

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Exenatid verbessert die myokardiale Funktion im diabetischen Modell vor und nach Infarkt in
Abhängigkeit von GLUT4

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines „Doctor of Philosophy“ (PhD)
in Medical Sciences der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Aylin Aysenur Celik
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Gutachter/innen: PD Dr. med. Lisa Dannenberg, Prof. Dr. med. Michael Gliem

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern und meinen Geschwistern,
die mich stets auf meinem Weg unterstützt und an mich geglaubt haben.

Zusammenfassung

Nach einem akuten Myokardinfarkt haben Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (DM2) im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine schlechtere Prognose in Bezug auf Mortalität und Hospitalisierungen. Bei T2DM Patienten liegt eine verminderte Oberflächenexpression des Glukosetransporters (GLUT4) vor. Der Glukosetransporter spielt eine zentrale Rolle bei der Glukoseaufnahme in Kardiomyozyten. Während unter Ruhebedingungen freie Fettsäuren die Hauptenergiequelle sind, steigt unter Ischämie die Bedeutung von Glukose. Denn unter ischämischen Bedingungen weisen Mäuse mit GLUT4 Defizienz eine schlechtere Recovery auf. Diverse Versuche bei Mäusen mit GLUT4 Defizienz haben gezeigt, dass nach einem induzierten Myokardinfarkt die Erholung deutlich verzögert ist und die Heilung beeinträchtigt wird. Unter ischämischen Bedingungen spielt GLUT4 eine zentrale Rolle für die Glukoseaufnahme in KM und somit für die Energieversorgung des geschädigten Myokards. Unsere Hypothese war, dass die Steigerung von GLUT4 die Regenerationsfähigkeit nach einem Infarkt fördert. Hierfür haben wir uns den GLP-1-Agonisten Exenatid angeschaut. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass Exenatid möglicherweise die GLUT4-Expression beeinflusst. Somit könnte durch Exenatid eine bessere Glukoseaufnahme erfolgen und zu einer schnelleren Erholung nach einem Myokardinfarkt führen. Die Behandlung mit Exenatid führte sowohl in vivo als auch ex vivo zu einer signifikanten Verbesserung der systolischen Funktion sowie zu einer Reduktion der postischämischen Dilatation nach Myokardinfarkt. Beobachtet wurden eine Reduktion von EDV und ESV, eine Stabilisierung des Schlagvolumens sowie ein Anstieg von Ejektionsfraktion (EF) und Fractional Shortening (FS). Die Infarktgröße blieb insgesamt unverändert, bei den Weibchen zeigte sich unter Exenatid zu einer leichten Reduktion der Infarktgröße. Auch bei Wildtypmäusen führte die Behandlung mit Exenatid zu einer signifikanten Verbesserung der diastolischen Funktion nach einem Infarkt, bei den GLUT4 defizienten Mäusen konnten wir keine signifikante Veränderung feststellen. Darüber hinaus stabilisierte sich die Volumina nach der ischämischen Reperfusionsoption, welches auf die protektiven Effekte von Exenatid hindeutet. Die Verbesserung der kardialen Funktion bei Wildtypmäusen zeigt einen schützenden Effekt abhängig durch GLUT4. Bei GLUT4 KO Mäusen waren keine signifikanten Effekte erkennbar. Diese Beobachtungen zeigen, dass GLUT4 ein wichtiger Faktor für die kardiale Erholung und Exenatid ein möglicher Therapieansatz für Patienten mit T2DM mit kardiovaskulären Erkrankungen ist.

Abstract

After an acute myocardial infarction, patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) have a poorer prognosis in terms of mortality and hospitalizations compared to non-diabetics. T2DM patients have reduced surface expression of the glucose transporter (GLUT4). The glucose transporter plays a central role in glucose uptake in cardiomyocytes. While free fatty acids are the main source of energy under resting conditions, the importance of glucose increases under ischemia. This is because mice with GLUT4 deficiency show poorer recovery under ischemic conditions. Various experiments in mice with GLUT4 deficiency have shown that recovery is significantly delayed and healing is impaired after an induced myocardial infarction. Under ischemic conditions, GLUT4 plays a central role in glucose uptake in CM and thus in the energy supply of the damaged myocardium. Our hypothesis was that increasing GLUT4 promotes the ability to regenerate after an infarction. To this end, we looked at the GLP-1 agonist exenatide. Several studies indicate that exenatide may influence GLUT4 expression. Exenatide could therefore improve glucose uptake and lead to faster recovery after a myocardial infarction. Treatment with exenatide led to a significant improvement in systolic function and a reduction in post-ischemic dilatation after myocardial infarction, both in vivo and ex vivo. The results suggest a protective effect in remote myocardial areas, indicating that exenatide has a protective effect outside the infarct area. A reduction in EDV and ESV, stabilization of stroke volume, and an increase in ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) were observed. The overall infarct size remained unchanged, but a slight significant reduction was observed in females treated with exenatide. Treatment with exenatide also led to a significant improvement in diastolic function after infarction in wild-type mice, but we did not observe any significant changes in GLUT4-deficient mice. In addition, volumes stabilized after ischemic reperfusion surgery, indicating the protective effects of exenatide. The improvement in cardiac function in wild-type mice shows a protective effect dependent on GLUT4. No significant effects were observed in GLUT4 KO mice. These observations show that GLUT4 is an important factor for cardiac recovery and that exenatide is a possible therapeutic approach for patients with T2DM and cardiovascular disease.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation Endproducts
AMI	Acute Myocardial Infarction
AV	Atrioventrikularklappe
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CO	Cardiac Output (Herzzeitvolumen)
CVD	Cardiovascular Disease (Herz Kreislauf Erkrankungen)
DIO	Diet Induced Obesity
DM 2	Diabetes Mellitus 2
DM KM	Diabetische Kardiomyopathie
EASD	Association for the Study of Diabetes
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektion Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
EXE	Exenatid
FPG	Nüchternplasmaglukose
FS	Fraktionelle Verkürzung
GLUT4	Glukose Transporter 4
GLP-1 RA	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists
GTT	Glukose Toleranz Test
HbA1c	Hämoglobin A _{1c}
HF	Herzfrequenz
HFD	High Fat Diet (fetteiche Ernährung)
HFmrEF	mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
IR	Ischämie Reperfusion
IVS;d	Interventrikuläre septale Wanddicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kardiomyozyten
KO	Knockout
LAD	linken vorderen absteigenden Koronararterie
LANUV	Landesamt für Natur, Umwelt- und Verbraucherschutz
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV mass corrected	Linksventrikuläre Masse
LVID;d	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPW;d	Left Ventricular Posterior Wall at end-diastole
LVMPI IV	Left Ventricular Myocardial Performance Index IV
MARD	milder altersbedingter Diabetes
MetS	Metabolisches Syndrom
MI	Myokardinfarkt
MOD	milder adipositasbedingter Diabetes
MV	Mitralklappe
NaCL	Natrium-Chlorid
NCD	Normal Chow Diet
NGT	normaler Glukosetoleranz
PCI	Perkutane Koronarintervention
SAID	schwere Autoimmundiabetes
SIDD	schwerer insulinarmer Diabetes

SIRD	schwerer insulinresistenter Diabetes
STEMI	ST-Elevation Myokardiale Infarktion
STZ	Streptozotocin
SV	Stroke Volume (Schlagvolumen)
SVI	Stroke Volume Index (Schlagvolumen index)
TTC	2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
WD	Western Diet

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Aufbau OP Platz.....	37
Abb. 2. OP/ LAD Ligatur	38
Abb. 3. TTC-Färbung – eingefrorene Herzschnitte nach I/R OP	40
Abb. 4. Aufbau OP Platz.....	41
Abb. 5. Aufbau Echokardiographie Platz	42
Abb. 6. PSLAX, SAX, MV und AV	42
Abb. 7 – 9. Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Systole	47
Abb. 10. Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Diastole.....	49
Abb. 11. Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Prä-IR.....	50
Abb. 12. TTC-Auswertung bei männlichen und weiblichen Mäusen mit Exenatid-Behandlung und HFD nach einer Ischämie	51
Abb. 13. Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Post-IR	54
Abb. 14. Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Post-IR	56
Abb. 15. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf in der Systole	57
Abb. 16. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf in der Diastole.....	59
Abb. 17. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf im strukturellen Parameter.....	60
Abb. 18. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Systole	62
Abb. 19. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Diastole	65
Abb. 20. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR im strukturellen Parameter	66
Abb. 21. Die TTC-Auswertung im Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere mit und ohne Exenatid-Behandlung nach einer I/R OP	67

Abb. 22. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid- Behandlung im Post-IR in der Systole	68
Abb. 23. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid- Behandlung im Post-IR in der Diastole.....	70
Abb. 24. Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid- Behandlung im Post-IR im strukturellen Parameter.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. OP - Materialien.....	39
Tabelle 2. Materialien zur Vorbereitung für die TTC - Färbung.....	40
Tabelle 3. Echokardiographie	43
Tabelle 4. Echokardiographie Messparameter – Prä-IR.....	46
Tabelle 5. Echokardiographie Messparameter – Post-IR	53

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	12
1.1	Diabetes mellitus.....	12
1.1.1	Metabolisches Syndrom.....	14
1.1.2	Prä-Diabetes mellitus.....	15
1.1.3	Metabolische murine Modelle.....	16
1.1.4	CV-Risiko durch DM.....	18
1.2	Herzinsuffizienz (HI).....	19
1.2.1	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).....	20
1.2.2	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).....	21
1.2.3	Diabetische Effekte auf HFrEF und HFpEF.....	22
1.3	Die koronare Herzkrankheit (KHK).....	24
1.4	Myokardiale Energetik mit Stoffwechsel in Ruhe und in Ischämie.....	25
1.5	Glukosetransporter 4 (GLUT4).....	25
1.6	GLP-1-Rezeptoren.....	27
1.7	Ziele der Arbeit.....	31
2	Materialien und Methoden	33
2.1	Tierversuche.....	34
2.2	HFD.....	34
2.3	Spendertiere.....	35
2.4	Herkunft der Tiere.....	35
2.5	Tierhaltung und Tierversorgung.....	36
2.6	Versuchsaufbau.....	36
2.6.1	Ischämie-Reperfusion Modell (30 Min Ischämie):.....	37
2.6.2	Tötung und Organentnahme.....	39
2.6.3	TTC-Färbung.....	39
2.6.4	Echokardiographie (Dauer ca. 15 Minuten).....	41
3	Ergebnisse	45
3.1	Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Systole.....	45
3.2	Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Diastole.....	49
3.3	Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Prä-IR.....	49
3.4	TTC-Auswertung bei männlichen und weiblichen Mäusen mit Exenatid-Behandlung und HFD nach einer Ischämie Reperfusionsoperation.....	51
3.5	Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Post-IR in der Systole.....	52
3.6	Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Post-IR.....	55

3.7	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf in der Systole	56
3.9	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf im strukturellen Parameter	60
3.10	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Systole	61
3.11	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Diastole.....	64
3.12	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR im strukturellen Parameter	66
3.13	Die TTC-Auswertung im Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere mit und ohne Exenatid-Behandlung nach einer Ischämie Reperfusionsooperation	67
3.14	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR in der Systole	67
3.15	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR in der Diastole.....	69
3.16	Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR im strukturellen Parameter	70
4.	Diskussion	72
4.1.	Dosis und Medikation.....	72
4.2.	Diabetes Modelle mit Vor und Nachteilen	73
4.3.	Echo als gewählte Untersuchungsmodalität.....	74
4.4.	Effekte von Exenatid auf die Infarktgröße	75
4.5.	Effekte von Exenatid auf die kardiale Funktion.....	79
4.5.1.	Systole	79
4.5.2.	Diastole.....	81
4.5.3.	Struktur	82
4.5.4.	Geschlechterabhängigkeit.....	82
4.6.	GLUT4 defiziente Mäuse im Vergleich.....	83
4.6.1.	GLUT 4 in der Systole	84
4.6.2.	GLUT4 in der Diastole	84
5.	Schlussfolgerung	86
6.	Referenzen	88

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die in den letzten Jahren zunehmend gestiegen ist (Lontchi-Yimagou, Sobngwi et al. 2013). Sie ist gekennzeichnet durch chronisch erhöhte Blutzuckerwerte (Al Quran, Bataineh et al. 2022). Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, bei der ein erhöhter Blutzuckerspiegel auftritt, weil der Körper entweder nicht genügend Insulin produziert, oder das produzierte Insulin nicht richtig nutzen kann. Insulin ist ein essenzielles Hormon, das in der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Es ermöglicht Glukose aus dem Blutkreislauf, in die Körperzellen einzudringen, wo sie in Energie umgewandelt oder gespeichert wird. Insulin ist auch für den Stoffwechsel von Eiweiß und Fett unerlässlich (Magliano, Boyko et al. 2021).

In der heutigen Medizin unterscheidet man verschiedene Diabetes-Formen. Der Typ-1 und der Typ-2 sind die Hauptformen des Diabetes mellitus. Hiervon sind mehr als 90 Prozent an Typ-2-Diabetes erkrankt (Magliano, Boyko et al. 2021).

Typ-1-Diabetes wird durch einen Autoimmunprozess verursacht, bei dem das körpereigene Immunsystem die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse angreift. Das hat zur Folge, dass der Körper nur sehr wenig oder gar kein Insulin produziert (Magliano, Boyko et al. 2021). Die Entstehung ist multifaktoriell und noch weitestgehend ungeklärt. Sowohl Genetik als auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle. Insgesamt war die koronare Herzkrankheit die führende Todesursache (Kordonouri and Kerner 2021).

Der DM-Typ-2 ist eine Erkrankung die meist schleichend beginnt und sich kaum bemerkbar macht. Dabei erkrankt mit ca. 90% die überwiegende Mehrzahl der Diabetiker am Typ 2-Diabetes. Weltweit ist die Prävalenz von Typ-2-Diabetes hoch und steigt in allen Regionen (Magliano, Boyko et al. 2021). Es wird angenommen, dass der größte Teil des weltweiten Anstiegs auf Typ-2-Diabetes zurückzuführen ist, der mit dem "metabolischen Syndrom" zusammenhängt – der Ansammlung von Stoffwechselstörungen, zu denen Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und

Insulinresistenz gehören (Basu, Yoffe et al. 2013). Eine umstrittene Hypothese ist, dass übermäßiger Zuckerkonsum ein primärer und unabhängiger Treiber für steigende Diabetesraten sein könnte (Lustig, Schmidt et al. 2012).

Bei Typ-2-Diabetes ist Hyperglykämie zunächst das Ergebnis der Unfähigkeit der Körperzellen, vollständig auf Insulin zu reagieren, ein Zustand, der als Insulinresistenz bezeichnet wird. Mit dem Einsetzen der Insulinresistenz ist das Hormon weniger wirksam und führt zu einer Erhöhung der Insulinproduktion.

Im Laufe der Zeit kann sich eine unzureichende Produktion von Insulin entwickeln, da die Betazellen der Bauchspeicheldrüse nicht mit der Nachfrage Schritt halten können (Magliano, Boyko et al. 2021). Das metabolische Syndrom mit der Folge des DM stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Lønborg, Vejlstrup et al. 2014) / (Woo, Kim et al. 2013). Da bereits Vorstufen des Diabetes („Prädiabetes“) mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall) und allgemeine Mortalität assoziiert sind, sind effiziente Strategien zu Früherkennung und Prävention von Prädiabetes und Typ 2 Diabetes erforderlich (Huang, Cai et al. 2016).

Längsschnittstudien haben gezeigt, dass Menschen, die später an T2D erkranken, eine allmählich zunehmende Nüchtern- und postprandiale Glykämie aufweisen. Die Insulinsensitivität, die überwiegend von Alter, Geschlecht und Gewichtszunahme abhängt, nimmt Jahrzehnte vor dem Ausbruch von T2D ab, stellt eines der frühesten pathogenen Ereignisse dar und kann meist auf einen verminderten nicht oxidativen Glukosestoffwechsel zurückgeführt werden (Roden and Shulman 2019). Meistens sind Patienten mit Herzerkrankungen, wie dem akuten Myokardinfarkt (AMI) oder koronare Herzerkrankung (KHK) sehr stark davon betroffen (Rawshani, Rawshani et al. 2018). DM-Patienten brauchen dementsprechend neben der perkutanen Koronarintervention (PCI) insbesondere therapeutische Targets zur Verbesserung des post-ischämischen myokardialen Auskommens.

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) führen bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko neben ihrer blutzuckersenkenden Wirkung zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Sattar, Lee et al. 2021).

Es gibt Hinweise darauf, dass Typ-2-Diabetes verhindert bzw. verzögert werden kann und dass eine Remission von Typ-2-Diabetes bei manchen Patienten möglich sein kann (Magliano, Boyko et al. 2021).

Der neue, am weitesten verbreitete und validierte Ansatz zur Diabetesklassifikation unterscheidet fünf Subtypen: den schweren Autoimmundiabetes (SAID), der Typ-1-Diabetes-ähnliche Patienten einschließt, sowie vier neue Typ-2-Diabetes Subtypen. Den schweren insulinarmer Diabetes (SIDD), den schweren insulinresistenten Diabetes (SIRD), den milden adipositasbedingten Diabetes (MOD) und den milden altersbedingten Diabetes (MARD). Diese Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale, Prävalenz und des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und ermöglichen so eine differenziertere Einteilung als die traditionelle Typ-1 und Typ-2 Diagnose (Herder and Roden 2022).

1.1.1 Metabolisches Syndrom

Als metabolisches Syndrom (MetS) ist eine Gruppe von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, die häufiger zusammen als zufällig auftreten (Alberti, Eckel et al. 2009).

Es ist eine Anhäufung mehrerer Erkrankungen, die das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen, darunter Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Unfälle, periphere Gefäßerkrankungen, Insulinresistenz und Typ-II-Diabetes mellitus. Zu den metabolischen Störungen, die das metabolische Syndrom definieren, gehören zentrale Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Bluthochdruck und atherogene Dyslipidämie (Swarup, Ahmed et al. 2025).

Nichtsdestotrotz haben Patienten mit dem metabolischen Syndrom ein doppelt so hohes Risiko, in den nächsten 5 bis 10 Jahren eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu entwickeln, als Patienten ohne das Syndrom. Das Risiko im Laufe eines Lebens ist noch höher. Darüber hinaus erhöht das metabolische Syndrom das Risiko für Typ-2-Diabetes mellitus um das 5-fache (Alberti, Eckel et al. 2009).

Das metabolische Syndrom mit der Folge des DM stellt einen bedeutsamen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Rus, Crisan et al. 2023). Nach Angaben des Center of Disease Control and Prevention (CDC) verzeichneten die Vereinigten Staaten seitdem

Aufkommen des Begriffs in den 1980er Jahren bis 2012 einen Anstieg der MetS-Prävalenz um 35 %. Die Inzidenz von MetS entspricht der von Adipositas und T2DM. Etwa 85% der T2DM-Patienten haben auch MetS und haben daher ein höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Fahed, Aoun et al. 2022).

1.1.2 Prä-Diabetes mellitus

Im Zusammenhang mit metabolischen Störungen, die zu einer Insulinresistenz führen können, entwickelt sich zunächst ein Prädiabetes, aus dem sich später ein Typ-2 Diabetes mellitus entwickeln kann (Tabák, Herder et al. 2012). Nach den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) wird ein prädiabetischer Zustand erkannt, wenn die Nüchternplasmaglukose (FPG) 100 mg/dl oder das glykierte Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 5,7 % erreicht. Viele dieser Prädiabetiker entwickeln sich zu T2DM (Armato, DeFronzo et al. 2024)

Bereits in frühen Stadien zeigen sich dabei oft eine eingeschränkte Glukosetoleranz und erhöhte Nüchternblutzuckerwerte. Eine Insulinresistenz bei Prädiabetes verhindert, dass Glukose effizient in die Körperzellen aufgenommen wird. Die Folgeerscheinungen sind meistens, dass der Blutzuckerinsulinspiegel oft und unkontrolliert steigt (DeFronzo and Ferrannini 1991, Tabák, Herder et al. 2012, Armato, DeFronzo et al. 2024).

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Insulinresistenz sowie die Beta-Zell-Dysfunktion schon lange vor dem Auftreten des Prädiabetes offensichtlich ist und dieser wurde als „präprädiabetischer Zustand“ bezeichnet. Insulinresistenz ist ein grundlegender pathophysiologischer Defekt bei der Entwicklung von Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und führt zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie zur Aufrechterhaltung einer normalen Glukosetoleranz (NGT) (Armato, DeFronzo et al. 2024).

Studien haben gezeigt, dass die Mehrheit der Menschen mit Prädiabetes auch Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllen, welches auch Übergewicht und gestörte Cholesterinwerte aufzeigt (Huang 2009, Tabák, Herder et al. 2012). Wichtig ist, dass die Behandlung von IR sowohl bei prädiabetischen als auch bei präprädiabetischen Personen mit etablierten Gefäßerkrankungen gezeigt hat, dass sie die schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären (CV) Ereignisse signifikant reduziert (Armato, DeFronzo et al. 2024).

1.1.3 Metabolische murine Modelle

DIO (Diet-Induced Obesity) ist ein weit verbreitetes Mausmodell zur Untersuchung von Adipositas und den daraus resultierenden metabolischen Störungen. Es wird durch die Fütterung einer hochfettreichen Diät (High-Fat Diet, HFD) induziert, welches zu einer Adipositas führt, die die menschliche Fettleibigkeit und deren begleitende Stoffwechselstörungen wie Insulinresistenz und kardiovaskuläre Erkrankungen ähnelt. Der Verzehr von fettreichen Diäten kann zur Entwicklung von menschenähnlicher Fettleibigkeit führen, da er die Fettleibigkeit und das Leptin des Körpers erhöht und die Entwicklung von Bluthochdruck und Glukoseintoleranz stimuliert (de Moura e Dias, dos Reis et al. 2021).

In den meisten Studien wurden häufig adipöse Mausmodelle verwendet, die durch fettreiche Ernährung (HFD) induziert wurden, oder genetische Modelle, die in der Leptinrezeptor-Signalübertragung defekt sind, als Modelle für Hyperinsulinämie und Insulinresistenz (Paquet, Bahlouli et al. 2025).

Im Vergleich zu genetischen Modellen repräsentiert DIO ein ernährungsbedingtes Modell, das die metabolischen Störungen durch Umwelteinflüsse wie Ernährung nachbildet und somit menschliche Adipositasverläufe ähnelt (Wang and Liao 2012, de Moura e Dias, dos Reis et al. 2021).

Das DIO-Modell (Diet-Induced Obesity) eignet sich zur Untersuchung der Auswirkungen von Adipositas und den damit verbundenen Stoffwechselstörungen, einschließlich Insulinresistenz, auf die Entwicklung von Herzinsuffizienz und Diabetes (Wang and Liao 2012).

Leptin-defiziente *ob/ob-Mäuse* und Leptinrezeptor-defiziente *db/db-Mäuse* sind häufig verwendete Mausmodelle, die die Bedingungen der Fettleibigkeit und der Entwicklung von Typ-2-Diabetes nachahmen. Obwohl *ob/ob-* und *db/db-Mäuse* in ähnlicher Weise an Gewicht zunehmen und massive Fettleibigkeit entwickeln, sind *db/db-Mäuse* diabetischer als *ob/ob-Mäuse*. Beim DIO-Modell wird die natürliche genetische Variation der Tiere

nicht verändert wie bei den genetischen Modellen *ob/ob* oder *db/db* Mausmodell. Bei den letztgenannten Modellen wird durch gezielte Genmanipulation (z. B. leptin- oder leptinrezeptormutation) eine genetische Adipositas erzeugt (Suriano, Vieira-Silva et al. 2021).

Hier liegt ein wesentlicher Vorteil des DIO-Modells, denn die Ergebnisse sind besser auf den Menschen übertragbar, da die genetische Basis nicht verändert wird (de Moura e Dias, dos Reis et al. 2021).

Es gibt verschiedene Mausmodelle, die zur Untersuchung von Adipositas und Diabetes verwendet werden. Jedes dieser Modelle hat seine spezifischen Vor- und Nachteile:

Genetische Modelle (z. B. *ob/ob*, *db/db*, Zucker-Ratten): Veränderungen der Leptin-Signalübertragung sind eng mit Stoffwechselerkrankungen wie Fettleibigkeit und T2D verbunden. Die genetischen Leptin-defizienten *ob/ob-Mäuse* und die Leptin-resistenten *db/db-Mäuse* werden daher häufig als Tiermodelle zur Untersuchung von Adipositas und damit verbundenen Stoffwechselstörungen verwendet. Diese Modelle entwickeln Adipositas und Diabetes durch genetische Mutationen. Die *ob/ob* Maus trägt Mutation des adipösen (*ob*) Gens aus, das für Leptin kodiert, während die *db/db* Maus eine Mutation des Diabetes (*db*) Gens besitzt, das für das ObR (Leptinrezeptor) kodiert. Beide Mausmodelle weisen eine defekte Leptin Signalgebung mit einem Mangel an Leptinproduktion in *ob/ob* Mäusen und einer Überexpression von Leptin in *db/db* Mäusen. Tatsächlich entwickeln die *ob/db-Mäuse* Fettleibigkeit und eine leichte Insulinresistenz, während die *db/db-Mäuse* Fettleibigkeit und Diabetes entwickeln (Suriano, Vieira-Silva et al. 2021).

STZ- oder Alloxan-induzierte Diabetes-Modelle: Streptozotocin (STZ) und Alloxan sind chemische Substanzen, die selektiv die Betazellen des Pankreas zerstören und somit einen insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ-1-Diabetes) induzieren. Sie sind jedoch nicht geeignet, die Wechselwirkungen zwischen Adipositas, Insulinresistenz und Herzinsuffizienz zu untersuchen, da sie die Zerstörung der Betazellen als Hauptursache haben (Radenković, Stojanović et al. 2016).

HFD (High-Fat Diet)/Western Diet (WD): Die HFD besteht vorwiegend aus einer fettreichen Ernährung und wird verwendet, um Adipositas und metabolische Störungen durch eine fettbetonte Diät zu induzieren. (Suriano, Vieira-Silva et al. 2021).

Die Western Diet (WD) hingegen kombiniert fettreiche, zuckerreiche und verarbeitete Lebensmittel, die der westlichen Ernährungsweise entsprechen (Friedrich 2020) . Beide Diäten haben unterschiedliche Auswirkungen auf Stoffwechsel und Herzfunktion, wobei die Western Diet einen breiteren Ansatz bietet, der zusätzlich zu Adipositas auch den Einfluss von Zucker und verarbeiteten Lebensmitteln berücksichtigt.

C57BL/6J-verwandte Mausstämme sind weit verbreitete Tiermodelle für ernährungsinduzierte Adipositas (DIO) (Siersbæk, Ditzel et al. 2020). Das ernährungsinduzierte adipöse (DIO) Mausmodell, d.h. C57BL/6 (B6) Mäuse, die bis zu vier Monate lang mit einer kalorienreichen Diät gefüttert wurden, ist eines der am häufigsten verwendeten Tiermodelle in der Forschung zu Diabetes und Adipositas (Bondarenko, Løkke et al. 2022). Diese Tiere sind anfälliger für Fettansammlungen, Gewichtszunahme und Störungen des Glukosestoffwechsels, wenn sie mit einer fettleibigen Diät gefüttert werden (de Moura e Dias, dos Reis et al. 2021).

In Bezug auf GLUT4 wurden C57BL/6J (B6) und AKR/J (AKR) Inzuchtstämme verglichen. Beide Inzuchtstämme entwickeln ein vergleichbares Maß an Fettleibigkeit, wenn sie mit einer fettreichen Diät gefüttert werden. Überraschenderweise traten trotz der Unterschiede in GLUT4 keine signifikanten Unterschiede in der Aufnahme zwischen den Stämmen auf. Es wurde jedoch berechnet, dass der Glukosefluss bei B6-Mäusen etwas höher war (Rossmeisl, Rim et al. 2003).

1.1.4 CV-Risiko durch DM

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen DM und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD), die die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern sind. Kardiovaskuläre (CV) Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Dyslipidämie sind bei Patienten mit DM häufig, wodurch sie einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse ausgesetzt sind (Leon and Maddox 2015). Diabetes mellitus, insbesondere der Diabetes mellitus Typ 2, ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) assoziiert. Die chronische Hyperglykämie führt zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Blutgefäße, was Atherosklerose begünstigt und damit die Entstehung von Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit

(pAVK) sowie Herzinsuffizienz fördert (Beckman, Creager et al. 2002, Sarwar, Gao et al. 2010).

Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für stumme myokardiale Ischämien, besonders in Kombination mit weiteren Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie oder Mikro- und Makroalbuminurie. Darüber hinaus ist die Inzidenz von Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus deutlich gesteigert. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz verschlechtert die Prognose von Diabetes Patient/innen erheblich (Clodi, Saely et al. 2023).

Bereits in den 1990er-Jahren zeigte eine Studie von Haffner et al., dass Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne bekannte koronare Herzkrankheit (KHK) ein ähnliches Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis haben wie Nicht-Diabetiker nach einem Myokardinfarkt (Haffner, Lehto et al. 1998). Nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) aus dem Jahr 2023 wird fast allen Patienten mit Typ-2-Diabetes in vier Kategorien eingestuft: geringes, moderates, hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (Marx, Schütt et al. 2024).

Ein sehr hohes Risiko liegt insbesondere dann vor, wenn bereits kardiovaskuläre Erkrankungen, Endorganschäden (z.B. Proteinurie, retinale Veränderungen) oder min. drei zusätzliche Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie) bestehen (Cosentino, Grant et al. 2020, Marx, Schütt et al. 2024). Neuere Studien bestätigen weiterhin das erhöhte CV-Risiko bei Diabetikern, weisen jedoch auch auf Heterogenität innerhalb der Patientengruppen hin (Marx, Schütt et al. 2024).

1.2 Herzinsuffizienz (HI)

Die Herzinsuffizienz ist eine komplexe, chronische Erkrankung, bei der das Herz nicht in der Lage ist, die ausreichende Perfusion der Organe zu gewährleisten, um den metabolischen Anforderungen gerecht zu werden (Öztürk 2024). Herzinsuffizienz (HF) ist trotz Fortschritten bei Therapien und Präventionsmaßnahmen nach wie vor eine der weltweit vorherrschenden Ursachen für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Golla, Hajouli et al. 2025). Die European Society of Cardiology unterscheidet zwischen reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, Ejektionsfraktion <40%), mittelgradig reduzierter

Ejektionsfraktion (HFmrEF, EF 41-49%) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, EF >50%). Für HFmrEF gibt es erstmals Therapieempfehlungen mit den Standardmedikamenten, die auch bei HFrEF eingesetzt werden (Bauersachs and Soltani 2022, Schütt 2022).

Patienten mit Herzinsuffizienz werden häufig in die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) eingeteilt. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz variiert je nach LVEF-Klassifikation. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz kann multifaktoriell sein, und in einzelnen Fällen können mehrere Faktoren dazu beitragen (Golla, Hajouli et al. 2025).

1.2.1 Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Weltweit ist die Belastung durch Herzinsuffizienz auf schätzungsweise 23 Millionen Menschen gestiegen, und etwa 50 % der Fälle sind HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (Murphy, Ibrahim et al. 2020). Das Syndrom wird in Subtypen unterteilt, die auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) basieren. Liegt die LVEF unter 40 %, spricht man von Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (Haydock and Flett 2022). Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das durch Dyspnoe oder Belastungseinschränkung aufgrund einer Beeinträchtigung der ventrikulären Füllung oder des Ausstoßes von Blut oder beidem gekennzeichnet ist. HFrEF tritt auf, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) 40 % oder weniger beträgt und von einer progressiven linksventrikulären Dilatation und einem nachteiligen kardialen Remodeling begleitet wird (Murphy, Ibrahim et al. 2020). Häufige Ursachen für HFrEF sind Myokardinfarkt, ischämische Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie und Virusinfektionen, die den Herzmuskel betreffen. Andere Faktoren, die dazu beitragen, können Bluthochdruck, Herzklappenerkrankungen und genetische Veranlagung sein (Golla, Hajouli et al. 2025)

1.2.2 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)

Mindestens die Hälfte der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HFpEF) ist von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF) betroffen. Trotz der hohen Prävalenz von HFpEF bleibt die Pathophysiologie umstritten und wirksame Therapien sind rar (Achten, Weerts et al. 2025).

Bei einer EF von 50% oder mehr wird von einer HFpEF gesprochen. Sie ist altersassoziiert und betrifft insgesamt rund die Hälfte aller Herzinsuffizienzpatientinnen und -patienten (Grätzel von Grätz 2024). Trotz erhaltener EF liegt häufig bereits eine Einschränkung der systolischen Funktion vor (eingeschränkter globaler longitudinaler Strain [GLS]), die mit einer verschlechterten kardiovaskulären Prognose bei HFpEF korreliert (Tschöpe, Elsanhoury et al. 2021).

Anders als HFrEF und HFmrEF, bei denen die Diagnose bei symptomatischen Patienten rein anhand einer entsprechenden LVEF gestellt werden kann, kommen bei der Diagnose der HFpEF weitere wichtige klinische sowie diagnostische Faktoren hinzu (Bauersachs and Soltani 2022). Häufige Ursachen für HFpEF sind Bluthochdruck, Vorhofflimmern, altersbedingte Herzveränderungen und zugrunde liegende strukturelle Herzanomalien wie hypertensive Herzkrankheiten. Andere Faktoren, die dazu beitragen, können Diabetes, Fettleibigkeit und chronische Nierenerkrankungen sein (Golla, Hajouli et al. 2025).

Was die prognoseverbessernde Therapie angeht, sind SGLT2-Hemmer die einzigen Medikamente mit Klasse-I-Empfehlung bei HFpEF, weil sie Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz und die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren. Die SGLT2-Hemmer-Empfehlung gilt für Dapagliflozin und Empagliflozin, für die jeweils erfolgreiche HFpEF-Studien vorgelegt wurden (Grätzel von Grätz 2024).

Außerdem wurde in Bezug auf den GLP1-Agonisten in der STEP-HFpEF-Studie gezeigt, dass Semaglutid die Symptome, die körperlichen Einschränkungen und die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert und das Körpergewicht bei Patienten mit Adipositas-Phänotyp Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) reduziert (Borlaug, Kitzman et al. 2023).

1.2.3 Diabetische Effekte auf HFrEF und HFpEF

Patientinnen und Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (DM) weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, um eine Herzinsuffizienz (HI) zu entwickeln (Schütt 2021, Schütt 2022, Bischoff 2023). Dieses Risiko betrifft sowohl die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) als auch die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) (Schütt, Aberle et al. 2022, Bischoff 2023). Die Kombination aus DM und HI ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Schütt 2022).

Die große Schnittmenge zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion („heart failure with preserved ejection fraction“ [HFpEF]) und Adipositas ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Patienten mit Diabetes erkranken ganz überwiegend an einer HFpEF, wenn sie herzinsuffizient werden (Bischoff 2023).

Bei der Behandlung von HI bei Diabetikern haben sich vor allem SGLT2-Hemmer als wirksam gezeigt. Sowohl bei Patienten mit HFrEF als auch bei solchen mit HFpEF senken diese Medikamente die Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten (Schütt 2022).

Zusätzlich zeigen neue Studien, dass GLP-1 Agonisten, wie Semaglutid, positive Auswirkungen auf die HI mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) haben, vor allem bei adipösen Patienten (Dürschmied, Weidner et al. 2025).

Die Studien STEP-HFpEF DM und STEP-HFpEF haben ebenfalls gezeigt, dass der Glucagon-like-peptide-1(GLP-1)-Rezeptor-Agonist (GLP1RA) Semaglutide (2,4 mg s.c. 1-mal/Woche) die primären Endpunkte Gewichtsreduktion und Lebensqualität sowie die sekundären Endpunkte körperliche Belastbarkeit und hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) verbessert (Schröder, Laufs et al. 2024).

Die Resultate der STEP-HFpEF-DM sowie der STEP-HFpEF-Studie zeigen, dass Semaglutid neben blutzuckersenkenden Effekten und einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Hochrisikopatienten mit Diabetes oder Adipositas auch als das neue Therapieziel in der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) bei Adipositas identifiziert wurde. Die positiven Auswirkungen vom GLP-1 Agonisten Semaglutid auf die

Lebensqualität und Leistungsfähigkeit könnten eventuell nicht nur auf die Gewichtsreduktion zurückzuführen sein (Overbeck 2024).

Der Myokardinfarkt führt zu einem direkten Verlust von Kardiomyozyten und damit zu einer verminderten Kontraktionsfähigkeit des Herzens, was in einer HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) resultiert. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die Inzidenz von Myokardinfarkten erhöht, was auf eine gesteigerte Prädisposition für koronare Herzkrankheit (KHK) und damit für MI hindeutet (Marx, Dörr et al. 2019)

Bei Diabetikern tragen mehrere Mechanismen zur Entwicklung einer HFrEF nach MI bei. Die endotheliale Dysfunktion und Mikroangiopathie führt zu einer verminderten Mikrozirkulation und beeinträchtigen die Sauerstoffversorgung des Myokards, was die Regeneration nach einem Infarkt erschwert. Auch die Lipotoxizität und Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) fördert die myokardiale Fibrose und beeinträchtigen die Kontraktilität des Herzmuskels (Maisch, Alter et al. 2011, Dr. Caren Sourij 2019, Wang, Li et al. 2022)

Es gibt Hinweise darauf, dass Frauen mit Diabetes nach einem Myokardinfarkt häufiger eine HI mit erhaltener EF (HFpEF) entwickeln, während Männer eher eine HFrEF entwickeln. Dies könnte auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardialen Remodeling Reaktion und in der Stoffwechselverwertung des Myokards zurückzuführen sein (Santema, Ouwerkerk et al. 2019, Dekleva, Djordjevic et al. 2024).

Zusätzlich erlangte die Herzinsuffizienz bei Diabetes weitere Aufmerksamkeit durch kürzlich veröffentlichte klinische Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin oder Dapagliflozin zu einer sehr raschen und hochsignifikanten Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo führten. Diese Daten haben den Fokus bei Diabetes von klassischen arterioskleroseassoziierten Endpunkten wie Myokardinfarkt und Schlaganfall umgelenkt auf klinisch mindestens ebenso bedeutsame Endpunkte wie Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder Tod durch Herzinsuffizienz (Marx, Dörr et al. 2019)

1.3 Die koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit (KHK), auch bekannt als ischämische Herzkrankheit (IHD), umfasst Erkrankungen wie stabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom (ACS) und stille Myokardischämie. Die Mortalität im Zusammenhang mit KHK ist hauptsächlich auf die KHK zurückzuführen (Shahjehan, Sharma et al. 2025).

Die koronare Herzkrankheit tritt aufgrund der Bildung von Plaque auf, die durch die Ansammlung von Cholesterinpartikeln verursacht wird, und wenn der Prozess fortgesetzt wird, kann sie schließlich den Blutfluss verringern und blockieren und die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels verringern (Adhikary, Barman et al. 2022).

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine ernst zu nehmende Erkrankung, da diese zu einem Herzinfarkt führen kann, was mit einer 5-Jahres Mortalität von 25 % vergesellschaftet ist. Nach Myokardinfarkt (AMI) ist das Auskommen der DM-Patienten schlechter. Dies zeigt sich durch eine höhere Mortalität und Herzinsuffizienzrate bei Patienten mit DM (Rawshani, Rawshani et al. 2018). KHK ist die häufigste Todesursache in den USA und weltweit. KHK war zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine seltene Todesursache (Shahjehan, Sharma et al. 2025). Das Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) ist bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz erhöht (Clodi, Saely et al. 2023).

Laut der INTERHEART-Studie, an der Probanden aus 52 Ländern teilnahmen, darunter Länder mit hohem, mittlerem und niedrigem Einkommen, machten 9 veränderbare Risikofaktoren 90 % des Risikos für einen ersten Myokardinfarkt aus: Rauchen, Dyslipidämie, Bluthochdruck, Diabetes, abdominale Fettleibigkeit, psychosoziale Faktoren, Verzehr von Obst und Gemüse, regelmäßiger Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität. Es ist wichtig zu erwähnen, dass in dieser Studie 36% des bevölkerungsbedingten Risikos für MI auf das Rauchen zurückzuführen sind (Olvera Lopez E 2023).

1.4 Myokardiale Energetik mit Stoffwechsel in Ruhe und in Ischämie

Der Myokardstoffwechsel steht in engem Zusammenhang mit funktionellen Veränderungen nach einem Myokardinfarkt (MI) (Wang, Xie et al. 2025). Unter den verschiedenen Mechanismen sind Stoffwechselstörungen in Myokardzellen einer der wichtigsten Mechanismen. Mitochondrien, das Energieproduktionszentrum innerhalb der Herzzellen, spielen eine entscheidende Rolle für die Herzfunktion (Wang, Xie et al. 2025). Unter normoxischen Bedingungen stammen mehr als 95 % des im Herzen erzeugten ATP aus oxidativer Phosphorylierung in den Mitochondrien. Die restlichen 5% stammen hauptsächlich aus der Glykolyse und in geringerem Maße aus dem Zitronensäurezyklus (Krebszyklus) (Doenst, Nguyen et al. 2013).

Nach einem Myokardinfarkt ist die mitochondriale Funktion des Herzens beeinträchtigt, was zu metabolischen Anomalien führt, die die normale Funktion der Myokardzellen beeinträchtigen (Wang, Xie et al. 2025)

Bekanntlich ist das Herz weitgehend auf den aeroben Stoffwechsel, also auf die ATP-Produktion durch die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien angewiesen. Bei Ischämie sistiert die Anlieferung von Sauerstoff und von Substraten, der Abtransport von Stoffwechselendprodukten ist verhindert. Da die maximale Rate der ATP-Produktion durch die anaerobe Glykolyse sehr gering ist, kommt es zu einer Imbalance zwischen Energieproduktion und -nutzung (Zimmer 1987). Wenn experimentell eine Koronararterien-Ligatur aufgehoben und die Reperfusion wiederhergestellt wird, dann kann sich das Myokard erholen, vorausgesetzt, die ischämische Schädigung ist reversibel (Zimmer 1987).

1.5 Glukosetransporter 4 (GLUT4)

GLUT4 ist der zentrale Glukosetransporter in Kardiomyozyten und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme von Glukose und der Glykolyse im erwachsenen Herzen. Im Normalzustand gewinnen Kardiomyozyten den Großteil ihrer Energie aus der Verwertung freier Fettsäuren, während der Glukosestoffwechsel nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bei ischämischen Bedingungen nimmt jedoch die Bedeutung der Glykolyse deutlich zu, und GLUT4 an der Zelloberfläche wird entscheidend (Szablewski 2017).

GLUT4 ermöglicht eine schnelle Energiegewinnung unabhängig von Sauerstoff und spielt eine Schlüsselrolle in der Herzfunktion bei ischämischen Zuständen. Ein Mangel an GLUT4 verschlechtert die kardiale Erholung nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI). Studien zeigen, dass die Induktion der GLUT4-Translokation die Herzfunktion verbessert, insbesondere in diabetischen Modellen. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von GLUT4 als therapeutisches Ziel zur Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse bei AMI (vgl. Costa et al., 2012; Zheng et al., 2017; Liu et al., 2021).

KM regulieren ihre Energie durch den Verbrauch von freien Fettsäuren, Proteinen und durch den Glukosestoffwechsel (Piquereau, Caffin et al. 2013). Unter Ruhebedingungen stellen die freien Fettsäuren die Haupt-Energiequelle dar. Die Bedeutung von Oberflächenexpression von GLUT 4 auf Kardiomyozyten und der Glykolyse steigt jedoch bei ischämischen Bedingungen.

Bei Mäusen mit GLUT 4 Defizienz wurde eine schlechtere kardinale Erholung nach Ex-vivo-Ischämie gezeigt (Zheng, Cao et al. 2017). Dies zeigt, dass GLUT 4 wichtig ist und einen schützenden Effekt hat (Malfitano, Alba Loureiro et al. 2010). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass diese Anpassungen den Verlust des GLUT4-vermittelten Glukosetransports während der Ischämie teilweise kompensieren können (Tian and Abel 2001).

Bei bestehender Insulinresistenz bei DM II exprimieren die KM weniger GLUT 4. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die Expression an die Zelloberfläche zu erhöhen (Bryant and Gould 2020). Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Expression von GLUT4 an die Zelloberfläche eine protektive Wirkung auf die Kardiomyozyten zeigt (Malfitano, Alba Loureiro et al. 2010) / (Park, Kim et al. 2007).

Klinisch zeigte sich durch die Einnahme von oralen Antidiabetika ein verbesserter kardiovaskulärer Outcome nach Infarkt, welches möglicherweise unter anderem auch durch eine Expression der GLUT4 bedingt wird (Zelniker, Wiviott et al. 2019). Bei Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus ist ein verminderter Glukosetransport in der Skelettmuskulatur ein Hauptfaktor, der für eine verminderte Glukoseaufnahme im ganzen Körper verantwortlich ist. Die Überexpression von GLUT4 in der Skelettmuskulatur verbessert die

Glukosehomöostase in Tiermodellen für Diabetes mellitus und schützt vor der Entwicklung von Diabetes mellitus (Wallberg-Henriksson and Zierath 2001).

Ebenfalls konnten sowohl SGLT2-Inhibitoren als auch GLP1 Agonisten eine Risikoreduktion von nicht-fatalen Myokardinfarkten bewirken (Palmer, Tendal et al. 2021). Entsprechend sind beide als First Line Therapie bei Patienten mit Diabetes Typ II und CVD (Cardiovascular Disease) indiziert (Rydén, Standl et al. 2007). Entsprechend sind beide als First Line Therapie bei Patienten mit Diabetes Typ II und CVD (Cardiovascular Disease) indiziert (Rydén, Standl et al. 2007).

1.6 GLP-1-Rezeptoren

GLP-1-Rezeptoren, auch bekannt als Glukagon-ähnliche Peptid-1-Rezeptoren, sind Proteine, die auf der Oberfläche von Zellen in der Bauchspeicheldrüse, im Darm und in anderen Geweben vorkommen (Zhang, Cao et al. 2025). Sie sind eine etablierte Wirkstoffklasse zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Blutzuckerspiegels und der Nahrungsaufnahme. Wenn GLP-1 Agonisten an diese Rezeptoren bindet, fördert es die Insulinsekretion und hemmt die Glukagonfreisetzung, was zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führt. Agonisten des Glukagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptors werden bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes und Übergewicht oder Adipositas eingesetzt und es wurde in mehreren Studien belegt, dass sie das Risiko schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit hohem kardiovaskulärem Risiko verringern (Lincoff, Brown-Frandsen et al. 2023).

Innerhalb der Wirkstoffklassen gibt es Unterschiede in der Pharmakokinetik, Rezeptoraffinität und in den klinischen Effekten. Während Exenatid als kurzwirksamer GLP-1 Agonist entwickelt wurde, weisen Liraglutid und Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit auf, wodurch sie einmal täglich bzw. einmal wöchentlich verabreicht werden können.

Exenatid ist ein Inkretin-Mimetikum, das die glukoseabhängige Insulinsekretion verstärkt und mehrere andere antihyperglykämische Wirkungen hat. Exenatid verzögert außerdem die

Magenentleerung in den Darm, reduziert den Appetit, steigert das Sättigungsgefühl und verringert die Wirkung von Glukagon, das Glucose aus der Leber freisetzt (Zheng, Cao et al. 2017).

Klinische Endpunktstudien haben eine Reduktion von MACE (Major adverse cardiac event) bei Patienten mit CVD unter GLP-1 Agonisten Therapie gezeigt (Kristensen, Rørth et al. 2019).

Exenatid zeigte ebenfalls eine numerische Reduktion wenngleich keine statistische Signifikanz zur Überlegenheit gezeigt werden konnte (Bethel, Mentz et al. 2020). Spannenderweise wurde für Exenatid jedoch gezeigt, dass die GLUT4 Expression erhöht wurde und dass dies mit ein besseres kardiales Recovery nach Ischämie einherging (Zheng, Cao et al. 2017).

In humanen Studien bei STEMI (ST-Hebungsinfarkt) Patienten konnte unter Exenatid Medikation eine Reduktion der Infarktgröße dargestellt werden (Woo, Kim et al. 2013, Lønborg, Vejlstrup et al. 2014). Es ist bekannt, dass die antidiabetische Medikation mit Exenatid die Expression von GLUT4 an die Zelloberfläche erhöht (Zheng, Cao et al. 2017).

Auch spielt der GLP-1 Rezeptor Agonist Liraglutid eine wichtige Rolle. Liraglutid ist ein Analogon des humanen Glucagon-ähnlichen Peptids 1 (GLP-1) und wurde ebenfalls für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen. Seine Wirksamkeit bei der Senkung des Glukosespiegels wurde nachgewiesen und mit einer leichten Verringerung des Gewichts und des Blutdrucks in Verbindung gebracht (Marso, Daniels et al. 2016).

Die Wirkung von Glucagon-ähnlichen Peptid-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA), wie z. B. Liraglutid, bei DIO-Mäusen ist sehr vergleichbar der des Menschen, d. h. sie senkt das Körpergewicht, die Insulinresistenz und den Langzeitblutzucker (HbA1c). Daher werden diese Parameter häufig als primäre Messwerte in DIO-Mäusen verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass die Glukosetoleranz genetisch bedingt ist, und da es sich bei der B6-Maus um einen sehr anfälligen Inzuchtmausstamm handelt, wurde sie traditionell für dieses Modell bevorzugt (Bondarenko, Løkke et al. 2022).

Liraglutid induziert Gewichtsverlust, indem es die Energieaufnahme reduziert. Es sind nur wenige Auswirkungen auf den Energieverbrauch bekannt (Chao, Tronieri et al. 2023). Liraglutid zeigt eine signifikante Verbesserung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall gegenüber einer Placebo-Therapie (Marso, Bain et al. 2016). In der Time-to-Event-Analyse war die Rate des ersten Auftretens eines Todes durch kardiovaskuläre Ursachen, eines nicht tödlichen Myokardinfarkts oder eines nicht tödlichen Schlaganfalls bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus unter Liraglutid niedriger als unter Placebo (Marso, Daniels et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die während der Einnahme der Standardtherapie ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hatten, die Patienten in der Liraglutid-Gruppe niedrigere Raten von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen aus beliebiger Ursache aufwiesen als die Patienten in der Placebogruppe (Marso, Daniels et al. 2016).

In gleicher Weise konnte dies für Albiglutid in der HARMONY-Studie nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen war Albiglutid Placebo in Bezug auf die wichtigsten unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse überlegen. Evidenzbasierte Glucagon-like Peptid-1-Rezeptor-Agonisten sollten daher als Teil einer umfassenden Strategie zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Betracht gezogen werden (Hernandez, Green et al. 2018)

Ebenfalls wurde Dulaglutid in der REWIND-Studie untersucht, einer wichtigen klinischen Studie, die den Nutzen von Duraglutid in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes belegt hat. Dulaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in vielen Ländern für die Behandlung von Hyperglykämie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zugelassen ist. Diese randomisierte kontrollierte Langzeitstudie mit Menschen mit Typ-2-Diabetes und einer Prävalenz von nur 31,5 % früherer Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigte, dass eine wöchentliche Injektion von 1,5 mg Dulaglutid das Risiko kardiovaskulärer Ergebnisse im Vergleich zu Placebo reduzierte (Gerstein, Colhoun et al. 2019).

Wie oben beschrieben ist ebenfalls ein weiterer bedeutender GLP-1 Rezeptor Agonist das Semaglutid, welches aufgrund seiner therapeutischen Effekte in den letzten Jahren zunehmend im Fokus stand. Dabei hat die SELECT-Studie in Bezug auf die GLP-1 Rezeptoren die Wirkung des GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht (Lincoff, Brown-Frandsen et al. 2023).

Semaglutid zeigt eine signifikante Verbesserung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall gegenüber einer Placebo-Therapie (Marso, Bain et al. 2016).

Kardiovaskuläre Ergebnisse werden derzeit bei Menschen mit Adipositas mit etablierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (aber nicht Diabetes) in der Studie "Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity" (SELECT) untersucht. (Chao, Tronieri et al. 2023).

Die Veröffentlichung der SELECT-Studie ist in Bezug auf Fettleibigkeit von Bedeutung, da sie zeigt, dass GLP-1-Rezeptoragonisten wie Semaglutid nicht nur bei der Behandlung von Diabetes wirksam sind, sondern auch eine schützende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System haben können. Dies ist besonders relevant, da Adipositas oft mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden ist (Lincoff, Brown-Frandsen et al. 2023).

Ziel war es, die Auswirkungen von Semaglutid auf kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Die Studie ergab, dass Semaglutid das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzierte und somit positive Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit von Patienten mit Typ-2-Diabetes hatte (Lincoff, Brown-Frandsen et al. 2023). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Patienten, die Semaglutid erhielten, geringer als bei Patienten, die Placebo erhielten (Lincoff, Brown-Frandsen et al. 2023).

Die modernen GLP-1 Analoga (Glucagon like peptide 1) als auch der kombinierte GLP-1–GIP-Agonist Tirzepatid nehmen einen wichtigen Stellenwert in der gemeinsamen Behandlung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 ein (Clodi, Toplak et al. 2023).

Außerdem wurde vor der REWIND-Studie eine PubMed-Suche durchgeführt, um die Studien zu identifizieren, die darauf ausgelegt waren, die Wirkung von GLP-1 Rezeptoragonisten (wie Lixisenatid, Albiglutid, Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid und Exenatid) auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit Typ 2 Diabetes zu untersuchen. Dabei wurden fünf Studien identifiziert, die die Auswirkungen von Lixisenatide (ELIXA; n=6068), Albiglutide (Harmony Outcomes; n=9463), Liraglutide (LEADER; n=9340), Semaglutide (SUSTAIN-6; n=3297) oder der langwirksame Exenatide (EXSCEL; n=14 752) im Vergleich zu Placebo auf das kardiovaskuläre Ergebnis bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht (Durchschnittsalter 54 und 64 Jahre). Diese fünf Studien zeigten eine signifikante Reduktion des Risikos für das kardiovaskuläre Ergebnis (nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) durch GLP-1-Rezeptoragonisten in bestimmten Populationen, insbesondere bei Menschen mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie waren auch nicht in der Lage, die kardiovaskulären Wirkungen von GLP-1-Rezeptoragonisten über einen weiten Bereich der glykämischen Kontrolle zu bestimmen (Gerstein, Colhoun et al. 2019).

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer kardialen GLUT4-Defizienz auf die Herzfunktion unter Ischämie-Reperusionsbedingungen bei gleichzeitigem Vorliegen metabolischer und prädiabetischer Belastung durch eine fettreiche Diät (High-Fat Diet, HFD) zu untersuchen. Unser Ansatz zielt darauf ab, die Expression von GLUT4 im kardialen Gewebe unter diabetischen Bedingungen zu untersuchen, da eine veränderte Expression die Glukoseaufnahme der Kardiomyozyten und damit die postischämische Erholung beeinflussen könnte. Ein besonderer Fokus lag ebenfalls auf der Frage, ob sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Herzfunktion und in der postischämischen Funktion zeigen, sowohl unter HFD als auch unter Behandlung mit dem GLP-1 Rezeptoragonisten Exenatid. Hierfür wurden weibliche und männliche Mäuse miteinander verglichen.

In gesunden Herzen wurde die Induktion der Translokation von GLUT4 als kardioprotektiv bereits nachgewiesen. Dies wollten wir auf diabetische Herzen übertragen und damit ein mögliches therapeutisches Target im diabetischen Infarkt detektieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, die kardioprotektive Wirkung vom GLP-1 Agonisten Exenatid nach einem Myokardinfarkt bei prädiabetischen Mäusen zu untersuchen. Dabei sollen die geschlechtsspezifischen Unterschiede mit der Exenatid Behandlung analysiert sowie die Bedeutung des Glukosetransporters GLUT4 für die Wirkung von Exenatid mithilfe von GLUT4 KO Mäusen untersucht werden.

Wir hypothesieren, dass Exenatid durch die Induktion der GLUT4-Translokation die Glukoseaufnahme in den Kardiomyozyten erhöht und somit die Energieproduktion fördert. Dadurch könnte die Kontraktilität verbessert und die Myokardschäden nach einem Infarkt minimiert werden. Es soll gezeigt werden, dass in der Konsequenz Exenatid eine schützende Wirkung auf das Herz hat und das Risiko für langfristige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern verringert.

Folgende experimentelle Ziele haben wir verfolgt:

1. Die Untersuchung der geschlechtsspezifischen Effekte von Exenatid auf die kardiale Funktion im prädiabetischen Mausmodell ohne Myokardinfarkt:

Bei dieser Untersuchung wurden weibliche und männliche Mäuse HFD gefüttert einer Echokardiographie unterzogen, um die kardiale Funktion (diastolisch und systolisch) zu erfassen.

Um die Wirksamkeit der Exenatid-Behandlung zu analysieren, wurden die Ergebnisse geschlechterspezifisch mit und ohne Behandlung miteinander verglichen.

2. Untersuchung der Effekte nach der Ischämie-Reperfusion bei weiblichen und männlichen Mäusen

Die weiblichen und männlichen Mäuse wurden nach 24 Wochen Fütterung mit HFD einer Ischämie Reperfusion-OP unterzogen. Anschließend wurden die Herzen entnommen, mit der TTC-Färbung gefärbt und zuletzt ausgewertet.

3. Bestimmung der Abhängigkeit der Exenatid Wirkung bei GLUT4 KO und Wildtypmäusen/ der zeitliche Verlauf in der Baseline und nach 24 Wochen HFD

Bei dieser Untersuchung wurden GLUT4 KO- und Wildtypmäuse 24 Wochen lang mit einer HFD gefüttert. Vor und nach 24 Wochen der HFD-Fütterung wurden die GLUT4 KO und

Wildtypgeschwistermäuse einer einmaligen Echokardiographie unterzogen. Hier war das Ziel, den Verlauf der zeitlichen Entwicklung kardialer Funktions- und Strukturparameter zwischen den Gruppen zu vergleichen, um die Bedeutung von GLUT4 im prädiabetischen Zustand bei beiden Gruppen zu bewerten.

