

Buchbesprechung

Rezension

Gallwitz, Baptist: GLP-1-Therapiepotential bei Diabetes mellitus

1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2004

ISBN 3-89599-763-3

Preis: 44,80 EUR

Im Vorfeld der für nächstes Jahr erwarteten Einführung des ersten Inkretinmimetikas zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 erschien in der Reihe UNI-MED SCIENCE ein von Gallwitz und Coautoren verfasstes Buch mit dem Titel „GLP-1-Therapiepotential bei Diabetes mellitus“.

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde eine funktionelle Verbindung zwischen Darm und endokrinem Pankreas experimentell nachgewiesen. 1929 prägten Zunz und La Barre den Begriff Inkretin für Substanzen aus einem Duodenalextrakt, die zu einer Stimulation der Insulinsekretion führten. In den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte diese funktionelle Verbindung zwischen Darm und endokrinem Pankreas noch einmal eindrucksvoll bestätigt werden. Experimentell wurde nachgewiesen, dass bei oraler Glukosezufuhr eine deutlich größere Menge an Insulin freigesetzt wurde als eine vergleichbare blutzuckerspiegelerreichende intravenöse Zufuhr. Diese vermehrte Insulinfreisetzung nach oraler Glukoseaufnahme wurde als Inkretineffekt bezeichnet. 1979 formulierte Prof. W. Creutzfeldt, der als Vater des Inkretinkonzepts angesehen wird, drei grundlegende Eigenschaften, über die gastrointestinale Hormone verfügen müssen, um eine physiologische Rolle als Inkretin ausfüllen zu können. Dabei handelt es sich 1. um die Freisetzung dieser Hormone nach oraler Kohlenhydratbelastung, 2. führen die erreichten zirkulierenden Hormonkonzentrationen zu einer Steigerung der Insulinsekretion und 3. die insulinotrope Wirkung ist glukoseabhängig; das heißt, eine Steigerung der Insulinfreisetzung ist bei normalen Nüchternblutzuckerkonzentrationen bzw. bei hypoglykämischen Blutzuckerwerten durch Inkretinhormone nicht möglich.

In den 70er und 80er Jahren erfolgte dann die Erstbeschreibung von Peptidhormonen, die diesen Kriterien entsprachen. Dabei kristallisierten sich zwei Vertreter als besonders wirksam heraus. Zum einen handelt es sich dabei

um das gastrointestinale Peptid (GIP), zum anderen um ein durch proteolytische Prozessierungsvorgänge aus dem Proglukagon entstehenden Peptidhormon, dem glukagonähnlichen Peptid 1 (Glukagon-like-Peptid/1 GLP-1). Bei weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen kristallisierte sich zusehens das GLP-1 für den therapeutischen Einsatz bei Diabetes mellitus Typ 2 heraus. Im Gegensatz zum GIP ist im Falle der gestörten Betazellfunktion i. R. eines Diabetes mellitus Typ 2 die insulinotrope Wirkung von GLP-1 voll erhalten. Die Eigenschaft prädestiniert GLP-1 bzw. seine Analoga für den therapeutischen Einsatz für Patienten mit Typ 2 Diabetes.

In dem vorliegenden Buch, an dessen Erstellung die in Deutschland die auf diesem Gebiet führenden Wissenschaftler beteiligt waren, erfolgt zunächst von Prof. M. A. Nauck eine knappe und sehr lesenswerte Beschreibung der historischen Entwicklung des Inkretinkonzeptes. Im gleichen Kapitel werden ausführlich die physiologischen Effekte von GLP-1 auf den Glukosestoffwechsel bei gesunden und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erläutert. Leider sind die beigefügten Diagramme sehr klein gehalten und bei der Fülle der darin enthaltenen Informationen manchmal unübersichtlich.

In den weiteren Kapiteln des Buches, die sich dann ausschließlich dem Glukagon-like-Peptid MARN widmen, werden dann ausführlich die für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sehr vielversprechenden Nebeneffekte der GLP-1-Wirkung dargestellt. Dabei handelt es sich sowohl um die Suppression der Glukagonfreisetzung als auch um zentrale Wirkungen des GLP-1, die mit einer Zügelung des Appetits bzw. einer schnelleren Sättigung assoziiert sind. In einem weiteren von Prof. Nauck verfassten Kapitel wird die Brücke von ersten experimentellen Daten bis hin zum ersten therapeutischen Einsatz von GLP-1 geschlagen. Wie alle Kapitel des Buches zeichnet sich auch dieses Kapitel durch eine klare Gliederung und sehr gute Verständlichkeit aus. Dem Leser werden in diesem Kapitel sowohl die möglichen Anwendungsbereiche von nativem GLP-1 als auch die deutliche Limitierung durch die ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des nativen Peptidhormons erläutert.

Bereits am Ende des Kapitels erschließt sich für den Leser leicht die Notwendigkeit für die Entwicklung von GLP-1-Derivaten bzw. Analoga, die durch bessere pharmakokinetische Eigenschaften eine breitere Anwendung dieser vielversprechenden Therapieoption ermöglichen. Alternativ zu diesem Schritt wird die Hemmung des Abbaus von GLP-1 durch die Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und damit eine Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften erläutert.

Beide Mechanismen, die erst einen therapeutischen Einsatz ermöglichen, werden in den beiden nächsten Kapiteln vorgestellt. Hier werden sowohl für die GLP-1-Analoga als auch für die DPP-4-Inhibitoren erste vorklinische Untersuchungen präsentiert. Erwähnenswert ist auch, dass für den interessierten Leser am Ende eines jeden Kapitels eine Aufstellung der akuten Originalliteratur angehängt ist.

Besonders empfehlenswert ist das von Prof. W. Creutzfeldt verfasste letzte Kapitel des Buches. Unter dem Titel „GLP-1 und das Inkretinkonzept: Rückblick und Ausblick“ erfolgt auf wenigen Seiten eine nahezu vollständige Zusammenfassung der vorangegangenen Kapitel. Neben aller Euphorie, die mit der Einführung dieser neuen Substanzgruppe in die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 vorhanden ist, wird hierbei auch auf noch offene Fragen, die besonders den langfristigen Einsatz dieses Fremdpeptids betreffen, eingegangen.

Mit der Einführung der Inkretinmimetika bzw. GLP-1-Analoga als vielversprechendes Behandlungsprinzip in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 steht mit diesem Buch, das den derzeitigen Forschungs- und Erkenntnisstand zusammenfasst, ein Nachschlagewerk zur Verfügung, das den Leser schnell und umfassend über die physiologischen Wirkmechanismen, mögliche Indikationen sowie allererste Studienergebnisse von GLP-1 informiert.

Es sei abschließend besonders den diabetologisch tätigen Kollegen als schnelle Orientierungshilfe bei der Einführung einer neuartigen Therapieoption empfohlen.

Dr. med. Thomas Selisko
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
der TU Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden