

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: "Glucagon-like Peptide 1"

Vila G, Riedl M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (4), 36-37*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: „Glucagon-like Peptide 1“

G. Vila, M. Riedl

Das „Glucagon-like Peptide 1“ (GLP-1) gehört zur Familie der Inkretine: Hormone, die vom Gastrointestinaltrakt nahrungsabhängig produziert werden und bei erhöhten Glukosespiegeln die Insulinsekretion steigern [1]. Dieser Inkretineffekt führt dazu, dass durch orale Gabe von Glukose höhere Insulinspiegel erreicht werden als bei intravenöser Glukoseverabreichung [2]. Die Existenz einer enteroinsulären Achse wurde schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts postuliert [3].

GLP-1 ist ein Spaltprodukt des Präproglukagon-Gens [4]. Die Peptidsequenz ist bei allen Säugetieren im Laufe der Evolution hoch konserviert geblieben und somit ein Hinweis auf deren zentrale physiologische Bedeutung [5]. Immunhistochemisch lässt sich GLP-1 in den neuroendokrinen L-Zellen des Darms, die im distalen Dünndarm und im Kolon lokalisiert sind, in den α -Zellen des Pankreas und im zentralen Nervensystem (hauptsächlich im Hypothalamus) nachweisen. Das posttranslationelle Processing von Präproglukagon erfolgt zellspezifisch: Die enteroendokrinen Zellen produzieren GLP-1, während die α -Zellen Glukagon sezernieren [2] (Abb. 1).

■ Regulierung von GLP-1

GLP-1 wird zirka 30 min. nach Nahrungsaufnahme sezerniert. Eine Mischmahlzeit bewirkt eine biphasische GLP-1-Sekretion mit einem ersten Peak nach 15–30 min. und einer späteren Antwort nach 30–60 min. Sowohl Kohlenhydrate als

auch oral verabreichte Fette sind potente Stimulatoren von GLP-1. Der exakte Mechanismus ist nicht bekannt.

Wie andere Darmhormone wird auch GLP-1 neuroendokrin – sowohl von anderen Hormonen als auch vom autonomen Nervensystem – kontrolliert [6]. Die Sekretion von GLP-1 wird durch Insulin, Adrenalin und gastrointestinales Peptid erhöht und durch Somatostatin gehemmt [7]. Der Kontakt des Nahrungsbreis mit der Darmschleimhaut als Auslöser der GLP-1-Sekretion dürfte aufgrund der raschen Sekretion von GLP-1 nach Nahrungsaufnahme lediglich eine untergeordnete Rolle spielen.

GLP-1 hat eine extrem kurze Halbwertszeit: Es wird direkt nach der Sekretion aus der L-Zelle innerhalb von 2 min. zu 50 % durch die Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP IV) abgebaut [8]. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal [9].

■ Wirkung von GLP-1

Die Wirkung erfolgt durch Bindung an den spezifischen GLP-1-Rezeptor via Aktivierung eines PKA-mediierten Signaltransduktionswegs. GLP-1-Rezeptoren befinden sich in Pankreas, Hypophyse, Magen, Dünndarm, Gehirn, Lunge, Nieren, Myokard und Endothelzellen [10]. Bisher sind keine GLP-1-Rezeptoren in Leber, Fettgewebe und Skelettmuskeln gezeigt worden. Eine erhöhte Expression von GLP-1-Rezeptoren wurde bei Insulinomen und Gastrinomen beobachtet [11].

GLP-1 steigert die Genexpression und Synthese von Insulin, erhöht die glukoseabhängige Insulinsekretion und hemmt die Glukagonsekretion [12]. Ein Teil der Wirkungen von GLP-1 dürfte auch receptorunabhängig über sensorische Regelkreise (z. B. den portalen Glukosesensor) erfolgen. GLP-1 hat eine Reihe extrapancreatischer Effekte: Es führt zu verzögerter Magenentleerung und greift in Appetitregulation und Energiehaushalt, auch auf zentraler Ebene, ein.

GLP-1 wirkt auch, zumindest im Tierversuch, kardioprotektiv. In klinischen Studien konnte bei Patienten nach Myokardinfarkt und Kardiomyopathie durch Infusion von GLP-1 die linksventrikuläre Funktion deutlich gebessert werden. Weiters konnte anhand von isolierten Betazellen und im Tiermodell gezeigt werden, dass GLP-1 das Wachstum der Betazellen verstärken, die Apoptoserate verringern und die Betazellmasse erhöhen kann. Der Nachweis beim Menschen fehlt bislang.