Am Ende wurde jeweils eine Gruppe von GLUT4 KO und Wildtypmäusen mit Exenatid behandelt und beide Gruppen wurden anschließend mit den Mäusen ohne Behandlung verglichen. Dabei sollte die Rolle von GLUT4 in der kardioprotektiven Wirkung von Exenatid beurteilt werden.

2 Materialien und Methoden

2.1 Tierversuche

Die Tierversuche wurden vom lokalen Tierschutzausschuss „Landesamt für Natur, Umwelt- und Verbraucherschutz“ (LANUV) in Nordrhein-Westfalen (Deutschland) unter dem Aktenzeichen 81-02.04.2021-A218 genehmigt. Das Tierschutzrecht entspricht den Vorgaben des Europäischen Übereinkommens über den Schutz von Wirbeltieren, die zu experimentellen oder anderen wissenschaftlichen Zwecken genutzt werden. Nach institutionellen Vorgaben wurden die Tiere unter normalen Bedingungen gehalten. Die Haltungsbedingungen wurden in Bezug auf Temperatur und Feuchtigkeit ständig überwacht. Die Mäuse führten einen Licht-Dunkel-Zyklus von 12:12 Stunden durch. Sie waren in der NCD-Kontrollgruppe auf eine Standard-SNIFF-Diät angewiesen und hatten uneingeschränkten Zugang zu Trinkwasser.

2.2 HFD

Die angegebene Diät, bekannt als die SNIFF Hochfett-Diät (HFD), ist ein standardisiertes Regime, das für Forschungszwecke entwickelt wurde. Diese spezielle Diät, gekennzeichnet durch den Code S7200-E010 und die Bestellnummer F1850, zeichnet sich durch ihren hohen Fettgehalt aus, der 60 % der gesamten Energieaufnahme ausmacht, sowie einen bedeutenden Saccharoseanteil von 24 % (HFD, Sniff, S7200-E010, Bestellnummer F1850, 60KJ% Fett, 24 % Saccharose).

Den Mäusen wurde eine „ad libitum“-Diät zur Verfügung gestellt, sodass sie nach Bedarf frei fressen konnten. Wöchentliche Änderungen der Diät wurden vorgenommen, um die Frische zu gewährleisten und eine Nährstoffzersetzung zu verhindern. Diese Praxis stellte auch sicher, dass konsistente Bedingungen während der gesamten Studie aufrechterhalten wurden, wodurch potenzielle Störfaktoren minimiert wurden. Letztlich sorgten diese präzisen Ernährungsprotokolle sowohl für das Wohl der Versuchstiere als auch für die Integrität der Studienergebnisse.

2.3 Spendertiere

Alle Spendertiere werden aus Frankreich bezogen und sind bei Ankunft ca. 12 Wochen alt, sie wiegen ca. gramm und sind Weibchen oder Männchen. Die gesamte Zeit während der Versuche werden sie mit HFD (High Fat Diet) gefüttert und acht Wochen lang mit Exenatide behandelt.

2.4 Herkunft der Tiere

Bei den Spendertieren handelt es sich um gezüchtete Tiere gem §§ 19 bis 24 TierSchVersV.

Die Tiere kommen aus folgender Zucht:

C57BL6/J-Wildtypen

Universität Düsseldorf

Zentrale Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben

Universitätsstraße 1

40225 Düsseldorf

Lieferung erfolgt von Janvier:

RTE des Chênes Secs

53940 Le Genest Saint Isle

Frankreich

edg-1-cardio cre (S1PR1-KO)/Sphk-1-KO/Sphk-2-KO

Interne Nummern:1994/1934/1935 (Tiere sind nicht belastet, daher kein Zuchtrahmenantrag)

Zucht von Prof. Dr. Bodo Levkau

Universität Düsseldorf

Zentrale Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben

Universitätsstraße 1

40225 Düsseldorf

myokardiale GLUT4-KO

Sperma der Tier aus der Zucht von Herr Adam R. Wende
Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes
University of Utah, School of Medicine
Salt Lake City, Utah.

2.5 Tierhaltung und Tierversorgung

Die Mäuse wurden in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gehalten. Alle gesetzlichen Vorgaben gem. Tierschutzgesetz werden eingehalten.

2.6 Versuchsaufbau

Gesunde C57BL6/J Wildtyp-Mäuse beginnen ab einem Alter von 12 Wochen mit einer kalorienreichen Diät, die einen hohen Fettanteil aufweist (HFD, Sniff, S7200-E010, Bestellnummer F1850, 60KJ% Fett, 24% Sucrose). Innerhalb von etwa 10 bis 12 Wochen zeigen diese Tiere eine signifikante Gewichtszunahme und entwickeln einen beständigen Typ-2-Diabetes. Um die Auswirkungen dieser Bedingungen auf die Herzfunktion zu untersuchen und die Tiere nicht übermäßig zu belasten, sind echokardiographische Untersuchungen ab der zwölften Woche und dann alle drei Wochen für die gesamte Dauer von sechs Monaten geplant. Diese zeitlichen Abstände sind so gewählt, dass sie sowohl gründliche Überwachung ermöglichen als auch das Wohlbefinden der Tiere sicherstellen. Nach dem Abschluss der sechsmonatigen Fütterungsperiode wird das Ischämie-Reperusionsmodell angewandt. In diesem Verfahren wird die linke vordere absteigende Arterie (LAD) der Mäuse für 30 Minuten chirurgisch abgeklemmt, was einen Herzinfarkt simuliert. Nach einer Reperusionsphase von 24 Stunden erfolgt eine weitere echokardiographische Untersuchung. Die Herzen der Tiere werden dann entnommen, um die Größe des Infarkts mittels TTC-Färbung histologisch zu bestimmen. Diese Methode hilft, die Auswirkungen der Diät auf die strukturelle und funktionelle Integrität des Herzmuskels zu bewerten und gibt wichtige Einblicke in die kardiale Anpassungsfähigkeit unter den Bedingungen des Diabetes mellitus Typ 2.

Im Folgenden sind die im Labor verwendeten Methoden aufgeführt und erläutert:

2.6.1 Ischämie-Reperfusion Modell (30 Min Ischämie):

Zunächst wird die Maus aus dem Käfig genommen und gewogen. Anschließend wird ihr gemäß der Temgesic-Maustabelle die entsprechende Dosis Temgesic zur Analgesie (Temgesic, 0,1mg/kg, s.c., max. 10 ml/kg BW) verabreicht und Sie für 30 Minuten vor der OP in Ruhe gelassen. Danach wird die Maus in eine Isofluran-Kiste mit Isoflurangabe (3-4 vol %) in 40% Sauerstoff angereicherter Raumluft gefluteten Narkosekammer gelegt, um sie zu sedieren.



Abb. 1. Aufbau OP Platz

Sobald die Maus sediert ist, wird sie mit einem 20G Venenverweilkatheter intubiert, VYCON und an ein Beatmungsgerät mit 40% Sauerstoff angereicherter Raumluft angeschlossen. Die Narkose wird mit 2vol% Isofluran aufrechtgehalten. Die Maus wird auf dem gewärmten Operationstisch (Microventilator mit gewärmter OP-Tisch, UNO, NL) fixiert. Die Ableitung des Oberflächen-EKGs wird mithilfe von EKG-Elektroden durchgeführt. Dabei werden die Elektroden an den Pfoten befestigt, um den Herzrhythmus und die Herzfrequenz zu kontrollieren. Auch die Körpertemperatur wird mittels einer Rektalsonde permanent überwacht. Alle Messwerte werden schriftlich festgehalten. Zum Schutz der Augen vor Austrocknung der Cornea wird die Bepanthen-Augensalbe (Bayer AG) vorsichtig aufgetragen.

Anschließend erfolgt das Auftragen der Enthaarungscreme auf den Thorax der Maus, die Wirkungszeit beträgt vier Minuten. Nach dem Entfernen der Haare die Stelle mit Octenisept desinfiziert. Im nächsten Schritt wird die Haut vorsichtig mit einer Schnittlänge von 1,5cm längs aufgeschnitten und von dem Muskel bis zu den Rippen auseinander präpariert. Der Thorax wird mittels lateraler Thorakotomie geöffnet. Mit einem interkostalen Schnitt zwischen der dritten und vierten Rippe gelangt man zum Herzen.

Der Thorax wird mit Hilfe von Häkchen auseinandergehalten.

Danach wird das Epikard entfernt und Stich an der linken vorderen absteigenden Koronararterie (LAD) mit 7-0 Prolene gesetzt, der mit einem 0,6mm Polyethylenschlauch zur temporären Ligation für 30 Minuten abgebunden wird. Das Erblassen des distal gelegenen Myokards, sowie die ST-Hebung im EKG dient als Kontrolle. Während dieser Zeit wird die Herzfrequenz und Körper Temperatur in der 5., 10. und 20. Minute.

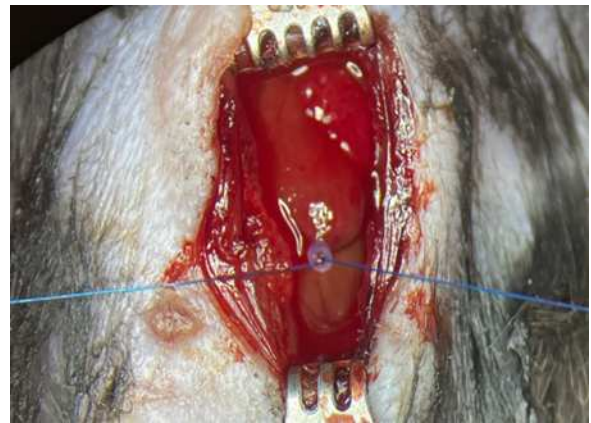
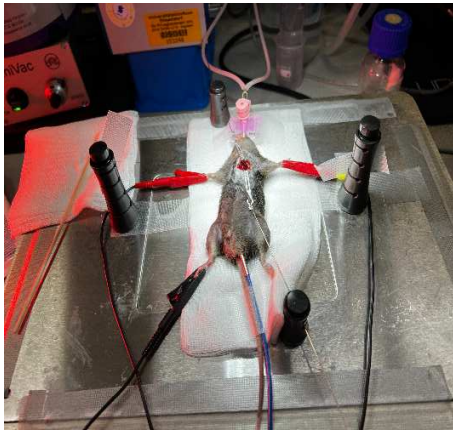


Abb. 2. OP / LAD Ligatur

Nach Ablauf der 30 Minuten wird die Ligation gelöst und der Schlauch entfernt.

Dabei wird der Faden zur Bestimmung der „Area at risk“ (dem potentiell ischemiegefahrdeten Gebiet I.R. der Ischemie) zum definierten Endzeitpunkt drangelassen. Zum Abschluss wird die Lunge aufgeblasen und die Rippen mit zwei Ligaturen mit 4-0 Seide verschlossen, anschließend wird die Muskulatur und die Haut mit 5-0 Prolene genagt. Nach Ausschleichen der Narkose wird die Maus extubiert. Das Tier wird zurück in den Haltungskafig gesetzt und bis zum vollständigen Erwachen mit einer Wärmelampe warmgehalten.

Das Tier wird die nächsten 8 Stunden postoperativ beobachtet. Dabei erfolgt eine Schmerzstillung postoperativ und am nächsten Tag erfolgt die direkte Tötung und Organentnahme.

Geräte/Instrumente/Lösungen/Chemikalie	Hersteller
Fixierplatte	B.Braun, Melsungen, Deutschland
Operationsbesteck	AESCULAP®, B.Braun, Melsungen, Deutschland
NaCl-Lösung 0,9 %	B.Braun Melsungen GmbH, Melsungen, Deutschland
Temperaturmessgerät GTH 175/MOP	Greisinger Electronic GmbH, GHM-Messtechnik, Regenstauf Deutschland
Operationsmikroskop Leica MZ 6	Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland
Operationslicht KL 1500 LCD	Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland

Tabelle 1. OP - Materialien

2.6.2 Tötung und Organentnahme

Das Tier durchläuft am nächsten Tag nach der OP die Echokardiographie (siehe Punkt 3). Anschließend wird die finale Narkose mit Ketamin (100mg/kg BW) und Xylazin (10mg/kg BW) mit einem maximalen empfohlenen Volumen von 10ml/kg intraperitoneal gespritzt. An den Pfoten der Maus wird langsam gedrückt, um zu schauen, ob sie noch bei Bewusstsein ist. Zeigt sie keine Reaktion, wird die Maus getötet und es erfolgt die finale Blut- und Organentnahme. Dabei wird der Brustkorb mittels Thorakotomie geöffnet und das Herz entnommen. Das entnommene Blut sowie die Organe werden für sowohl in-vitro Versuche als auch für eine histologische und molekularbiologische Aufarbeitung verwendet. Das Herz wird präpariert und an eine Kanüle mit der Aorta befestigt. Danach wird das Herz mit NaCl gespült und anschließend mittels der TTC-Färbung gefärbt. Zum Schluss wird das Herz bei -20°C eingefroren.

2.6.3 TTC-Färbung

Diese Methode wird verwendet, um das infarzierte Herz zu färben. Die gesunde Hälfte des Herzens färbt sich blau, während der Infarktbereich weiß bleibt. Dadurch kann die Größe der Infarktbereiche bei bestimmten Versuchen mit Behandlung gemessen und mit unbehandelten Infarkten verglichen werden.

Zuerst werden die gefrorenen Herzen vom Vortag herausgenommen und in sechs etwa 1 cm dicke Schnitte geschnitten, die auf Objektträger gelegt werden. Danach werden die einzelnen Herzschnitte gewogen und die Gewichte notiert. Anschließend legt man die Schnitte für 7 Minuten in vorbereitetes Eppendorf mit TTC-Lösung. Danach werden die Schnitte herausgenommen und auf Objektträger gelegt. Abschließend wird ein Deckglas auf die Schnitte gelegt und Fotos von den jeweiligen Schnitten gemacht.

Bei der Auswertung ist das blaue Gewebe, das gesunde normale Gewebe. Das rote Gewebe zeigt das Area at Risk, welches nicht mit Evans blue angefärbt wird. Es enthält noch lebendige Zellen, da das TTC enzymatisch umgesetzt wurde. Das weiße Gewebe zeigt den Infarktbereich, welches ebenfalls nicht mit dem Evans blue angefärbt wird. Diese hat keine lebendigen Zellen mehr.



Abb. 3. TTC-Färbung – eingefrorene Herzschnitte nach I/R OP

Geräte/Instrumente/Lösungen/Chemikalien	Hersteller
Fixierplatte	B.Braun, Melsungen, Deutschland
Operationsbesteck	AESCU LAP [®] , B.Braun, Melsungen, Deutschland
NaCl-Lösung 0,9 %	B.Braun Melsungen GmbH, Melsungen, Deutschland
Operationsmikroskop Leica MZ 6	Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland
Operationslicht KL 1500 LCD	Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland
Evans Blue	1%ige Evansblue-Lsg. mit NaCl
TTC-Puffer	

Tabelle 2. Materialien zur Vorbereitung für die TTC - Färbung

2.6.4 Echokardiographie (Dauer ca. 15 Minuten)

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich die Herzfunktion bei Tieren nach einer 24-wöchigen HFD-Behandlung und zusätzlich nach einer Ischämie verändert. Mithilfe der Echokardiographie können dabei funktionelle Parameter des Herzens erfasst und analysiert werden. Klinisch ist bekannt, dass HFD-induzierte Adipositas häufig mit einer linksventrikulären Hypertrophie, einer diastolischen Dysfunktion, einer Zunahme der linksventrikulären Masse sowie mit einer eingeschränkten systolischen Funktion einhergeht.



Abb. 4. Aufbau OP Platz

Bei der Echokardiographie wird das Tier in ein Inhalationskammer unter 3-4vol%-iger Isofluran Begasung in 40% Sauerstoff angereicherter Raumluft positioniert, wodurch die Narkose eingeleitet wird. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe (fehlende Zwischenzehenreaktion) erfolgt die Positionierung der Maus auf der vorgewärmten Ableitungsplatte in Rückenlage. Die Narkose wird mit 2vol% Isofluran mit 40% Sauerstoff angereicherter Raumluft über eine Nasenmaske aufrechterhalten.

Das Tier wird an den Extremitäten auf den EKG-Kontaktstellen fixiert. Die innere Körpertemperatur wird mittels Rektalsonde kontrolliert und über die rückgekoppelte Wärmeplatte konstant bei 37°C gehalten. Die Vitalparameter (Atmung, EKG/Herzfrequenz) werden ständig überprüft und permanent aufgezeichnet. Zum Schutz der Augen vor Austrocknen der Cornea während der Narkose wird Bepanthen-Augensalbe (Bayer AG) appliziert. Der Thorax der Mäuse wird im Schallfensterbereich mittels Enthaarungscreme vollständig enthaart. Um eine korrekte Ankopplung des Schallkopfes zu ermöglichen, wird zudem blasenfreies vorgewärmtes Ultraschallgel auf den Thorax angewendet.



Abb. 5. Aufbau Echokardiographie Platz

Anschließend wird der standardisierten Echokardiografie (PSLA (bmode, mmode), SAX (mmode), MV-Flow, Tissue-Doppler, AV-Flow) durchgeführt. Sind alle Echokardiografien abgeschlossen, erfolgt die Narkoseausleitung. Das Tier wird in den Haltungskäfig zurückgesetzt und bis zum vollständigen Erwachen unter einer Wärmelampe gehalten. Um einen Wärmeverlust durch die Enthaarung zu vermeiden und zum weiteren Schutz erhalten die Tiere zusätzliches weiches Nistmaterial.

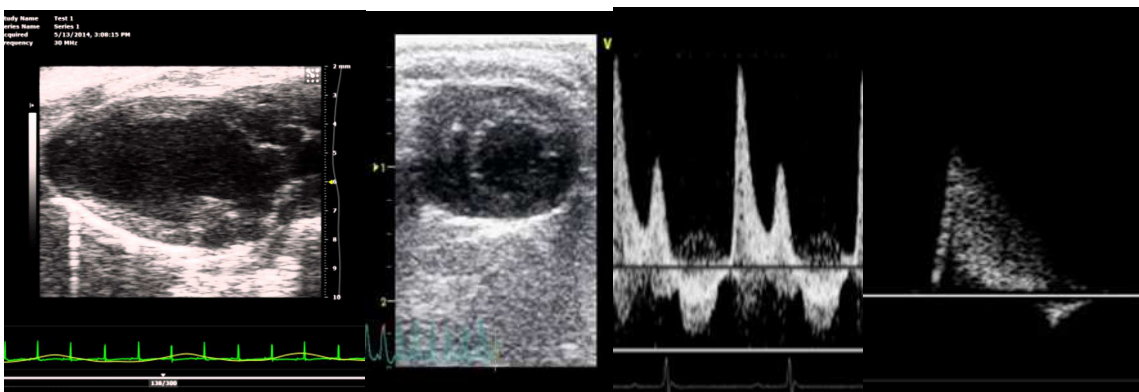


Abb. 6. PSLAX, SAX, MV und AV

Nachfolgende Tabelle zeigt einige spezielle für die Echokardiographie wichtige Messparameter:

<p>Herzfrequenz (HF): Die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Die Herzfrequenz beeinflusst die Herzfunktion.</p>
<p>Endsystolisches Volumen (ESV): Das Volumen des Blutes, das am Ende der Systole (Kontraktion) im linken Ventrikel verbleibt.</p>
<p>Enddiastolisches Volumen (EDV): Das Volumen des Blutes im linken Ventrikel am Ende der Diastole (Entspannung) vor Beginn der Kontraktion.</p>
<p>Schlagvolumen (SV): Die Menge an Blut, die mit jedem Herzschlag aus dem linken Ventrikel ausgestoßen wird. Es wird berechnet, indem ESV von EDV abgezogen wird und gibt Einblick in die Pumpfunktion des Herzens: $SV = EDV - ESV$.</p>
<p>Herzzeitvolumen (CO): Die Menge an Blut, die das Herz pro Minute pumpt. Es wird berechnet, indem das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz multipliziert wird und gibt Einblick in die Effizienz der Herzleistung.</p>
<p>Auswurfraction (EF): Wie viel Blut das LV bei jeder Konzentration ausstößt. Sie wird berechnet, indem SV durch EDV geteilt und mit 100 multipliziert wird. EF ist ein wichtiger Indikator für die Pumpfunktion des Herzens.</p>
<p>Fractional Shortening (FS): Ein weiterer Parameter zur Bewertung der Pumpfunktion des Herzens, er misst die Verkürzung des Durchmessers des linken Ventrikels während der Systole.</p>
<p>E/A: Verhältnis der Spitzenflussgeschwindigkeit aus der ventrikulären Entspannung in der frühen Diastole (E-Welle) zur Spitzenflussgeschwindigkeit in der späten Diastole, verursacht durch Vorhofkontraktion (A-Welle). Das Verhältnis zwischen E-Welle und A-Welle (E/A-Verhältnis) wird durch Messung der Flussgeschwindigkeiten über die Mitralklappe abgeleitet.</p>
<p>E/E': Index, der zur Bewertung des LV-Fülldrucks verwendet werden kann.</p>

Tabelle 3. Echokardiographie

Um die folgenden Echoparameter zu verstehen, die uns Informationen über die diastolische Herzfunktion geben können, müssen wir uns den Herzzyklus ansehen. Wenn die Systole endet und die Diastole beginnt, schließt sich die Aortenklappe und die Mitralklappe öffnet sich. Die Diastole besteht aus zwei Phasen: der ersten schnellen Füllung durch Druckunterschied (E-Welle) und der letzten Füllung durch Vorhofkontraktion (A-Welle).

Um die diastolische Funktion zu messen, gibt es zwei verschiedene Modi. Der erste ist die PW-Doppler-Analyse, bei der der Einfluss durch die Mitralklappe gezeigt wird. Das Messvolumen der PW-Doppler-Messung wird auf Höhe der Spitzen der Mitralklappe im LV platziert.

Der zweite ist die Gewebe-Doppler-Bildgebung, bei der wir die Wandbewegung des linken Ventrikels sehen können. Das Messvolumen des PW-TDI wird auf Höhe des lateralen Mitralklappenannulus platziert.

3 Ergebnisse

3.1 Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Systole

Parameterbereich	Parameter	Männliche Mäuse (M ± SD)	Männliche Mäuse mit Exenatid	Weibliche Mäuse (M ± SD)	Weibliche Mäuse mit Exenatid	Bemerkung/ Signifikanz
Systole	HF	458,2 ± 32,37	458,6 ± 46,21	503,7 ± 38,74	494,6 ± 40,71	n.s.
	EDV	66,77 ± 13,96	49,82 ± 7,726	79,67 ± 13,98	39,89 ± 9,593	Signifikante Reduktion bei beiden Geschlechtern (p=0,0042; <0,0001)
	ESV	32,82 ± 6,787	21,53 ± 5,953	48,67 ± 11,86	14,55 ± 4,506	Signifikante Reduktion bei beiden Geschlechtern (p=0,0013; <0,0001)
	SV	31,63 ± 4,538	28,29 ± 6,385	31,00 ± 4,738	25,34 ± 6,385	Signifikante Reduktion nur bei weiblichen Mäusen (p=0,0258)
	EF	49,98 ± 0,5721	56,80 ± 9,569	39,46 ± 6,016	63,56 ± 6,037	EF steigt signifikant bei beiden Geschlechtern nach der Behandlung (p=0,0377; <0,0001)
	FS	11,98 ± 4,423	19,62 ± 10,86	11,68 ± 1,255	18,27 ± 4,593	FS steigt nach Behandlung bei weiblichen Mäusen (p=0,0002)
	CO	15,22 ± 2,830	13,56 ± 3,326	15,62 ± 2,761	12,54 ± 3,295	Signifikante Reduktion nur bei weiblichen Mäusen (p=0,0246)
Diastole	E/A	1,280 ± 0,1231	1,499 ± 0,1917	1,466 ± 0,2105	1,977 ± 0,6575	Signifikante Steigerung nach der Behandlung bei beiden Geschlechtern (p= 0,0154; 0,0228)

	E/E'	-37,34 ± 9,140	-15,45 ± 3,790	-31,97 ± 5,551	-25,42 ± 6,618	Signifikante Abnahme bei beiden Geschlechtern (p < 0,0001; 0,0154)
Struktur	IVS; d	1,197 ± 0,1575	0,9257 ± 0,3954	0,9562 ± 0,1017	0,8742 ± 0,1491	n.s.
	LVID; d	4,203 ± 0,2009	3,038 ± 0,8006	3,888 ± 0,2246	3,653 ± 0,2510	Signifikante Abnahme bei beiden Geschlechtern nach der Behandlung (p= 0,0003; 0,0278)
	LV-Mass corrected	156,7 ± 25,54	112,1 ± 30,14	108,4 ± 15,98	92,48 ± 16,54	Signifikante Abnahme nach Behandlung (p= 0,0006; 0,0251)

Tabelle 4. Echokardiographie Messparameter – Prä-IR

Eine Gruppe von weiblichen und männlichen Mäusen wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer High-Fat-Diät (HFD, Sniff, S7200-E010, Bestellnummer F1850, 60KJ% Fett, 24% Saccharose) gefüttert und anschließend einer Echokardiographie unterzogen. Eine weitere Gruppe von Mäusen, ebenfalls weiblich und männlich, erhielt ebenfalls eine High-Fat-Diät. Diese Gruppe wurde in den letzten 8 Wochen zusätzlich drei Mal pro Woche mit Exenatid injiziert. Nach Abschluss der 24 Wochen wurden die Gruppen vor der Ischämie-Reperfusionsoption einer Echokardiographie unterzogen. Die Ergebnisse der Gruppen wurden anschließend miteinander verglichen.

Im Prä-IR zeigten, die mit Exenatid behandelten und unbehandelten DIO-Mäuse keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz (HF/Abb. 7A). Eine signifikante Abnahme im enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumen (ESV) nach Behandlung mit Exenatid bei beiden Geschlechtern (Abb. 7B. männlicher Vergleich, p= 0.0042; weiblicher Vergleich, p < 0.0001; Abb. 7C. männlich, p= 0,0013; weiblich, p < 0,0001) ist zu sehen.

Ein signifikanter Abfall des Schlagvolumens (SV) zeigt sich bei den behandelten weiblichen DIO-Mäusen (Abb. 8A, p= 0,0258). Bei den männlichen Mäusen ist kein Unterschied feststellbar. Beim Herzzeitvolumen (CO) zeigt sich bei den weiblichen Mäusen eine Signifikanz nach Behandlung (Abb. 8B, p= 0,0246).

7

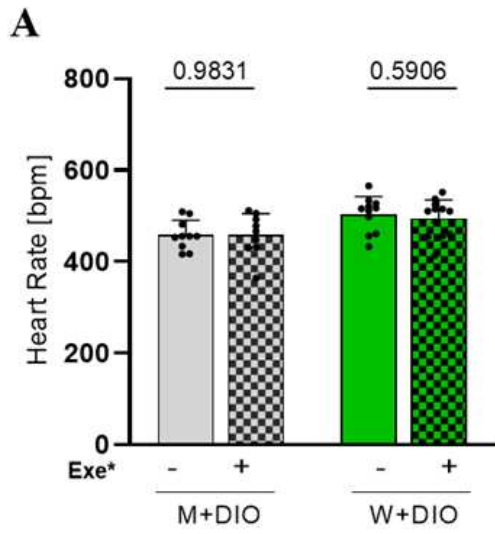


Abb. 7A. Herzfrequenz (HF)

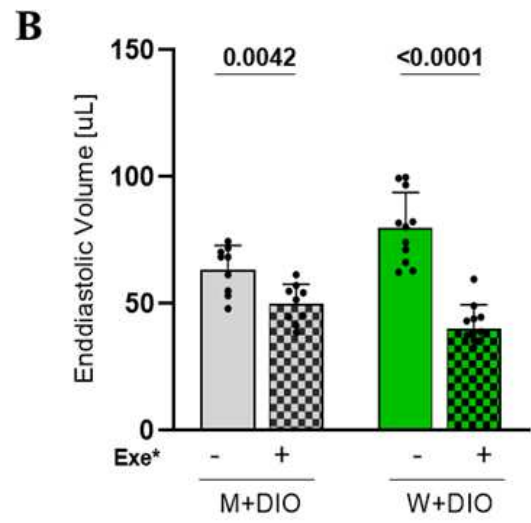


Abb. 7B. Enddiastolisches Volumen (EDV)

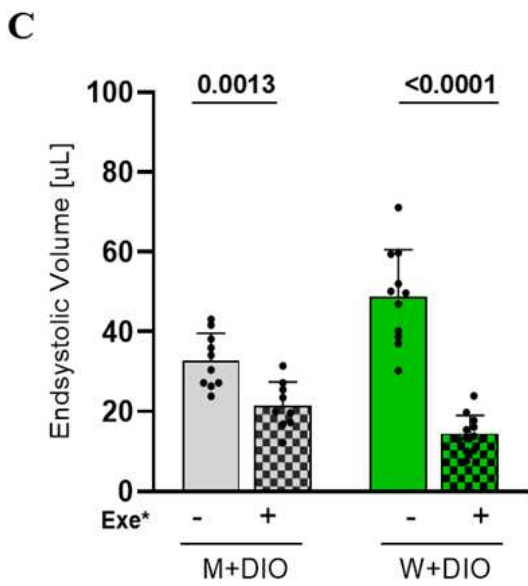


Abb. 7C. Endsystolisches Volumen (ESV)

8

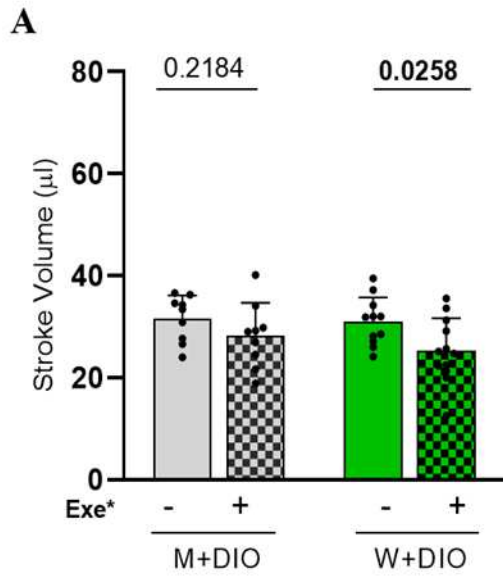


Abb. 8A. Schlagvolumen (SV)

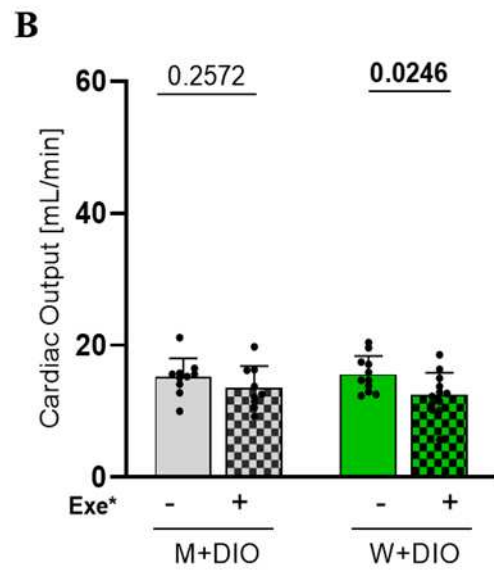


Abb. 8B. Herzzeitvolumen (CO)

Nach der Exenatid-Behandlung zeigt sich sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen DIO-Mäusen ein signifikanter Anstieg der Ejektionsfraktion (EF) (Abb. 9A, männlicher Vergleich, $p=0,0377$; weiblicher Vergleich, $p<0,0001$). Bei der fraktionellen Verkürzung (FS) ist jedoch nur ein signifikanter Anstieg nur bei den weiblichen Mäusen vorhanden (Abb. 9B, $p=0,0002$).

