

## Pharmakologie

# GLP-1-Mimetika – wegweisend zur Behandlung von Diabetes und Adipositas

KERSTIN STEMMER<sup>1,2,3</sup>, TIMO D. MÜLLER<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE, INSTITUT FÜR THEORETISCHE MEDIZIN, UNIVERSITÄT AUGSBURG

<sup>2</sup> INSTITUT FÜR DIABETES UND ADIPOSITAS, HELMHOLTZ DIABETES ZENTRUM, HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN

<sup>3</sup> DEUTSCHES ZENTRUM FÜR DIABETESFORSCHUNG (DZD), MÜNCHEN

**Most obese patients would benefit from 5–10 % of weight loss but fail when using non-surgical approaches. The recent development of two anti-obesity drugs may change that therapeutic gap. Patients receiving long-acting glucagon-like peptide 1 (GLP1) agonist semaglutide achieve weight loss above 10 %. With tirzepatide, a co-agonist for GLP-1 and the gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor, more than 50 % of the patients even lose above 20 %, which rivals the efficacy of surgical interventions.**

DOI: 10.1007/s12268-023-1919-6  
© Die Autorinnen und Autoren 2023

■ Deutschland wird dicker. Gemäß Robert Koch-Institut sind etwa 53 Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland übergewichtig, ca. 19 Prozent sind adipös [1]. Mit zunehmender Adipositas steigt auch das Risiko für Begleit- und Folgeerkrankungen, wie etwa Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes (T2D), und Fettleber. Schätzungen zufolge ist Adipositas weltweit für etwa sieben Prozent aller Todesfälle verantwortlich [2]. Die Notwendigkeit der nachhaltigen Gewichtsreduktion findet mittlerweile in allen politischen und gesellschaftlichen Kreisen Erwähnung. Während jedoch die alleinige Veränderung des Lebensstils, mit gesünderer Ernährung und mehr körperlicher Aktivität, i. d. R. nicht zu einer dauerhaften und nachhaltigen Gewichtsreduktion führt [2], kommen chirurgische Maßnahmen zumeist nur für extrem bedürftige Patienten in Frage. Die medikamentöse Behandlung der Adipositas ist somit unumgänglich und die einzige Möglichkeit, der wachsenden Adipositas-Pandemie auf breiter Ebene zu begegnen. Pharmakotherapien, wie etwa Lipasehemmer, Sympathikomimetika, Serotonergika, und Agonisten am Rezeptor für das Glukagon-ähnliche Peptid-1 (GLP-1) blieben

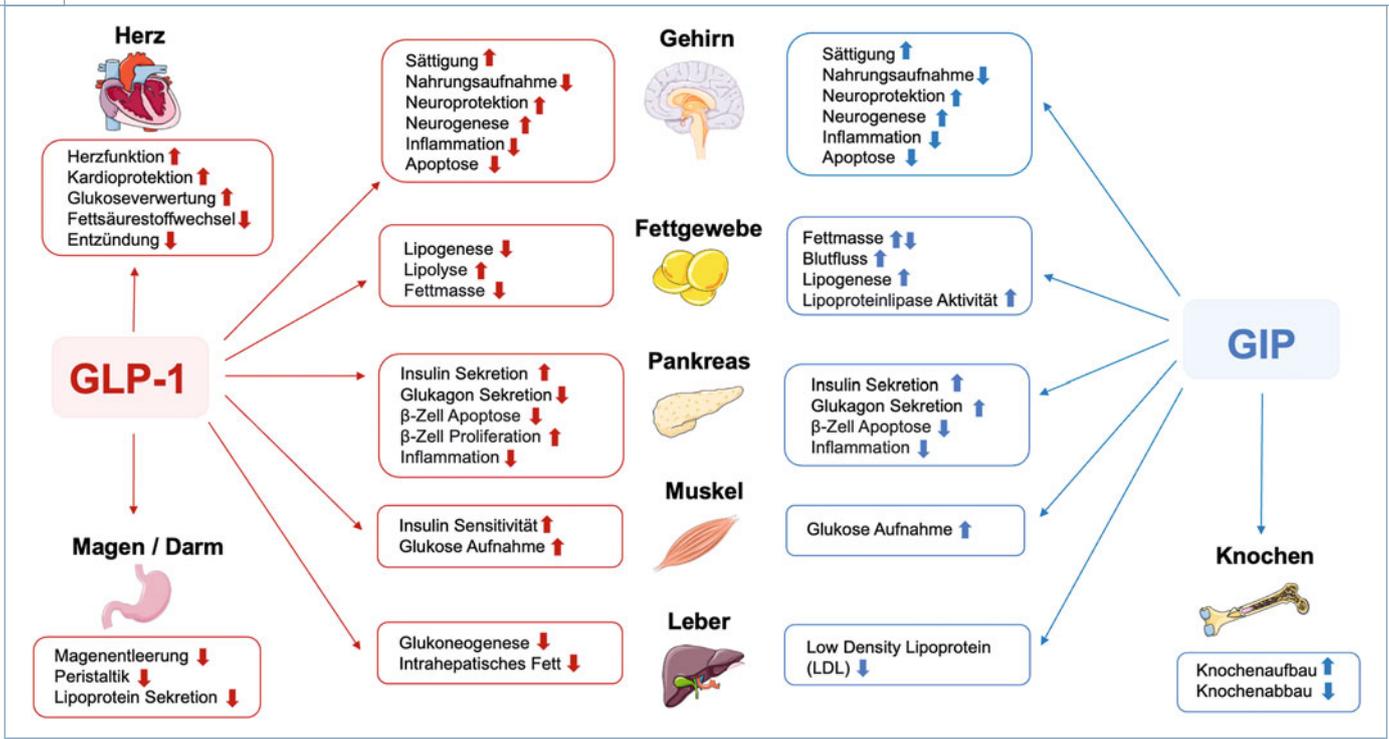
bislang hinter den Erwartungen zurück, und führten nach ca. einjähriger Behandlung mit tolerablen Dosierungen lediglich zu einem Placebo-korrigierten Gewichtsverlust von ca. fünf bis sieben Prozent [2]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde bis vor Kurzem ein Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent bei tolerablen Dosierungen als ein pharmakologisch unüberwindbares Hindernis erachtet. Vor diesem Hintergrund erscheinen die jüngsten klinischen Erfolge des GLP-1-Agonisten Semaglutid (Wegovy<sup>®</sup>, Novo Nordisk) sowie des GIPR:GLP-1R-Ko-Agonisten Tirzepatid (Mounjaro<sup>®</sup>, Eli Lilly), welche beide in klinischen Studien das Körpergewicht um deutlich mehr als zehn Prozent senkten und bald auch in Deutschland zur Behandlung der Adipositas zur Verfügung stehen, als ein revolutionärer Fortschritt im Kampf um die überflüssigen Pfunde. Doch worin unterscheiden sich diese neuen Pharmakotherapien, welche Fragen bleiben offen, und was können wir von zukünftigen Wirkstoffen noch erwarten?

### GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RAs)

Das Glukagon-ähnliche Peptid-1 (GLP-1) wird v. a. in enteroendokrinen Zellen (L-Zellen)

des unteren Gastrointestinaltrakts gebildet und nach Nahrungsaufnahme in den Blutkreislauf sezerniert. GLP-1 verbessert den Zuckerstoffwechsel, indem es die Sekretion von Insulin aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen stimuliert, und gleichzeitig die Exkretion von Glukagon aus den  $\alpha$ -Zellen inhibiert (Abb. 1, [3]). GLP-1 wirkt zudem antiinflammatorisch und antiapoptotisch, hat protektive Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und senkt das Körpergewicht durch Inhibition der Nahrungsaufnahme. Diese Eigenschaften machen GLP-1, bzw. dessen langwirksame Analoga, auch für die Behandlung von Adipositas interessant. GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RAs) sind synthetisch hergestellte Peptide, die sich im Vergleich zum körpereigenen GLP-1 durch eine verlängerte Halbwertszeit und verbesserte Wirksamkeit auszeichnen. Im Gegensatz zu GLP-1, welches eine Halbwertszeit von nur ein bis zwei Minuten hat, haben biochemisch modifizierte GLP-1RAs eine Halbwertszeit von bis zu 160 Stunden und müssen je nach Wirkstoff nur noch zweimal täglich (Exenatid BID), täglich (Liraglutid, Lixisenatid) oder sogar nur wöchentlich (Exenatid ER, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid) appliziert werden. Obgleich GLP-1R-Agonisten beachtliche Erfolge in der Behandlung des Typ-2-Diabetes verzeichnen [2, 3], ist deren Potenzial zur Behandlung der Adipositas jedoch eingeschränkt. Bedingt ist dies durch das dosisabhängige Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen (v. a. Übelkeit und Erbrechen), welches den für die Behandlung von Adipositas notwendigen Einsatz höherer Dosierungen weitestgehend verhindert. Im Gegensatz zu kurzwirksamen GLP-1R-Agonisten sind langwirksame GLP-1-Agonisten, wie etwa Semaglutid, jedoch besser verträglich [2], was besonders langwirksame GLP-1R-Agonisten zu interessanten Kandidaten für die Behandlung von Adipositas macht.

Der GLP-1R-Agonist-Liraglutid 3 mg (Saxenda<sup>®</sup>, Novo Nordisk) wurde 2014 für die Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen und 2020 für die Behandlung von Adipositas bei Jugendlichen ab 12 Jahren zuge-



▲ **Abb. 1:** Überblick über die physiologischen Wirkungen des Glukagon-ähnlichen Peptids-1 (GLP-1) und des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids auf verschiedene Zielorgane. Die Abbildung wurde teilweise unter Verwendung von Sevier Medical Art erstellt (bereitgestellt von Sevier, lizenziert unter einer Creative Commons Attribution 3.0 unported licence).

lassen. Im Vergleich zu mit Placebo behandelten Kontrollen senkte Saxenda in Patienten mit T2D das Körpergewicht nach ca. einjähriger Behandlung um 5,2 Prozent, wobei ca. ein Drittel der Patienten einen Gewichtsverlust von über zehn Prozent zeigten [2]. Der durch Saxenda induzierte Gewichtsverlust ging einher mit einer verbesserten Glukosekontrolle, einer Verringerung des Blutdrucks sowie einem verbesserten Lipid- und Cholesterinstoffwechsel, jedoch mit einem leichten Anstieg der Herzfrequenz [2]. Im Jahr 2021 folgte mit Semaglutid 2,4 mg (Wegovy®, Novo Nordisk) die Zulassung des zweiten GLP-1R-Agonisten zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen. In Phase-3-Studien zeigte sich nach 68-wöchiger Behandlung mit Wegovy ein Placebo-korrigierter Gewichtsverlust von durchschnittlich 12–15 Prozent [4–6], mit überlegener Wirksamkeit im Vergleich zu Liraglutid [7], aber mit einer um etwa 50 Prozent reduzierten Wirksamkeit bei Patienten mit T2D [4]. Im Gegensatz zu bisherigen Pharmakotherapien [2] zeigte sowohl Liraglutid als auch Semaglutid positive kardiovaskuläre Effekte, selbst in Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [2]. Warum GLP-1R-Agonisten in Patienten ohne T2D das Körpergewicht stärker senken als bei Patienten mit T2D, ist bislang nicht bekannt. Es bleibt somit abzuwarten, ob die Wirksamkeit zukünftiger GLP-1-Mimetika in

dieser Patientengruppe weiter gesteigert werden kann.

### GIP:GLP-1-Ko-Agonisten

Im Jahr 2013 entwickelten Wissenschaftler um Matthias Tschöp und Richard diMarchi den ersten GIP:GLP-1-Ko-Agonisten, ein Molekül mit gleichzeitiger und balancierter Aktivität an den Rezeptoren für GLP-1 und dem Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptid (GIP) [8]. Der Grundgedanke dieser Pharmakotherapie besteht darin, die Eigenschaften von GLP-1 und GIP in einem einzigen hochwirksamen Molekül zu vereinen. In präklinischen Studien verbesserte der GIP:GLP-1-Ko-Agonist das Körpergewicht und den Zuckerstoffwechsel adipöser Mäuse deutlich stärker als die alleinige Gabe von GLP-1 oder GIP [8]. Dieses Konzept wurde anschließend von verschiedenen Pharmaunternehmen aufgegriffen, welche ähnliche GIP:GLP-1-Ko-Agonisten entwickelten, und deren Wirksamkeit zur Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes in präklinischen und klinischen Studien eindrucksvoll bestätigen konnten [2]. Der GIP:GLP-1R-Ko-Agonist Tirzepatid (Mounjaro®, Eli Lilly) wurde 2022 in den USA für die Behandlung von T2D zugelassen, und senkte in den Phase-3-SURPASS-Studien den HbA<sub>1c</sub> um bis zu 2,59 Prozent [9–13], mit überlegener Wirksamkeit gegenüber Semaglutid 1 mg [10], Insulin Glargin [9] und Insulin Degludec [11]. In der

