

Diplomarbeit

GLP1-Analoga und Gewichtsverlust

eingereicht von

Theresa Winkler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Karin Amrein, MSc

Mag. Dr.ⁱⁿscient.med. Magdalena Hoffmann, MBA MSc

Graz, am 22.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.11.2021

Winkler Theresa eh.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei **Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc** für die Betreuung meiner Diplomarbeit sowie bei **Dr.ⁱⁿ scient. med. Magdalena Hoffmann, MBA MSc** für die Zweitbetreuung bedanken. Beide unterstützten mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr und standen mir bei allen Fragen hilfsbereit zur Seite. Mit ihrer Unterstützung konnte ich bis ans Ende mit Motivation an dieser Diplomarbeit arbeiten.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die mir dieses Studium nicht nur finanziell ermöglichten, sondern mich auch stets bei all meinen Entscheidungen unterstützten.

Weiters möchte ich mich bei meinem Freund für die Geduld und Unterstützung bedanken, die er mir während des ganzen Studiums sowie abseits des Studiums stets entgegenbrachte.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	xi
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	3
3 Allgemeiner Teil	4
3.1 Übergewicht und Adipositas	4
3.1.1 Klassifikation	4
3.1.2 Ursachen	8
3.1.3 Prävalenz	13
3.1.4 Folgen, assoziierte Erkrankungen und Mortalität	14
3.1.5 Behandlungsmöglichkeiten	18
3.2 Regulation des Energiehaushaltes	27
3.2.1 Insulin	27
3.2.2 Glukagon	28
3.2.3 Inkretine	28
3.3 Zentrale Regulation der Energieaufnahme	29
3.4 Glukagon-like Peptid 1	30
3.4.1 Bildung und Sekretion von GLP1	30
3.4.2 Wirkung	30
3.4.3 Abbau	35
3.5 GLP1-Analoga	35
3.5.1 Wirkstoffe	35
3.5.2 Nebenwirkungen	42

4	Ergebnisse der Literaturrecherche zu GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme	43
4.1	Zugelassene GLP1-Analoga	43
4.2	Indikation.....	43
4.3	Dosierung.....	43
4.4	Therapiekosten	44
4.5	Semaglutid	44
4.6	Liraglutid.....	48
4.7	GLP1-Analoga bei Kindern und Jugendlichen.....	52
4.8	GLP1-Analoga bei Patient*innen mit bariatrischen Operationen.....	56
4.9	Zusammenfassung der Literaturrecherche.....	59
4.10	Fallberichte	60
4.10.1	Fall 1.....	60
4.10.2	Fall 2.....	62
4.10.3	Zusammenfassung der Fallberichte	64
5	Diskussion	65
5.1	Wirkungen von GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme	65
5.2	Nebenwirkungen und Komplikationen von GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme	67
5.3	Spezielle Patient*innen-Gruppen	68
5.4	Limitationen.....	69
5.5	Fazit	69
	Literaturverzeichnis	71
	Anhang.....	80
	Patient*innen-Information.....	80
	Poster.....	81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	BMI Standard-Deviation-Score
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GI	Glykämischer Index
GLP-1	Glukagon-like Peptid 1
GLP1R	Glukagon-like Peptid 1-Rezeptoren
HDL	High-density Lipoprotein
Kcal	Kilokalorien
KJ	Kilojoule
LDL	Low-density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NW	Nebenwirkung
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
RYGB	Roux-en-Y-Magenbypass
St.p.	Status post

TRF	Time-Restricted Feeding
u. a.	Unter anderem
UK	United Kingdom
USA	United States of America
u. v. m.	Und viele mehr
v. a.	Vor allem
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Körperzusammensetzungs-MRT einer 70-jährigen Frau mit hohem BMI, niedrige Muskelmasse, hoher viszeraler Fettanteil (Dalili D. et al., 2020).....	8
Abbildung 2: Wirkungen von GLP-1 (Müller T.D. et al., 2019).....	34
Abbildung 3: Gewichtsverlauf von Fall 1	62
Abbildung 4: Gewichtsverlauf von Fall 2	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von Übergewicht und Adipositas nach WHO (4).....	5
Tabelle 2: Weltweite Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Jahr 2016 nach WHO (1).....	13
Tabelle 3: Risiko für assoziierte Erkrankungen nach WHO (4).....	15
Tabelle 4: Vergleich der zugelassenen Medikamente zur Gewichtsabnahme adaptiert nach Tak et al. und Dong et al. (54, 60).....	26
Tabelle 5: Übersicht der verfügbaren GLP-1-Agonisten adaptiert nach Trujillo (3) und Gentilella (81).....	41
Tabelle 6: Vergleich der Effekte verschiedener GLP-1-Analoga adaptiert nach Trujillo (3).....	41
Tabelle 7: Übersicht der Studien zur Anwendung von Semaglutid zur Gewichtsabnahme.....	48
Tabelle 8: Übersicht der Studien zur Anwendung von Liraglutid zur Gewichtsabnahme.....	52
Tabelle 9: Übersicht der Studien zur Anwendung von GLP1-Analoga bei Kindern und Jugendlichen.....	56
Tabelle 10: Übersicht der Studien zur Anwendung von GLP1-Analoga bei Personen mit bariatrischen Operationen.....	59

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Die steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas und die damit verbundenen gesundheitlichen Folgen machen eine adäquate Behandlung notwendig. Glukagon-like Peptid 1-Analoga (GLP1-Analoga) sind bereits seit Jahren bei Diabetes mellitus Typ 2 im Einsatz und führen zu einer Gewichtsabnahme sowie zu einer Reduktion kardiometabolischer Risikofaktoren, weshalb sie eine vielversprechende Therapieoption darstellen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu beantworten, welcher Nutzen und welche Risiken und Komplikationen bei einer Therapie mit GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme zu erwarten sind und für wen diese Therapie geeignet ist. Dazu wird die aktuelle Datenlage über GLP1-Analoga zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas aufgezeigt. Zusätzlich werden die wichtigsten Informationen für medizinische Laien als Patient*innen-Information vereinfacht dargestellt.

Methoden

Diese Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken und Fachbüchern zum Thema Übergewicht, Adipositas, Gewichtsabnahme und GLP-1 Analoga. Zusätzlich wurde die verwendete Literatur mit zwei Fallberichten ergänzt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Eine Behandlung von Übergewicht und Adipositas mit GLP1-Analoga führt bei „Respondern“ zu einer relevanten Gewichtsabnahme, die mit einer Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren einhergeht. Generell zeigt sich eine gute Verträglichkeit. Milde gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe sind sehr häufig und führen in manchen Fällen zu einem Therapieabbruch. Aus diesem Grund sollte eine individuelle Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sollte beurteilt werden, ob der Nutzen den Nebenwirkungen überlegen ist und der Patient oder die Patientin somit für diese Therapie geeignet ist. Die Ergebnisse über die Anwendung bei Kindern und Patient*innen mit bariatrischen

Operationen unterscheiden sich von denen anderer Gruppen nicht, wobei die Datenlage nur wenige Studien umfasst. Auch wenn diese Therapie eine vielversprechende Methode zur Gewichtsabnahme darstellt, sollte daran gedacht werden, dass Adipositas eine chronische Erkrankung ist und diese nachhaltig behandelt werden sollte. Es fehlen noch diverse Langzeitstudien, ob GLP-1 Analoga diesen nachhaltigen Gewichtsverlust erzielen können. Mehrere Studien zeigen nach initialer Gewichtsabnahme wieder eine Gewichtszunahme nach Absetzen des Medikaments, was die Notwendigkeit von Langzeitstudien unterstreicht.

Abstract

Background and Objective

The increasing prevalence of overweight and obesity and the associated health consequences make appropriate treatment necessary. GLP1 analogues have been used for years in type 2 diabetes mellitus and lead to weight loss and a reduction in cardiometabolic risk factors, making them a promising treatment option. The aim of this thesis is to answer which benefits and which risks and complications are to be expected from a treatment with GLP1 analogues for weight loss and for whom this therapy is suitable. The current data on GLP1 analogues for the treatment of overweight and obesity are presented. Furthermore, the most important information is presented in simplified form as patient information.

Methods

This thesis is based on a research in medical databases and medical books on overweight, obesity, weight loss and GLP-1 analogues. In addition to the literature two case reports are presented.

Results and Conclusion

In „responders“ treatment of overweight and obesity with GLP1 analogues results in relevant weight reduction, which is associated with an improvement in cardiometabolic risk factors. Generally, GLP1 analogues are well tolerated. However, mild gastrointestinal side effects such as nausea and diarrhoea are common and sometimes lead to discontinuation of therapy. Therefore, individual dose adjustment should be considered. In addition, it should be assessed whether the benefit outweighs the side effects and the patient is therefore suitable for this therapy. The results for use in children and patients undergoing bariatric surgery do not differ from those in others, but the data available include only a few studies. Although this therapy is a promising method for weight loss, it should be noted that obesity is a chronic disease and requires chronic treatment. Long-term studies are still missing on whether GLP-1 analogues can achieve this sustainable weight

reduction. Several studies show weight gain after initial weight loss after discontinuation of the drug, which underlines the need for long-term studies.

1 Einleitung

Laut World Health Organization stieg die Anzahl der Personen mit Adipositas seit 1975 um das Dreifache. Im Jahr 2016 waren somit bereits mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene und 340 Millionen Kinder übergewichtig oder adipös. (1) Adipositas und Übergewicht ist eine chronische Erkrankung, die zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen und dadurch zu einer erhöhten Mortalität führen kann, daher ist eine adäquate Behandlung notwendig. Die Ernährungs- und Bewegungsumstellung stellen die erste Maßnahme zur Gewichtsreduktion dar, gefolgt von medikamentösen sowie operativen Therapieoptionen. Bariatrische Eingriffe zählen heute als erfolgreichste Methode zur langfristigen Gewichtsabnahme. (2) Da es sich jedoch um einen invasiven und in der Regel kaum reversiblen Eingriff handelt, sind damit viele Risiken und Komplikationen verbunden, was die Notwendigkeit anderer risikoärmerer Therapieoptionen aufzeigt. GLP1-Analoga, die bereits länger zur Therapie von Diabetes mellitus eingesetzt werden, führen zu einer verzögerten Magenentleerung, einer Appetitminderung, einem verbesserten Sättigungsgefühl, einer verminderten Glukagonsekretion sowie einer verstärkten Insulinwirkung und dadurch zu einer Gewichtsabnahme. (3) Aus diesem Grund stellen GLP1-Analoga eine erfolgsversprechende Alternative oder auch Ergänzung dar, um Übergewicht und Adipositas zu behandeln.

