Extrapankreatische Effekte von GLP-1

GLP-1 ist mehr als ein Antidiabetikum

GLP-1-Analoga haben sich bei Typ-2-Diabetes als gut wirksam und sicher etabliert. Doch das Wirkprofil dieser Substanzen ist vielgestaltig und reicht über die Insulinsekretionsförderung hinaus. Welche dieser Effekte könnten noch klinisch relevant sein?

Die blutzuckersenkende Wirkung von GLP-1 beruht vorrangig auf einer vom Blutzucker abhängigen Stimulation der pankreatischen Betazellen. Zusätzlich wird aber auch die Glukagonsekretion gehemmt, die Insulinbiosynthese und die Betazellproliferation gesteigert, die Betazellapoptose gebremst und auch die Insulinsensitivität verbessert. Für die antidiabetische Wirkung dürften aber auch die Hemmung der Magenentleerung und eine zentrale Hemmung des Appetits relevant sein, was zu einem Gewichtsverlust unter einer Therapie mit GLP-1-Analoga führt. „Der Effekt dieser Substanzen auf die Magenentleerung und den Blutzuckerspiegel sind dosisabhängig“, erläuterte Prof. Baptist Gallwitz von der medizinischen Universitätsklinik in Tübingen.

Unterschiede lang/kurz wirksamen GLP-1-Analoga

Für die Therapie bei Typ-2-Diabetes stehen heute lang und kurz wirksame GLP-1-Analoga zur Verfügung. „Hinsichtlich ihres Wirkprofils, genauer gesagt im Hinblick auf die Beeinflussung der Nüchtern- und Postprandial-Blutzuckerwerte unterscheiden sich die kurz von den lang wirksamen GLP-1-Analoga“, so Gallwitz. Bei den lang wirksamen Substanzen steht die Hemmung des Appetits und der Glukagonfreisetzung neben der vermehrten Insulinproduktion im Vordergrund, was vorrangig zu einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckerwertes führt. Bei den kurz wirksamen Substanzen kommt die Hemmung der Magenentleerung dazu, d.h. der transpylorische Fluss nimmt ab mit der Folge, dass die intestinale Glukoseabsorption sinkt. In der Folge sinkt auch der Insulinbedarf und dies beeinflusst vorrangig den postprandialen Glukosewert günstig.

Direkte und indirekte kardiale Effekte

GLP-1 wirkt darüber hinaus auch am Herzen. Dabei müssen direkte Wirkungen am Herzmuskel und den Gefäßen von indirekten über die Zunahme der Insulinsekretion und die Abnahme der Glukagonsekretion mit der daraus resultierenden Beeinflussung des Stoffwechsels unterschieden werden. „Insgesamt kommt es unter GLP-1 zu einer Verbesserung der Glukoseverwertung in der Herzmuskelzelle, zu einer Abnahme des Fettsäurenmetabolismus und daraus resultiert dann eine Verbesserung der kardialen Funktion“, so Gallwitz. Zudem sprechen experimentelle Befunde dafür, dass GLP-1 auch ein anti-atherosklerotisches Potenzial hat; denn es führt zu einer vermehrten NO-Bildung und einer Abnahme der freien Sauerstoffradikale und der Entzündungsmediatoren. Tierexperimentell konnte unter GLP-1 eine Abnahme der Plaquelast nachgewiesen werden.

Es gibt auch bereits klinische Daten, die eine günstige kardiovaskuläre Wirkung belegen. So war der Katecholaminbedarf bei diabetischen Patienten mit einer ACVB-Operation nach einer GLP-1-Infusion signifikant niedriger als bei einer intensivierten Insulintherapie. Auch konnte in zahlreichen Diabetesstudien ein günstiger Einfluss von GLP-1 auf den systolischen Blutdruck dokumentiert werden. Und in der LEADER-Studie konnte das GLP-1-Analogon Liraglutid seine günstige Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte eindrucksvoll unter Beweis stellen. So wurde das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis um 22%, für einen nicht tödlichen Schlaganfall um 11% und für einen nicht tödlichen Herzinfarkt um 12% gesenkt werden. Ähnliche Daten konnten für das lang wirksame Semaglutid in der SUSTAIN-6-Studie gezeigt werden. Unter dieser Substanz sank das MACE-3-Risiko für die genannten Endpunkte um 26%, das Schlaganfallrisiko um 39% und das Infarktrisiko um 26%.

Zentralnervöse Effekte sind unbestritten

Dass eine Therapie mit GLP-1-Analoga zu einem Gewichtsverlust führt, ist zweifelsfrei belegt. Dies dürfte auch auf einer zentralnervösen Wirkung beruhen. So ist der Anstieg von GLP-1 nach oraler Glukose mit einer Veränderung der orbito-frontalen Gehirnaktivität assoziiert. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von tierexperimentellen Befunden, die dafür sprechen, dass GLP-1 auch neuroprotektive Effekte entfaltet. So fand sich eine günstige Beeinflussung der Parkinson-Symptome, eine Hemmung der Amyloidablagerung und eine Stimulation der Neurogenese. „Bei Diabetikern mit einem Morbus Parkinson zeigte sich eine Abnahme der Muskelsteife und die Befindlichkeit wurde günstig beeinflusst“, so Gallwitz. Auch wurden bereits Studien begonnen, um mögliche Effekte bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer zu erfassen. Weitere mögliche Einsatzgebiete für GLP-1 könnten nach ersten positiven Erfahrungen die Psoriasis, die nicht alkoholische Fettleber und das polyzystische Ovarsyndrom sein.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

GLP-1 hat viele Effekte im menschlichen Körper, die wahrscheinlich noch gar nicht alle entdeckt sind.

Quelle: Herbsttagung der DDG, 11.11.2016 in Nürnberg