SURMOUNT-1-Studie zeigte Tirzepatid nach 72-wöchiger Behandlung zudem einen durchschnittlichen Placebo-korrigierten Gewichtsverlust von 17,8 Prozent, wobei je nach Dosierung bis zu 57 Prozent der Patienten einen Gewichtsverlust über 20 Prozent zeigten (in der Placebo-Gruppe schafften dies lediglich drei Prozent der Patienten) [14]. In einer Meta-Analyse zeigte sich durch die Behandlung mit Tirzepatid eine deutliche Verringerung des Risikos für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis, wie etwa kardial bedingter Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz [15].

Die Entwicklung einer Pharmakotherapie mit Aktivierung des GIP-Rezeptors (GIPR) ist auf den ersten Blick nicht intuitiv, denn GIPR-defiziente Mäuse sind geschützt vor der Entwicklung einer Diät-induzierten Adipositas und zeigen eine verbesserte Glukosetoleranz im Vergleich zu wildtypischen Kontrollen [3]. GIP stimuliert zudem die Durchblutung des Fettgewebes und erhöht so – und durch die Aktivierung der Lipoproteinlipase – die Aufnahme von Triglyzeriden ins Fettgewebe [3]. Zudem ist die GIP-induzierte Insulinsekretion in Patienten mit Typ-2-Diabetes deutlich abgeschwächt [3]. Die gleichzeitige Applikation von GLP-1 und GIP senkt jedoch das Körpergewicht adipöser Mäuse deutlich stärker als die alleinige Gabe von GLP-1 [8], und während GIP über Signal-

mechanismen des Hirnstamms antiemetisch wirkt und somit die Verträglichkeit einer GLP-1-Therapie erhöht [16], führt die Aktivierung des GIP-Rezeptors im Gehirn zu einer Verringerung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme (**Abb. 1**, [17]). Welche Rolle GIP für den klinischen Erfolg von Tirzepatid spielt, lässt sich jedoch nicht leicht beantworten. Im Gegensatz zur Situation im Menschen ist Tirzepatid nur sehr schwach in der Lage, den GIP-Rezeptor der Maus zu aktivieren. Aus diesem Grund es nicht verwunderlich, dass Tirzepatid in GLP-1R-defizienten Mäusen nicht in der Lage ist, das Körpergewicht zu senken. Im Gegensatz zu Tirzepatid, welches deutlich stärker am humanen als am murinen GIP-Rezeptor bindet, zeigt der GIP:GLP-1-Ko-Agonist MAR709 eine vergleichbar hohe Wirksamkeit am humanen und dem murinen GIP-Rezeptor. Und während MAR709 das Körpergewicht in wildtypischen adipösen Mäusen deutlich stärker senkt als ein pharmakokinetisch vergleichbarer GLP-1R-Agonist, geht dieser stärkere Effekt in Mäusen verloren, welchen der GIP-Rezeptor im Gehirn fehlt [17]. Zudem führte die zentrale Gabe eines langwirksamen GIPR-Agonisten in wildtypischen Mäusen zu einer Verringerung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme, nicht jedoch in Mäusen, denen der GIP-Rezeptor im Gehirn fehlte [17]. Die Frage, welche Rolle GIP für den klinischen Erfolg von Tirzepatid hat, kann letztlich jedoch nur in humanen Studien beantwortet werden. Eine weitere zu klärende Frage ist, ob der GIP-Rezeptor für die Behandlung von Adipositas aktiviert oder inhibiert werden sollte. Obgleich eine Reihe präklinischer Studien sowie der Erfolg von Tirzepatid in klinischen Studien für die Aktivierung des GIP-Rezeptors sprechen, zeigen verschiedene präklinische und klinische Studien auch, dass die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors bei gleichzeitiger Inaktivierung des GIP-Rezeptors zu einer deutlich stärkeren Verringerung des Körpergewichts führt als die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors alleine. Ob GIPR-Agonismus und -Antagonismus den Energiestoffwechsel über ähnliche oder unterschiedliche Mechanismen und Zielorgane beeinflusst, ist unbekannt und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