Mithilfe einer Literaturrecherche kombiniert mit zwei Fallberichten aus der Praxis sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- Welchen Nutzen und welche Risiken und Nebenwirkungen birgt eine Therapie mit GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme?
- Wie ist die aktuelle Daten- und Studienlage?
- Gibt es ausreichend Langzeitdaten?

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich damit, eine Übersicht über die aktuelle Forschungslage von GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme zu bieten. Der Schwerpunkt liegt darin, eine Einführung über die Themen Übergewicht, Adipositas und die Behandlung mit GLP1-Analoga aufzuzeigen und zusätzlich die relevantesten Studien zu präsentieren. Mit der Erstellung einer Patient*innen-

Information zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas mit GLP1-Analoga, die sich im Anhang dieser Arbeit befindet, soll Interessierten sowie betroffenen nicht-medizinischen Personen die Möglichkeit gegeben werden, sich mit diesem Thema auseinanderzusetzen und eine eigene Meinung zu bilden. Ebenfalls sollte betroffenen Personen damit eine Entscheidungshilfe geboten werden, ob diese Therapie für sie in Frage kommt.

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken. Mithilfe der Literaturdatenbank PubMed in Kombination mit dem MESH-System sowie Google-Scholar wurde aktuelle Literatur zur Thematik gesucht. Die Suchbegriffe waren „GLP1-Analoga“, „GLP1 receptor-agonists“, „Glucagon-like Peptide 1“, „Liraglutide“, „Saxenda“, „obesity“, „weight loss“. Zusätzlich wurden die verschiedenen Wirkstoffbezeichnungen von GLP1-Analoga in die Suche miteinbezogen.

Ergänzend zu der Literaturrecherche wurden 2 Fallberichte aus der endokrinologischen Praxis hinzugezogen. Die Patientinnen wurden von Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein MSc. unter Rücksprache und Einverständnis dieser ausgewählt. Die Datenerhebung erfolgte als Interview telefonisch mit den Patientinnen. Die Personen wurden zweimal zur Therapie befragt. Das erste Interview erfolgte zu Beginn der Einnahme und das zweite Interview 5 bzw. 6 Monate nach Behandlungsbeginn.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Übergewicht und Adipositas

Adipositas ist eine chronische Stoffwechselerkrankung. (2) Die World Health Organization (WHO) definiert sie als eine exzessive Ansammlung von Fettgewebe, die eine langfristige positive Energiebilanz und eine damit einhergehende Gewichtszunahme als Ursache hat und die sich negativ auf die Gesundheit auswirkt. Die Fettverteilung unterscheidet sich von Normalgewichtigen durch die vorwiegend intraabdominelle Lokalisation. Diese Fettverteilung ist ein Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen und führt deshalb zu einer erhöhten Mortalität. (4)

3.1.1 Klassifikation

Body-Mass-Index

Bei Erwachsenen erfolgt die Einteilung des Übergewichts meistens mittels *Body Mass Index* (BMI). Dieser errechnet sich aus dem Gewicht dividiert durch die Körpergröße zum Quadrat. Ab einem BMI von ≥ 25 wird von Übergewicht, ab ≥ 30 von Adipositas gesprochen. Ein BMI von $< 18,5$ ist als Untergewicht definiert. Zusätzlich dient der BMI zur Einschätzung des Risikos für Begleiterkrankungen, das mit dem BMI steigt. Der BMI gibt jedoch keine Informationen zum Verhältnis von Muskel- und Fettmasse, weshalb die Verteilung bei zwei Personen mit gleichem BMI unterschiedlich sein kann, auch Sportler mit einer hohen Muskelmasse können fälschlich in die Übergewichts-/Adipositas-Kategorie fallen. (4)

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	$< 18,5$
Normalgewicht	18,5-24,99
Übergewicht	≥ 25
Präadipositas	25-29,99
Adipositas Grad I	30-34,99

Adipositas Grad II	35-39,99
Adipositas Grad III	≥40

Tabella 1: Einteilung von Übergewicht und Adipositas nach WHO (4)

Bei Kindern ist die Diagnose von Übergewicht und Adipositas komplizierter. Der BMI verändert sich mit dem Alter und kann somit nicht mit den Referenzwerten der Erwachsenen verglichen werden. Aus diesem Grund wird der BMI bei Kindern mit einer Referenzpopulation, die Werte von Kindern gleichen Alters und gleichen Geschlechts heranzieht, verglichen. Es gibt jedoch verschiedene Definitionen, wie sehr der Wert von der Referenzpopulation abweichen darf. Am häufigsten ist Übergewicht definiert als ein BMI in der 85.-95. Perzentile (laut CDC) oder 85.-97. Perzentile (laut WHO), Adipositas hingegen als BMI über der 95. bzw. der 97. Perzentile. (5) Der BMI Z-score, auch BMI-Standard-Deviation-Score (BMI-SDS) genannt, stellt ebenso eine Möglichkeit dar, Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen zu klassifizieren. Diese Methode ist v. a. bei extrem adipösen Kindern und Jugendlichen oberhalb der 99,5. Perzentile sinnvoll. Der BMI Z-score gibt an, wie viel Standardabweichungen der BMI von dem Median einer externen Referenzpopulation gleichen Alters und gleichen Geschlechts abweicht. Eine Abweichung um die einfache Standardabweichung entspricht etwa dem 84. Perzentil. Eine Abweichung um zwei Standardabweichungen entspricht bereits etwa der 97,7 Perzentile. (6)

Body Composition

Eine weitere und genauere Methode zur Klassifikation der Adipositas stellt die Messung der *Body composition* oder auch *Körperzusammensetzung* dar. Diese erlaubt im Gegensatz zum BMI eine Beurteilung der einzelnen Kompartimente im Körper. Dazu zählen u. a. die Fettmasse, die fettfreie Masse, die Muskelmasse sowie die Knochenmasse. Zusätzlich kann durch die Messung der Körperzusammensetzung eine Gewichtsabnahme objektiv beurteilt werden. (7) Die einzelnen Kompartimente verändern sich physiologisch mit dem Alter. Dabei kommt es relativ zur fettfreien Masse zu einer Vermehrung der Fettmasse. Prinzipiell ist ein

höherer BMI mit mehr Muskel-, aber auch Fettmasse assoziiert, da sich die einzelnen Kompartimente in Relation zueinander vermehren. Die sarkopenische Adipositas stellt jedoch eine wichtige Ausnahme dar und ist deshalb ein gutes Beispiel, um die Wichtigkeit der Körperzusammensetzungsmessung zu unterstreichen. Diese neue Form der Adipositas kommt häufig bei älteren Personen vor. Während es zu einer Zunahme der Fettmasse kommt und das Gewicht im Normbereich oder darüber liegt, liegt der Gehalt der fettfreien Masse unter dem Durchschnitt der Referenzpopulation, weshalb vom BMI nicht auf die Kompartimente geschlossen werden kann. Eine Person mit Normalgewicht kann somit verschiedene Phänotypen aufweisen, z. B. viel Fett- und viel Muskelmasse, wenig Fett- und wenig Muskelmasse oder viel Fett- und wenig Muskelmasse (= sarkopenische Adipositas). (8, 9)

Mit der Messung der Körperzusammensetzung kann der Ernährungsstatus einzelner Personen beurteilt werden. Dies ist wichtig, um Risiken für Erkrankungen zu erkennen, sowie eine frühzeitige Behandlung dieser Risikofaktoren zu gewährleisten. (8) Ausdauertraining sowie eine verminderte Energiezufuhr können zu einer Abnahme der Fettmasse führen. Hingegen dazu kann die fettfreie Masse mit Krafttraining erhalten oder gesteigert werden. (10) Ein hoher viszeraler Fettgehalt ist mit vielen Erkrankungen assoziiert. Dazu zählen u. a. Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Rhythmusstörungen, Schlafapnoe, Insult, reduzierte kognitive Funktion, reduzierte Fertilität, Asthma und Neoplasien. (11) Außerdem steigt mit einem hohen Fettanteil die Mortalität. In einer Studie von Sedlmeier et al. zeigte sich ein Unterschied in der Mortalität von 50% zwischen niedrigem und hohem Fettanteil. Im Gegensatz dazu führt ein hoher fettfreier Anteil zu einer verringerten Mortalität. Die Mortalität war bei einem hohen fettfreien Anteil um 30% niedriger als bei einem niedrigen Anteil. (10)

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die Körperkomposition zu messen. Die Methoden unterscheiden sich jedoch in den Kosten, der Strahlenexposition, der Genauigkeit und der Untersuchungsdauer. Während der BMI, die Hautfaltenmessung und die Taillen-Hüft-Ratio ungenaue Messverfahren sind, sind die folgenden Methoden besser dafür geeignet. (8)

Eine sehr genaue Messmethode stellt die **Computertomographie (CT)** dar. Damit kann sowohl der subkutane als auch der viszerale Fettgehalt ermittelt werden. Außerdem ist die Beurteilung einzelner Regionen möglich. Nachteile dieser Methode sind, dass ein CT-Gerät verfügbar sein muss und es bei der Untersuchung zu einer hohen Strahlenexposition kommt. Hingegen kommt es bei der **Magnetresonanztomographie (MRT)** zu keiner Strahlenbelastung, jedoch ist diese Methode sehr teuer und benötigt eine längere Untersuchungsdauer. Das MRT weist ein sehr hohes Auflösungsvermögen auf und ermöglicht damit eine gute Differenzierung der Gewebearten (siehe Abb. 1). Die Körperzusammensetzung kann auch mittels **Ultraschall** gemessen werden. Diese Methode erfordert jedoch einen erfahrenen Untersucher, da sie nicht standardisiert und sehr subjektiv ist. Die Interpretation der Ergebnisse ist ebenfalls schwierig. Beim Ultraschall kommt es zur Darstellung verschiedener Grauwerte, die von der Stärke der Reflexion abhängen. Dadurch werden Grenzen zwischen der Haut und subkutanem Fettgewebe, Fett und Muskeln, sowie Muskeln und Knochenoberfläche sichtbar gemacht. Obwohl der Ultraschall im Vergleich zu den anderen Methoden eher ungenaue Ergebnisse liefert, wird diese Methode aufgrund der niedrigen Kosten, schnellen Verfügbarkeit sowie kurzen Untersuchungsdauer nicht selten angewendet. Ein weiteres Verfahren ist die **Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)**, die von der Anwendung zur Knochendichtemessung bekannt ist. Wie beim CT kommt es zu einer (deutlich geringeren) Strahlenbelastung. Vorteile dieser Untersuchung sind, dass sie sehr schnell durchführbar ist und genaue Ergebnisse liefert. Die DXA gibt Informationen über Knochenmasse, fettfreie Masse, knochenfreie Masse, über den Gesamtfettanteil sowie über den Fettanteil einzelner Regionen. Eine kostengünstige und schnelle Alternative stellt die **Bioimpedanzanalyse** dar. Es werden jedoch viele Zusatzinformationen benötigt, um genaue Ergebnisse zu erhalten. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Messung des Gesamtkörperwassers und des Phasenwinkels. Veränderungen des Körperfettanteils werden jedoch nur schlecht erkannt. (8)

a **GRAPHS SHOWING INDIVIDUAL VALUES IN RELATION TO SEX-SPECIFIC REFERENCE DATA, NORMALIZED WITH HEIGHT IF AVAILABLE.** *If sex is unspecified, reference data will include both male and female.*

- Individual value.
- General population region defined by our reference data.
- Metabolic disease free region. Defined by individuals reported to be asymptomatic of metabolic diseases.
- Low / high value. Among 15% lowest / highest in our reference data.
- Very low / high value. Among 5% lowest / highest in our reference data.

PATIENT DATA

Sex: Female Height: 1.70 m
 Age: 70 BMI: 31.4 kg/m²
 Weight: 91 kg

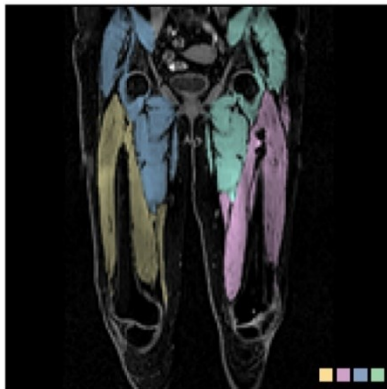
BODY RATIOS

Fat Ratio 63.40%
 Weight to Muscle Ratio 9.22 kg/L



FAT MEASUREMENTS

Visceral Fat 5.22 L
 Subcutaneous Fat 11.87 L
 Visceral Fat Ratio 30.54%
 Muscle Fat Infiltration 10.47%
 Liver Fat 7.84%



MUSCLE MEASUREMENTS

Total Thigh Volume 9.87 L
 Right Anterior Thigh 1.51 L
 Left Anterior Thigh 1.52 L
 Right Posterior Thigh 3.46 L
 Left Posterior Thigh 3.37 L

Abbildung 1: Körperzusammensetzungs-MRT einer 70-jährigen Frau mit hohem BMI, niedrige Muskelmasse, hoher viszeraler Fettanteil (Dalili D. et al., 2020)

3.1.2 Ursachen

Adipositas ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Durch das Zusammenspiel von bestimmten genetischen, physiologischen, umweltbedingten, psychologischen, sozialen, ökonomischen und auch politischen Faktoren ist das Risiko für die Entwicklung dieser Erkrankung erhöht. (12) Man unterscheidet eine primären Adipositas von einer sekundären Adipositas, die im Rahmen anderer Erkrankungen wie z. B. dem Cushing-Syndrom auftreten kann. Bei der primären Adipositas kommt es durch eine positive Energiebilanz zu einer Gewichtszunahme. Gründe dafür

können eine gestörte Thermogenese, Störung der Appetit- und Hungerregulation und Insulinsekretion, Bewegungsmangel sowie weitere Faktoren sein. (13)

3.1.2.1 Ernährung und körperliche Aktivität

Die Hauptursache von Adipositas ist die positive Energiebilanz. Diese ist die Folge einer hohen Energiezufuhr, die durch den Energieverbrauch des Stoffwechsels und die körperliche Aktivität nicht kompensiert werden kann. Die hohe Energiezufuhr ist durch die häufige Aufnahme von hochkalorischen Nahrungsmitteln mit hohem Fettanteil und die steigenden Portionsgrößen begründet. (4, 12) Außerdem sind die verminderte körperliche Bewegung bei Kindern und Erwachsenen und die vorwiegend sitzenden Tätigkeiten wichtige Faktoren für die Entstehung von Übergewicht, da dadurch sehr wenig Energie verbraucht wird. (12)

Als Beispiel führt bereits ein konstanter täglicher Energieüberschuss von 50 kcal zu einer positiven Energiebilanz von 18250 kcal pro Jahr ($50 \text{ kcal/Tag} \cdot 365 \text{ Tage}$). Ausgehend davon, dass 1 kg Fett einen Brennwert von 39000 kJ (= 9000 kcal) hat, kommt es rechnerisch innerhalb eines Jahres zu einer Gewichtszunahme von etwa 2 kg ($18250 \text{ kcal} / 9000 \text{ kcal/kg}$). (14)

Timing der Kalorienaufnahme

Chronobiologische Faktoren, wie die Dauer der Nahrungsaufnahme über den Tag sowie der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme tragen neben der übermäßigen Kalorienzufuhr zur Entstehung von Adipositas bei. (15) Mehrere Studien zeigen, dass eine späte Nahrungsaufnahme am Abend oder in der Nacht mit einem erhöhten Risiko von Adipositas, Dyslipidämie, Hyperglykämie und dem Metabolischen Syndrom assoziiert ist. Die späte Nahrungsaufnahme beeinflusst den circadianen Metabolismus. Diese Beeinflussung ist jedoch von der biologischen Nacht abhängig, die sich individuell im Onset der Melatonin-Ausschüttung unterscheidet. Melatonin führt zu einer Abnahme der Glukosetoleranz, was bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme während der Melatonin-Sekretion die Entstehung von metabolischen Erkrankungen fördert. (16) Eine Nahrungsaufnahme vier Stunden oder weniger vor der Melatonin-Ausschüttung ist mit einem höheren Körperfettanteil assoziiert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der thermische

Effekt der Nahrung am Abend und in der Nacht geringer ist. (17) Eine späte Nahrungsaufnahme kann somit zu einem höheren Körperfettanteil sowie höheren BMI führen. (18)

In einer Studie von Gu et al. wurden die metabolischen Effekte von frühem (18 Uhr) im Vergleich zu spätem (22 Uhr) Abendessen bei gesunden Proband*innen mit Normalgewicht verglichen. Die Schlafenszeit wurde von 23 bis 7 Uhr vorgegeben. Bei den Proband*innen, die später zu Abend aßen, überschneidet sich die postprandiale metabolische Regulation mit der Schlafenszeit. Die Studienteilnehmer*innen erreichten einen höheren Glukose-Peak und generell eine höheres Glukoselevel über den Tag verteilt. Weiters verzögerte sich das Maximum der Triglyzerid-Konzentration. Die spätere Nahrungsaufnahme führte außerdem zu einer niedrigeren Konzentration an freien Fettsäuren sowie Fettsäureoxidation. Diese Veränderungen erhöhen das Risiko für metabolische Erkrankungen. (19)

Alkohol

Mit einem Energiegehalt von 7,1 kcal pro Gramm ist der Beitrag von Alkohol zur Entstehung von Übergewicht nicht zu unterschätzen. Vor allem starker Alkoholkonsum und binge drinking ist mit der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas assoziiert. Da die Studienlage jedoch kein eindeutiges Ergebnis liefert, geht man davon aus, dass Alkohol in Verbindung mit einer Mehrzahl an anderen Faktoren das Risiko für Adipositas erhöht. Eine Alkoholzufuhr steigert die Energieaufnahme, weshalb eine positive Energiebilanz entstehen kann, was wiederum zu einer Gewichtszunahme führt. Von 2009-2012 wurden in den USA durchschnittlich 4,3% des täglichen Energiebedarfs durch Alkohol gedeckt. Derzeit existieren verschiedene Hypothesen, wie Alkohol zu einer positiven Energiebilanz beisteuert: (20, 21)

- Durch den Energiegehalt des Alkohols kommt es beim Konsum zu einer **additiven Energiezufuhr**. Da Alkohol jedoch nur wenig Effekt auf das Sättigungsgefühl hat, werden die zusätzlich zugeführten Kalorien nicht durch die Nahrung kompensiert, was in einer positiven Energiebilanz resultiert.