9

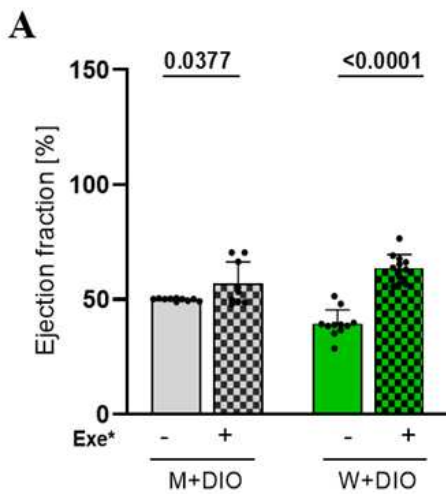


Abb. 9A. Ejektionsfraktion (EF)

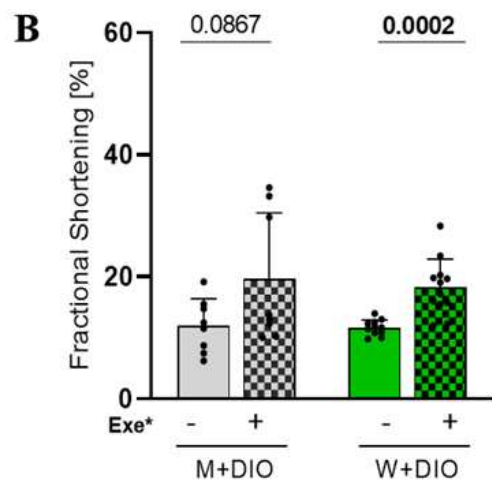


Abb. 9B. Fraktionelle Verkürzung (FS)

3.2 Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Prä-IR in der Diastole

Bei den männlichen DIO-Mäusen mit Exenatid-Behandlung zeigt sich nach der Behandlung eine Abnahme des MV E/E' Verhältnisses (Abb. 10B. männlicher Vergleich, $p < 0,0001$). Auch bei den weiblichen Mäusen zeigt sich eine signifikante Abnahme nach der Behandlung ($p=0,0154$). Zudem steigt das MV E/A Verhältnis nach der Behandlung im Prä-IR sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Mäusen signifikant an (Abb. 10A. männlicher Vergleich, $p=0,0154$; weiblicher Vergleich, $p=0,0228$).

10

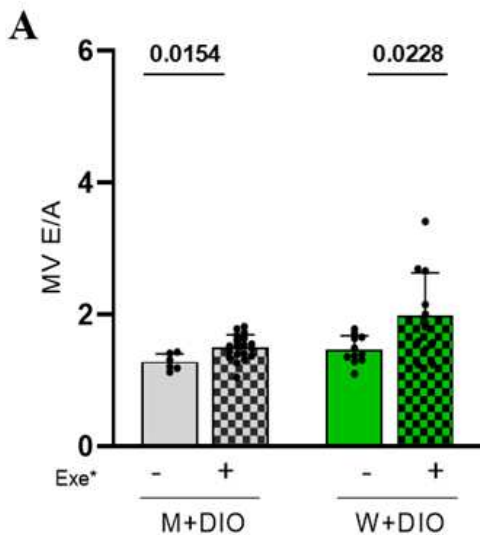


Abb. 10A. MV E/A Verhältnis

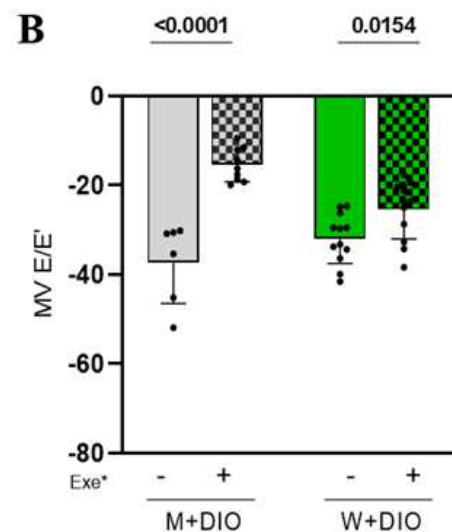


Abb. 10B. MV E/E' Verhältnis

3.3 Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Prä-IR

Der Vergleich zeigt sich bei den männlichen und weiblichen behandelten Mäusen keine signifikante Reduktion der IVS; d (Abb. 11A).

Der LVID; d nimmt bei beiden Geschlechtern signifikant ab (Abb. 11B. männlicher Vergleich, $p=0,0003$; weiblicher Vergleich, $p=0,0278$). Auch bei der LV-Masse ist eine signifikante Abnahme bei beiden Geschlechtern nach der Behandlung feststellbar (Abb. 11C. männlicher Vergleich, $p=0,0006$; weiblicher Vergleich, $p=0,0251$).

11

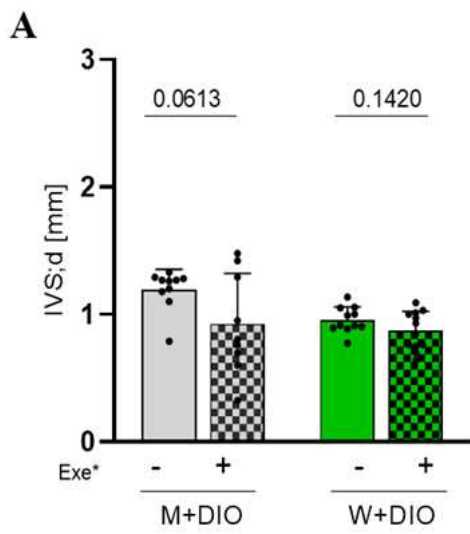


Abb. 11A. Interventrikuläre septale Wanddicke (IVS; d)

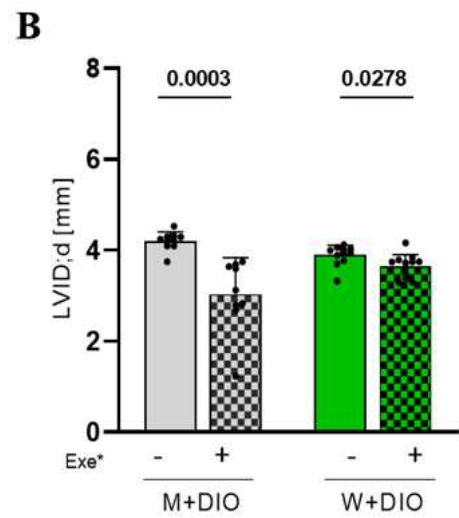


Abb. 11B. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVID; d)

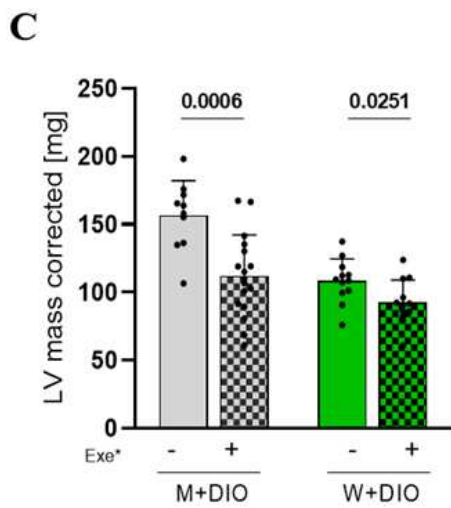


Abb. 11C. Linksventrikuläre Masse (LV mass corrected)

3.4 TTC-Auswertung bei männlichen und weiblichen Mäusen mit Exenatid-Behandlung und HFD nach einer Ischämie Reperfusionsopeation

Bei dieser Auswertung wurden nur die Ergebnisse der mit Exenatid behandelten weiblichen und männlichen Mäuse miteinander verglichen. Bei den männlichen Mäusen zeigten weder in der Infarktgröße noch im Area at Risk (AAR) Bereich signifikante Veränderungen. Auch blieb das AAR bei den weiblichen Mäusen unverändert. Hingegen lag bei der Infarktgröße bei den weiblichen Mäusen unter Exenatid eine leichte signifikante Reduzierung vor (siehe Abb. 12A und 12B; $p=0,0331$).

12

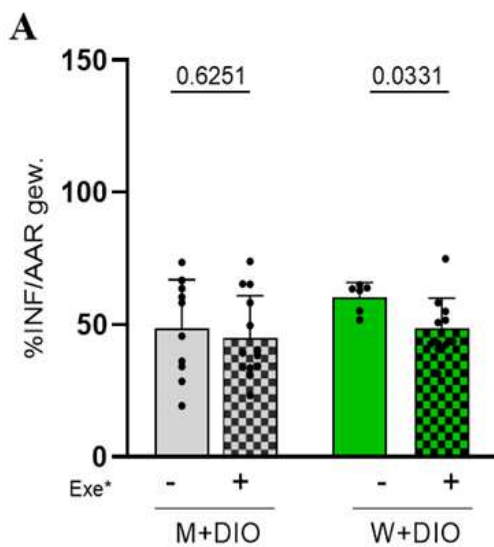


Abb. 12A. Infarktbereich (INF/AAR)

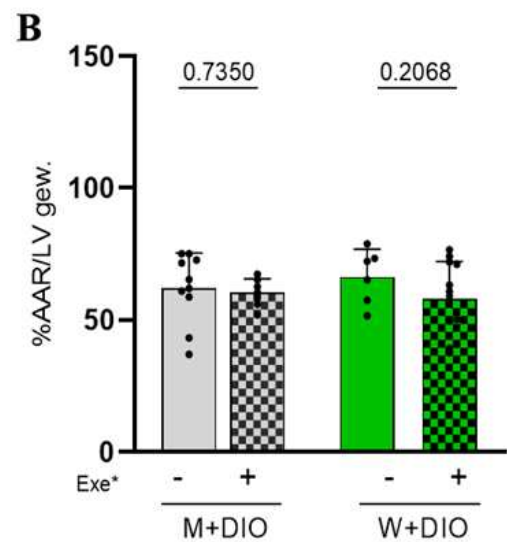


Abb. 12B. Area at Risk (AAR/LV)

3.5 Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im Post-IR in der Systole

Parameterbereich	Parameter	Männliche Mäuse (M ± SD)	Männliche Mäuse mit Exenatid	Weibliche Mäuse (M ± SD)	Weibliche Mäuse mit Exenatid	Bemerkung/ Signifikanz
Systole	HF	479,7 ± 26,77	449,0 ± 50,32	427,5 ± 11,89	485,6 ± 57,20	HF steigt nach Behandlung bei weiblichen Mäusen (p=0,0429)
	EDV	75,22 ± 11,26	56,57 ± 8,626	44,57 ± 3,967	31,41 ± 7,670	Signifikante Reduktion bei männlichen und weiblichen Mäusen (p=0,0021; p=0,0027)
	ESV	50,65 ± 10,23	27,93 ± 5,769	25,87 ± 1,695	13,59 ± 3,912	Signifikante Reduktion bei männlichen und weiblichen Mäusen (p<0,0001; p<0,0001)
	SV	25,97 ± 2,968	28,64 ± 11,75	13,60 ± 2,852	18,28 ± 4,295	Signifikante Steigerung bei weiblichen Mäusen nach der Behandlung (p=0,0449)
	EF	33,05 ± 3,566	51,80 ± 10,86	42,28 ± 2,470	56,86 ± 4,699	Signifikante Steigerung bei beiden Geschlechtern (p=0,0007; p<0,0001)
	FS	3,965 ± 1,394	16,95 ± 7,105	9,793 ± 2,521	12,48 ± 3,756	Steigerung nach der Behandlung bei männlichen Mäusen (p=0,0008)
	CO	11,76 ± 0,8991	14,12 ± 6,548	6,642 ± 0,6901	8,530 ± 1,886	Steigerung bei weiblichen Mäusen (p=0,0488)
Diastole	E/E'	-38,49 ± 9,926	-15,02 ± 6,506	-36,71 ± 7,645	-26,90 ± 6,156	Signifikante Reduktion nach der Behandlung bei männlichen und weiblichen Mäusen (p=0,0002; p=0,0135)
Struktur	IVS; d	1,242 ± 0,06988	0,9688 ± 0,2525	0,9060 ± 0,09072	0,9008 ± 0,1212	IVS; d sinkt nach der Behandlung bei männlichen Mäusen (p=0,0065)

	LVID; d	4,307 ± 0,1732	3,008 ± 0,6366	2,964 ± 0,4276	3,448 ± 0,5157	LVID; d sinkt nach der Behandlung bei männlichen Mäusen (p=0,0001)
--	---------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---

Tabelle 5. Echokardiographie Messparameter – Post-IR

Nach der Ischämie-Reperfusionsoption (Post-IR) zeigt sich bei den weiblichen Mäusen eine Zunahme der HF nach der Exenatid-Behandlung (Abb. 13A., Signifikanz bei behandelten weiblichen Mäusen im Post IR, $p=0.0429$). Die Behandlung mit Exenatid führt bei den männlichen Mäusen im Post-IR zu einer weiteren signifikanten Reduktion des EDV, während bei den weiblichen Mäusen ein signifikanter Anstieg zu sehen ist (Abb. 13B. männlicher Vergleich, $p=0,0021$; weiblicher Vergleich, $p=0,0027$). Im Post-IR Zustand ist eine signifikante Abnahme des ESV ebenfalls bei weiblichen und männlichen Mäusen zu sehen (Abb. 13C. männliche und weibliche Mäuse: $p<0,0001$).

Außerdem zeigt sich bei den behandelten weiblichen Mäusen eine signifikante Zunahme des SV (Abb. 13D. $p=0,0449$), welches das Blutvolumen während einer Kontraktion der linken Herzkammer darstellt. Bei den männlichen Mäusen gab es vereinzelte Tiere, bei denen eine Zunahme zu sehen ist. Dennoch ist im Allgemeinen keine Signifikanz vorhanden.

Im CO zeigt sich bei den weiblichen Mäusen eine signifikante Erhöhung nach IR mit Behandlung (Abb. 13E. $p=0,0488$), während bei den männlichen keine Signifikanz zu sehen ist.

Ein signifikanter Anstieg bei den behandelten weiblichen und männlichen Mäusen ist nach der Behandlung bei der EF zu erkennen (Abb. 13F. männlich, $p=0,0007$; weiblich, $p<0,0001$). Bei der FS ist ebenfalls bei männlichen Mäusen nach der Behandlung eine Signifikanz zu sehen (Abb. 13G. $p=0,0008$), bei den weiblichen Mäusen ist keine Veränderung zu erkennen.

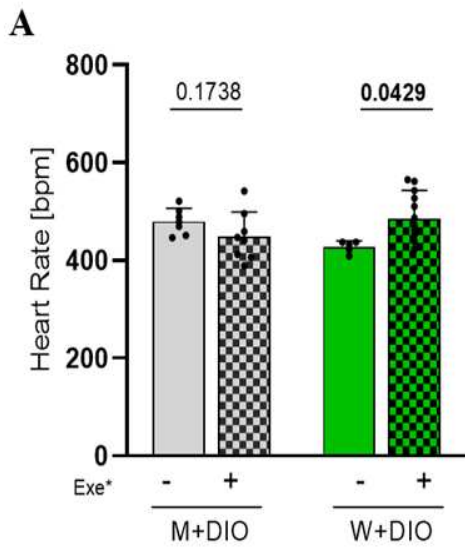


Abb. 13A. Herzfrequenz (HF)

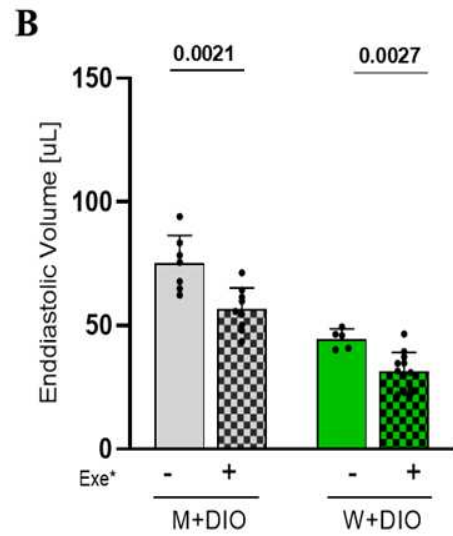


Abb. 13B. Enddiastolisches Volumen (EDV)

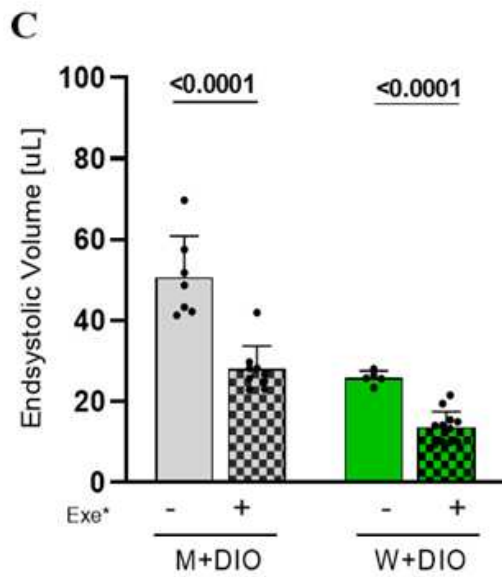


Abb. 13C. Endsystolisches Volumen (ESV)

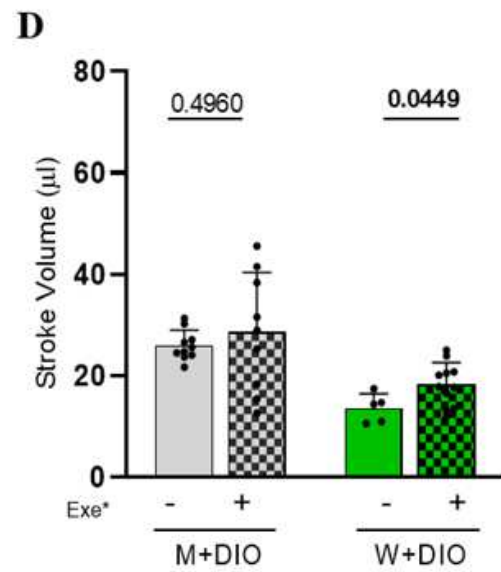


Abb. 13D. Schlagvolumen (SV)

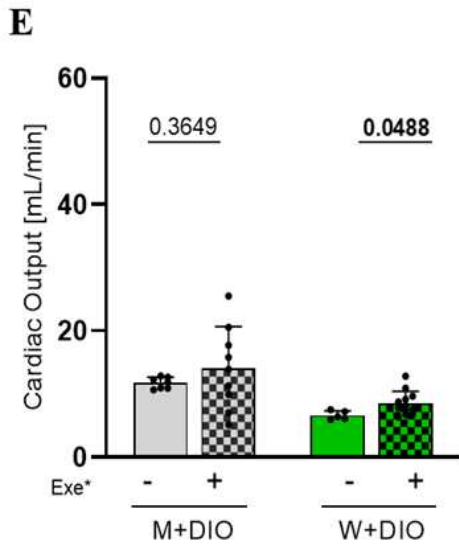


Abb. 13E. Herzzeitvolumen (CO)

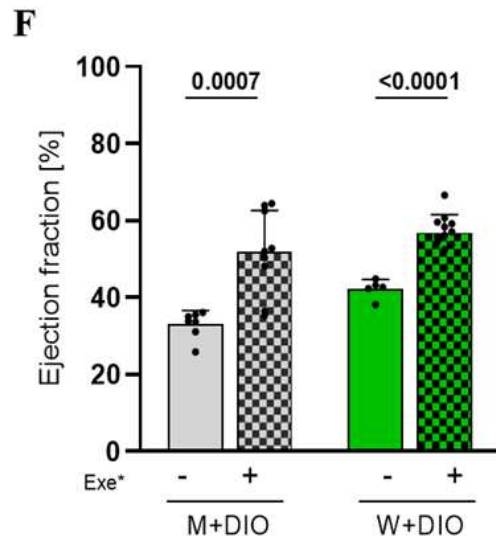


Abb. 13F. Ejektionsfraktion (EF)

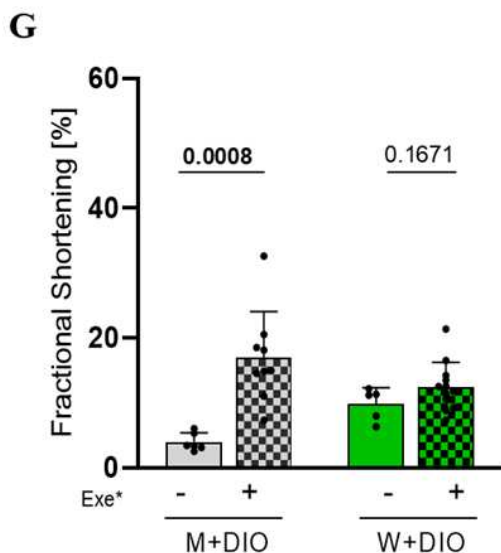


Abb. 13G. Fraktionelle Verkürzung (FS)

3.6 Exenatid-Behandlung mit HFD bei männlichen und weiblichen Mäusen im strukturellen Parameter im Post-IR

Nach Post-IR zeigt sich bei den männlichen Mäusen eine signifikante Abnahme des IVS;d (Abb. 14A. $p=0,0065$), während bei den weiblichen Mäusen keine vergleichbare Veränderung zu sehen ist. Beim LVID;d ist eine signifikante Abnahme bei den männlichen Mäusen mit Behandlung zu erkennen (Abb. 14B. $p=0,0001$), während es bei den weiblichen Mäusen stabil bleibt.

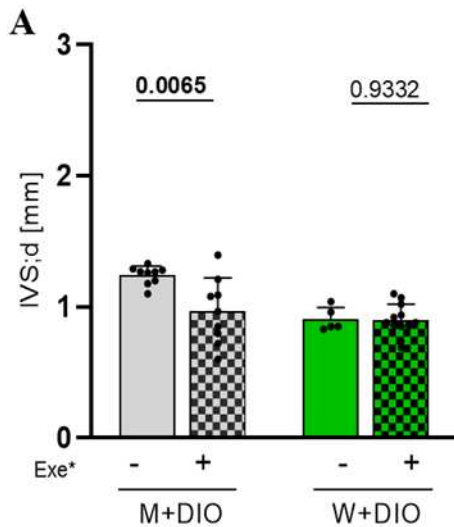


Abb. 14A. Interventriculäre septale Wanddicke (IVS; d)

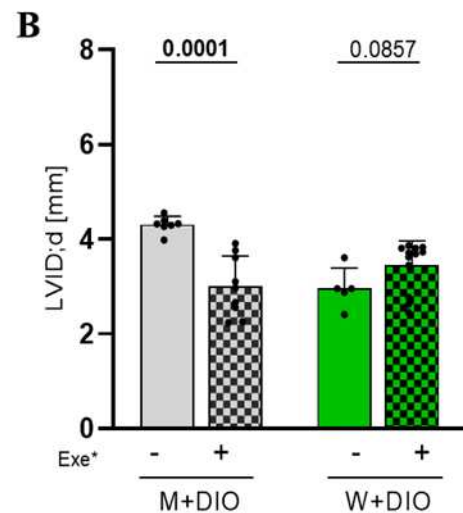


Abb. 14B. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVID; d)

3.7 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf in der Systole

GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere wurden im Verlauf untersucht, da durch den Vergleich zwischen Knockout-(KO) -und der Wildtypgeschwistertiere analysiert werden kann, ob und welchen Einfluss das ausgeschaltete Gen, also der Glukosetransporter auf den Glukosestoffwechsel hat. Dies könnte mögliche Rückschlüsse auf mögliche Stoffwechselstörungen und die Rolle von GLUT4 ziehen lassen.

Im Rahmen der nächsten Untersuchung wurde die Entwicklung zwischen BL und 24 Wochen von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer High-Fat-Diät gefüttert wurden, verglichen. Dabei wurden die echokardiographischen Ergebnisse der Mäuse vor Beginn der Diät (Baseline- BL) mit den Ergebnissen nach 24 Wochen HFD-Fütterung verglichen. GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere wurden im Verlauf angeschaut, um mögliche Veränderungen in der Herzfunktion im Verlauf einer fettreichen Diät zu analysieren. Das Fehlen von GLUT4 könnte Auswirkungen auf die Herzfunktion haben, insbesondere unter metabolischem Stress durch HFD. Die Untersuchung sollte zeigen, ob und wie sich die Herzstruktur und -funktion vor und nach der Fütterung verändert und welche Auswirkungen eines GLUT4 Mangels zur Folge hat. In den Abbildungen 15 A-G, 16 A-C und 17 A-E wird der Vergleich

zwischen Wildtypgeschwister -und GLUT4 defiziente (GLUT4 KO) Mäuse sowohl in der Baseline als auch nach 24 Wochen dargestellt.

Die Abbildungen 15 A-G zeigen Messwerte für HF, EDV, ESV, SV, CO, EF und FS, sowohl in der Baseline (BL) als auch nach 24 Wochen mit HFD. Diese Messungen zeigen die kardiovaskulären Veränderungen im Verlauf der Diät und die Auswirkungen auf die Herzfunktion. Der Fokus liegt hierbei auf die langfristigen Veränderungen im Zeitverlauf und die möglichen Auswirkungen der GLUT4-Defizienz.

In der systolischen Funktion wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Abb. 15A-G).