Eine Zusammenfassung der einzelnen GLP-1-Wirkungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

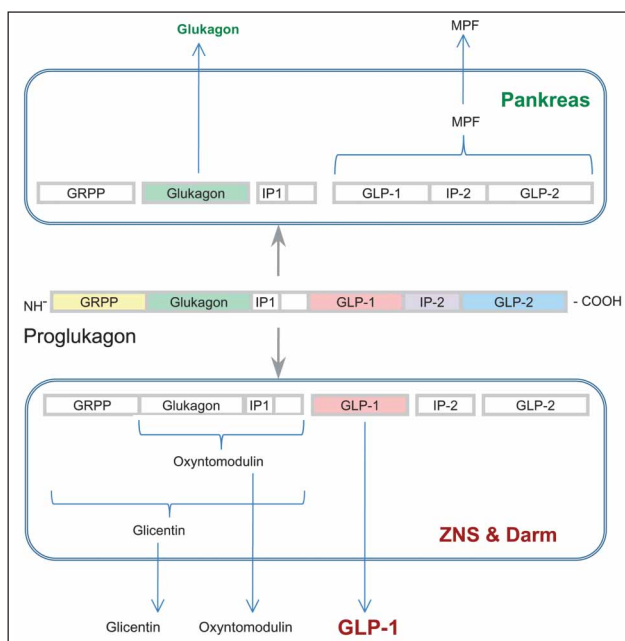


Abbildung 1: Gewebespezifisches posttranslationelles Processing von Proglukagon. Im zentralen Nervensystem (ZNS) und Darm wird Proglukagon in GLP-1, Oxyntomodulin und Glicentin gespalten. Im Pankreas wird aus Proglukagon Glukagon und MPF („major proglucagon fragment“).

GRPP: „glicentin-related pancreatic polypeptide“; IP: „intervening peptide“.

Tabelle 1: GLP-1-Wirkungen

Organ	Wirkung
Pankreas	– Steigert die Insulinsekretion – Vermindert Glukagonsekretion (endokrin, in vivo) – Erhöht Glukagonsekretion (parakrin, in vitro) – Inhibiert Zellapoptose und erhöht die Betazellmasse (im Tierversuch)
HPA-Achse	– Vermindert Kortisolsekretion (in vitro)
Schilddrüse	– Stimuliert Calcitonin-Sekretion in Rattenstudien
Zentrales Nervensystem	– Vermindert Appetit und reduziert Körpergewicht
Kardiovaskuläres System	– Wirkt kardioprotektiv – Wirkt positiv inotrop und chronotrop
Gastrointestinaltrakt	– Hemmt die Magensekretion – Verzögert die Magenentleerung
Lunge	– Hemmt die Schleimsekretion
Niere	– Wirkt natriuretisch

■ GLP-1 in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben einen gestörten Inkretineffekt und eine Verminderung der nahrungsabhängigen GLP-1-Sekretion [8]. GLP-1 ist aufgrund seiner Eigenschaften ein interessantes pharmakologisches Target in der Diabetes-Behandlung. Da humanes GLP-1 jedoch eine extrem kurze Halbwertszeit hat und somit für den klinischen Einsatz nicht geeignet ist, gibt es 2 Therapieansätze:

1. GLP-1-Analoga (in Österreich sind Exenatid und Liraglutid erhältlich) mit längerer Wirkungsdauer durch längere Rezeptorstimulation
2. DPP-IV-Hemmer (Gliptine: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin), die den Abbau von GLP-1 verzögern und somit seine Wirkung verstärken [13]

Während Gliptine die physiologischen GLP-1-Konzentrationen erhöhen, führen GLP-1-Analoga zu pharmakologischen GLP-1-Spiegeln und daher zusätzlich zu Appetitverminderung und Gewichtsreduktion. Vorteilhaft bei beiden Substanzklassen ist die geringe Hypoglykämieeigung.

■ Zusammenfassung

GLP-1 wird nahrungsabhängig vom Gastrointestinaltrakt sezerniert und erhöht die glukoseabhängige Insulinsekretion,

hemmt die Glukagon-Sekretion und gastrointestinale Motilität und vermindert Appetit und Körpergewicht. Zudem hat GLP-1 eine Reihe extrapankreatischer Effekte. GLP-1-Analoga und DPP-IV-Hemmer sind aufgrund dieser Eigenschaften attraktive Therapiealternativen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Weitere therapeutische Möglichkeiten sind aufgrund des breiten Spektrums der Wirkungen von GLP-1 zu erwarten.

Literatur:

1. Brubaker PL. Minireview: update on incretin biology: focus on glucagon-like-peptide-1. *Endocrinology* 2010; 151: 1984–9.
2. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 is a physiological incretin in rat. *J Clin Invest* 1995; 95: 417–21.
3. Bayliss WM, Starling EH. Mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28: 235–353.
4. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983; 304: 368–71.
5. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69–72.
6. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999; 140: 1687–94.
7. Lim GE, Huang GJ, Flora N, LeRoith D, Rhodes CJ, Brubaker PL. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L-cell. *Endocrinology* 2009; 150: 580–91.
8. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2010 [Epub ahead of print].
9. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–65.
10. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968–78.
11. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumors as molecular basis for in vivo multireceptor tumor targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781–93.
12. Abu-Hamdan R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843–52.
13. Luger A. Klinische Studien/Klinische Praxis: Liraglutid (Victoza®): Eine neue Therapiealternative bei Diabetes mellitus Typ 2. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2: 29–30.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Michaela Riedl
 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
 Universitätsklinik für Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: michaela.riedl@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung