kothare, S. Park, K. Mace, S. Reddy, M. Mitchell & R. Lins, 2007. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*.
- Madsbad, S., O. Schmitz, J. Ranstam, G. Jakobsen & D. R. Matthews, 2004. 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*, 27(6), 1335-42.
- Mahler, R., W. S. Stafford, M. E. Tarrant & J. Ashmore, 1964. The Effect of Insulin on Lipolysis. *Diabetes*, 13, 297-302.
- Malmberg, K., 1997. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Bmj*, 314(7093), 1512-5.
- Marik, P. E. & M. Raghavan, 2004. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 30(5), 748-56.
- Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher & R. C. Turner, 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-9.
- Mayo, K. E., L. J. Miller, D. Bataille, S. Dalle, B. Goke, B. Thorens & D. J. Drucker, 2003. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev*, 55(1), 167-94.
- McCowen, K. C., A. Malhotra & B. R. Bistrian, 2001. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 17(1), 107-24.
- Meier, J. J., M. A. Nauck, D. Kranz, J. J. Holst, C. F. Deacon, D. Gaeckler, W. E. Schmidt & B. Gallwitz, 2004a. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes*, 53(3), 654-62.
- Meier, J. J., D. Weyhe, M. Michaely, M. Senkal, V. Zumtobel, M. A. Nauck, J. J. Holst, W. E. Schmidt & B. Gallwitz, 2004b. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med*, 32(3), 848-51.
- Meier, J. J., A. Gethmann, O. Gotze, B. Gallwitz, J. J. Holst, W. E. Schmidt & M. A. Nauck, 2006. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*, 49(3), 452-8.
- Mesotten, D., J. V. Swinnen, F. Vanderhoydonc, P. J. Wouters & G. Van den Berghe, 2004. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(1), 219-26.

- Mizock, B. A., 1995. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*, 98(1), 75-84.
- Mizock, B. A., 2001. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 15(4), 533-51.
- Mortensen, K., L. L. Petersen & C. Orskov, 2000. Colocalization of GLP-1 and GIP in human and porcine intestine. *Ann N Y Acad Sci*, 921, 469-72.
- Nathan, D. M., E. Schreiber, H. Fogel, S. Mojsov & J. F. Habener, 1992. Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 15(2), 270-6.
- Nauck, M., F. Stockmann, R. Ebert & W. Creutzfeldt, 1986. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 29(1), 46-52.
- Nauck, M. A., E. Bartels, C. Orskov, R. Ebert & W. Creutzfeldt, 1993a. 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*, 76(4), 912-7.
- Nauck, M. A., M. M. Heimesaat, C. Orskov, J. J. Holst, R. Ebert & W. Creutzfeldt, 1993b. 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*, 91(1), 301-7.
- Nauck, M. A., D. Wollschlager, J. Werner, J. J. Holst, C. Orskov, W. Creutzfeldt & B. Willms, 1996. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39(12), 1546-53.
- Nauck, M. A., U. Niedereichholz, R. Ettl, J. J. Holst, C. Orskov, R. Ritzel & W. H. Schmiegel, 1997. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*, 273(5 Pt 1), E981-8.
- Nauck, M. A., I. Weber, I. Bach, S. Richter, C. Orskov, J. J. Holst & W. Schmiegel, 1998. Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 amide] or [7-37]) in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 15(11), 937-45.
- Nauck, M. A., M. M. Heimesaat, K. Behle, J. J. Holst, M. S. Nauck, R. Ritzel, M. Hufner & W. H. Schmiegel, 2002. 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*, 87(3), 1239-46.
- Nauck, M., (2006a). DPP-4-Inhibitoren: Eine neue Klasse oraler Antidiabetika, in *GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2-Diabetes: Inkretin-Mimetika und DPP-4-Inhibitoren*, ed. B. Gallwitz Bremen: Uni-Med Verlag AG.
- Nauck, M., (2006b). Therapeutisches Potential und Limitationen der Therapie mit nativem GLP-1, in *GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2-Diabetes: Inkretin-Mimetika und DPP-4-Inhibitoren*, ed. B. Gallwitz Bremen: Uni-Med Verlag AG.