15

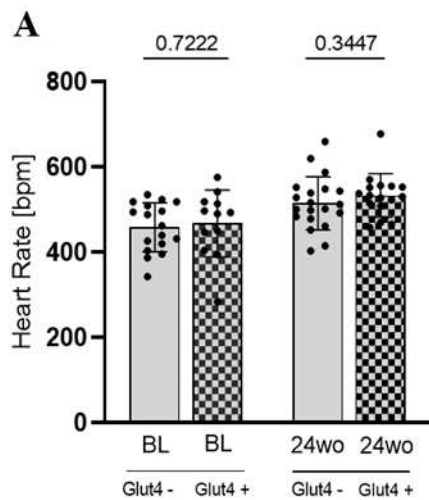


Abb. 15A. Herzfrequenz (HF), BL/ 24 Wochen Vergleich

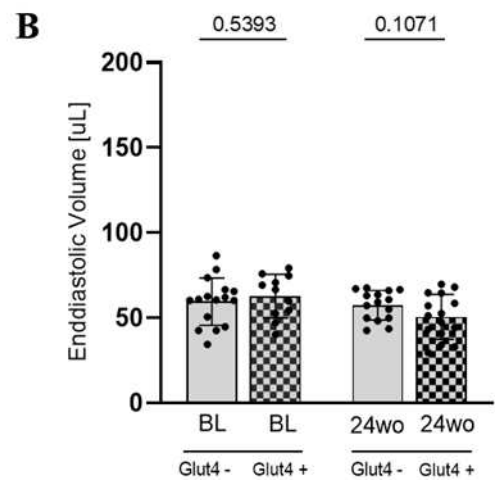


Abb. 15B. Enddiastolisches Volumen (EDV) BL/ 24 Wochen Vergleich

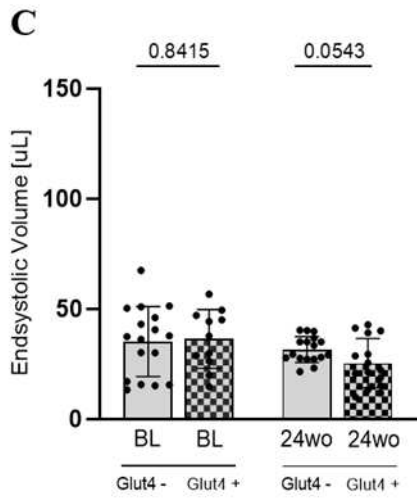


Abb. 15C. Endsystolisches Volumen (ESV), BL/ 24 Wochen Vergleich

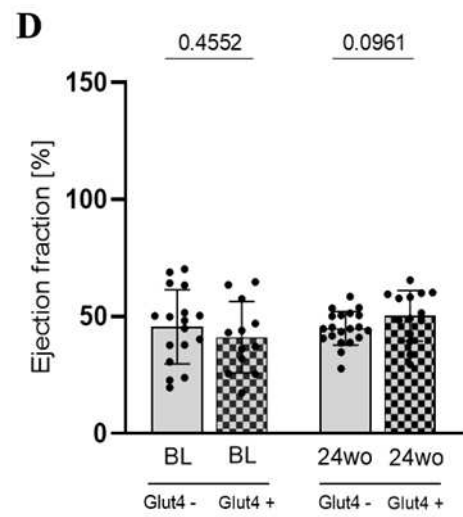


Abb. 15D. Ejektion Fraktion (EF), BL/ 24 Wochen Vergleich

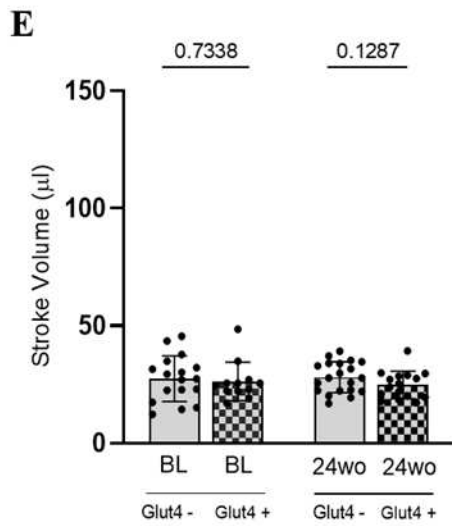


Abb. 15E. Schlagvolumen (SV), BL/ 24 Wochen Vergleich

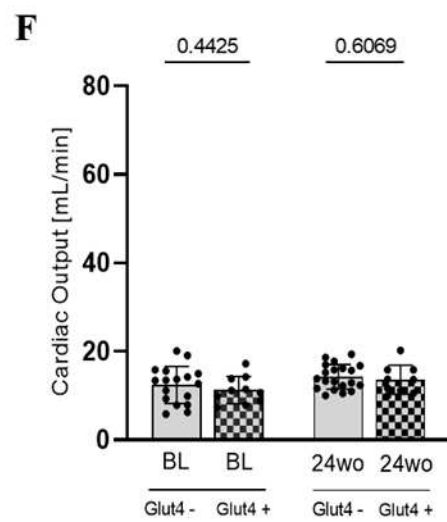


Abb. 15F. Herzzeitvolumen (CO), BL/ 24 Wochen Vergleich

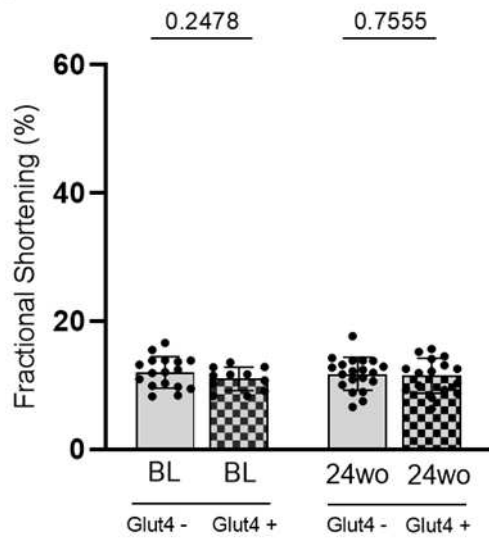
G

Abb. 15G. Fraktionelle Verkürzung (FS), BL/24 Wochen Vergleich

3.8 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf in der Diastole

Bei LV MPI IV wurde eine signifikante Veränderung nach 24 Wochen zwischen den GLUT4 KO und Wildtypgeschwistern festgestellt (Abb. 16A, $p=0,0282$). Hingegen wurden bei den MV E/E' und MV E/A keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Abb. 16B+C).

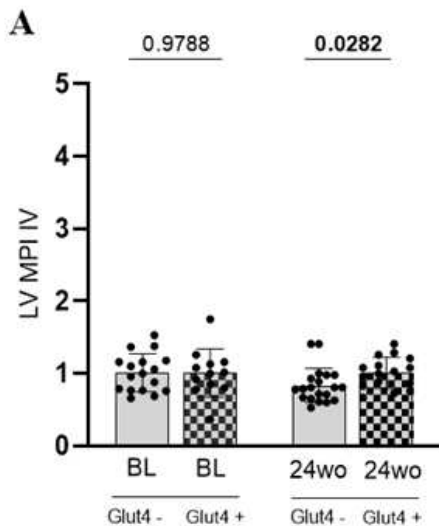
16

Abb. 16A. Left Ventricular Myocardial Performance Index (LV MPI IV), BL/24 Wochen Vergleich

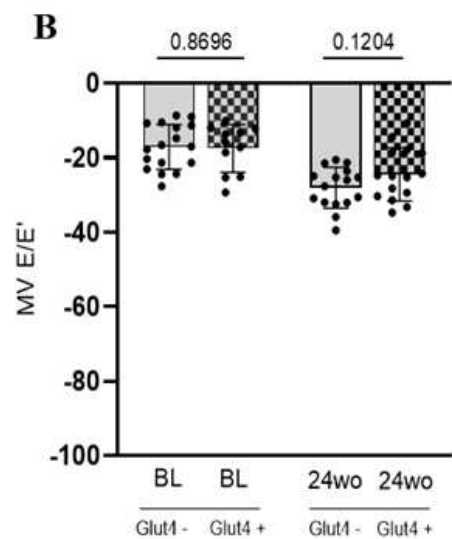


Abb. 16B. MV E/E' Verhältnis, BL/BL/24 Wochen Vergleich

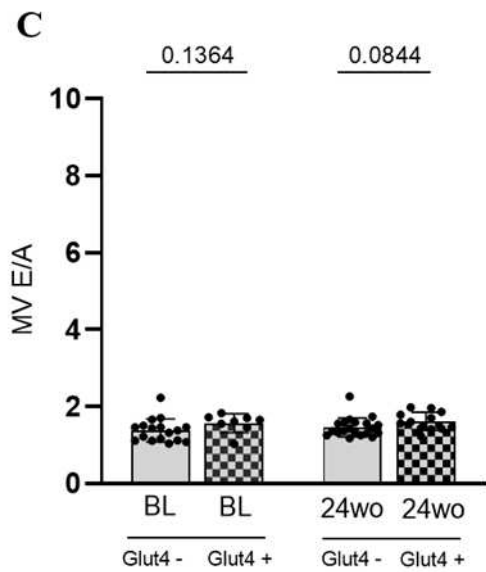


Abb. 16C. MV E/A Verhältnis, BL/24 Wochen Vergleich

3.9 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD im Zeitverlauf im strukturellen Parameter

Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei IVS; d (Abb. 17A.), LVPW; d (Abb. 17B.), LVID; d (Abb.17C), SV-Index (Abb. 17D.) und LV mass corrected festgestellt.

17

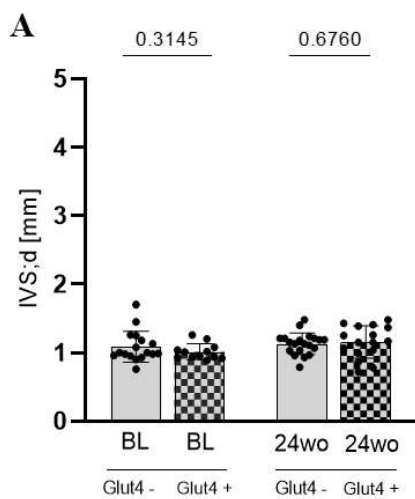


Abb. 17A. Interventrikuläre septale Wanddicke (IVS; d), BL/24 Wochen Vergleich

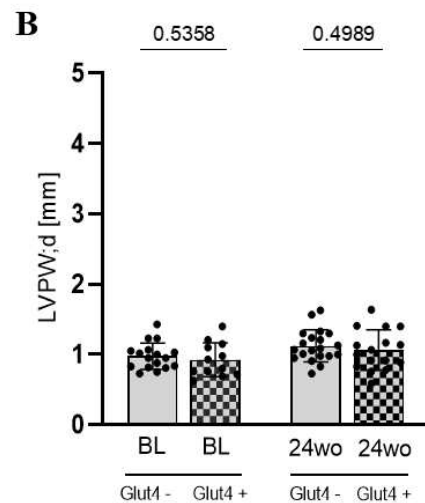


Abb. 17B. Left Ventricular Posterior Wall at end-diastole (LVPW; d) BL/24 Wochen Vergleich

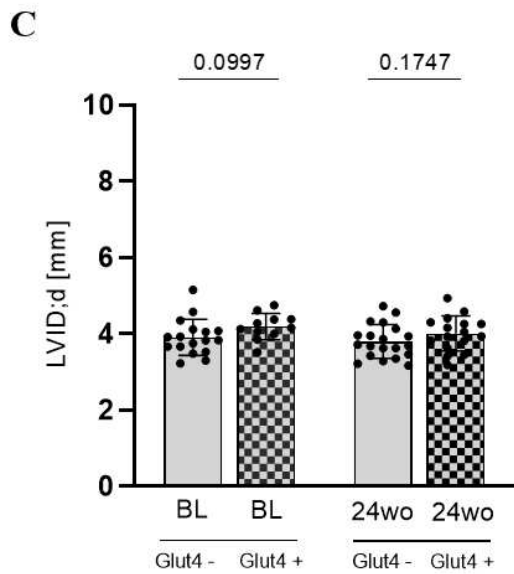


Abb. 17C. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVID; d), BL/24 Wochen Vergleich

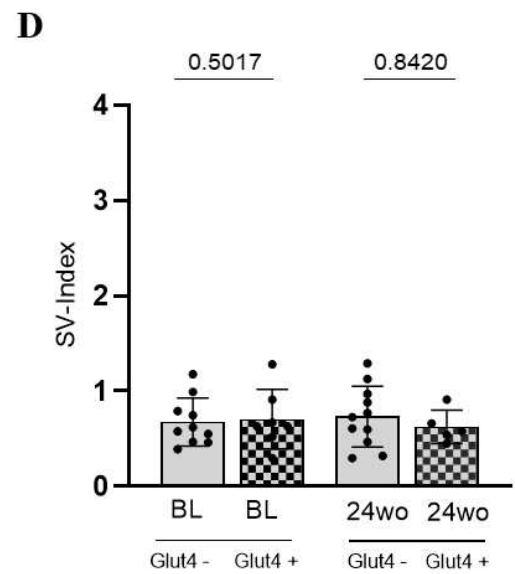


Abb. 17D. Schlagvolumen-Index (SVI), BL/24 Wochen Vergleich

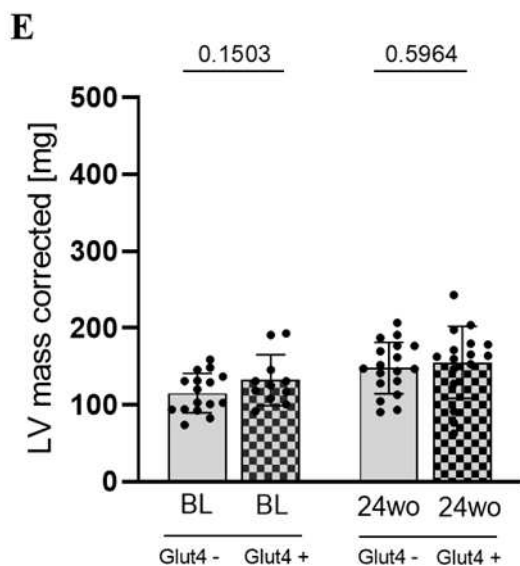


Abb. 17E. Linksventrikuläre Masse (LV mass corrected), BL/24 Wochen Vergleich

3.10 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Systole

Bei der letzten Gruppe wurde im Rahmen der Untersuchung GLUT4 KO sowie Wildtypgeschwistertiere ebenfalls mit einer hochfettigen Diät (HFD) 24 Wochen gefüttert. Jedoch erhielt diese Gruppe in den letzten 8 Wochen an drei Tagen die Woche Exenatid-Injektionen.

Im Ergebnis liegt bei der HF (Abb. 18A), im EDV (Abb. 18B) und im ESV (Abb. 18C) keine Veränderung vor.

Vor der Ischämie-Reperfusionoperation (Prä-IR) ist bei den behandelten KO-Mäusen eine Zunahme des SV und somit eine Signifikanz zu beobachten (Abb. 18D. $p= 0,0092$). Demgegenüber zeigt der SV-Index und CO im Prä-IR keine signifikante Veränderung (Abb. 18E + 18F).

Sowohl bei der EF (Abb. 18G) als auch bei der FS (Abb. 18H) ist nach der Exenatid Behandlung keine signifikante Differenz festzustellen.

18

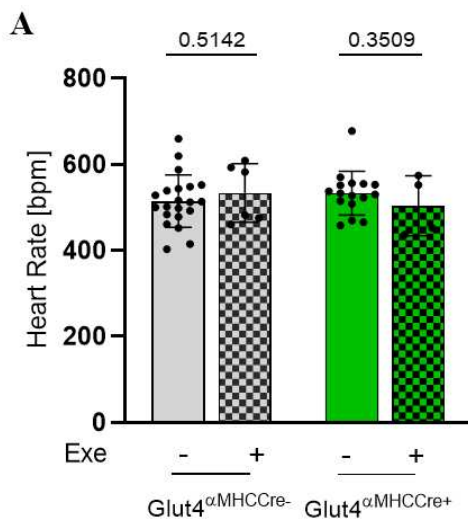


Abb. 18A. Herzfrequenz (HF)

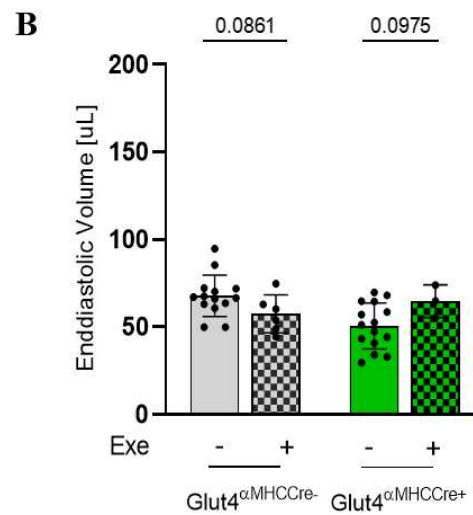


Abb. 18B. Enddiastolisches Volumen (EDV)

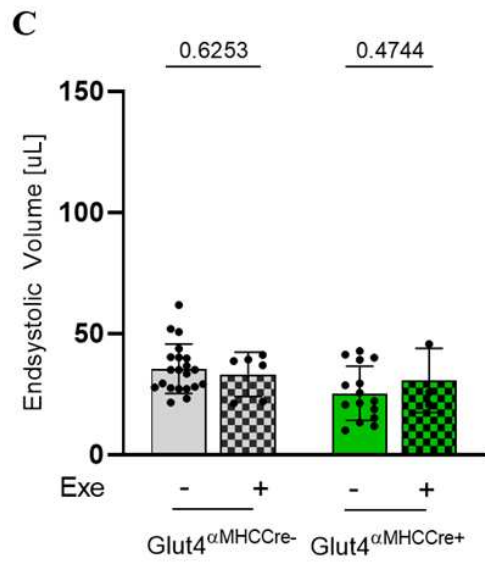


Abb. 18C. Endsystolisches Volumen (ESV)

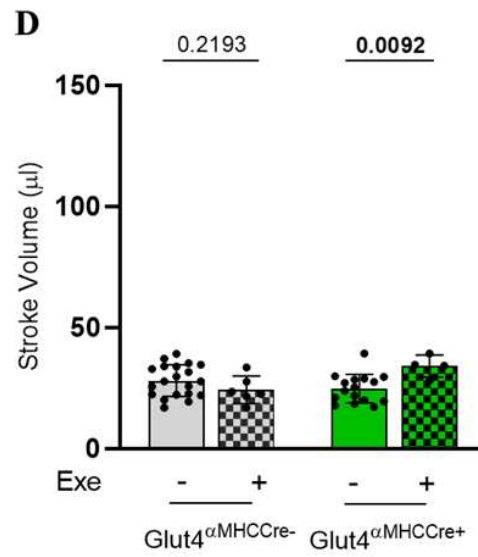


Abb. 18D. Schlagvolumen (SV)

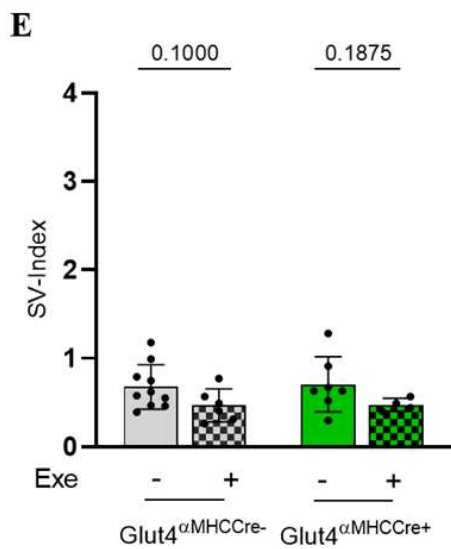


Abb. 18E. Schlagvolumen-Index (SVI)

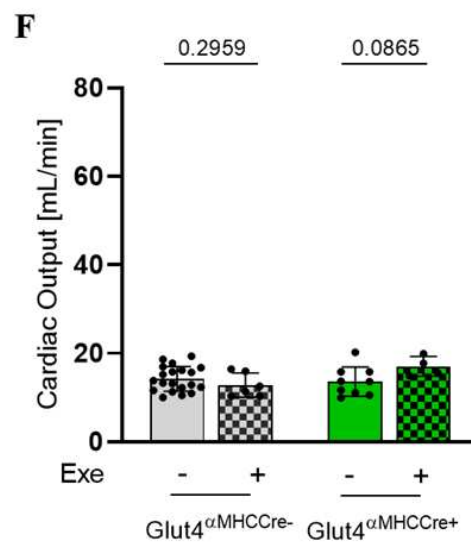


Abb. 18F. Herzzeitvolumen (CO)

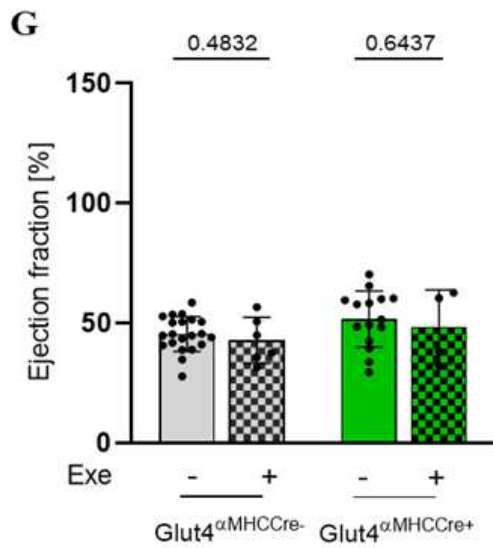


Abb. 18G. Ejektionsfraktion (EF)

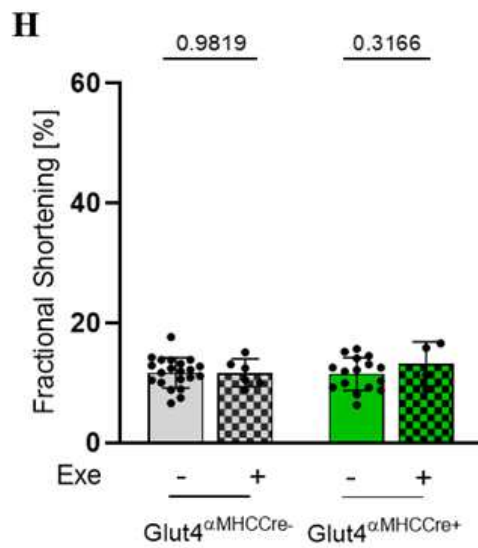


Abb. 18H. Fraktionelle Verkürzung (FS)

3.11 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR in der Diastole

Beim LV MPI IV ist keine signifikante Veränderung zu beobachten (Abb. 19C). Beim MV E/E' zeigt sich im Prä-IR eine signifikante Abnahme bei den behandelten Wildtypgeschwistertermäusen (Abb. 19B. $p=0,0226$). Demgegenüber ist beim MV E/A nach der Behandlung eine signifikante Erhöhung bei den Wildtypgeschwistertieren festzustellen (Abb. 19A. $p=0,0044$), während bei den KO-Mäusen keine Veränderung zu sehen ist.

19

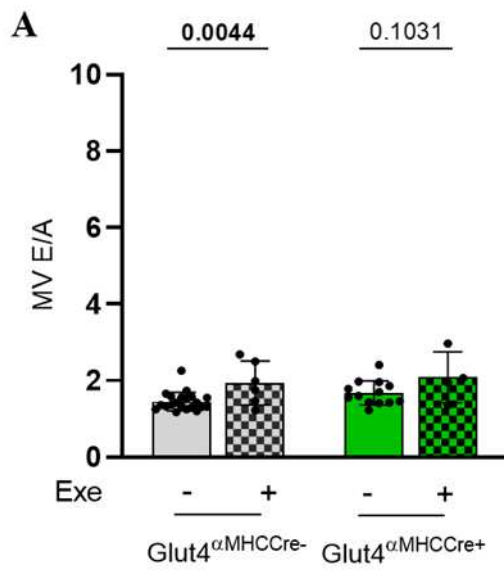


Abb. 19A. MV E/A Verhältnis

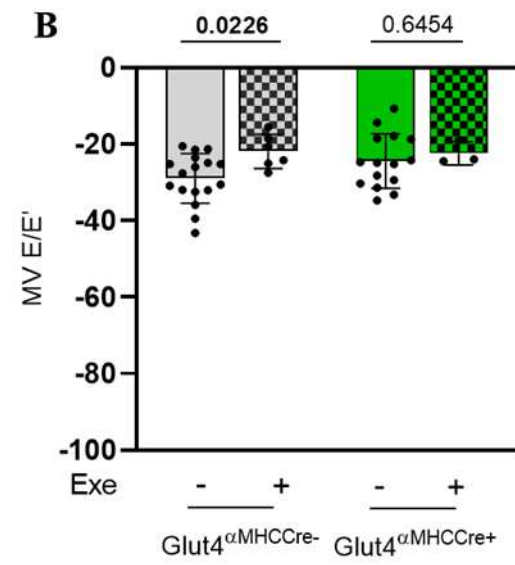


Abb. 19B. MV E/E' Verhältnis

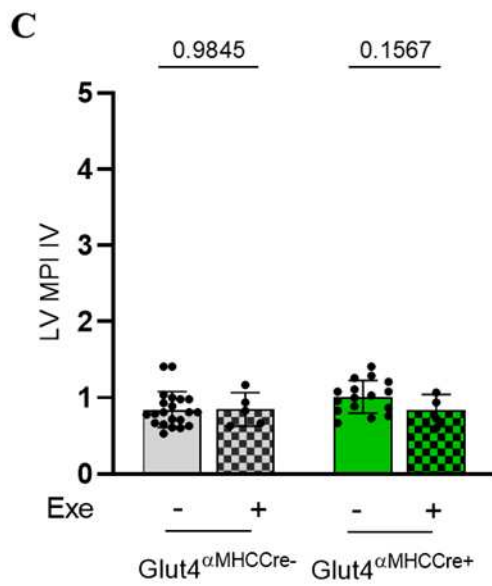


Abb. 19C. Left Ventricular Myocardial Performance Index, (LV MPI IV)

3.12 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Prä-IR im strukturellen Parameter

Im IVS; d, LVPW; d, LVID; d und LV-Mass corrected zeigen sich im Prä-IR Zustand keine signifikanten Veränderungen (Abb. 20A-D).

20

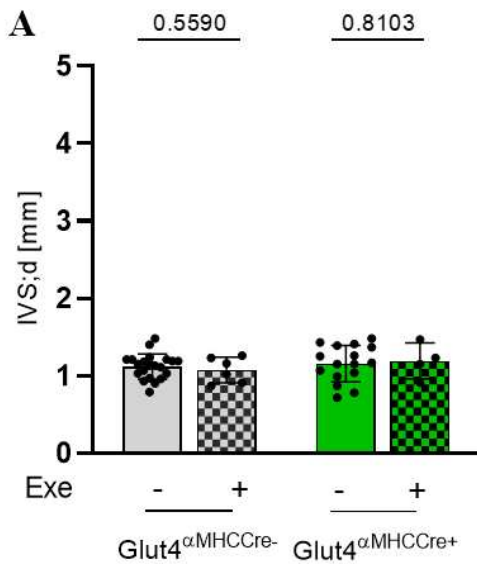


Abb. 20A. Interventrikuläre septale Wanddicke (IVS; d)

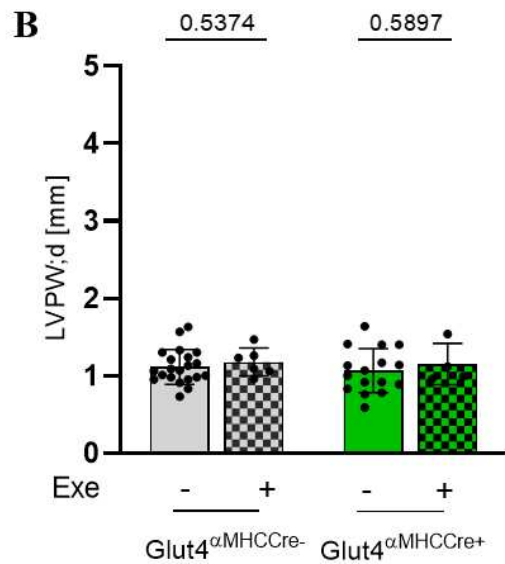


Abb. 20B. Left Ventricular Posterior Wall at end-diastole (LVPW; d)

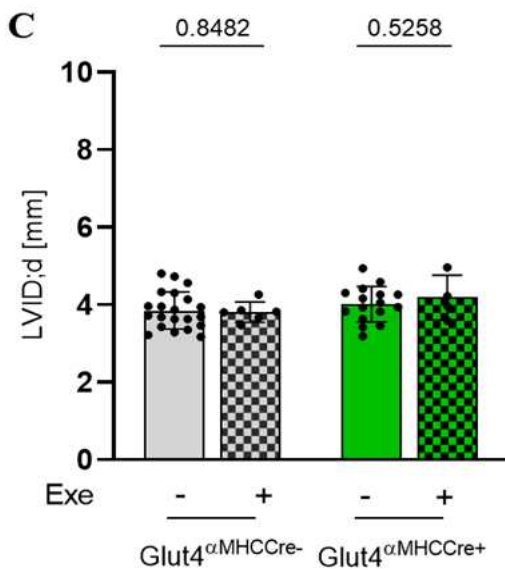


Abb. 20C. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVID; d)

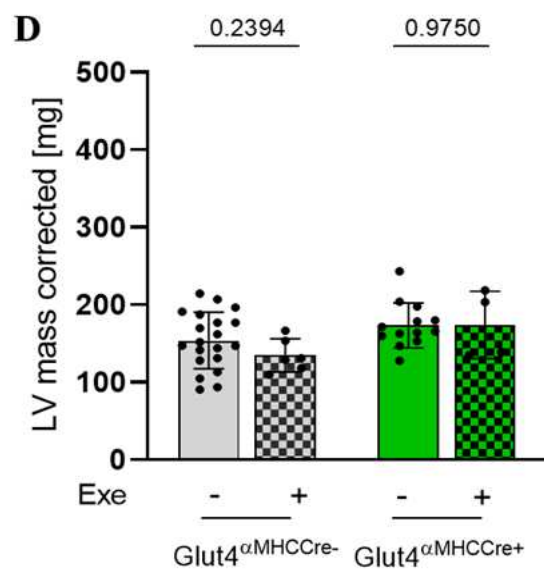


Abb. 20D. Linksventrikuläre Masse (LV mass corrected)

3.13 Die TTC-Auswertung im Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere mit und ohne Exenatid-Behandlung nach einer Ischämie Reperfusionsoperation

Bei dieser Auswertung wurde den infarzierten Mäusen die Herzen entnommen und mit TTC gefärbt. Anschließend erfolgte die Auswertung dieser gefärbten Herzen.