- Die zweite Hypothese besagt, dass die Aufnahme von Alkohol die **Nahrungszufuhr stimuliert** und es infolgedessen zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme führt.
- Alkohol inhibiert verschiedene Hormone, die für das Sättigungsgefühl verantwortlich sind. Durch die **Hemmung von Leptin und GLP-1** kommt es zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme.
- Alkohol **beeinflusst zentrale Mechanismen**, wie serotonerge und GABAerge Leitungsbahnen, die für die zentrale Hungerregulation verantwortlich sind. Dadurch kommt es zu einem verstärkten **Hungergefühl** und folglich zu einer gesteigerten Nahrungszufuhr.
- Alkohol **hemmt die Fettsäure-Oxidation**. Auf längere Zeit wird somit der Abbau von Fettsäure gehindert, was zu einem höheren Körperfettanteil führt. (20)

Bei Männern ist der Zusammenhang von Alkohol und Übergewicht stärker ausgeprägt. Dieser Geschlechterunterschied ist auf den Unterschied in der Trinkmenge sowie die Art des Alkohols zurückzuführen. Männer trinken im Durchschnitt dreimal mehr Alkohol als Frauen und außerdem häufiger Bier, das aufgrund des hohen Kohlenhydratgehalts mehr Energie als z. B. Wein enthält. (20)

Kalorien- und zuckerhaltige Getränke

Der steigende Konsum zucker- bzw. kalorienhaltiger Getränke trägt ebenfalls zur weltweit steigenden Prävalenz von Adipositas bei. Während 1950 der jährliche Pro-Kopf-Konsum von Softdrinks in der USA 37,9 Liter betrug, stieg er bis 2020 um das 5-fache auf 189,2 Liter pro Kopf pro Jahr. Wie beim Alkoholkonsum kommt es durch Softdrinks zu einer additiven Kalorienzufuhr, die nicht durch eine geringere Nahrungszufuhr kompensiert wird. Folglich kommt es zu einer positiven Energiebilanz und zu einer Gewichtszunahme. Neben dem erhöhten Risiko für Übergewicht und Adipositas führt der Konsum von zuckerhaltigen Getränken zu einem erhöhten Risiko für Diabetes, Herzerkrankungen, metabolisches Syndrom, nicht-alkoholische Steatohepatitis und Gicht. (22) In einer Metaanalyse mit 39 prospektiven Studien kamen Qin et al. zu dem Ergebnis, dass der Konsum von zuckerhaltigen sowie süßstoffhaltigen Getränken mit einem erhöhten Risiko für

Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonus und einem Anstieg der Gesamtmortalität assoziiert ist. Ein Anstieg um jeweils 250 ml/Tag an zuckerhaltigen bzw. süßstoffhaltigen Getränken geht mit einem Anstieg des Risikos für Adipositas um 12 bzw. 21%, für Diabetes mellitus Typ 2 um 19 bzw. 15%, für Hypertonus um 10 bzw. 8% und für die Gesamtmortalität um 4 bzw. 6% einher. (23) Ein regelmäßiger Konsum solcher kalorienhaltigen Getränke führt langfristig zu einer Gewichtszunahme und korreliert somit positiv mit dem BMI. (24)

3.1.2.2 Umwelt und soziale Faktoren

Weiters führen verschiedene Umwelt- und Sozialfaktoren direkt und indirekt zu Übergewicht, zum einen durch den überwiegend sitzenden Lifestyle, der zum Beispiel durch den Ausbau des öffentlichen Verkehrs und motorisierte Verkehrsmittel gefördert wird. Zum anderen können moderne Probleme wie Arbeitslosigkeit oder Familienprobleme indirekt zur Gewichtszunahme führen. Auch die große und jederzeit verfügbare Auswahl an verlockenden und energiedichten Lebensmitteln und der Konsum von Fastfood dazu, dass mehr Fette und weniger Kohlenhydrate konsumiert werden, was durch den hohen Energiegehalt zu einer positiven Energiebilanz führen kann. (4)

3.1.2.3 Genetik

Verschiedene Genvarianten sind prädisponierend für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas. (25) Wie groß der Einfluss neben den anderen Faktoren ist, ist noch nicht gänzlich erforscht. Familiäre Häufungen von Adipositas sowie mehrere Zwillingsstudien weisen darauf hin, dass genetische Faktoren im Zusammenspiel mit anderen Faktoren jedoch eine wichtige Rolle bei der Adipositas-Entstehung spielen. (4)

3.1.2.4 Weitere Faktoren

Neben den oben genannten Ursachen können auch Medikamente zu einer Gewichtszunahme führen. Zu diesen zählen: Psychopharmaka, Antidiabetika, Antihypertensiva, Steroidhormone, Kontrazeptiva, Antihistaminika u. v. m. Zusätzlich kann es auch bei Schlafentzug oder qualitativ schlechtem Schlaf, wie z. B. bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom zu vermehrtem Appetit und somit zu einer

übermäßigen Nahrungsaufnahme kommen. Die durchschnittliche Schlafdauer korreliert negativ mit dem BMI. (12)

3.1.3 Prävalenz

Die weltweite Prävalenz von Adipositas und Übergewicht sowie der durchschnittliche BMI steigen kontinuierlich an. Diese Entwicklung betrifft Kinder und Erwachsene sowie Industriestaaten und Entwicklungsländer gleichermaßen. (26) Laut WHO werden jährlich mehr Todesfälle durch Übergewicht als durch Untergewicht registriert. Als Ursachen für diesen Anstieg nennt die WHO die steigende physische Inaktivität sowie die vermehrte Zufuhr von energiereicher Nahrung. (1)

Von 1975 bis 2016 hat sich die weltweite Prävalenz von Übergewicht und Adipositas verdreifacht. 2016 waren mehr als 1,9 Milliarden Menschen über 18 Jahre übergewichtig und davon 650 Millionen Menschen adipös. Das waren zu diesem Zeitpunkt 39% der Weltbevölkerung. Nach Geschlecht betrachtet waren das 11% der Männer und 15% der Frauen. Bei den 5- bis 19-Jährigen waren 2016 18% übergewichtig bzw. adipös, dabei waren 19% der Jungen und 18% der Mädchen betroffen. (1) In Österreich waren 2019 laut einer Gesundheitsbefragung 34,3% der Bevölkerung übergewichtig und 16,5% adipös. Im Vergleich dazu waren es 2014 erst 32,6% bzw. 14,4%. (27)

	Übergewicht (BMI ≥25)	Adipositas (BMI ≥30)
Über 18-Jährige	1,9 Mrd. (39%)	650 Mio. (13%)
	♂: 39% ♀: 15%	♂: 11% ♀: 15%
5- bis 19-Jährige	340 Mio. (18%)	124 Mio.
	♂: 19% ♀: 18%	♂: 8% ♀: 6%
♂= Anteil der Männer; ♀= Anteil der Frauen; Mrd.= Milliarden; Mio.= Millionen		

Tabelle 2: Weltweite Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Jahr 2016 nach WHO (1)

Obwohl die steigende Prävalenz Männer und Frauen betrifft, unterscheidet sich die Prävalenz zwischen den Geschlechtern regional. Erkennbar ist, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt und den Peak bei etwa 60-69 Jahren in den Industrieländern erreicht. In Entwicklungsländern wird dieser Peak schon etwas früher erreicht. (28)

Janssen et al. verglich die Prävalenz von Adipositas von 1975 bis 2016 aus 18 europäischen Ländern und den USA und errechnete daraus die zukünftige Entwicklung. Zwischen 1975 und 2016 zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz in allen Ländern, die sich jedoch vor allem bei den Frauen zum Ende hin verlangsamte. Bei Berücksichtigung dieser Verlangsamung erreichen Männer das Prävalenz-Maximum zwischen 2030 und 2053 und Frauen zwischen 2026 und 2054, wobei sich die erwartete Prävalenz zwischen den Ländern deutlich unterscheidet. Die höchste Prävalenz wird in den USA mit 44% und UK mit 37% erwartet, die niedrigste Prävalenz hingegen in den Niederlanden bei den Männern mit 28% und in Dänemark bei den Frauen mit 24%. Laut dieser Studie werden die europäischen Länder voraussichtlich 2037 ihr Prävalenz-Maximum von Adipositas mit 31% erreichen. (29)

3.1.4 Folgen, assoziierte Erkrankungen und Mortalität

Adipositas ist mit vielen negativen gesundheitlichen Folgen assoziiert. Der Schweregrad dieser Folgen variiert von leichten Einschränkungen im Alltag bis hin zu frühzeitigem Tod. (4)

Neben der insgesamt vermehrten Fettansammlung hat die Fettverteilung einen großen Einfluss auf die Entwicklung verschiedener Erkrankungen. Während Fett bei Frauen vorwiegend am Unterkörper gespeichert wird, ist das Fett bei Männern hauptsächlich intraabdominell lokalisiert. Bei einer Zunahme an Fettmasse kommt es jedoch auch bei Frauen zur intraabdominellen Fettansammlung. Die intraabdominelle Fettverteilung erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen. (30)

>3-fach erhöhtes Risiko	2-3-fach erhöhtes Risiko	1-2-fach erhöhtes Risiko
Diabetes mellitus, Insulinresistenz	Koronare Herzkrankheit	Malignome
Schlafapnoesyndrom	Hypertension	Polyzystisches Ovar Syndrom
Dyslipidämie	Arthrose	Infertilität
Cholezystolithiasis	Hyperurikämie und Gicht	Lumbalgie
Dyspnoe, Asthma		Erhöhtes Narkoserisiko
Schlafapnoe-Syndrom		Fetopathie

Tabelle 3: Risiko für assoziierte Erkrankungen nach WHO (4)

Bereits Personen mit einem BMI ≥ 25 haben durchschnittlich einen reduzierten Gesundheitszustand und ein signifikant erhöhtes Risiko bestimmte Erkrankungen zu entwickeln. Dazu zählen Diabetes mellitus und Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie, Asthma, Erkrankungen der Gallenblase, Malignome, Polyzystisches Ovar Syndrom, Rückenschmerzen, Infertilität, Dyspnoe und Arthrose. Das relative Risiko für die einzelnen assoziierten Erkrankungen unterscheidet sich jedoch voneinander (vgl. Tabelle 2). (4, 31)