## Ausblick

Die jüngsten klinischen Erfolge GLP-1-basierter Pharmakotherapien sind beachtlich. Sowohl der GLP-1R-Agonist Semaglutid

(Wegovy®) als auch der GIPR:GLP-1R-Ko-Agonist Tirzepatid (Mounjaro®) zeigten in klinischen Studien bei tolerablen Sicherheitsprofil die Fähigkeit, das Körpergewicht um deutlich mehr als zehn Prozent zu senken. Angesichts der jüngsten klinischen Erfolge von GLP-1-basierten Medikamenten mit Agonismus oder Antagonismus am GIP-Rezeptor, und der noch fortgeschritteneren GIPR:GLP-1R:GcgR-Triagonisten, welche sich derzeit in Phase 3 befinden, können wir vorsichtig optimistisch sein, dass Pharmakotherapien zur Behandlung von Adipositas und Diabetes weiter verbessert werden, und wir sind gespannt, ob die Wirksamkeit der bariatrischen Chirurgie irgendwann auch pharmakologisch erreicht werden kann, oder möglicherweise sogar übertroffen werden wird. ■

## Literatur

- [1] Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GBM (2022) Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monitoring* 7: 23–31
- [2] Muller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD (2022) Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 21: 201–223
- [3] Muller TD, Finan B, Bloom SR et al. (2019) Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 30: 72–130
- [4] Davies M, Faerch L, Jeppesen OK et al. (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397: 971–984
- [5] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. (2021) Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325: 1403–1413
- [6] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. (2021) Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 384: 989–1002
- [7] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U et al. (2022) Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 327: 138–150
- [8] Finan B, Ma T, Ottaway N et al. (2013) Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med* 5: 209ra151

- [9] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al. (2021) Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 398: 1811–1824
- [10] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. (2021) Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385: 503–515
- [11] Ludvik B, Giorgino F, Jodar E et al. (2021) Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 398: 583–598
- [12] Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. (2021) Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 398: 143–155
- [13] Dahl D, Onishi Y, Norwood P et al. (2022) Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 327: 534–545
- [14] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. (2022) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387: 205–216
- [15] Sattar N, McGuire DK, Pavo I et al. (2022) Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 28: 591–598
- [16] Borner T, Geisler CE, Fortin SM et al. (2021) GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes* 70: 2545–2553
- [17] Zhang Q, Delessa CT, Augustin R et al. (2021) The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 33: 833–844

**Funding note:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.  
**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Korrespondenzadresse:

PD Dr. Timo Müller  
 Institute für Diabetes und Adipositas  
 Helmholtz Zentrum München  
 Ingolstädter Landstraße 1  
 D-85754 Oberschleißheim  
 timo.mueller@helmholtz-muenchen.de

## AUTORINNEN UND AUTOREN



### Kerstin Stemmer

Biologiestudium an der Universität Konstanz. Dort 2008 Promotion. 2011 europäische Registrierung als Toxikologin (ERT) und Postdoc. 2012 Gruppenleiterin am Institut für Diabetes und Adipositas des Helmholtz Zentrums in München. 2018 Venia Legendi in den Fächern Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Konstanz. 2020 Rufannahme an die Universität Gießen. Seit 2021 Professorin für Molekulare Zellbiologie am Institut für theoretische Medizin an der Universität Augsburg.



### Timo Müller

Studium der Tierphysiologie an der Universität Marburg. 2005 Promotion. 2009 Postdoc. 2011 Leiter der Abteilung für Molekulare Pharmakologie am Institut für Diabetes und Adipositas am Helmholtz Zentrum München. 2015–2018 stellvertretender Direktor des Instituts für Diabetes und Adipositas (IDO) des Helmholtz Zentrums München. Dort seit 2018 kommissarischer Direktor. 2019 Venia Legendi für experimentelle Pharmakologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.