Sowohl im Infarktbereich als auch bei der Area at Risk liegen keine signifikanten Veränderungen vor (Abb. 21A +B).

21

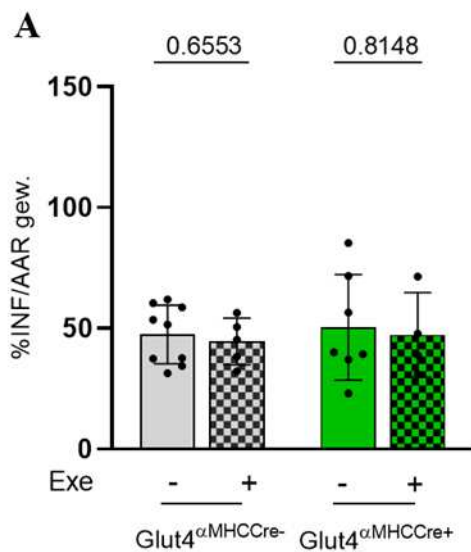


Abb. 21A. Infarktbereich (INF/AAR)

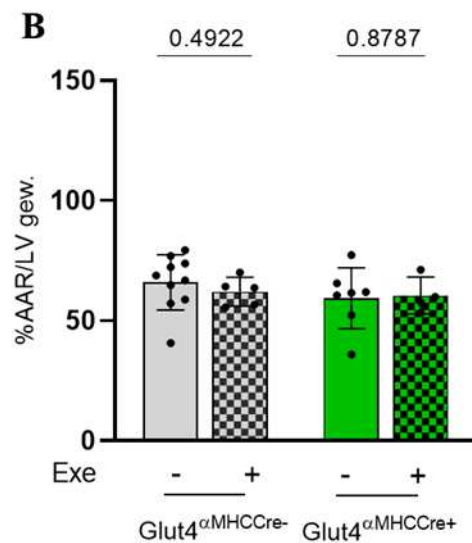


Abb. 21B. Area at Risk (AAR/LV)

3.14 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR in der Systole

Bei sämtlichen echokardiographischen Messparametern wie HF (Abb. 22A), SV (Abb. 22D), SV-Index (Abb. 22E) und CO (Abb. 22F) sind keine signifikanten Veränderungen vorhanden. Jedoch ist im EDV eine signifikante Abnahme bei den behandelten Wildtypgeschwister -und KO-Mäusen nach der Behandlung erkennbar (Abb. 22B. $p=0,0414$, $p= 0,0047$). Auch beim ESV sehen wir eine signifikante Abnahme bei den behandelten Wildtypgeschwistermäusen ($p= 0,0049$). Außerdem ist bei der EF und FS eine signifikante Zunahme der behandelten Wildtypgeschwister zu erkennen ($p= 0,0114$, $p=0,0043$).

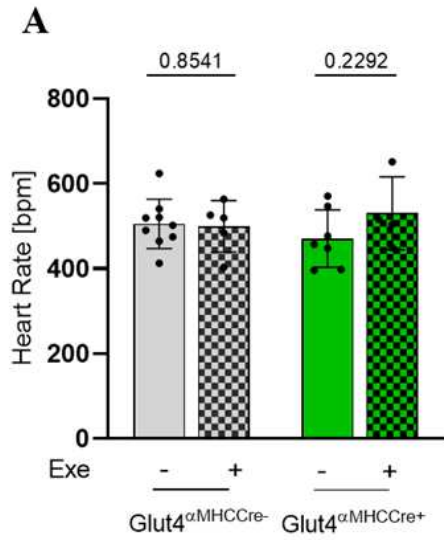


Abb. 22A. Herzfrequenz (HF)

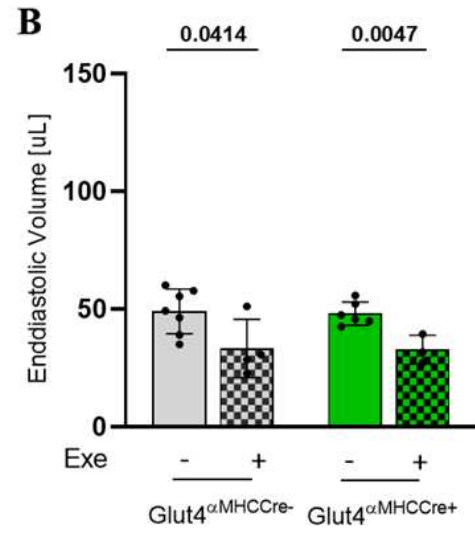


Abb. 22B. Enddiastolisches Volumen (EDV)

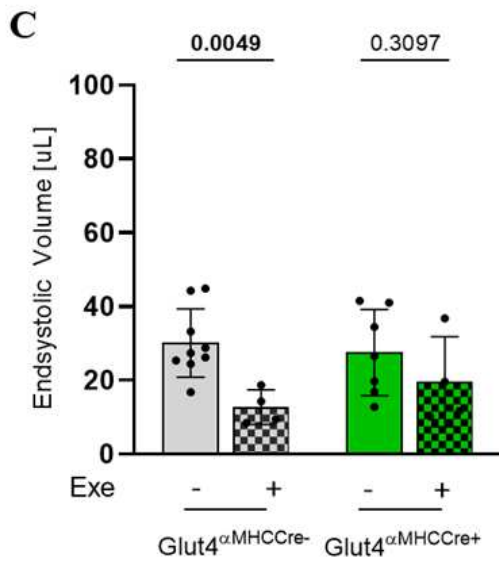


Abb. 22C. Endsystolisches Volumen (ESV)

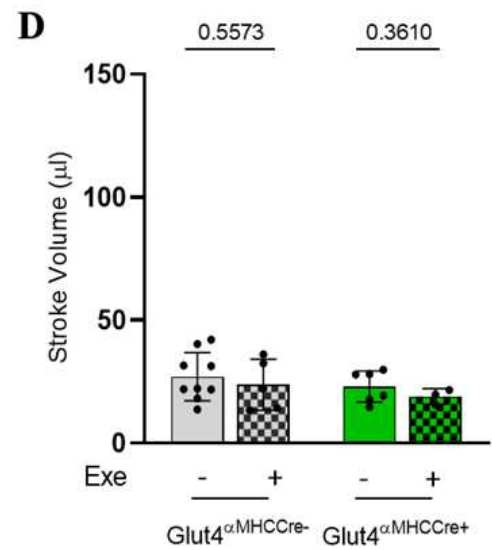


Abb. 22D. Schlagvolumen (SV)

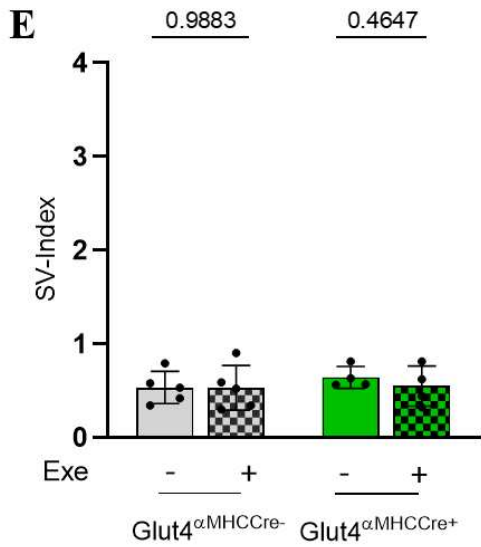


Abb. 22E. Schlagvolumen-Index (SVI)

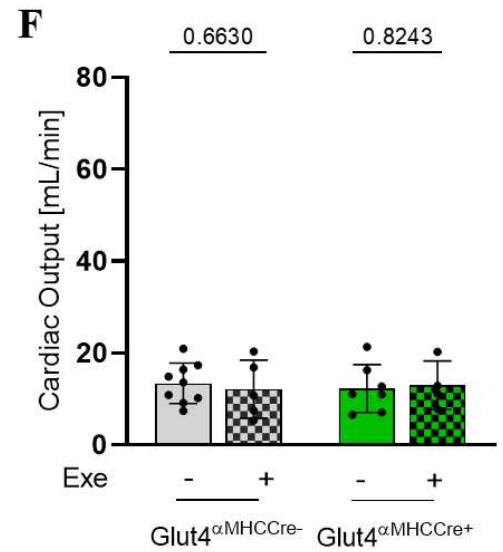


Abb. 22F. Herzzeitvolumen (CO)

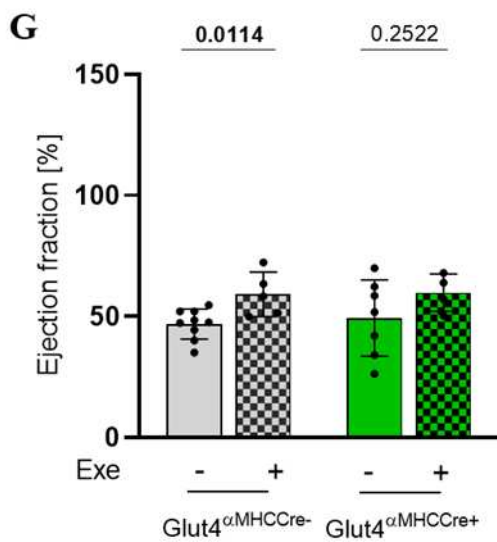


Abb. 22G. Ejektionsfraktion (EF)

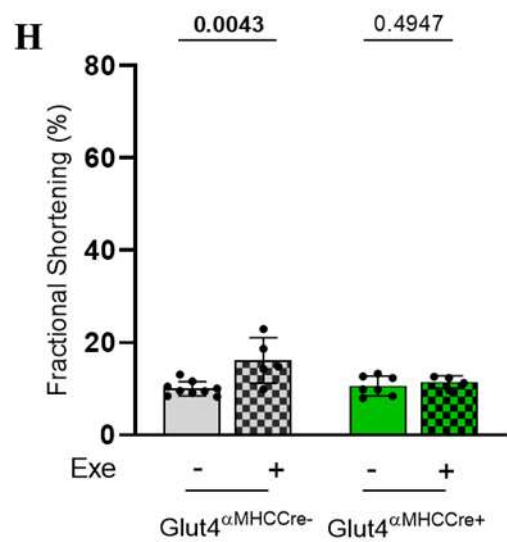


Abb. 22H. Fraktionelle Verkürzung (FS)

3.15 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwister Tiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR in der Diastole

Keine signifikanten Veränderungen im Post-IR LV MPI IV und beim MV E/A erkennbar (Abb. 23 A+C). Im MV E/E' haben wir eine signifikante Abnahme der behandelten Wildtypgeschwister

23

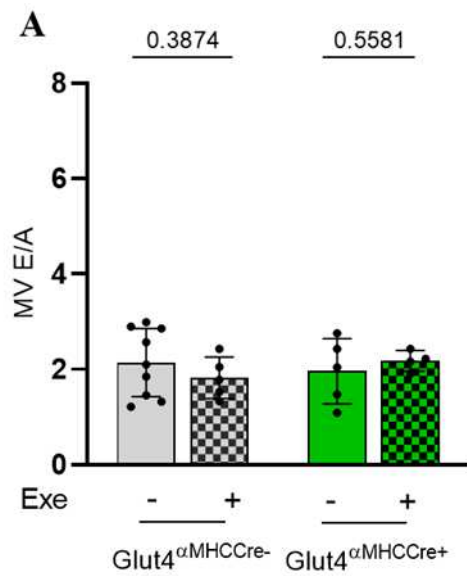


Abb. 23A. MV E/A Verhältnis

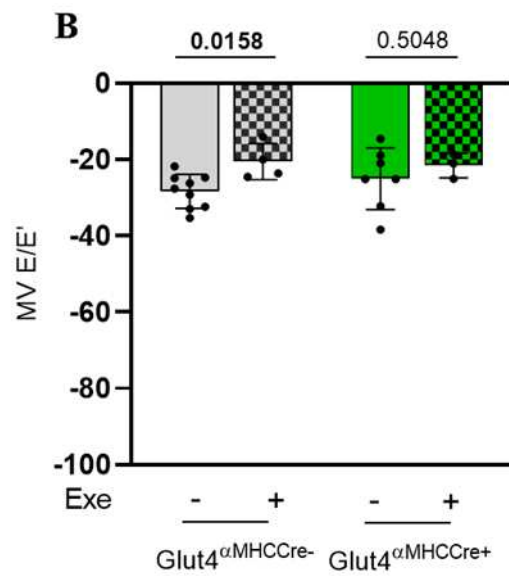


Abb. 23B. MV E/E' Verhältnis

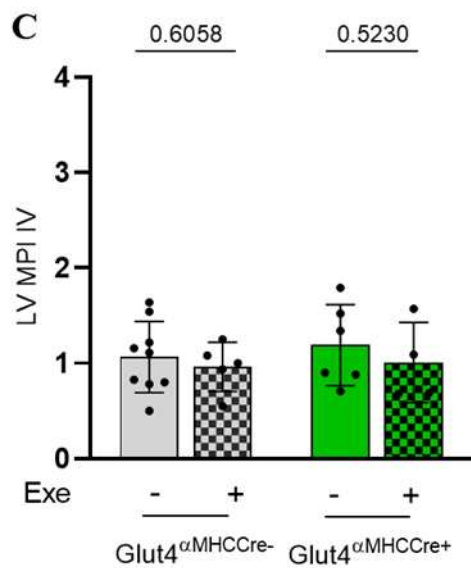


Abb. 23C. Left Ventricular Myocardial Performance Index, IV (LV MPI IV)

3.16 Vergleich von GLUT4 KO -und Wildtypgeschwistertiere bei HFD mit Exenatid-Behandlung im Post-IR im strukturellen Parameter

Im IVS; d, LVPW; d, LVID; d und LV-Mass corrected zeigen sich im Post-IR Zustand keine signifikanten Veränderungen (Abb. 24 A-D).

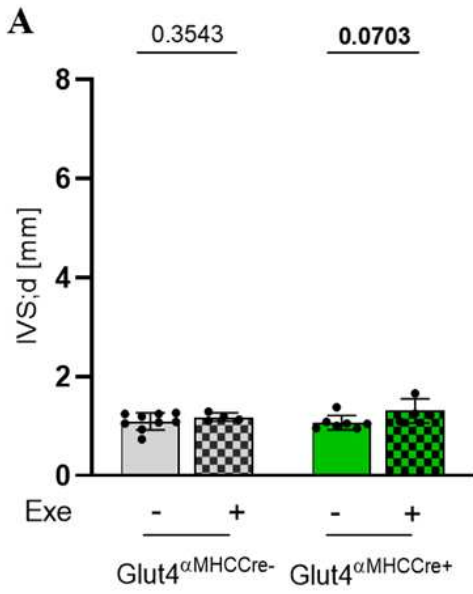


Abb. 24A. Interventrikuläre septale Wanddicke (IVS; d)

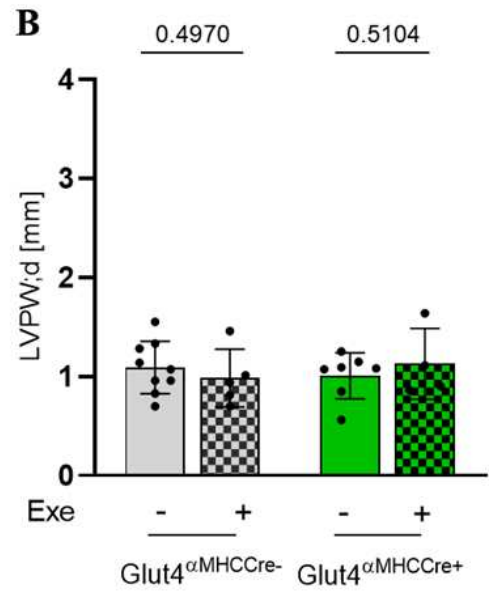


Abb. 24B. Left Ventricular Posterior Wall at end-diastole (LVPW; d)

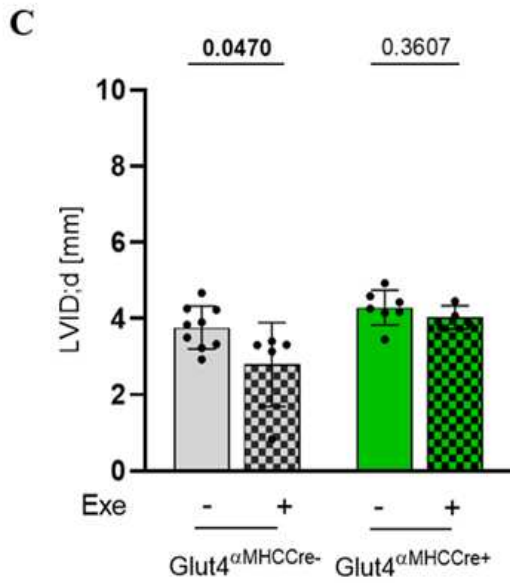


Abb. 24C. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVID; d)

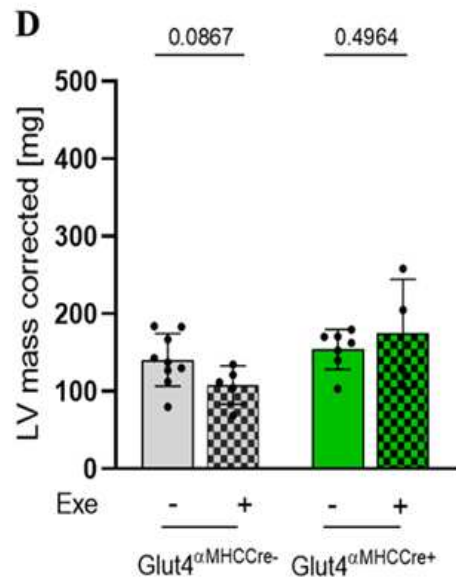


Abb. 24D. Linksventrikuläre Masse (LV mass corrected)

4. Diskussion

Diese Arbeit handelt von der GLUT4 Expression im diabetischen Mausmodell bei Myokardinfarkt im Hinblick auf die Behandlung mit einem GLP1 Agonisten Exenatid. Dabei wurden die kardialen Veränderungen während der Behandlung in Bezug auf Struktur und Funktion analysiert und festgehalten.

4.1. Dosis und Medikation

Die Mäuse wurden einer 24-wöchigen HFD-Behandlung unterzogen. In den letzten acht Wochen der Behandlung wurde einer Teilgruppe zusätzlich Exenatid injiziert. Als Basis für die gewählte Dosis von Exenatid dienten mehrere frühere Studien. Die Therapie aus der Literatur bestand aus zweimal täglich (10 µg Exenatid) oder einmal wöchentlich bei Typ 2-Diabetikern (Russell-Jones, Cuddihy et al. 2012, Blonde, Pencek et al. 2015, Mentz, Bethel et al. 2017). Bei der Studie Park et al. wurden männliche Mäuse 8 Wochen lang mit Exendin-4 (1 nmol/kg) behandelt. Die Exenatid Behandlung wurde auch i.p. verabreicht. Bei der Studie von Mansur et al. hingegen wurde Exenatid 52 Tage lang zweimal täglich durch i.p. Injektion in einer Dosis von 25 nmol/kg verabreicht. Auch wurde bei der Studie eine Vorbehandlung von 16 Wochen fettreiche Nahrung durchgeführt.

Die Auswahl der Dosierung wurde aus der Kombination der o.g. Studien abgeleitet. In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst nach einer 12-wöchigen Vorbehandlung mittels High-Fat-Diät (HFD) eine zusätzliche 8-wöchige Exenatid Behandlung (1nmol/kg alle zwei Tage intraperitoneal (i.p.)) mit einer Dosierung gemäß (Park, Kim et al. 2007) und gemäß (Mansur, Mieczkowska et al. 2019) verabreicht.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt, dass eine achtwöchige Exenatid-Behandlung, die postischämische Dilatation und die systolische Funktion nach in vivo und ex vivo Ischämie verbessert. Der durch die hochfetthaltige Diät induzierte Prä-DM ist durch die Fettleibigkeit gekennzeichnet.

4.2. Diabetes Modelle mit Vor und Nachteilen

Es gibt verschiedene genetisch induzierte Mausmodelle, die bei der präklinischen Forschung und der Therapie von T1DM und T2DM eingesetzt werden. Die Auswahl der jeweiligen Mausmodelle hängt von der entsprechenden Fragestellung ab. Da der Fokus dieser Arbeit auf den prädiabetischen Verlauf des DM liegt, haben uns für das HFD-Mausmodell entschieden. Die Fettleibigkeit induziert durch Fettfutter führt zu einer Insulinresistenz welches anschließend zu einer Hyperglykämie führt. Somit ist eine gute Nachbildung des natürlichen Verlaufes von T2DM beim Menschen gewährleistet. Der Nachteil an diesem Modell ist, dass die diabetischen Symptome erst nach einer längeren Zeit (bis zu sechs Monate) ersichtlich sind. Hinzu kommt, dass das Modell nicht für T1DM Patienten geeignet ist (Skovsø 2014, Clark, Yan et al. 2021, Yu, Huang et al. 2024).

Weitere Diabetes Mausmodelle sind die ob/ob und db/db Modelle. Beide genetische Modelle haben ein fehlendes oder nicht funktionierendes Leptin, welches für das T2DM geeignet ist. Das Modell ist gut für eine frühzeitige Entwicklung von Adipositas, Hyperglykämie sowie für Langzeitstudien geeignet. Der Nachteil beider Modelle ist, dass Fehlen von Leptin, welches physiologisch nicht direkt mit dem menschlichen T2DM vergleichbar ist. Daher ist die Übertragbarkeit auf den Menschen gestört. Hinzu kommt, dass ein Krankheitsverlauf aufgrund der plötzlich eintretenden Erkrankung nicht nachzuweisen ist (Suriano, Vieira-Silva et al. 2021).

Ein weiteres Modell ist das STZ-Modell, welches chemisch induziert wurde. Es ist geeignet für T1DM, auch in niedriger Dosis für T2DM mit HFD. Hierbei werden die β -Zellen im Pankreas zerstört. Dieses Modell ist flexibel für T1DM und T2DM, da die Dosierung anpassbar ist. Der Nachteil an diesem Modell ist die Zerstörung der β -Zellen, wodurch die Dosisfindung erschwert wird. Außerdem hat es toxische Effekte auf andere Organe (z.B. Leber, Niere) und es hat keinen autoimmunen Prozess, wie er beim T1DM zu finden ist (King 2012, Radenković, Stojanović et al. 2016).

Ein zusätzliches chemisch induziertes Modell ist das Alloxan-Modell, welches für T1DM geeignet ist. Dieses Modell hat eine β -Zell-Zytotoxizität durch ROS. Es ist einfach und schnell anwendbar für T1DM Modelle. Der Nachteil ist, dass es weniger spezifisch ist und

stärkere Nebenwirkungen hat als STZ. Außerdem kann das Modell auch oft zu einer letalen Hypoglykämie führen (King 2012, Radenković, Stojanović et al. 2016).

Da jedoch der prädiabetische Verlauf im Fokus stand, war das HFD-Modell am besten geeignet (Winzell and Ahrén 2004, Asare-Bediako, Noothi et al. 2020). Es ermöglicht durch den Glukosetoleranztest bei Mäusen eine einfache Beurteilung des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität. Dabei kann geprüft werden, ob eine gestörte Glukosetoleranz vorliegt, welches sich in den erhöhten Blutzuckerwerten nach Glukosegabe zeigt und somit mit einer verlangsamten Rückbildung zum Ausgangsglukosewert äußert. In einer Studie wurden männliche C57BL/6J-Mäuse über einen Zeitraum von 9 Wochen mit einer Diät gefüttert, die 60% aus Fett bestand. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Gewichtszunahme von 40% im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch eine beeinträchtigte Insulinsensitivität (Avtanski, Pavlov et al. 2019). Ebenso nutzten Siersbaek et al. (2020) eine HFD mit 60% welches über 10 Wochen verabreicht wurde (Siersbæk, Ditzel et al. 2020). Beide Studien zeigten, dass eine HFD mit diesem Fettanteil eine deutliche Gewichtszunahme und die Insulinsensitivität beeinträchtigt.

4.3. Echo als gewählte Untersuchungsmodalität

Wir haben die Echokardiographie aufgrund des nicht invasiven Eingriffs und der niedrigen Belastung als primäre Untersuchungsmethode gewählt. Wir konnten die Methode im Zeitverlauf einsetzen. Die Auswahl der Echokardiographie hat uns die morphologischen Veränderungen wie Dilatationen als auch die funktionellen Parameter sowie die Auswurffraktion, das Schlagvolumen als auch die Blutflussgeschwindigkeiten aufgezeigt. Durch den Einsatz von PW-Doppler konnte man relevante Störungen genauer messen.

Der positive Vorteil der Echokardiographie liegt in der hohen zeitlichen Auflösung, die eine schnelle Darstellung der kardialen Zyklen bei den Mäusen zeigt. Darüber hinaus ist die Methode im Vergleich zu einer Magnetresonanztomographie (MRT) kostengünstiger und technisch weniger aufwendig. Im Vergleich zum MRT hat die Echokardiographie eine schnellere Durchführung sowie die Beurteilung in Echtzeit, wodurch funktionelle Veränderungen erfasst werden können. Das MRT zeigt eine höhere räumliche Auflösung und eine detailliertere Gewebecharakterisierung ist aber zeitaufwendiger, teurer und technisch komplexer. Dabei kann bei dieser Methode die Gewebestrukturen und Veränderungen beurteilt werden, während bei der Echokardiographie die funktionelle

Analyse dargestellt wird. Daher erweist sich die Echokardiographie als eine geeignetere Methode, da sie schnell durchführbar ist und keinen Einsatz von Kontrastmitteln fordert.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Mausmodellen und der Menschen ist durch die ähnliche Physiologie der kardialen Funktion gegeben. Die Einschränkung ergibt sich aus der Größe und der schnellen Herzfrequenz von Mäusen, die die Bildgebung und Interpretation der Ergebnisse anspruchsvoller macht. Dennoch ermöglicht die Echokardiographie in Mausmodellen wichtige Einblicke in die Entstehung und Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und unterstützt mögliche Therapieansätze.

4.4. Effekte von Exenatid auf die Infarktgröße

Bei den weiblichen Mäusen führte die Exenatid Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße. Die Infarktgröße bei den männlichen Mäusen wurde von der Exenatid-Behandlung nicht beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten auf einen schützenden Effekt von Exenatid und weisen eine Funktionsverbesserung in der Exenatid Behandlung auf die nicht infarzierten Bereiche des Myokards hin. Weitere Studien haben sich ebenfalls mit der Analyse der Auswirkung von Exenatid auf die Infarktgröße befasst. Patientenstudien zeigten teilweise eine Reduktion der Infarktgröße und eine Verbesserung der Herzfunktion unter Exenatid, jedoch waren die Ergebnisse nicht immer einheitlich (Lønborg, Kelbæk et al. 2012, Bernink, Timmers et al. 2013, Woo, Kim et al. 2013). Lønborg et al. zeigten, dass eine 6-stündige Exenatid-Infusion (6,8µg) bei STEMI-Patienten die Infarktgröße reduziert. Insgesamt wurden 387 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 60 Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI). Der Anteil von Diabetes mellitus lag bei 3%. In der Exenatid Gruppe waren 1 von 38 Patienten Diabetiker vs in der Kontrollgruppe 7 von 36 Patienten (19%). Das Ergebnis zeigte eine entgeltliche Infarktreduktion um 30%. In der Studie von Sebastian T. Roos et al. konnte keine Verringerung der Infarktgröße mit Exenatid-Behandlung bei STEMI-Patienten nach erfolgreicher PCI gezeigt werden (Roos, Timmers et al. 2016). Hierbei wurden 191 Patienten mit ST-erhöhtem Myokardinfarkt randomisiert mit Exenatid oder Placebo behandelt. Patienten mit Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen.

Nach Roos et al. könnte keine Verringerung der Infarktgröße mit der Exenatid Behandlung an der Anzahl der eingeschlossenen Patienten liegen, die geringer als erwartet waren.

Garcia del Blanco et al. (2021) untersuchten die Auswirkungen von Exenatid auf die Infarktgröße bei Patienten mit akutem STEMI. Die genaue Anzahl lag bei 222 Patienten, der Anteil an DM-Patienten wurde nicht dokumentiert. Auch laut García del Blanco et al. wurde bei der Studie keine IS- Reduktion dokumentiert. Jedoch wiesen sie darauf hin, dass die Patientenanzahl ebenfalls zu niedrig war (García del Blanco, Otaegui et al. 2021). Die begrenzte Anzahl der Studienteilnehmer in beiden Studien könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf größere Patientengruppen beeinträchtigen. Zudem könnten kleinere Studiengruppen zu einem höheren Bias führen und die statistische Aussagekraft verringern. Die Stichprobengröße ist für eine aussagekräftige Analyse wichtig, da unter anderem das Alter, das Geschlecht, das Vorliegen von DM (Typ 1 und Typ 2), das metabolische Syndrom, HFpEF sowie durchgeführte perkutane Koronarinterventionen (PCI) berücksichtigt werden müssten. Die geringe Stichprobengröße könnte somit die Erkennung signifikanter Unterschiede und das Verständnis der Zusammenhänge einschränken, sodass die Vergleiche zwischen den Gruppen keine Verlässlichkeit aufweisen. Es gibt keine Studien, die den Unterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht analysiert.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Exenatid bei den weiblichen Mäusen eine leichte signifikante Reduktion bei der Infarktgröße aufzeigt, wobei bei den männlichen Mäusen kein vergleichbarer Effekt zu erkennen war. Dieser beobachtete Effekt könnte auf einen artifiziellen Anstieg bei weiblichen Mäusen, ohne Exenatid zurückzuführen sein. Mögliche Ursachen könnten technische Artefakte oder auch stressbedingte Reaktion aufgrund der angewandten Methode sein.