Eine im Lancet veröffentlichte Studie, die 57 prospektiven Studien mit fast 900.000 Erwachsenen analysierte, kam zu dem Ergebnis, dass ein Anstieg des BMI um 5 kg/m² einen Anstieg der Gesamtmortalität um 30% bedeutet. Der Anstieg ergibt sich aus einer 40% erhöhten kardiovaskulären Mortalität, 60-120% Anstieg der renalen, hepatischen und diabetischen Mortalität, 10% der neoplastischen Mortalität und 20% Anstieg der Mortalität durch andere Ursachen. Der Mortalitätsanstieg ist kausal darauf zurückzuführen, dass ein BMI über 25 zu einer Erhöhung des Blutdrucks,

des Diabetesrisikos und des Cholesterins führt. Die niedrigste Mortalität ist bei einem BMI von 22,5-25 kg/m² gegeben. Ab einem BMI von ≥ 30 ist die Lebenserwartung signifikant reduziert. Bei einem BMI von 30-35 kg/m² sinkt die Lebenserwartung um zwei bis vier Jahre, während sie bei einem BMI von 40-45 kg/m² bereits um acht bis zehn Jahre reduziert ist. (32)

Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom ist definiert als das gemeinsame Auftreten bestimmter metabolischer Faktoren. Dadurch kommt es zu einem stark erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2. (33)

Im Jahr 1998 wurde das Metabolische Syndrom zum ersten Mal definiert. Danach gab es viele verschiedene Definitionen, die unterschiedliche Faktoren ein- oder ausschlossen. Die Internationale Diabetes Federation (IDF) sowie die American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) versuchten 2005 eine allgemeingültige Definition zu erarbeiten. Diese Definitionen unterschieden sich jedoch untereinander in den Kriterien für die zentrale Adipositas, weshalb Alberti et al 2009 die Kriterien zusammenführte. (34)

Die Faktoren zur Diagnose eines Metabolischen Syndroms sind:

- *Erhöhter Blutdruck*: systolisch ≥ 130 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mmHg
- *Erhöhte Triglyzeride*: ≥ 150 mg/dl
- *Erhöhter Nüchternblutzucker*: ≥ 100 mg/dl
- *Erniedrigte High-Density Lipoproteine*: ≤ 40 mg/dl (Männer), ≤ 50 mg/dl (Frauen)
- *Zentrale Adipositas*: wird mittels Taillenumfang ermittelt; Populations- und länderspezifisch (34)

Von diesen Kriterien müssen drei vorhanden sein, um die Diagnose eines Metabolischen Syndroms zu stellen. (33)

Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Adipositas ist häufig mit dem Auftreten einer Fettleber sowie einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis assoziiert, die weiter bis hin zu einer Leberzirrhose und einem Hepatozellulären Karzinom fortschreiten können. Mit der steigenden Prävalenz von Adipositas wird auch eine steigende Prävalenz dieser Lebererkrankungen verzeichnet. Die NASH ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Bei der Entwicklung spielen Gen-Polymorphismen, Epigenetik, Ernährung, körperliche Aktivität, Übergewicht, Insulinresistenz und weitere Faktoren eine wichtige Rolle. (35)

Primär kommt es durch die hohe Konzentration an freien Fettsäuren zu einer ektopen Fettansammlung in den Hepatozyten. Wenn die Fettakkumulation durch Beseitigung der Risikofaktoren nicht rückgängig gemacht wird, kommt es in weiterer Folge zu einer entzündlichen Veränderung, einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis. Aufgrund der Lipo- und Glukotoxizität, die durch ektopes Fett und Kohlenhydrate verursacht werden, werden Zellen geschädigt. Es kommt u. a. zu Defekten der Mitochondrien und oxidativen Stress. Dies initiiert den Entzündungsprozess in der Leber, welcher aufgrund der Reparaturmechanismen zu fibrotischen und neoplastischen Veränderungen führen kann. (35)

Eine NASH ist klinisch meist asymptomatisch oder nur unspezifisch mit Müdigkeit und Bauchschmerzen. Am häufigsten wird sie als Zufallsbefund entdeckt. (36) Die NASH geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie einer erhöhten hepatischen Mortalität einher, weshalb eine adäquate Therapie erfolgen sollte. (35)

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Beim Obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) kommt es während dem Schlafen zur vollständigen oder partiellen Verlegung der oberen Atemwege. OSAS ist definiert als Vorliegen von Apnoen, die länger als 10 Sekunden andauern und/oder Hypopnoe. Dies führt zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes, vorübergehend erhöhtem Kohlendioxidgehalt im Blut, gesteigerter Atemarbeit und zu Weckreaktionen, was in Folge mit einem pathologischen Schlafmuster sowie mit kognitiven Defiziten einhergeht. Bei der zentralen Adipositas kommt es zur Einlagerung von Fett in den Nacken sowie zu einem verminderten Lungenvolumen

aufgrund des erhöhten intraabdominellen Drucks. Dies begünstigt die Verlegung der Atemwege. Übergewicht ist somit der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung dieser Erkrankung. Etwa 40% aller Übergewichtigen haben ein OSAS, wobei die Prävalenz bis zu 90% bei stark adipösen Personen beträgt. OSAS ist ebenso wie Adipositas mit oxidativem Stress, systemischer Inflammation, viszeraler Fettansammlung, Dyslipidämie, Hypertonie und Insulinresistenz assoziiert, weshalb OSAS eine Gewichtszunahme verursachen kann und mit ursächlich für Übergewicht sein kann. Außerdem kann auch die gestörte Schlafarchitektur und Schlafhygiene aufgrund verschiedener Mechanismen zu einer Gewichtszunahme beitragen. Somit können sich beim Vorliegen von Adipositas und OSAS beide Erkrankungen gegenseitig negativ beeinflussen. (37, 38) Klinisch präsentiert sich eine OSAS durch Tagesmüdigkeit, Schläfrigkeit, Schnarchen, kognitiven Einschränkungen, Nykturie und morgendlichen Kopfschmerzen. (38)

3.1.5 Behandlungsmöglichkeiten

Übergewicht und Adipositas sind als chronische Erkrankungen definiert und benötigen demnach zur Therapie ein multidisziplinäres und langfristiges Vorgehen. Für die Indikationsstellung einer Therapie wird der BMI herangezogen. Ab einem BMI von 25 sollte an eine Behandlung gedacht werden, wobei der Therapiebedarf bei einem BMI zwischen 25 und 29,9 gegeben ist, wenn eine mit dem Übergewicht assoziierte Erkrankung vorliegt. Ab einem BMI ≥ 30 sollte auch ohne Begleiterkrankung eine Therapie eingeleitet werden. Aufgrund der Chronizität dieser Erkrankung soll die multidisziplinäre Therapie über mindestens sechs bis 12 Monate mit anschließenden regelmäßigen Kontrollen erfolgen. Da die Ursachen von Übergewicht und Adipositas vielfältig sind, ist die Therapie individuell anzupassen und kann aus einer Ernährungsumstellung, körperlicher Aktivität, Verhaltensänderung, einer medikamentösen Therapie sowie chirurgischen Eingriffen bestehen. Das Ziel der Therapie ist es, eine wöchentliche Gewichtsabnahme von 0,25 bis 1 kg zu erreichen und das Ausgangsgewicht innerhalb von 6 bis 12 Monaten um 5-10% zu reduzieren. (39)

3.1.5.1 Behandlung der Begleiterkrankungen

Die Behandlung der Begleiterkrankungen soll unabhängig von der Therapie des Übergewichts und abhängig von der jeweiligen Erkrankung erfolgen. Dabei ist es wichtig, dass keine Medikamente verordnet werden, die zu einer Gewichtszunahme führen können. Außerdem sollte die Indikation für Medikamente, die die Ursache für eine Gewichtszunahme sein können, hinterfragt werden. (39)

3.1.5.2 Lifestyle-Modifikation

Unter Lifestyle-Modifikation versteht man die Ernährungsanpassung mit verminderter Kalorienzufuhr, die vermehrte körperliche Aktivität sowie die Verhaltensanpassung. (39)

Ernährung

Das Ziel der Ernährungsanpassung ist es, weniger Kalorien zuzuführen, als der Körper verbraucht. (40) Um eine nachhaltige Gewichtsabnahme zu fördern, soll das tägliche Kaloriendefizit 500 bis 750 kcal betragen. Laut Guidelines gibt es keine Empfehlung bezüglich der Makronährstoffzusammensetzung, da sich die Auswirkungen der unterschiedlichen Zusammensetzungen auf lange Sicht nicht unterscheiden. Jedoch werden eine einseitige Ernährung sowie ein Kaloriendefizit über 750 kcal nicht empfohlen. Das Kaloriendefizit kann auf verschiedene Arten erreicht werden. Empfohlen werden z. B. ein strukturierter Essensplan, eine Portionskontrolle oder ein Mahlzeitenersatz. Mit einem täglichen Energiedefizit von 500 bis 600 kcal wird durchschnittlich eine Gewichtsabnahme von 0,5 kg pro Woche erreicht. (39, 41) Zu beachten ist, dass es nach einer Gewichtsabnahme durch eine Ernährungsanpassung häufig wieder zu einer Gewichtszunahme kommt. Ursächlich dafür ist, neben möglicher fehlender Motivation und Compliance der Patient*innen, die metabolische Adaption an das Kaloriendefizit. Der Ruhe-Energieverbrauch ist abhängig von der Körperzusammensetzung. Ein hoher Anteil fettfreier Masse ist mit einem hohen Energieverbrauch in Ruhe assoziiert, ein geringer fettfreier Anteil somit mit einem geringeren Energieverbrauch. Bei einer Gewichtsabnahme wird sowohl die Fettmasse als auch die fettfreie Masse reduziert, weshalb es bei einer Gewichtsabnahme durch eine Ernährungsumstellung zu einem geringeren Grundumsatz kommt. Zusätzlich versucht der Metabolismus der

Gewichtabnahme entgegenzuwirken, indem es, abhängig von der Nährstoffzusammensetzung der Ernährung, zu einer veränderten Sekretion der Darmhormone kommt. Es werden weniger anorexigene Hormone wie z. B. GLP1 sezerniert, was zu einem gesteigerten Hungergefühl und vermehrten Energiezufuhr führt. (42)

Intermittierendes Fasten

Eine andere Möglichkeit, um ein Kaloriendefizit zu erreichen ist das intermittierende Fasten. Bei dieser Ernährungsform werden eine Periode mit reduzierter Kalorienzufuhr und eine Periode mit uneingeschränkter Kalorienzufuhr abgewechselt. Die Frequenz dieser Perioden hängt von der Form des intermittierenden Fastens ab. Aufgrund des zeitlich begrenzten Fastens, das einen Tag oder einen Tagesabschnitt eingehalten wird, ist diese Methode für viele Personen leichter durchführbar und deshalb sehr ansprechend. (43)

Unterschieden wird zwischen einer 5:2-Methode, alternierendem Fasten und verschiedenen Formen des Time-Restricted Feeding (TRF) (16:8, 18:6, 20:4). Bei der *5:2-Methode* wird die Kalorienzufuhr an zwei Tagen der Woche auf 500-600 kcal beschränkt. An den restlichen fünf Tagen gibt es keine Einschränkungen. Die häufigste durchgeführte Methode ist das *alternierende Fasten*, bei dem an jedem zweiten Tag die Energiezufuhr um mindestens 75% reduziert wird. Somit wird an drei bis vier Tagen pro Woche gefastet. Beim *TRF* gibt es ein tägliches Zeitfenster, indem Kalorien beliebig zugeführt werden dürfen. Danach folgt eine Periode, in der gefastet wird. Die Zeitfenster können unterschiedlich gelegt werden. Bekannte Protokolle sind 16:8, 18:6 und 20:4. Dabei kann jeweils 8/6/4 Stunden gegessen werden, gefolgt von 16/18/20 Stunden Fasten. (43)

Mehrere Studien, die das intermittierende Fasten mit kontinuierlichem Fasten verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass beide Methoden zu einer signifikanten Gewichtsabnahme führen, jedoch zeigt keine der beiden Interventionen einen überlegenen Effekt. Hier ist zu erwähnen, dass bei den meisten Studien die 5:2-Methode als Intervention herangezogen wurde. (44, 45) Hingegen zeigte Razavi et al. in einer Studie, die über vier Monate alternierendes Fasten mit kontinuierlicher

Kalorienrestriktion bei Patient*innen mit metabolischem Syndrom verglichen, signifikante Verbesserungen mehrerer Faktoren in der Gruppe des alternierenden Fastens. Im Vergleich zu den Patient*innen mit kontinuierlicher Kalorienrestriktion kam es nach vier Monaten zu einer signifikant höheren Gewichtsabnahme, Reduktion des BMI, der Fettmasse und des Taillenumfangs. Zusätzlich zeigte sich eine Reduktion des high-sensitive CRPs bei den Personen aus der Gruppe des alternierenden Fastens. (46)

Glykämischer Index

Der glykämische Index (GI) beschreibt die Veränderung der Blutglukose nach einer kohlenhydrathaltigen Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Aufnahme von reiner Glukose. Der Wert bezieht sich auf 50g des Kohlenhydrates, das im Nahrungsmittel enthalten ist, jedoch nicht auf die Zusammensetzung des Nahrungsmittels. Glukose hat demnach einen glykämischen Index von 100. Die Zuordnung der Nahrungsmittel erfolgt nach dem Prinzip niedriger (<55), mittlerer (55-69) oder hoher (>70) GI. (47)

Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse des Zusammenhangs von BMI und GI, weshalb keine direkte Ernährungsempfehlungen bezüglich des GI bei Adipositas gegeben werden (48), jedoch zeigt sich eine positive Korrelation zwischen einer Ernährung mit hohem GI und viszeraler Adipositas, gemessen am Taillenumfang. (49) Eine Ernährung mit hohem glykämischen Index ist mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms assoziiert. Nahrungsmittel mit hohem GI führen postprandial zu einer höheren Blutglukosekonzentration und folglich zu einer höheren Insulinausschüttung als Nahrungsmittel mit niedriger GI. Auf längere Zeit führt dies zu einer chronisch erhöhten Insulin-Sekretion, was wiederum zu einer Insulinresistenz führen kann. (50) Weiters wird die Insulinresistenz durch den Einfluss von hohem GI auf freie Fettsäuren und die Hormon-Regulation gefördert. Eine Meta-Analyse von Barclay et al. assoziiert eine Hoch-GI-Ernährung mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Herzerkrankungen, Gallenblasenerkrankungen und Brustkrebs. (51) Eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index kann außerdem zu einem niedrigeren CRP-Wert, niedrigerem Nüchterninsulin sowie mehr fettfreier Masse führen. Obwohl es keine diesbezügliche Ernährungsempfehlung gibt, eignet sich eine Ernährung mit

niedrigem Glykämischen Index, um Adipositas-assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen. (52)

Körperliche Aktivität

Zusätzlich sollte zur Therapie von Übergewicht eine Aktivitätssteigerung erfolgen. Vermehrte körperliche Aktivität führt zu einem erhöhten Energieverbrauch, welcher zu einer negativen Energiebilanz und in weiterer Folge zur Gewichtsabnahme beiträgt. (41) Wie intensiv eine Aktivitätssteigerung erfolgen soll, muss individuell anhand der Gesundheit sowie der Möglichkeiten des Patienten bzw. der Patientin beurteilt werden. Die Sportart sollte so gewählt werden, dass die Gelenke und Muskeln durch das Gewicht nicht geschädigt werden. Außerdem sollte der Aktivitätsumfang mit der Zeit gesteigert werden. Generell wird ein Bewegungsausmaß von 30 Minuten Ausdauertraining mit mittlerer Intensität mindestens fünfmal pro Woche und zusätzlich dreimal pro Woche Krafttraining empfohlen. Während Ausdauertraining zur Reduktion der Fett- und Körpermasse beiträgt, führt das Krafttraining zu einer Zunahme der fettfreien Masse. Außerdem sollen sitzende Aktivitäten, wie z. B. Fernsehen, reduziert werden und Alltagsaktivitäten wie Gehen oder Radfahren statt Autofahren und Stiegensteigen statt Liftbenutzung gesteigert werden. (2, 39)

3.1.5.3 Medikamentöse Therapie

Falls eine Gewichtsreduktion von 5-10% innerhalb von 6 Monaten durch eine Lifestyle-Modifikation nicht erreicht wird, kann eine medikamentöse Therapie erfolgen. Die Indikation dafür ist bei Personen mit einem BMI ≥ 30 oder ≥ 27 und zusätzlichen Risikofaktoren oder assoziierten Erkrankungen gegeben. Innerhalb der ersten drei Monate muss ein Gewichtsverlust von 5% erfolgen. Falls dieses Ziel nicht erreicht wird, sollte die Pharmakotherapie nicht fortgesetzt werden. (39)

Es waren bereits viele Medikamente zur Gewichtsabnahme auf dem Markt. Die meisten dieser Medikamente wurden jedoch wegen starker Nebenwirkungen und Komplikationen wieder vom Markt genommen. Die Wirkung erfolgt bei den meisten Medikamenten zentral über eine Freisetzung von Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin. Dadurch kommt es zu einem verminderten Appetit und Gewichtsverlust.

Zusätzlich kann es zu einem erhöhten Energieverbrauch kommen. (53) Derzeit sind mehrere Medikamente zur Behandlung von Adipositas auf dem Markt, wovon jedoch nicht alle in Europa zugelassen sind. (54)

Orlistat

Orlistat wurde bereits 1999 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Adipositas zugelassen. Somit ist Orlistat das Medikament, das am längsten für diese Indikation verfügbar ist. 2012 wurde es durch die European Medicines Agency (EMA) auch in Europa zugelassen. Aufgrund der nicht-zentralen Wirkung wirkt Orlistat nicht appetithemmend. Die Wirkungsweise beruht darauf, dass pankreatische und gastrische Lipasen und damit die gastrointestinale Fettaufnahme irreversibel gehemmt werden. Dadurch wird das Fett mit dem Stuhl ausgeschieden und es kommt zu einer geringeren Kalorienaufnahme. Dieser Mechanismus ist der Grund für das Auftreten von verschiedenen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Berichtet wird häufig von Fettstühlen, vermehrter Defäkation und Flatulenz. Das Medikament wird während der Mahlzeit oder bis zu einer Stunde danach eingenommen. Zusätzlich zur Einnahme sollte eine fettarme Diät eingehalten werden. Bei der Therapie werden positive Nebeneffekte wie das Sinken der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte, Verbesserung der Blutdruckwerte und der Insulinsensitivität beobachtet. (40, 54) In der XENDOS-Studie wurde eine signifikante Gewichtsreduktion bei der Gabe von Orlistat verzeichnet. Im ersten Jahr kam es zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 10,6 kg im Vergleich zu 6,2 kg in der Placebogruppe. Im vierten Jahr war die Gewichtsreduktion mit Orlistat mit 5,8 kg im Vergleich zu 3,0 kg signifikant höher. Zusätzlich zeigte sich eine Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck, Taillenumfang und Fettwerte und eine Risikoreduktion für die Diabetesentwicklung um 37%. Im Vergleich zum Placebo kam es außerdem zu einer verminderten Aufnahme der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K), wobei die Blutwerte nach vier Jahren niedriger, aber noch im Normbereich waren. (55)