- Nauck, M. A., (2006c). Der Inkertineffekt und Regulation des Glukosestoffwechsels durch GLP-1, in *GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2-Diabetes: Inkretin-Mimetika und DPP-4-Inhibitoren*, ed. B. Gallwitz Bremen: Uni-Med Verlag AG.
- Orskov, C., J. J. Holst, S. S. Poulsen & P. Kirkegaard, 1987. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia*, 30(11), 874-81.
- Orskov, C., J. Andreasen & J. J. Holst, 1992. All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 74(2), 379-84.
- Orskov, C., L. Rabenhoj, A. Wettergren, H. Kofod & J. J. Holst, 1994. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*, 43(4), 535-9.
- Perry, T. & N. H. Greig, 2005. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2(3), 377-85.
- Pfohl, M., (2006). Fettstoffwechsel und Hypertonie bei Diabetes, in *Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis*, ed. H. Schatz Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Pratley, R. E., S. Jauffret-Kamel, E. Galbreath & D. Holmes, 2006. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*, 38(6), 423-8.
- Pratley, R. E. & A. Salsali, 2007. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 23(4), 919-31.
- Prigeon, R. L., S. Quddusi, B. Paty & D. A. D'Alessio, 2003. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(4), E701-7.
- Reimer, M. K., J. J. Holst & B. Ahren, 2002. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol*, 146(5), 717-27.
- Ritzel, R., C. Orskov, J. J. Holst & M. A. Nauck, 1995. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships. *Diabetologia*, 38(6), 720-5.
- Scheen, A. J., 2004. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris)*, 65(1), 29-36.
- Sidenius, P., 1982. The axonopathy of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 31(4 Pt 1), 356-63.
- Siroen, M. P., P. A. van Leeuwen, R. J. Nijveldt, T. Teerlink, P. J. Wouters & G. Van den Berghe, 2005. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit Care Med*, 33(3), 504-10.
- Stoffers, D. A., T. J. Kieffer, M. A. Hussain, D. J. Drucker, S. Bonner-Weir, J. F. Habener & J. M. Egan, 2000. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*, 49(5), 741-8.

- Suleiman, M., H. Hammerman, M. Boulos, M. R. Kapeliovich, A. Suleiman, Y. Agmon, W. Markiewicz & D. Aronson, 2005. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*, 111(6), 754-60.
- Thoma, M. E. & J. M. Glauser, 1995. Use of glucagon for removal of an orogastric lavage tube. *Am J Emerg Med*, 13(2), 219-22.
- Toft-Nielsen, M. B., S. Madsbad & J. J. Holst, 2001a. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3853-60.
- Toft-Nielsen, M. B., M. B. Damholt, S. Madsbad, L. M. Hilsted, T. E. Hughes, B. K. Michelsen & J. J. Holst, 2001b. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3717-23.
- Turina, M., D. E. Fry & H. C. Polk, Jr., 2005. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*, 33(7), 1624-33.
- UKPDS-Group, 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 837-53.
- Unger, R. H. & A. M. Eisentraut, 1969. Entero-insular axis. *Arch Intern Med*, 123(3), 261-6.
- van den Berghe, G., P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers & R. Bouillon, 2001. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 345(19), 1359-67.
- Van den Berghe, G., P. J. Wouters, R. Bouillon, F. Weekers, C. Verwaest, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande & P. Lauwers, 2003. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*, 31(2), 359-66.
- Van den Berghe, G., 2004. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*, 114(9), 1187-95.
- Van den Berghe, G., A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman, P. J. Wouters, I. Milants, E. Van Wijngaerden, H. Bobbaers & R. Bouillon, 2006a. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 354(5), 449-61.
- Van den Berghe, G., A. Wilmer, I. Milants, P. J. Wouters, B. Bouckaert, F. Bruyninckx, R. Bouillon & M. Schetz, 2006b. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 55(11), 3151-9.
- Vanhorebeek, I., L. Langouche & G. Van den Berghe, 2005. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr Opin Crit Care*, 11(4), 304-11.
- Vilsboll, T., T. Krarup, C. F. Deacon, S. Madsbad & J. J. Holst, 2001. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 50(3), 609-13.

