

## Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten

## NICHT NUR BEI DIABETES WIRKSAM

Elke Engels

Inkretin-Mimetika wie Liraglutid oder Semaglutid sind bei Diabetes mellitus und bei Adipositas zugelassen. Aktuelle Studien zeigen zudem positive Effekte auf typische Komorbiditäten wie chronisch-entzündliche Hauterkrankungen: So können sie in der Diabetestherapie das klinische Bild von Psoriasis verbessern.

☞ Semaglutid und Liraglutid zählen zu den Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA). Neben der Blutzuckersenkung kommt es unter der Therapie zu einer Gewichtsabnahme, was häufig erwünscht ist. Aufgrund der Auswirkungen auf das Gewicht folgte die weitere Zulassung bei Adipositas.

GLP-1-RA erhöhen die Insulinsekretion, wodurch es zur Blutzuckersenkung kommt. Gleichzeitig steigt die Insulinsensitivität, die Glucagonsekretion (Gegenspieler von Insulin) wird dagegen erniedrigt. Bei der Gewichtsreduktion gibt es ebenso mehrere Angriffspunkte: Die Magenentleerung wird verlangsamt, so dass das Hungergefühl schneller verschwindet und die Sättigung früher eintritt.

In den vergangenen Jahren gab es zudem immer wieder Berichte und auch einzelne kleinere Studien zum Einfluss auf eine Psoriasis bei Patienten und Patientinnen, die wegen eines Diabetes mellitus mit GLP-1-RA-Agonisten behandelt wurden. So zeigte beispielsweise eine Metaanalyse von 4 Studien mit insgesamt 32 Personen, die mit Liraglutid behandelt wurden, eine deutliche Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) und des Nüchternblutzuckers [1].

Auch bei Personen mit Adipositas und Psoriasis verbesserte sich der PASI unter Verwendung von GLP-1-RA. Bemerkenswert war, dass sich hierbei der posi-

tive Effekt auf den Hautzustand ohne einen direkten Zusammenhang mit einer Gewichtsreduktion feststellen ließ [2]. Durch Zulassung von Semaglutid zur Gewichtsreduktion und die damit verbundene große Aufmerksamkeit rückten auch die Vorteile der Substanzgruppe weiter in den Fokus. So zeigte beispielsweise der Fall einer 50-jährigen adipösen Patientin mit Typ-2-Diabetes und Psoriasis, dass sich nach einer 10-monatigen Behandlung mit Semaglutid der Diabetes deutlich verbesserte, es zu einer Gewichtsreduktion inklusive des Rückgangs des epikardialen und des perikoronaren Fettgewebes kam sowie zu einer deutlichen Verbesserung der Psoriasis (PASI-Reduktion um 98,3 %) [2].

#### Gewichtsunabhängiger Mechanismus der antiinflammatorischen Wirkung

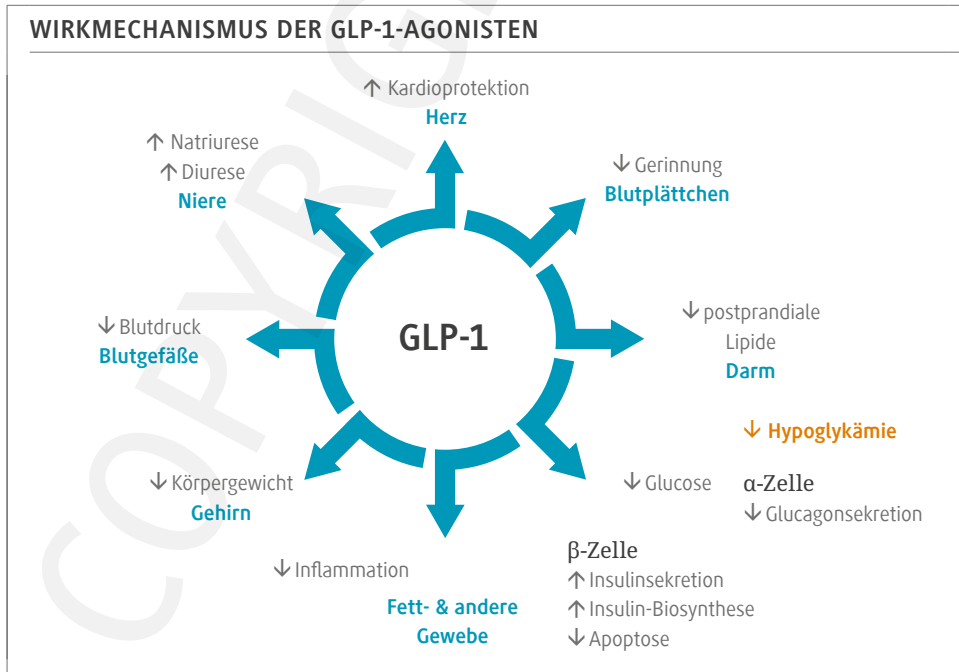
Die meisten Psoriasis-Patienten und -Patientinnen leiden zudem an Diabetes und Adipositas [2]. Denn Adipositas ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer Psoriasis, da Fettgewebe ein endokrinologisch aktives Organ ist und in großem Maße proinflammatorische Zytokine produzieren kann.