Phentermin/Topiramate

Das Medikament ist ein Kombinationspräparat aus Phentermin und Topiramat. Phentermin ist ein Noradrenalin-Agonist und fördert die Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht geklärt ist. Topiramat wird primär als Monopräparat bei Epilepsie und als Migräneprophylaxe eingesetzt. Der Einsatz zur Gewichtsabnahme ist auf Beobachtungen begründet, da der zentrale Wirkmechanismus, der zur Gewichtsabnahme führt, auch bei diesem Präparat nicht gänzlich erforscht ist. Das Präparat wird einmal täglich am Morgen eingenommen, um eine Schlafstörung, die als Nebenwirkung bekannt ist, zu vermeiden. (54) In der 2011 publizierte CONQUER-Studie wurde die Gabe von Phentermin/Topiramat mit Placebo verglichen. Nach einer Behandlung über 56 Wochen wurde ein signifikanter Gewichtsverlust in der Phentermin/Topiramat-Gruppe verzeichnet. Eine Dosis von Phentermin 7,5 mg bzw. 15 mg und Topiramat 46 mg bzw. 92 mg führte zu einer Gewichtsabnahme von 6,6% bzw. 8,6%. Zusätzlich wurde bei den Patient*innen, die mit diesem Medikament behandelt wurden, eine Verbesserung des Blutdrucks, des Taillenumfangs, der Lipidwerte, der Nüchternblutglukose und der Entzündungswerte festgestellt. Als dosisabhängige Nebenwirkungen sind Parästhesien, Schwindel, Mundtrockenheit, Geschmackstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen und Obstipation zu erwähnen. (56) Aufgrund der Nebenwirkungen und fehlender Langzeitstudien ist Phentermin/Topiramat derzeit in Europa zur Behandlung von Adipositas nicht zugelassen. (54)

Naltrexon/Bupropion

Naltrexon/Bupropion ist ein Kombinationspräparat, das sowohl von der FDA als auch der EMA zur Gewichtsabnahme zugelassen ist. Naltrexon ist ein Opioidantagonist, der für die Alkohol- und Opioidentwöhnung eingesetzt wird und appetithemmend wirkt. Hingegen zählt Bupropion zu den Antidepressiva und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin, weshalb es für die Raucherentwöhnung verwendet wird. Um Nebenwirkungen wie Übelkeit zu vermeiden, wird die Dosis langsam über mehrere Wochen gesteigert. (57) In der COR-BMOD-Studie wurde ein signifikanter Gewichtsverlust gezeigt, der nach 56 Wochen durchschnittlich 5,6% des Ausgangsgewichts betrug. Weiters kam es zu einer Reduktion des Taillenumfangs, der Triglyzeride, des Insulins und einem

Anstieg des High Density Lipoproteins. Übelkeit wurde bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmer*innen, die Naltrexon/Bupropion bekamen, beobachtet. Außerdem kam es vermehrt zu Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Tremor, Schmerzen im Oberbauch und Tinnitus. (58)

Liraglutid

Liraglutid ist aus der Diabetes mellitus Typ 2 Therapie bekannt und seit 2014 bzw. 2015 von der FDA und EMA in höherer Dosis zur Gewichtsabnahme zugelassen. Es wirkt wie das körpereigene Glukagon-like Peptid-1, jedoch hat es eine längere Halbwertszeit (13 Stunden). Liraglutid reguliert den Blutglukosespiegel, indem es glukose-abhängig die Glukagonausschüttung hemmt und die Insulinsekretion fördert. Zusätzlich kommt es zu einer verzögerten Magenentleerung, Völle- und Sättigungsgefühl und vermindertem Appetit, was zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führt. Das Medikament wird einmal täglich subkutan verabreicht. (57) Eine Studie von Pi-Sunyer et al. zeigte, dass eine 56 Wochen lange Behandlung zu einem relativen Gewichtsverlust von -5,4% im Vergleich zu Placebo führte. Es traten vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf. (59)

	Orlistat	Phentermin/ Topiramate	Naltrexon/ Bupropion	Liraglutid
Applikation	Oral Täglich während oder 1 h nach Mahlzeit	Oral Ein- bis mehrmals täglich	Oral 1x täglich	Subkutan 1x täglich
Nebenwirkungen	Fettstuhl, Defäkationsdrang, Flatulenz, Vitaminmangel	Parästhesie, Mundtrockenheit, Obstipation, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen, Angststörung, Depression	Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Schwindel, Erbrechen, Mundtrockenheit	Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie

Kontraindikation	Schwangerschaft, Cholestase, Malabsorption	Schwangerschaft, nicht therapierte chron. Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonus	Schwangerschaft, nicht therapierter Hypertonus, Epilepsie, Anorexie, Bulimie	Schwangerschaft, medulläres Schilddrüsenkarzinom in (Familien-) Anamnese
Gewichtsabnahme (52 Wochen)	-2,9 %	-6,8 %	-4,0 %	-5,4 %
Zulassung	FDA, EMA	FDA	FDA, EMA	FDA, EMA

Tabelle 4: Vergleich der zugelassenen Medikamente zur Gewichtsabnahme adaptiert nach Tak et al. und Dong et al. (54, 60)

3.1.5.4 Chirurgische Therapie

Als letzte Möglichkeit zur Behandlung von Adipositas sollte an eine chirurgische Therapie gedacht werden. Die chirurgische Intervention zeigt den besten Effekt bei der Gewichtsabnahme unter allen Therapiemöglichkeiten. Zusätzlich beeinflusst sie die Begleiterkrankungen positiv. Die Indikation ist gegeben, wenn ein BMI ≥ 40 oder ≥ 35 mit assoziierten Begleiterkrankungen vorliegt, sowie bei einem BMI von 30-34,9 kg/m² und dem Neuauftreten eines Diabetes mellitus Typ 2. Zusätzlich sollen zuvor konservative Therapieoptionen durchgeführt worden sein und keinen Erfolg gezeigt haben. Eine Ausnahme ist der BMI ≥ 50 , bei dem eine chirurgische Therapie auch primär durchgeführt werden kann. (40)

Es stehen mehrere effektive chirurgische Methoden zur Verfügung. Die Wahl der Operationsmethode sollte individuell anhand der Patient*innen-Daten (BMI, Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Adhärenz, Beruf), den psychosozialen und allgemeinen Lebensumständen und des Patient*innen-Wunsches erfolgen. Zu den empfohlenen Methoden zählen derzeit ein Schlauchmagen (SG), proximaler Roux-en-Y Magenbypass (pRYGB), Omega-Loop-Magenbypass, biliopankreatische Diversion mit (BPD-DS) oder ohne Duodenal Switch (BPD) und Magenband (MGB). Alle Methoden werden, wenn möglich, laparoskopisch durchgeführt, um das perioperative Risiko zu minimieren. Das Magenband hat unter diesen Verfahren das geringste perioperative Risiko, jedoch eine hohe Spätkomplikationsrate und eine geringe Effektivität bei einem BMI ≥ 50 . (61) Die Wahl eines operativen Verfahrens

sollte gut durchdacht werden, da die Eingriffe, bis auf das Magenband, irreversibel sind. (40)

3.2 Regulation des Energiehaushaltes

Der Körper hat selbst bei Ruhe einen gewissen Energiebedarf. Dieser kann durch Kohlenhydrate, Fett sowie Eiweiß gedeckt werden. Die Hauptenergiequellen stellen jedoch die Kohlenhydrate dar, da die Erythrozyten und das Gehirn darauf angewiesen sind. Der Blutzuckerspiegel muss in einem physiologischen Bereich gehalten werden, um eine ausreichende Energieversorgung zu gewährleisten. (62) Der Glukosehaushalt wird vor allem durch Insulin und Glukagon reguliert. Inkretine, denen auch das Glukagon-like Peptid 1 zugeordnet ist, beeinflussen die Regulation indirekt. Wie bereits erwähnt kann diese Regulation bei Adipositas durch eine Insulinresistenz gestört sein. (63, 64)

3.2.1 Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, das in den B-Zellen des endokrinen Pankreas-Anteil gebildet wird. Unabhängig von äußeren Faktoren erfolgt eine basale Insulinsekretion, die den Organismus bei der anabolen Grundversorgung unterstützt. Hingegen ist die induzierte Insulinsekretion von mehreren Stimuli abhängig. Der Hauptstimulus für die Freisetzung ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel. (14, 65) Weitere Faktoren wie GLP-1, Aminosäuren, freie Fettsäuren, ein erhöhter Parasympathikus-Tonus und Adrenalin stimulieren ebenfalls die Freisetzung. Die Wirkung des Insulins erfolgt über Insulinrezeptoren, die vermehrt in der Leber, der Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe exprimiert sind. (14) Als anaboles Hormon hat Insulin einen bedeutenden Einfluss auf den Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel. (66)

Es wird zwischen einer kurzfristigen Insulinwirkung, die innerhalb weniger Minuten eintritt und einer langfristigen Wirkung unterschieden. Das Ziel der kurzfristigen Wirkung ist die Senkung des Blutzuckerspiegels in den Normbereich von 70-110 mg/dl. Durch den insulinabhängigen Einbau von Glukosetransporter (GLUT4) in die Zellmembran der Skelettmuskel- und Fettzellen, kommt es zu einer vermehrten

Glukoseaufnahme in diese Zellen. (14, 65) Intrazellulär wird die aufgenommene Glukose vermehrt abgebaut, umgebaut und als Glykogen gespeichert. (65)

Unter der langfristigen Insulinwirkung wird die Förderung und Hemmung verschiedener Enzyme auf Transkriptionsebene verstanden. (14) Der Glukoseabbau wird langfristig gefördert, indem die Enzyme für die Glykolyse und die Glykogen-Synthese vermehrt gebildet werden. (65)

3.2.2 Glukagon

Glukagon ist ein direkter Antagonist des Insulins. Glukagon entsteht aus einem Vorläufermolekül, dem Präproglukagon. Aus diesem wird in den A-Zellen des Pankreas das Glukagon gebildet. (14) Das Hauptziel dieses Hormons ist es, in der Zeit zwischen der Nahrungszufuhr den Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten. (65)

Stimuli für die Freisetzung sind neben dem erniedrigten Blutzuckerspiegel als Hauptstimulus eine Sympathikus-Aktivierung, Somatotropin und eine erniedrigte Fettsäurekonzentration. Gehemmt wird die Freisetzung durch Somatostatin, Insulin und vermehrte freie Fettsäuren. Im Gegensatz zu Insulinrezeptoren kommen Glukagonezeptoren hauptsächlich an der Leber vor. Bei der Bindung an den Rezeptor kommt es in der Leber zu einem gesteigerten Glykogenabbau, Gluconeogenese und einer verminderten Glykogensynthese. (14, 65)