- Vriesendorp, T. M., J. H. DeVries, S. van Santen, H. S. Moeniralam, E. de Jonge, Y. B. Roos, M. J. Schultz, F. R. Rosendaal & J. B. Hoekstra, 2006a. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 34(11), 2714-8.
- Vriesendorp, T. M., S. van Santen, J. H. DeVries, E. de Jonge, F. R. Rosendaal, M. J. Schultz & J. B. Hoekstra, 2006b. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 34(1), 96-101.
- Wettergren, A., B. Schjoldager, P. E. Mortensen, J. Myhre, J. Christiansen & J. J. Holst, 1993. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*, 38(4), 665-73.
- Weyer, C., C. Bogardus, D. M. Mott & R. E. Pratley, 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104(6), 787-94.
- Xu, G., D. A. Stoffers, J. F. Habener & S. Bonner-Weir, 1999. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 48(12), 2270-6.
- Zander, M., S. Madsbad, J. L. Madsen & J. J. Holst, 2002. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 359(9309), 824-30.
- Zauner, A., P. Nimmerrichter, C. Anderwald, M. Bischof, M. Schiefermeier, K. Ratheiser, B. Schneeweiss & C. Zauner, 2007. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism*, 56(1), 1-5.

## 7. Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt:

Herrn Prof. Dr. med. B. Gallwitz für die freundliche Überlassung des Themas, für seine sofortige Hilfe bei allen aufgetretenen Problemen und Fragen und für seinen freundlichen und verständnisvollen Umgang.

Herrn Dr. med. K. Müssig, der sich stets äußerst hilfsbereit zeigte und die Planung der Studie, deren praktische Durchführung sowie deren Auswertung ganz entscheidend unterstützt hat.

Frau A. Öncü, für die zuverlässige und effiziente Zusammenarbeit sowie die offene Kommunikation.

Frau Dr. med. S. Kaltenbach und Herrn Dr. med. C. Thamer, die uns ebenfalls bei der praktischen Durchführung der Studie unterstützten.

Frau PD Dr. med. A. Heininger, die uns entscheidend bei der Planung und praktischen Umsetzung der Studie auf der Anästhesiologischen Intensivstation geholfen hat.

Herrn Prof. Dr. med. H. Aebert, der uns bei Fragen bezüglich der kardiochirurgischen Thematik unterstützt hat.

Herrn PD. Dr. rer. nat. H. Staiger für seine Unterstützung bei Fragen bezüglich der Datenauswertung.

Herrn Prof. Dr. J. Holst, Universität Kopenhagen, für die Bestimmung von intaktem und gesamtem GLP-1.

Herrn Prof. Dr. med. H.-U. Häring, Herrn Prof. Dr. med. K. Unertl und Herrn Prof. Dr. med. G. Ziemer, die uns die Durchführung der Studie in ihren Abteilungen ermöglichten.

Dem ärztlichen und pflegerischen Team der Anästhesiologischen Intensivstation des UKT für gute Kooperation und ihre Hilfe.

Allen Patienten, die sich freundlicherweise zur Studienteilnahme bereit erklärt haben.

Meiner Familie – Herrn Dr. med. H. Lindauer, Frau D. Lindauer,  
Herrn C. Lindauer und Frau J. Lindauer – für ihre Unterstützung und ihren  
Glauben an mich.

Frau N. M'membe für ihren Optimismus und ihre Lebensfreude, die sie  
weitergibt.

Meinen Freunden Herrn J. Michelis, Herrn T. Walter, Herrn G. Schüle,  
Frau L. Wölfle, die mit mir gemeinsam über Probleme nachdachten und mich  
stets motivierten.

Herrn W. Hess für seine freundschaftliche und kollegiale Unterstützung.

## 8. Lebenslauf

**Philipp Christian Lindauer**, geb. 24.10.1980 in Göppingen

- 1991 - 2000: Mörikegymnasium Göppingen
- 8/00 – 6/01: Zivildienst: Rettungsdienst DRK Göppingen
- 8/01 – 2/02: Pflegehelfer St. Josefskrankenhaus Heidelberg
- Ab 4/02: Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls  
Universität Tübingen
- 4/04: Ärztliche Vorprüfung
- 8/06 – 2/07: Studium an der Cerrahpasa Medical Faculty /  
Istanbul / Türkei
- 8/07 – 7/08: Praktisches Jahr:  
Diakonieklinikum Stuttgart (Chirurgie/Innere Medizin)  
Aberdeen Royal Infirmary / Großbritannien  
(Chirurgie)  
Olgahospital Stuttgart (Kinderheilkunde)
- 11.11.2008: Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)