Insulin nimmt Studien zufolge Einfluss auf die Expression von Interleukin(IL)-23. Damit schließt sich der Kreis, was die positiven Effekte der Diabetestherapie unter GLP-1-RA betrifft [3].

#### Gute Studienlage zu hohem Zuckerkonsum und chronischen Entzündungsprozessen

Wer viel Zucker konsumiert, gegebenenfalls auch Fett, wird nicht nur übergewichtig und erhöht sein Erkrankungsrisiko für Diabetes, sondern es verschlechtern sich auch bestehende Hauterkrankungen wie Psoriasis [4]. Ein Experiment mit Mäusen konnte zeigen, dass nach einer 8-wöchigen sehr fettreichen Ernährung Entzündungsprozesse deutlich stärker ausgeprägt waren [4]. Durch die fettreiche Ernährung kam es zu einer Gewichtszunahme, einer veränderten Glucosetoleranz und Insulinsensitivität. IL-17 und IL-23 wurden hochreguliert, was spezifisch bei Psoriasis ist. Mittlerweile ist die Studienlage zu hohem Zuckerkonsum und chronischen Entzündungsprozessen recht gut.

Einige Untersuchungen haben einen direkten Zusammenhang mit einer hochkalorischen zuckerhaltigen Ernährung zeigen können, andere belegten vor allem den Zusammenhang zur Entwicklung von Adipositas und der daraus resultierenden chronischen Entzündungslast [5]. In einem Mausmodell, in dem eine westliche Ernährung mit fettreicher und hoch zuckerhaltiger Ernährung simuliert wurde, konnte gezeigt werden, dass es zu einem Anstieg von IL-17A-produzierenden  $\gamma\delta$ -T-Zellen kam, die sich vor allem durch IL-23 stimulieren ließen. Dies geschah, noch bevor die Mäuse ein Übergewicht entwickeln konnten [6]. Unter einer fettreichen sowie unter einer zuckerhaltigen Ernährung kommt es laut Untersuchungen zu einer Dysbiose des Darms [7]. Wurde die Dysbiose durch Breitbandantibiotika unterdrückt, verringerte sich auch deutlich die Hautentzündung.



Mod. nach Drucker DJ, Cell Metabolism 2016; DOI:10.1016/j.cmet.2016.06.009

#### FAZIT

GLP-1-RA wirken effektiv bei Diabetes und Übergewicht. Aktuelle Studien und Beobachtungen kommen zu dem Schluss, dass sie auch IL-23-bedingte Entzündungsprozesse reduzieren, die bei begleitender Psoriasis vorliegen.

- 1 Chang G et al., J Dermatolog Treat 2022; 33: 1299–305
- 2 Derma Update 2023, med update GmbH, Wiesbaden
- 3 Di Vincenzo A et al., Diabetes Metab Syndr Obes 2023; 16: 1885–93
- 4 Sonomoto K et al., Cell Rep 2023; 42: 112713
- 5 Ma X et al., Front Immunol 2022; 13: 988481
- 6 Shi Z et al., J Invest Dermatol 2020; 140: 1815–23
- 7 Shi Z et al., J Invest Dermatol 2021; 141: 1780–91