Auch könnten bei diesem Effekt hormonelle Faktoren, wie der Einfluss von Östrogen, eine Rolle spielen (Mendelsohn and Karas 1999, Xiang, Liu et al. 2021). Zusätzlich sind zwischen den Geschlechtern metabolische Unterschiede wie im Fettstoffwechsel oder in der Insulinsensitivität die Wirkung von Exenatid beeinflussbar.

Jedoch zeigen verschiedene Studien, dass die Empfindlichkeit gegenüber Ischämie-Reperfusionsschäden beim diabetischen Typ-2-Herzen von der Dauer der Erkrankung abhängt und die Empfindlichkeit bei einem späten DM-Stadium zunimmt. Diabetes mellitus beeinflusst vor allem die langfristigen Veränderungen nach einer I/R, während in der akuten Phase die Infarktgröße kleiner ist, und mehr Autophagie auftritt bei ähnlicher kardialer Funktion (Eguchi, Kim et al. 2012, Povlsen, Løfgren et al. 2013). Diese Studien zeigen, dass die Signifikanz bei den weiblichen Mäusen mit/ohne Exenatid-Behandlung auf einen

artifiziellen Anstieg zu deuten ist, da die Behandlung in dieser Arbeit im prädiabetischen Zustand also in dem Fall im akuten Zustand ist.

Auch wurden in verschiedenen Studien berichtet, dass die Infarktgröße einen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Ratten in Bezug auf die Infarktgröße aufzeigt. Vom Standpunkt des grundlegenden Wissens über Autophagie aus deutet dies darauf hin, dass weibliche Rattenherzen eine starke Selbstanpassungsfähigkeit als Reaktion auf Nährstoffmangel oder eine starke Selbstreparaturfähigkeit als Reaktion auf Organellenverletzungen aufweisen (Chen, Hu et al. 2013). In der Literatur wurde auch berichtet, dass weibliche Ratten im intraluminalen Modell des Verschlussmodells der mittleren Hirnarterie eine geringere Infarktgröße aufweisen als männliche Ratten (Alkayed et al., 1998), das von der Wirkung des endogenen Östrogens abhängt (Chen, Hu et al. 2013). Somit zeigen die oben aufgeführten Studien, dass weibliche Mäuse ohne Exenatid eine niedrigere Infarktgröße als männliche Mäuse ohne Exenatid haben sollten, welches bei den Ergebnissen dieser Arbeit nicht vorliegt ($p=0,1529$). Daher lässt sich bestätigen, dass es sich um keinen physiologischen, sondern um einen artifiziellen Anstieg handeln könnte.

In den verschiedenen *in vivo*-Modellen zeigte Exenatid bzw. GLP-1 eine kardioprotektive Wirkung bei Ischämie/Reperfusionsschäden (I/R). Bei den Mausmodellen führte die Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße (Ye, Qian et al. 2013, Hamaguchi, Tanaka et al. 2015, Robinson, Cassidy et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Schweinen, Ratten und Kaninchen beobachtet, wobei eine Verringerung der Zellschädigung nachgewiesen wurde. Ein möglicher Mechanismus ist die Hemmung der Apoptose in Kardiomyozyten. (Timmers, Henriques et al. 2009, Tsutsumi, Tsutsumi et al. 2014, Albuquerque-Béjar, Barba et al. 2015) (Bose, Mocanu et al. 2005, Lee, Ha et al. 2017, Eid, Zaki et al. 2020) (Alexopoulos, Panoutsopoulou et al. 2017). Diese Tiermodelle unterstützen die Annahme, dass GLP-1 protektiv auf das Myokard wirken könnte. In zahlreichen bekannten Tierstudien wurde die kardioprotektive Wirkung von GLP-1 Rezeptoragonisten nachgewiesen, vor allem durch die Reduktion der Infarktgröße, die Verbesserung der Herzfunktion und die Hemmung von Apoptose in den KM. Allerdings wurden in den zuvor genannten Tierstudien keine Diabetesmodelle benutzt und es sind keine Studien bekannt die einen möglichen geschlechterabhängigen Effekt untersucht.

Es gibt jedoch einige Tiermodelle, in denen die Wirkung von GLP-1Ras bei Diabetes mellitus untersucht wurde. Noyan Ashraf et al. (2009) untersuchten die Wirkung von Liraglutid in einem Mausmodell mit DM-Typ 1. Dabei wurden männliche normale und diabetische Mäuse (C57BL/6) mit Liraglutid vorbehandelt. Sie wurden 7 Tage lang zweimal täglich mit Liraglutid oder Kochsalzlösung behandelt. Anschließend wurde ein Myokardinfarkt induziert. Dabei wurde festgestellt, dass das Überleben von Mäusen mit Liraglutid signifikant höher war. Die Ergebnisse zeigten, dass Liraglutid zellschützende Signalwege aktiviert und die Myokardfunktion nach I/R verbessert (Noyan-Ashraf, Momen et al. 2009). Eine weitere relevante Studie ist die von Ravic et al. (2024), die in einem Rattenmodell mit metabolischem Syndrom die Wirkung von Exenatid und Dulaglutid untersuchten. Beide GLP1-RA's verbesserten die linksventrikuläre Auswurffraktion und reduzierten die Apoptose, wobei Dulaglutid einen leicht stärkeren Effekt zeigte (Ravic, Srejovic et al. 2024). Somit belegen diese Studien, dass GLP1-RAs auch in Diabetesmodellen eine schützende Wirkung zeigen, insbesondere durch die Hemmung der Apoptose in KM.

Während Tiermodelle eine Reduktion der Infarktgröße unter Exenatid-Behandlung zeigen, konnten diese Ergebnisse in den obigen klinischen Studien teilweise bestätigt werden. Die Ursachen dieser Diskrepanzen könnten in den präklinischen und klinischen Bedingungen liegen. Das Timing, die Dosierung und die Beobachtung der Tiere erfolgen stetig, während bei den klinischen Patienten unterschiedliche Faktoren wie z.B. das Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen (s.o.) mitwirken. Außerdem wiesen die Studien, in denen keine Reduktion der Infarktgröße beobachtet wurde, eine niedrigere Patientenzahl aus, welches die Aussagekraft ebenfalls einschränkt.

4.5. Effekte von Exenatid auf die kardiale Funktion

4.5.1. Systole

Die echokardiographischen Ergebnisse in der Systole zeigen, dass die Behandlung mit Exenatid geschlechtsspezifisch sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen DIO-Mäusen signifikante Veränderungen in der Herzfunktion aufweist. Insbesondere die Abnahme des enddiastolischen Volumens (EDV) und des endsystolischen Volumens (ESV) im prä-ischämischen Zustand (Prä-IR) spricht für eine verbesserte diastolische Funktion hin. Möglicherweise könnte Exenatid eine präventive Rolle bei der kardialen Belastung spielen, indem es die effiziente Ventrikelfüllung und -entleerung fördert. In einer HFD-Studie („non-obesogenic“) blieb die Pumpleistung prä-IR erhalten, jedoch wurde keine direkte Veränderung bei der EDV/ESV dokumentiert (Littlejohns, Pasdois et al. 2014).

Weiter zeigt sich bei den männlichen DIO-Mäusen auch im post-ischämischen Zustand (Post-IR) eine signifikante Abnahme des EDV, während dies bei den weiblichen Mäusen nicht der Fall war. Das könnte darauf hindeuten, dass die kardioprotektive Wirkung von Exenatid geschlechtsspezifisch unterschiedlich ausfällt. Während die männlichen Mäuse eine anhaltende Verbesserung der Ventrikelfunktion aufweisen, ist dies bei den weiblichen Mäusen nicht der Fall. Eine Rolle hierbei könnten die verschiedenen geschlechterspezifischen Hormonunterschiede spielen. Jedoch zeigen die Ergebnisse diverser Studien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Nur eine Studie weist sowohl systolisch als auch diastolisch bei T2DM Mäusen eine Verbesserung nach der Exenatid Behandlung (Ding, Chang et al. 2019). Zusätzlich wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass die Rettung des Myokardgewebes durch die Exenatid Behandlung mit einer erhöhten kardialen systolischen und diastolischen Leistung einherging (Timmers, Henriques José et al. 2009).

Ein weiterer Befund ist der geschlechterunabhängige Anstieg der Ejektionsfraktion (EF) sowie der fraktionellen Verkürzung (FS) nach der Exenatid Behandlung, was auf eine insgesamt Verbesserung der systolischen Herzfunktion hinweist.

Dies deutet darauf hin, dass die Kontraktilität des Myokards unter Exenatid Bedingungen gesteigert wird, was sich positiv auf die kardiovaskuläre Gesamtleistung auswirken kann. Diese Befunde stimmen mit den klinischen Beobachtungen zur akuten Wirkung von GLP-

1-Agonisten auf die kardiale Funktion überein. Es konnte in einer im Journal of Hospital Medicine publizierten Studie gezeigt werden, dass bereits eine subkutan verabreichte Einzeldosis von Exenatid bei Patienten mit stabiler ischämischer Kardiomyopathie zu einer signifikanten Verbesserung von $LVEF \leq 40\%$ innerhalb einer Stunde geführt hat. Diese Patienten hatten jedoch zuvor mindestens eine sechs Wochen lang andauernde Standardtherapie gegen HI erhalten (W. Y. Banday 2011).

Aufbauend auf diesen klinischen Kurzzeiteffekten zeigten Liu et al. (2010) in einem präklinischen Modell die langfristigen strukturellen und funktionellen Verbesserungen, die durch eine GLP-1-Infusion nach Myokardinfarkt erzielt werden konnten. Dabei zeigten sich signifikante Steigerungen der LVEF und der fraktionellen Verkürzung, begleitet von einer Steigerung vom Herzzeitvolumen. Morphologisch gesehen wurde eine Verringerung des EDV und ESV Durchmesser beobachtet, jedoch keine Veränderung bei der HF oder Blutdruck. Die Infarktgröße blieb ebenfalls unbeeinflusst, welches wir auch bei den Ergebnissen dieser Arbeit beobachtet haben (Liu, Anderson et al. 2010).

Bei einer weiteren Studie mit Schweinen, die zwei Tage lang mit Exenatid behandelt wurden, wurde gezeigt, dass eine Verschlechterung der systolischen und diastolischen Herzfunktion verhindert und die Myokardsteifigkeit um 54 % verringert wurde. Die Herzfunktion wurde durch GLP-1 signifikant verbessert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass GLP-1-Effekte, die unabhängig von metabolischen Verbesserungen des gesamten Körpers sind, relativ mehr zu den kardioprotektiven Effekten von GLP-1 beitragen, möglicherweise über direkte myokardiale Wirkungen (Liu, Anderson et al. 2010). Besonders auffällig war die Beobachtung, dass unbehandelte weibliche Mäuse nach der Ischämie- Reperfusion eine signifikante Abnahme des Schlagvolumens (SV) hatten, während dieser Effekt bei den behandelten Mäusen nicht zu sehen war. Dies könnte als Hinweis auf eine schützende Wirkung von Exenatid auf die systolische Funktion gedeutet werden. Bei den männlichen Mäusen hingegen zeigte sich im Schlagvolumen kein relevanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren, was darauf schließen lässt, dass die Effekte auf das SV geschlechtsabhängig variieren.

4.5.2. Diastole

Auch belegen klinische Daten, dass GLP-1 RA nicht nur symptomatische Verbesserungen bei HFpEF bewirken, sondern auch Effekte auf die diastolische Funktion haben. Dabei wurden bei einer STEP-HFpEF Studie 490 Patienten über 52 Wochen wöchentlich mit Semaglutid (2,4mg) behandelt. Die Behandlung führte zu einer Verbesserung in der diastolischen Funktion. Die E-Wellen-Geschwindigkeit, das E/A-Verhältnis und der E/E'-Index verbesserten sich deutlich im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserungen zeigten sich unabhängig vom DM (Solomon, Ostrominski et al. 2024). Unter den Meta-Analysen zeigt sich ergänzend, dass GLP1-RAs bei Patienten mit Typ-2 Diabetes im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen in der diastolischen Funktion aufzeigen. Dabei wurden Veränderungen bei E-Wellen, E/E' und E/A Verhältnis beobachtet (Shchendrygina, Rakisheva et al. 2024).

Auch Ding, Chang et al. (2019) zeigten, dass bei T2DM Mäusen sowohl systolische als auch diastolische Funktionsstörungen (EF%, FS%, E/A-Ratio, LVSD/LVDD) deutlich reduziert waren, welches jedoch unter Exenatid Behandlung sich normalisierte. Ebenfalls wurden bei T1DM Tieren zwar keine vollständige Normalisierung erreicht, jedoch zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei der diastolischen Funktion (E/A Ratio) (Ding, Chang et al. 2019). Auch zeigten Liu et al. eine Normalisierung vom diastolischen Parameter, insbesondere das E/A Verhältnis (Liu, Anderson et al. 2010).

Darüber hinaus sprechen die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zum MV E/E'-Verhältnis und zum MV E/A-Verhältnis im prä ischämischen Zustand (prä-IR) für eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Mäusen unter der Exenatid-Behandlung hin. Dies zeigt, dass Exenatid auf die diastolische Funktion unabhängig vom Geschlecht einen positiven Einfluss hat. Im post ischämischen Zustand (post-IR) zeigt sich bei den männlichen und weiblichen Mäusen ebenfalls eine signifikante Veränderung bei dem E/E' Verhältnis. Auch diese Ergebnisse deuten auf eine positive Wirkung der Exenatid-Behandlung auf die diastolische Funktion hin. Die Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz von Exenatid, da eine diastolische Dysfunktion eine häufige Folge von metabolischen Störungen wie Diabetes und Adipositas ist.

4.5.3. Struktur

Die Funktionsveränderungen unter Exenatid lieferten zusätzliche Hinweise auf dessen potenzielle protektive Effekte. So zeigte sich eine Reduktion der interventrikulären septalen Wanddicke (IVS;d) bei männlichen behandelten Mäusen, was auf eine positive Wirkung der Behandlung im Hinblick auf die Verringerung der ventrikulären Hypertrophie hindeuten könnte. Diese Veränderung blieb jedoch bei weiblichen Mäusen aus, was erneut für einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Exenatid-Wirkung spricht. In einem Ratten HFD Modell, welches mit GLP1 Agonisten behandelt wurden, wurde eine Reduktion der Wanddicke beobachtet (Liu, Anderson et al. 2010)

Auch der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVID;d) nimmt nach der Behandlung im Prä- IR bei den weiblichen/männlichen Mäusen ab, was zu einer verbesserten ventrikulären Herzfunktion und eine Verminderung der Dilatation im linken Ventrikel führen könnte. Bei beiden Geschlechtern ist die Reduktion signifikant. Im Post IR hingegen erfolgt die Abnahme bei den männlichen Mäusen mit Behandlung, während bei den weiblichen Mäusen der LVID;d vermehrt gleichbleibt. Nur eine geringe Zahl weiblicher Mäuse zeigte eine gewisse Reduktion, die jedoch keine signifikante Auswirkung auf die Gesamtanalyse hatte.

Ebenso zeigen Abnahmen der linksventrikulären Masse (LV mass corrected) eine signifikante Abnahme bei beiden Geschlechtern. Möglicherweise könnte diese Reduktion auf eine verminderte Belastung des Herzmuskels und eine verbesserte myokardiale Funktion hindeuten.

4.5.4. Geschlechterabhängigkeit

Der Vergleich von männlichen und weiblichen Mäusen zeigte bei unseren Untersuchungen im prä-ischämischen Zustand eine Verbesserung sowohl in der diastolischen als auch in der systolischen Funktion unter Exenatid-Behandlung. Im Post IR haben wir bei beiden Geschlechtern eine gesteigerte EF im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Wie oben beschrieben könnte der Anstieg der Infarktgröße bei weiblichen Mäusen ohne Exenatid Behandlung zu einem artifiziellen Anstieg zurückzuführen sein. Somit zeigen die folgenden Ergebnisse, dass die Behandlung mit Exenatid keinen geschlechtsabhängigen Unterschied

macht und bei beiden Geschlechtern eine Funktionsverbesserung aufzeigt. Außerdem unterstreichen diese Ergebnisse die Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht bei der Anwendung von GLP-1-Agonisten stärker zu berücksichtigen.

Bisher gibt es keine vergleichbaren Studien in Bezug auf Geschlechterabhängigkeit die die kardioprotektive Wirkung von Exenatid bei I/R untersucht. Es gibt s.o. Studien ohne Exenatid welche zeigen, dass weibliche Tiere kleinere Infarktgrößen bei I/R zeigen. In dieser Arbeit ist die signifikante Funktionsverbesserung gleich. Jedoch wären weitere Studien erforderlich um den Unterschied bei beiden Geschlechtern mit Behandlung von GLP-1 Agonisten bei der Infarktgröße zu bestimmen. Auch könnte der Vergleich im prä-DM und post (spät)-DM nach der Exenatid Behandlung bei I/R analysiert werden.

Zusammenfassend lässt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit sagen, dass die Behandlung mit Exenatid sowohl die systolische als auch die diastolische Dysfunktion bei Typ 2 Diabetikern bei weiblichen und männlichen Mäusen verbessert. Somit könnte Exenatid das Remodeling reduzieren und die ventrikuläre Masse normalisieren. Diese tierexperimentellen Ergebnisse unterstreichen die kardioprotektive Wirkung einer gezielten GLP-1R-Behandlung weit über den kurzfristigen funktionellen Nutzen hinaus.

4.6. GLUT4 defiziente Mäuse im Vergleich

Zusätzlich haben wir uns die Mäuse im kardialen GLUT4 Mangel im Vergleich zu den Wildtyp Mäusen angeschaut, da die Wechselwirkungen zwischen Veränderungen der kardialen Glukoseverwertung und der Aktivierung von Signaltransduktionswegen zu einer Hypertrophie und Störungen bei der Herzfunktion führen können. Als Ergebnis haben wir im 24 Wochen Verlauf bei GLUT4 KO und Wildtypmäusen festgestellt, dass bei den GLUT4 KO Mäusen eine Dilatation im linken Ventrikel im Gegensatz zu den Wildtyp Mäusen vorliegt. Die beobachtete Hypertrophie bei den Mäusen könnte durch das fehlende GLUT4 entstanden sein, da hier eine Glukoseverwertung nicht stattfindet.

Wir hypothesieren, dass eine erhöhte GLUT4 Translokation zu einer hohen Glukoseaufnahme verbunden mit einer erhöhten Energiegewinnung im Infarkt führt und dadurch schützend ist. Bereits vor Jahren wurde ein ähnlicher Ansatz mit den Glukose-

Insulin-Kalium Studien verfolgt mit uneindeutiger Protektion wie in einer Metaanalyse gezeigt (Bothe, Olschewski et al. 2004).

Es ist bekannt, dass die antidiabetische Medikation mit Exenatid die Translokation von GLUT4 an der Zelloberfläche erhöht (Zheng, Cao et al. 2017). Ein Schutzmechanismus könnte also die Translokationssteigerung von GLUT4 sein, da dieser auch bei ischämischen Bedingungen ansteigt und somit schützend ist. Dabei sollte der Einfluss von GLUT4 im Myokardinfarkt im diabetischen Mausmodell untersucht werden. Weiterhin sollte unter der Modulation mit der antidiabetischen Medikation (ADM) die kardioprotektive Eigenschaft des GLUT4 analysiert werden. Dabei haben wir unter dem murinen Modell bei GLUT4 KO Mäusen das antidiabetische Medikament getestet, um die GLUT4 Translation und der Outcome bei myokardialer Ischämie nachzuweisen. Die Arbeit wirft die Möglichkeit auf, dass die Impotenz, die kardiale Glukoseaufnahme durch GLUT4 zu erhöhen, zur Aktivierung von Signalwegen führt, die zur Entwicklung einer kardialen Hypertrophie führen.

4.6.1. GLUT 4 in der Systole

Auch die Volumina bei den Wildtypmäusen im Post IR zeigt eine signifikante Verbesserung mit der Exenatid Behandlung, wobei bei den GLUT4 KO Mäusen diese Verbesserung ebenfalls zu beobachten ist.

Die LVID;d im Post IR zeigt eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Dilatation. Dies deutet auf eine verbesserte diastolische Struktur bei den Wildtypmäusen hin. Außerdem könnte diese auf eine Erholung nach der Volumenüberlastung hinweisen. Ebenfalls ist eine Verbesserung der kardialen Funktion sowie ein besser erhaltenes Myokard im Infarktgebiet möglich.

4.6.2. GLUT4 in der Diastole

Bei den mit Exenatid getesteten Wildtypmäusen wurden im Prä und Post IR signifikante Verbesserungen der diastolischen Funktion unter Exenatid festgestellt. Bei den GLUT4 KO Mäusen hingegen ist keine Veränderung erkennbar. Dies deutet daraufhin, dass GLUT4 für die Aufrechterhaltung der diastolischen Funktion wichtig ist. Die Abwesenheit von GLUT4 beeinträchtigt vermutlich die Glukoseaufnahme im Myokard, was zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führt.

In der Diastole verringert sich der Effekt auf E/E' bei den Wurfgeschwistern nach Exenatid-Behandlung. Dies ist auf geschlechtsspezifische, metabolische oder kardiovaskuläre Mechanismen zurückzuführen. Es könnte sein, dass ein Abfall des E/E' Verhältnisses nach Exenatid darauf hindeutet, dass die zuvor messbare diastolische Verbesserung durch die Normalisierung der Herzfunktion auf ein physiologisches Niveau nicht mehr signifikant ist.

Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und deren Ergebnisse zu erlangen. Zudem sollte eine Langzeitbeobachtung durchgeführt werden, um die Langlebigkeit der durch Exenatid verursachten Effekte zu beurteilen. Es sollten auch weitere Studien zu den molekularen Mechanismen durchgeführt werden, durch die Exenatid seine kardioprotektiven Wirkungen ausübt, vor allem im Hinblick auf alternative Signalwege.

5. Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Studie bietet eine Untersuchung der kardioprotektiven Wirkung von GLP-1 Agonisten Exenatid vor und nach einem Myokardinfarkt bei prädiabetischen, der Vergleich zwischen weiblichen und männlichen sowie bei GLUT4 defizienten Mäusen. Es wurde die Wirkung von Exenatid sowohl bei normalen DIO-Mäusen (männlich/weiblich) als auch bei GLUT4 KO -und Wildtypmäusen untersucht.

Die Behandlung mit Exenatid zeigt vielversprechende Effekte auf die kardiale Erholung nach Myokardinfarkt. Sowohl in vivo als auch ex vivo konnte eine signifikante Verbesserung der postischämischen linksventrikulären Dilatation sowie der systolischen und diastolischen Funktion beobachtet werden. Die Infarktgröße blieb insgesamt unverändert, bei den Weibchen zeigte sich unter Exenatid zu einer leichten Reduktion der Infarktgröße, welches auf einen artifiziellen Anstieg zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse unterstützen GLP-1-Agonisten als potenziell therapeutische Option für Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem erhöhten Myokardinfarkttrisiko. Beobachtet wurden eine Reduktion von EDV und ESV, eine Stabilisierung des Schlagvolumens sowie ein Anstieg von Ejektionsfraktion (EF) und Fractional Shortening (FS).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass Exenatid die systolische sowie die diastolische Funktion verbessert, sowohl weiblichen sowie männlichen DIO-Mäusen. Die Reduktion des EDV und ESV, die Stabilisierung des Schlagvolumens und die Verbesserungen in EF und FS sprechen für eine positive Wirkung auf die Herzfunktion. Darüber hinaus legen die Ergebnisse bei GLUT4-KO-Mäusen nahe, dass Exenatid abhängig von GLUT4 wirkt, welcher neue Wege für therapeutische Ansätze eröffnen könnte. Es wird ebenfalls deutlich, dass die Wildtypmäuse im MV E/A-Verhältnis im prä-ischämischen Zustand nach Behandlung einen Anstieg zeigen, während dieser Effekt bei GLUT4-KO Mäusen ausbleibt. Insofern das MV E/A Verhältnis auf die diastolische Funktion verweist, deutet ein Anstieg auf eine verbesserte ventrikuläre Relaxation hin. Möglicherweise führt GLUT4 bei den Wildtypmäusen mit funktionellem GLUT4 zu einer erhöhten Glukoseaufnahme, was die ventrikuläre Relaxation unterstützen könnte. Bei GLUT4 KO Mäusen fehlt dieser Effekt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten auf einen schützenden Effekt von Exenatid und weisen eine Funktionsverbesserung in der Exenatid Behandlung hin. Die Wirkung der Exenatid Behandlung bei den Wildtypmäusen im Gegensatz zu den GLUT4 KO Mäusen zeigt, dass GLUT4 für die kardiale Erholung wichtig ist. Die signifikant besseren Werte der Wildtypmäuse zeigen, dass GLUT4 eine essenzielle Rolle für die Erhaltung der normalen systolischen und diastolischen sowie die Reduzierung der linkventrikulären Dilatation spielt, während GLUT4 KO Mäuse keine funktionellen und strukturellen Veränderungen aufzeigen.

Unsere Hypothese, dass eine verstärkte GLUT4-Translokation die Glukoseaufnahme in den Kardiomyozyten erhöht und somit die Energieproduktion fördert, was somit die Kontraktilität verbessern und Myokardschäden verringern könnte wird durch die erzielten Ergebnisse unterstrichen. Diese Ergebnisse zeigen die geschlechterabhängigen Auswirkungen auf die Herzfunktion bei Mäusen mit metabolischer Funktionsstörung nach der Exenatid Behandlung. Auch wird hierbei die Relevanz von GLUT4 unterstrichen. Sie könnten daher als Basis für weitere Studien zur kardiovaskulären Therapie mit GLP-1-Analoga genutzt werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt das Potenzial von Exenatid sowie die Präsenz von GLUT4, welches die kardioprotektive Wirkung erhöhen und das Risiko für langfristige kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern reduzieren könnte. Die Ergebnisse in Bezug auf die Rolle von GLUT4 und Exenatid zeigen vielversprechende Therapieansätze für Typ-2-Diabetes-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem erhöhten Myokardinfarkttrisiko.

6. Referenzen

- Achten, A., J. Weerts, J. van Koll, M. Ghossein, S. G. J. Mourmans, A. B. Aizpurua, A. M. W. van Stipdonk, K. Vernooy, F. W. Prinzen, H. B. Rocca, C. Knackstedt and V. P. M. van Empel (2025). "Prevalence and prognostic value of ventricular conduction delay in heart failure with preserved ejection fraction." *Int J Cardiol Heart Vasc* **57**: 101622.
- Adhikary, D., S. Barman, R. Ranjan and H. Stone (2022). "A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern." *Cureus* **14**(10): e30119.
- Al Quran, T. M., Z. A. Bataineh, A. H. Al-Mistarehi, A. M. Zein Alaabdin, H. Allan, A. Al Qura'an, S. M. Weshah, A. A. Alanazi and Y. S. Khader (2022). "Prevalence and Pattern of Dyslipidemia and Its Associated Factors Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Jordan: A Cross-Sectional Study." *Int J Gen Med* **15**: 7669-7683.
- Alberti, K. G. M. M., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J.-C. Fruchart, W. P. T. James, C. M. Loria and S. C. Smith (2009). "Harmonizing the Metabolic Syndrome." *Circulation* **120**(16): 1640-1645.
- Albuquerque-Béjar, J. J., I. Barba, J. Inserte, E. Miró-Casas, M. Ruiz-Meana, M. Poncelas, Ú. Vilarrosa, L. Valls-Lacalle, A. Rodríguez-Sinovas and D. Garcia-Dorado (2015). "Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs." *Cardiovasc Res* **107**(2): 246-254.
- Alexopoulos, P., K. Panoutsopoulou, G. Vogiatzis, E. Koletsis, D. Dougenis and N. E. Tsopanoglou (2017). "Combined Treatment With Exenatide and Cyclosporine A or Parstatin 1-26 Results in Enhanced Reduction of Infarct Size in a Rabbit Model." *J Cardiovasc Pharmacol* **70**(1): 34-41.
- Armato, J., R. A. DeFronzo, M. Abdul-Ghani and R. Ruby (2024). "Pre-Prediabetes: Insulin Resistance Is Associated With Cardiometabolic Risk in Nonobese Patients (STOP DIABETES)." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **110**(5): e1481-e1487.
- Asare-Bediako, B., S. K. Noothi, S. Li Calzi, B. Athmanathan, C. P. Vieira, Y. Adu-Agyeiwaah, M. Dupont, B. A. Jones, X. X. Wang, D. Chakraborty, M. Levi, P. R. Nagareddy and M. B. Grant (2020). "Characterizing the Retinal Phenotype in the High-Fat Diet and Western Diet Mouse Models of Prediabetes." *Cells* **9**(2): 464.
- Avtanski, D., V. A. Pavlov, K. J. Tracey and L. Poretsky (2019). "Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity." *Animal Model Exp Med* **2**(4): 252-258.
- Basu, S., P. Yoffe, N. Hills and R. H. Lustig (2013). "The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data." *PLoS One* **8**(2): e57873.
- Bauersachs, J. and S. Soltani (2022). "Herzinsuffizienzleitlinien 2021 der ESC." *Herz* **47**(1): 12-18.
- Beckman, J. A., M. A. Creager and P. Libby (2002). "Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management." *Jama* **287**(19): 2570-2581.
- Bernink, F. J. P., L. Timmers, M. Diamant, M. Scholte, A. M. Beek, O. Kamp, K. M. J. Marques, R. N. Denham, W. J. Y. Chen, P. A. Doevendans, A. C. van Rossum, N. van Royen, A. J. G. Horrevoets and Y. Appelman (2013). "Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction: The EXAMI study." *International Journal of Cardiology* **167**(1): 289-290.
- Bischoff, A. (2023). "Herzinsuffizienz - eine oft verkannte Folge von Diabetes." *Info Diabetologie* **17**(6): 50-50.
- Blonde, L., R. Pencek and L. MacConell (2015). "Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes." *Cardiovasc Diabetol* **14**: 12.

Bondarenko, V., C. R. Løkke, P. Dobrowolski, C. J. Mentzel, J. L. Castro-Mejía, C. H. F. Hansen, D. B. Sørensen, D. S. Nielsen, L. Krych and A. K. Hansen (2022). "Controlling the uncontrolled variation in the diet induced obese mouse by microbiomic characterization." Sci Rep **12**(1): 13767.

Borlaug, B. A., D. W. Kitzman, M. J. Davies, S. Rasmussen, E. Barros, J. Butler, M. N. Einfeldt, G. K. Hovingh, D. V. Møller, M. C. Petrie, S. J. Shah, S. Verma, W. Abhayaratna, F. Z. Ahmed, V. Chopra, J. Ezekowitz, M. Fu, H. Ito, M. Lelonek, V. Melenovsky, J. Núñez, E. Perna, M. Schou, M. Senni, P. van der Meer, D. Von Lewinski, D. Wolf and M. N. Kosiborod (2023). "Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial." Nature Medicine **29**(9): 2358-2365.

Bose, A. K., M. M. Mocanu, R. D. Carr, C. L. Brand and D. M. Yellon (2005). "Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury." Diabetes **54**(1): 146-151.

Chao, A. M., J. S. Tronieri, A. Amaro and T. A. Wadden (2023). "Semaglutide for the treatment of obesity." Trends Cardiovasc Med **33**(3): 159-166.

Chen, C., L.-X. Hu, T. Dong, G.-Q. Wang, L.-H. Wang, X.-P. Zhou, Y. Jiang, K. Murao, S.-Q. Lu, J.-W. Chen and G.-X. Zhang (2013). "Apoptosis and autophagy contribute to gender difference in cardiac ischemia–reperfusion induced injury in rats." Life Sciences **93**(7): 265-270.

Clark, A. L., Z. Yan, S. X. Chen, V. Shi, D. H. Kulkarni, A. Diwan and M. S. Remedi (2021). "High-fat diet prevents the development of autoimmune diabetes in NOD mice." Diabetes, Obesity and Metabolism **23**(11): 2455-2465.

Clodi, M., C. H. Saely, F. Hoppichler, M. Resl, C. Steinwender, H. Stingl, T. C. Wascher, Y. Winhofer and H. Sourij (2023). "Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023)." Wiener klinische Wochenschrift **135**(1): 201-206.

Clodi, M., H. Toplak, M. Resl, J. Brix, D. R. Leitner, J. Harreiter, F. Hoppichler, T. C. Wascher, K. Schindler and B. Ludvik (2023). "[Obesity and type 2 diabetes (Update 2023)]." Wien Klin Wochenschr **135**(Suppl 1): 91-97.

Cosentino, F., P. J. Grant, V. Aboyans, C. J. Bailey, A. Ceriello, V. Delgado, M. Federici, G. Filippatos, D. E. Grobbee, T. B. Hansen, H. V. Huikuri, I. Johansson, P. Jüni, M. Lettino, N. Marx, L. G. Mellbin, C. J. Östgren, B. Rocca, M. Roffi, N. Sattar, P. M. Seferović, M. Sousa-Uva, P. Valensi and D. C. Wheeler (2020). "2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD." Eur Heart J **41**(2): 255-323.

de Moura e Dias, M., S. A. dos Reis, L. L. da Conceição, C. M. N. d. O. Sedyama, S. S. Pereira, L. L. de Oliveira, M. d. C. Gouveia Peluzio, J. A. Martinez and F. I. Milagro (2021). "Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers." Diabetology & Metabolic Syndrome **13**(1): 32.

DeFronzo, R. A. and E. Ferrannini (1991). "Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease." Diabetes Care **14**(3): 173-194.

Dekleva, M., A. Djordjevic, S. Zivkovic and J. S. Lazic (2024). "Specificities of Myocardial Infarction and Heart Failure in Women." J Clin Med **13**(23).

Ding, W., W. G. Chang, X. C. Guo, Y. Liu, D. D. Xiao, D. Ding, J. X. Wang and X. J. Zhang (2019). "Exenatide Protects Against Cardiac Dysfunction by Attenuating Oxidative Stress in the Diabetic Mouse Heart." Front Endocrinol (Lausanne) **10**: 202.

Doenst, T., T. D. Nguyen and E. D. Abel (2013). "Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production." Circ Res **113**(6): 709-724.

Dr. Caren Sourij, A. P. D. D. v. L., Assoz. Prof. PD Dr. Harald Sourij (2019). "Herzinsuffizienz und Diabetes."

Dürschmied, D., K. Weidner and S. Nitschmann (2025). "Semaglutid bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)." Die Innere Medizin **66**(2): 244-246.

Eguchi, M., Y. H. Kim, K. W. Kang, C. Y. Shim, Y. Jang, T. Dorval, K. J. Kim and G. Sweeney (2012). "Ischemia-reperfusion injury leads to distinct temporal cardiac remodeling in normal versus diabetic mice." PLoS One **7**(2): e30450.

Eid, R. A., M. S. A. Zaki, M. Alaa Eldeen, M. M. Alshehri, A. A. Shati and A. F. El-Kott (2020). "Exendin-4 protects the hearts of rats from ischaemia/reperfusion injury by boosting antioxidant levels and inhibition of JNK/p(66) Shc/NADPH axis." Clin Exp Pharmacol Physiol **47**(7): 1240-1253.

Fahed, G., L. Aoun, M. Bou Zerdan, S. Allam, M. Bou Zerdan, Y. Bouferraa and H. I. Assi (2022). "Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021." Int J Mol Sci **23**(2).

Friedrich, A. (2020). „Western Diet“ und „Blue Zones“. Ratgeber Multiple Sklerose: Antworten auf die häufigsten Fragen MS-Betroffener. A. Friedrich. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 145-149.

García del Blanco, B., I. Otaegui, J. F. Rodríguez-Palomares, A. Bayés-Genis, E. Fernández-Nofrerías, V. Vilalta del Olmo, X. Carrillo, B. Ibáñez, F. Worner, J. Casanova, E. Pueo, J. R. González-Juanatey, J. López-Pais, A. Bardají, G. Bonet, M. Fuertes, A. Rodríguez-Sinovas, M. Ruiz-Meana, J. Inserte, I. Barba, S. Gómez-Talavera, G. Martí, B. Serra, N. Bellera, M. Ojeda-Ramos, H. Cuellar, F. Valente, M. Á. Carmona, E. Miró-Casas, J. R. Marsal, A. Sambola, R. M. Lidón, J. Bañeras, J. Elizaga, F. Padilla, J. A. Barrabés, D. J. Hausenloy, I. Ferreira-González and D. García-Dorado (2021). "Effect of COMBinAtion therapy with remote ischemic conditioning and exenatide on the Myocardial Infarct size: a two-by-two factorial randomized trial (COMBAT-MI)." Basic Research in Cardiology **116**(1): 4.

Gerstein, H. C., H. M. Colhoun, G. R. Dagenais, R. Diaz, M. Lakshmanan, P. Pais, J. Probstfield, J. S. Riesmeyer, M. C. Riddle, L. Rydén, D. Xavier, C. M. Atisso, L. Dyal, S. Hall, P. Rao-Melacini, G. Wong, A. Avezum, J. Basile, N. Chung, I. Conget, W. C.ushman, E. Franek, N. Hancu, M. Hanefeld, S. Holt, P. Jansky, M. Keltai, F. Lanan, L. A. Leiter, P. Lopez-Jaramillo, E. G. Cardona Munoz, V. Pirags, N. Pogossova, P. J. Raubenheimer, J. E. Shaw, W. H. Sheu and T. Temelkova-Kurktschiev (2019). "Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial." Lancet **394**(10193): 121-130.

Golla, M. S. G., S. Hajouli and D. Ludhwani (2025). Heart Failure and Ejection Fraction. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Grätzel von Grätz, P. (2024). "Das hausärztliche ABC zur HFpEF." CME **21**(7): 10-13.

Haffner, S. M., S. Lehto, T. Rönnemaa, K. Pyörälä and M. Laakso (1998). "Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction." N Engl J Med **339**(4): 229-234.

Hamaguchi, E., K. Tanaka, R. Tsutsumi, Y. Sakai, K. Fukuta, A. Kasai and Y. M. Tsutsumi (2015). "Exendin-4, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, enhances isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction via caveolin-3 expression." Eur Rev Med Pharmacol Sci **19**(7): 1285-1290.

Haydock, P. M. and A. S. Flett (2022). "Management of heart failure with reduced ejection fraction." Heart **108**(19): 1571-1579.

Herder, C. and M. Roden (2022). "A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment." Diabetologia **65**(11): 1770-1781.

Hernandez, A. F., J. B. Green, S. Janmohamed, R. B. D'Agostino, Sr., C. B. Granger, N. P. Jones, L. A. Leiter, A. E. Rosenberg, K. N. Sigmon, M. C. Somerville, K. M. Thorpe, J. J. V. McMurray and S. Del Prato (2018). "Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with

type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial." Lancet **392**(10157): 1519-1529.

Huang, P. L. (2009). "A comprehensive definition for metabolic syndrome." Disease Models & Mechanisms **2**(5-6): 231-237.

Huang, Y., X. Cai, W. Mai, M. Li and Y. Hu (2016). "Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis." Bmj **355**: i5953.

King, A. J. (2012). "The use of animal models in diabetes research." Br J Pharmacol **166**(3): 877-894.

Kordonouri, O. and W. Kerner (2021). "Diabetes mellitus Typ 1 – Update." Der Internist **62**(6): 627-637.

Lee, K. H., S. J. Ha, J. S. Woo, G. J. Lee, S. R. Lee, J. W. Kim, H. K. Park and W. Kim (2017). "Exenatide Prevents Morphological and Structural Changes of Mitochondria Following Ischaemia-Reperfusion Injury." Heart Lung Circ **26**(5): 519-523.

Leon, B. M. and T. M. Maddox (2015). "Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research." World J Diabetes **6**(13): 1246-1258.

Lincoff, A. M., K. Brown-Frandsen, H. M. Colhoun, J. Deanfield, S. S. Emerson, S. Esbjerg, S. Hardt-Lindberg, G. K. Hovingh, S. E. Kahn, R. F. Kushner, I. Lingvay, T. K. Oral, M. M. Michelsen, J. Plutzky, C. W. Tornøe and D. H. Ryan (2023). "Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes." New England Journal of Medicine **389**(24): 2221-2232.

Lincoff, A. M., K. Brown-Frandsen, H. M. Colhoun, J. Deanfield, S. S. Emerson, S. Esbjerg, S. Hardt-Lindberg, G. K. Hovingh, S. E. Kahn, R. F. Kushner, I. Lingvay, T. K. Oral, M. M. Michelsen, J. Plutzky, C. W. Tornøe and D. H. Ryan (2023). "Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes." N Engl J Med **389**(24): 2221-2232.

Littlejohns, B., P. Pasdois, S. Duggan, A. R. Bond, K. Heesom, C. L. Jackson, G. D. Angelini, A. P. Halestrap and M. S. Suleiman (2014). "Hearts from Mice Fed a Non-Obesogenic High-Fat Diet Exhibit Changes in Their Oxidative State, Calcium and Mitochondria in Parallel with Increased Susceptibility to Reperfusion Injury." PLOS ONE **9**(6): e100579.

Liu, Q., C. Anderson, A. Broyde, C. Polizzi, R. Fernandez, A. Baron and D. Parkes (2010). "Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analog AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure." Cardiovascular diabetology **9**: 76.

Lønborg, J., H. Kelbæk, N. Vejlsstrup, H. E. Bøtker, W. Y. Kim, L. Holmvang, E. Jørgensen, S. Helqvist, K. Saunamäki, C. J. Terkelsen, M. M. Schoos, L. Køber, P. Clemmensen, M. Treiman and T. Engstrøm (2012). "Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia." Circ Cardiovasc Interv **5**(2): 288-295.

Lustig, R. H., L. A. Schmidt and C. D. Brindis (2012). "The toxic truth about sugar." Nature **482**(7383): 27-29.

Magliano, D. J., E. J. Boyko and I. D. F. D. A. t. e. s. committee (2021). IDF Diabetes Atlas. Idf diabetes atlas. Brussels, International Diabetes Federation
© International Diabetes Federation, 2021.

Maisch, B., P. Alter and S. Pankuweit (2011). "Diabetic cardiomyopathy—fact or fiction?" Herz **36**(2): 102-115.

Mansur, S. A., A. Mieczkowska, P. R. Flatt, D. Chappard, N. Irwin and G. Mabileau (2019). "The GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Ameliorates Bone Composition and Tissue Material Properties in High Fat Fed Diabetic Mice." Front Endocrinol (Lausanne) **10**: 51.

Marso, S. P., S. C. Bain, A. Consoli, F. G. Eliaschewitz, E. Jódar, L. A. Leiter, I. Lingvay, J. Rosenstock, J. Seufert, M. L. Warren, V. Woo, O. Hansen, A. G. Holst, J. Pettersson and T.

- Vilsbøll (2016). "Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes." N Engl J Med **375**(19): 1834-1844.
- Marso, S. P., G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen, P. Kristensen, J. F. Mann, M. A. Nauck, S. E. Nissen, S. Pocock, N. R. Poulter, L. S. Ravn, W. M. Steinberg, M. Stockner, B. Zinman, R. M. Bergenstal and J. B. Buse (2016). "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." N Engl J Med **375**(4): 311-322.
- Marx, N., R. Dörr and D. Tschöpe (2019). "Herzinsuffizienz und Diabetes – unterschätzt, wenig verstanden und zu selten diagnostiziert." Herz **44**(3): 189-191.
- Marx, N., K. Schütt and D. Müller-Wieland (2024). "ESC-Leitlinie 2023 zum kardiovaskulären Management bei Diabetes." CardioVasc **24**(3): 32-34.
- Mendelsohn, M. E. and R. H. Karas (1999). "The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System." New England Journal of Medicine **340**(23): 1801-1811.
- Mentz, R. J., M. A. Bethel, S. Gustavson, V. P. Thompson, N. J. Pagidipati, J. B. Buse, J. C. Chan, N. Iqbal, A. P. Maggioni, S. P. Marso, P. Ohman, N. Poulter, A. Ramachandran, B. Zinman, A. F. Hernandez and R. R. Holman (2017). "Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)." Am Heart J **187**: 1-9.
- Murphy, S. P., N. E. Ibrahim and J. L. Januzzi, Jr. (2020). "Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review." Jama **324**(5): 488-504.
- Noyan-Ashraf, M. H., M. A. Momen, K. Ban, A. M. Sadi, Y. Q. Zhou, A. M. Riazi, L. L. Baggio, R. M. Henkelman, M. Husain and D. J. Drucker (2009). "GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice." Diabetes **58**(4): 975-983.
- Olvera Lopez E, B. B., Jan A. (2023). "Cardiovascular Disease." StatPearls: National Library of Medicine.
- Overbeck, P. (2024). "Semaglutid bei Herzinsuffizienz: Wie erklärt sich die Wirksamkeit?" CardioVasc **24**(4): 18-19.
- Öztürk, C. (2024). "Moderne medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz." CardioVasc **24**(4): 34-41.
- Paquet, A., N. Bahlouli, X. Coutel, D. Leterme, J. Delattre, V. Gauthier, F. Miellot, S. Delplace, H. Rouge-Labriet, N. Bertheaume, C. Chauveau and H. Benachour (2025). "Obesity and insulinopenic type 2 diabetes differentially impact, bone phenotype, bone marrow adipose tissue, and serum levels of the cathelicidin-related antimicrobial peptide in mice." Bone **193**: 117387.
- Park, C. W., H. W. Kim, S. H. Ko, J. H. Lim, G. R. Ryu, H. W. Chung, S. W. Han, S. J. Shin, B. K. Bang, M. D. Breyer and Y. S. Chang (2007). "Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice." J Am Soc Nephrol **18**(4): 1227-1238.
- Povlsen, J. A., B. Løfgren, C. Dalgas, R. I. Birkler, M. Johannsen, N. B. Støttrup and H. E. Bøtker (2013). "Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury at onset of type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats is associated with altered glucose oxidation." PLoS One **8**(5): e64093.
- Radenković, M., M. Stojanović and M. Prostran (2016). "Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art." Journal of Pharmacological and Toxicological Methods **78**: 13-31.
- Ravic, M., I. Srejavic, J. Novakovic, M. Andjic, J. Sretenovic, M. Muric, M. Nikolic, S. Bolevich, K. Alekseevich Kasabov, V. Petrovich Fisenko, A. Stojanovic and V. Jakovljevic (2024). "Effect of GLP-1 Receptor Agonist on Ischemia Reperfusion Injury in Rats with Metabolic Syndrome." Pharmaceuticals **17**(4): 525.
- Robinson, E., R. S. Cassidy, M. Tate, Y. Zhao, S. Lockhart, D. Calderwood, R. Church, M. K. McGahon, D. P. Brazil, B. J. McDermott, B. D. Green and D. J. Grieve (2015). "Exendin-4

protects against post-myocardial infarction remodelling via specific actions on inflammation and the extracellular matrix." Basic Res Cardiol **110**(2): 20.

Roden, M. and G. I. Shulman (2019). "The integrative biology of type 2 diabetes." Nature **576**(7785): 51-60.

Roos, S. T., L. Timmers, P. S. Biesbroek, R. Nijveldt, O. Kamp, A. C. van Rossum, G. P. J. van Hout, P. R. Stella, P. A. Doevendans, P. Knaapen, B. K. Velthuis, N. van Royen, M. Voskuil, A. Nap and Y. Appelman (2016). "No benefit of additional treatment with exenatide in patients with an acute myocardial infarction." International Journal of Cardiology **220**: 809-814.

Rossmeisl, M., J. S. Rim, R. A. Koza and L. P. Kozak (2003). "Variation in type 2 diabetes--related traits in mouse strains susceptible to diet-induced obesity." Diabetes **52**(8): 1958-1966.

Rus, M., S. Crisan, F. L. Andronie-Cioara, M. Indries, P. Marian, O. L. Pobirci and A. I. Ardelean (2023). "Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health." Medicina **59**(10): 1711.

Russell-Jones, D., R. M. Cuddihy, M. Hanefeld, A. Kumar, J. G. González, M. Chan, A. M. Wolka and M. K. Boardman (2012). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes Care **35**(2): 252-258.

Santema, B. T., W. Ouwerkerk, J. Tromp, I. E. Sama, A. Ravera, V. Regitz-Zagrosek, H. Hillege, N. J. Samani, F. Zannad, K. Dickstein, C. C. Lang, J. G. Cleland, J. M. Ter Maaten, M. Metra, S. D. Anker, P. van der Harst, L. L. Ng, P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen, S. Meyer, C. S. P. Lam, A. M. Richards, C. S. P. Lam, I. Anand, C.-L. Hung, L. H. Ling, H. B. Liew, C. Narasimhan, T. Ngarmukos, S. W. Park, E. Reyes, B. B. Siswanto, W. Shimizu, S. Zhang and A. A. Voors (2019). "Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study." The Lancet **394**(10205): 1254-1263.

Sarwar, N., P. Gao, S. R. Seshasai, R. Gobin, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, E. Ingelsson, D. A. Lawlor, E. Selvin, M. Stampfer, C. D. Stehouwer, S. Lewington, L. Pennells, A. Thompson, N. Sattar, I. R. White, K. K. Ray and J. Danesh (2010). "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies." Lancet **375**(9733): 2215-2222.

Sattar, N., M. M. Y. Lee, S. L. Kristensen, K. R. H. Branch, S. Del Prato, N. S. Khurmi, C. S. P. Lam, R. D. Lopes, J. J. V. McMurray, R. E. Pratley, J. Rosenstock and H. C. Gerstein (2021). "Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials." The lancet. Diabetes & endocrinology **9**(10): 653-662.

Schröder, S. C., U. Laufs and S. Nitschmann (2024). "GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Patienten mit Herzinsuffizienz?" Die Innere Medizin **65**(10): 1044-1047.

Schütt, K. (2022). "Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Diabetes." CardioVasc **22**(3): 38-40.

Schütt, K., J. Aberle, J. Bauersachs, A. Birkenfeld, S. Frantz, M. Ganz, S. Jacob, M. Kellerer, M. Leschke, C. Liebtrau, N. Marx, D. Müller-Wieland, P. Raake, P. C. Schulze, D. Tschöpe, S. von Haehling, T. A. Zelniker and T. Forst (2022). "Positionspapier Herzinsuffizienz und Diabetes." Die Kardiologie **16**(5): 358-371.

Schütt, K. A. (2021). "Herzinsuffizienz bei Menschen mit Diabetes mellitus." Der Diabetologe **17**(5): 607-617.

Shahjehan, R. D., S. Sharma and B. S. Bhutta (2025). Coronary Artery Disease. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Shchendrygina, A., A. Rakisheva, I. Giverts, Y. Rustamova and A. Soloveva (2024). "Effects of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiac Function, Exercise Capacity and Quality of Life." Card Fail Rev **10**: e10.

Siersbæk, M. S., N. Ditzel, E. K. Hejbøl, S. M. Præsthholm, L. K. Markussen, F. Avolio, L. Li, L. Lehtonen, A. K. Hansen, H. D. Schrøder, L. Krych, S. Mandrup, L. Langhorn, P. Bollen and L. Grøntved (2020). "C57BL/6J substrain differences in response to high-fat diet intervention." Scientific Reports **10**(1): 14052.

Siersbæk, M. S., N. Ditzel, E. K. Hejbøl, S. M. Præsthholm, L. K. Markussen, F. Avolio, L. Li, L. Lehtonen, A. K. Hansen, H. D. Schrøder, L. Krych, S. Mandrup, L. Langhorn, P. Bollen and L. Grøntved (2020). "C57BL/6J substrain differences in response to high-fat diet intervention." Sci Rep **10**(1): 14052.

Skovsø, S. (2014). "Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin." Journal of Diabetes Investigation **5**(4): 349-358.

Solomon, S. D., J. W. Ostrominski, X. Wang, S. J. Shah, B. A. Borlaug, J. Butler, M. J. Davies, D. W. Kitzman, S. Verma, S. Z. Abildstrøm, M. Nygaard Einfeldt, S. Rasmussen, W. P. Abhayaratna, F. Z. Ahmed, T. Ben-Gal, V. Chopra, H. Ito, B. Merkely, J. Núñez, M. Senni, P. van der Meer, D. Wolf, M. C. Petrie and M. N. Kosiborod (2024). "Effect of Semaglutide on Cardiac Structure and Function in Patients With Obesity-Related Heart Failure." J Am Coll Cardiol **84**(17): 1587-1602.

Suriano, F., S. Vieira-Silva, G. Falony, M. Roumain, A. Paquot, R. Pelicaen, M. Régnier, N. M. Delzenne, J. Raes, G. G. Muccioli, M. Van Hul and P. D. Cani (2021). "Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin." Microbiome **9**(1): 147.

Swarup, S., I. Ahmed, Y. Grigorova and R. Zeltser (2025). Metabolic Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Szablewski, L. (2017). "Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease." Int J Cardiol **230**: 70-75.

Tabák, A. G., C. Herder, W. Rathmann, E. J. Brunner and M. Kivimäki (2012). "Prediabetes: a high-risk state for diabetes development." The Lancet **379**(9833): 2279-2290.

Timmers, L., P. S. Henriques José, P. V. de Kleijn Dominique, J. H. DeVries, H. Kemperman, P. Steendijk, W. J. Verlaan Cees, M. Kerver, J. Piek Jan, A. Doevendans Pieter, G. Pasterkamp and E. Hoefler Imo (2009). "Exenatide Reduces Infarct Size and Improves Cardiac Function in a Porcine Model of Ischemia and Reperfusion Injury." JACC **53**(6): 501-510.

Timmers, L., J. P. Henriques, D. P. de Kleijn, J. H. Devries, H. Kemperman, P. Steendijk, C. W. Verlaan, M. Kerver, J. J. Piek, P. A. Doevendans, G. Pasterkamp and I. E. Hoefler (2009). "Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury." J Am Coll Cardiol **53**(6): 501-510.

Tschöpe, C., A. Elsanhoury, V. Nelki, S. Van Linthout, S. Kelle and A. Remppis (2021). "Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion als Modellerkrankung für das kardio-pulmo-renale Syndrom." Der Internist **62**(11): 1141-1152.

Tsutsumi, Y. M., R. Tsutsumi, E. Hamaguchi, Y. Sakai, A. Kasai, Y. Ishikawa, U. Yokoyama and K. Tanaka (2014). "Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3." Cardiovasc Diabetol **13**: 132.

W. Y. Banday, B. G. R., A. Herle und H. Lippes (2011). "Exenatid, ein Glucagon-ähnliches Peptid-1-Mimetikum, verbessert die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit stabiler ischämischer Kardiomyopathie und der linksventrikulären Ejektionsfraktion um ≤ 40 %." Hospital Medicine 2011, 10.-13. Mai, Dallas, Texas.: Zeitschrift für Krankenhausmedizin, Band 6, Suppl 2.

- Wallberg-Henriksson, H. and J. R. Zierath (2001). "GLUT4: a key player regulating glucose homeostasis? Insights from transgenic and knockout mice (review)." Mol Membr Biol **18**(3): 205-211.
- Wang, C.-Y. and J. K. Liao (2012). A Mouse Model of Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. mTOR: Methods and Protocols. T. Weichhart. Totowa, NJ, Humana Press: 421-433.
- Wang, M., Y. Li, S. Li and J. Lv (2022). "Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy." Front Endocrinol (Lausanne) **13**: 851941.
- Wang, Z., Z. Xie, T. Li, R. Chen, Z. Zeng and J. Guo (2025). "Energy Metabolism Dysregulation in Myocardial Infarction: An Integrative Analysis of Ischemic Cardiomyopathy." Current Vascular Pharmacology **23**(1): 57-66.
- Winzell, M. S. and B. Ahrén (2004). "The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes." Diabetes **53 Suppl 3**: S215-219.
- Woo, J. S., W. Kim, S. J. Ha, J. B. Kim, S. J. Kim, W. S. Kim, H. J. Seon and K. S. Kim (2013). "Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **33**(9): 2252-2260.
- Xiang, D., Y. Liu, S. Zhou, E. Zhou and Y. Wang (2021). "Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress." Oxid Med Cell Longev **2021**: 5523516.
- Ye, Y., J. Qian, A. C. Castillo, S. Ling, H. Ye, J. R. Perez-Polo, M. Bajaj and Y. Birnbaum (2013). "Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes." Am J Physiol Heart Circ Physiol **304**(1): H131-141.
- Yu, C. G., J. Huang, Y. Xi, E. Y. Lai, S. Chen and N. Xu (2024). "[Construction of a mouse model of type 2 diabetes induced by high fat diet alone and evaluation of pathological changes]." Sheng Li Xue Bao **76**(3): 385-393.
- Zhang, X., C. Cao, F. Zheng, C. Liu and X. Tian (2025). "Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists in Diabetes and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Clinical Implications." Cardiovascular Drugs and Therapy.
- Zimmer, H. G. (1987). Stoffwechseleränderungen im Herzen bei Sauerstoffmangel und während postischämischer Erholung. Autonome Innervation des Herzens Myokardiale Hypoxie, Heidelberg, Steinkopff.

Ich möchte mich hiermit meinen Eltern und Geschwistern von Herzen für ihre beständige Unterstützung danken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Vater, der mir mit seinem Rat, seiner tatkräftigen Hilfe und Unterstützung maßgeblich bei der Arbeit zur Seite stand.

Ebenso danke ich PD Dr. Lisa Dannenberg, für ihre fachliche Begleitung und vertrauensvolle Unterstützung.