3.2.3 Inkretine

Inkretine sind Peptidhormone, die abhängig von der oralen Glukoseaufnahme in den K- und L-Zellen des Darmepithels sezerniert werden. Die zurzeit bekannten Inkretinhormone sind das *Glukoseabhängige Insulinotropes Peptid* (GIP) und das *Glukagon-like Peptid 1* (GLP-1). Sie sind für den Inkretineffekt verantwortlich. Dieser Effekt umfasst die Verstärkung der Insulinwirkung durch die intestinalen Hormone, weshalb es bei einer oralen Glukosezufuhr zu einer zwei- bis dreimal höheren Insulinausschüttung kommt als bei intravenös applizierter Glukose. Die höchste Dichte der K-Zellen, die GIP freisetzen, befindet sich im Duodenum und proximalen Ileum, während die L-Zellen, die GLP-1 sezernieren, weiter distal lokalisiert sind und

die höchste Dichte im Colon aufweisen. Diese Verteilung unterstützt die Theorie, dass GIP etwas früher in den postprandialen Mechanismus eingreift. Die Hormone binden an jeweils eigene Rezeptoren, die vorwiegend an den B-Zellen des Pankreas exprimiert sind. Über diese Rezeptoren fördern sie die Insulinsekretion, die Proliferation junger B-Zellen und verhindern die Apoptose von B-Zellen. Aufgrund der glukoseabhängigen Freisetzung der Hormone ist die Wirkung ebenfalls glukoseabhängig, weshalb trotz dieser Wirkung eine Hypoglykämie verhindert wird. (64) GIP und GLP-1 sind für etwa 60% der postprandialen Insulinausschüttung in gesunden Individuen verantwortlich. Neben der Wirkung auf Insulin hemmt GLP-1 die Glukagon-Ausschüttung, verzögert die Magenentleerung und wirkt appetithemmend. (67)

3.3 Zentrale Regulation der Energieaufnahme

Die zentrale Regulation des Energiehaushaltes unterliegt einem metabolischen und motivationalen Regelkreis. Die zentrale Regulation dient dazu, ein gewisses Sollwert-Gewicht aufrecht zu erhalten. Die Regulation erfolgt über verschiedene Afferenzen und Efferenzen über den Hypothalamus und Hirnstamm. Spezielle Neurotransmitter, Orexigene und Anorexigene, regeln die Aktivität im Sättigungs- und Hungerzentrum. Während einer Nahrungskarenz werden Orexigene ausgeschüttet. Diese führen zu einer erhöhten Energieaufnahme. Beispiele dafür sind Dopamin und Ghrelin. Im Gegensatz dazu tragen bei einer ausreichenden Energiezufuhr Anorexigene wie GLP-1, Insulin und Leptin dazu bei, die Energiezufuhr zu reduzieren. (63, 68) Der Hypothalamus und der Hirnstamm bekommen Informationen über eine Energieaufnahme und Energiereserven im Körper und sind deshalb in der Lage, die Energieaufnahme zu steuern. Der motivationale Regelkreis wird hingegen über kognitive und emotionale Hirnzentren gesteuert. An diesem Regelkreis ist das Belohnungszentrum beteiligt. Es kann somit konkurrierend zur metabolischen Regulation sein. Eine schmackhafte Mahlzeit führt zur Aktivierung des Belohnungssystems und kann dazu führen, dass über den Hunger gegessen wird. Bei übergewichtigen Personen kann eine Störung dieser Appetitregulation vorliegen. Es kommt zu einer vermehrten Aktivität des motivationalen Regelkreises. Aufgrund der erhöhten Aktivität kann es zu sogenanntem „Food Craving“ kommen. (69)

3.4 Glukagon-like Peptid 1

3.4.1 Bildung und Sekretion von GLP1

GLP-1 ist ein Peptidhormon, das vorwiegend im Darm sowie im Hirnstamm gebildet wird. Die Prohormon-Konvertase bildet aus Proglukagon, aus dem auch Glukagon hergestellt wird, das GLP-1. Im Darm wird es abhängig von der Glukoseaufnahme in den enteroendokrinen L-Zellen gebildet und in die Zirkulation ausgeschüttet. Während im Duodenum noch sehr wenige L-Zellen vorhanden sind, nimmt die Anzahl nach distal zu. Somit hängt die Sekretion von der Magenentleerung und der Darmmotilität ab. Wenn die aufgenommene Glukose so gering ist, dass sie bereits im Duodenum absorbiert wird, kommt es zu einer geringeren GLP-1 Sekretion. Als Chemorezeptoren reagieren die L-Zellen mit der Sekretion von GLP-1 hauptsächlich auf Kohlenhydrate, Fette, Proteine und Gallensäure. (70) Etwa 15 Minuten nach der Nahrungsaufnahme beginnen L-Zellen mit der GLP-1-Sekretion. Nach etwa 30 Minuten befindet sich die höchste Konzentration in der Zirkulation. (71) Auch in den A-Zellen des Pankreas wird GLP-1 gebildet, wobei dieses in inaktiver Form vorliegt. Es ist noch unklar, ob das Pankreas auch aktives GLP-1 bildet. (70)

Im Hirnstamm ist der Tractus solitarius der Bildungsort des Peptidhormons. Das dort gebildete GLP-1 wird jedoch nicht in die Zirkulation sezerniert, sondern zeigt seine Wirkung innerhalb des zentralen Nervensystems, vor allem im Sättigungs- und Hungerzentrum im Hypothalamus. (70)

3.4.2 Wirkung

GLP-1 zeigt seine vorwiegend metabolische Wirkung über die Bindung an GLP-1-Rezeptoren (GLP1R), die an vielen verschiedenen Organen ausgeprägt sind. Neben den schon länger bekannten Rezeptoren an den B-Zellen des Pankreas, im Darm und im zentralen Nervensystem sind GLP1R in geringerer Dichte auch in der Lunge, dem Herzen, den Nieren, den Blutgefäßen, den A-Zellen des Pankreas und im peripheren Nervensystem ausgebildet. (71)

Insulinotrope Wirkung

Am längsten bekannt ist die insulinotrope Wirkung von GLP-1. Bei der Bindung von GLP-1 an die GLP1R an den B-Zellen des Pankreas kommt es zur Aktivierung einer Signalkaskade. Folglich wird Insulin vermehrt von den Zellen abgegeben, was jedoch nur bei Anwesenheit von Plasma-Glukose geschieht. Zusätzlich zu dieser Wirkung auf die B-Zellen fördert GLP-1 den Glukose-Metabolismus, indem die Synthese von Insulin durch vermehrte Genexpression stimuliert wird. Zusätzlich wurde gezeigt, dass der Einsatz von GLP-1 Analoga die Proliferation von B-Zellen fördert sowie die Apoptose hemmt. (72)

Hemmung von Glukagon

Ein weiterer Mechanismus, wie GLP-1 in den Glukose-Metabolismus eingreift, ist die Hemmung der Glukagon-Sekretion. Dies geschieht über komplexe Vorgänge. Als natürlichen Gegenspieler von Glukagon hemmt Insulin parakrin die Sekretion von Glukagon. Nachdem GLP-1 die Insulinsekretion fördert, hemmt es indirekt die Glukagon-Ausschüttung. Weiters bindet GLP-1 auch an die D-Zellen des Pankreas, die für die Sekretion von Somatostatin verantwortlich sind. Somatostatin wird, wie Insulin, vermehrt sezerniert und hemmt ebenfalls die Glukagon-Sekretion aus den A-Zellen. Zusätzlich sind Zink, GABA und Amylin an diesem Mechanismus beteiligt. (72)

Magenentleerung

Die Sekretion von GLP-1 führt abhängig von der Nahrungsaufnahme zu einer verzögerten Magenentleerung durch verminderte Motilität sowie verminderter Bildung von Magensäure. Der genaue Mechanismus, der dafür verantwortlich ist, ist nicht gänzlich geklärt, jedoch wird ein Zusammenhang mit der Stimulation von vagalen Afferenzen vermutet. Wenn die Menge der Nahrungsaufnahme die Aufnahmekapazität im Duodenum und Jejunum übersteigt, wird vermehrt GLP-1 sezerniert. In weiterer Folge kommt es über einen Feedback-Mechanismus zu einer Verlangsamung der Magenentleerung, um die intestinale Glukose-Absorption zu verzögern und die Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten. (70, 72)

Hunger- und Durstgefühl

GLP-1 führt zu einem verminderten Hungergefühl. Es wird angenommen, dass GLP-1 an den GLP1-Rezeptoren (GLP1R) im Hirnstamm und im Hypothalamus binden, wobei auch dieser Mechanismus noch nicht gänzlich bekannt ist. Weiters könnten auch vagale Afferenzen, die bei Dehnungsreizen sowie über Chemorezeptoren im Magen und Darm aktiviert werden, dazu beitragen. (70)
Zusätzlich hemmt GLP-1 das Durstgefühl unabhängig von der Nahrungsaufnahme. (72)

Niere

Über GLP1R im Tubulussystem weist GLP-1 einen natriuretischen sowie diuretischen Effekt auf. GLP1R sind zusätzlich in den Nierengefäßen ausgeprägt. Diese steigern bei Aktivierung die Nierendurchblutung und beeinflussen somit neben der verminderten Flüssigkeitszufuhr ebenfalls die Nierenfunktion. Jedoch geht man davon aus, dass diese Effekte nur vorübergehend bei einer Behandlung mit GLP1-Analoga auftreten, da sie bei einer längeren Behandlung nicht zu beobachten sind. (72)

Kardiovaskuläre Wirkung

Bekannte Lokalisationen von GLP1R im kardiovaskulären System sind im Endothel, den glatten Muskelzellen, dem Sinusknoten sowie in den Koronararterien. Weitere Lokalisationen, wie die genaue Verteilung der Rezeptoren im Herzen, sind noch Teil der Forschung. Die Wirkung am kardiovaskulären System erfolgt direkt und unabhängig von der insulinotropen Wirkung über die GLP1R und indirekt über die metabolischen Effekte von GLP-1. In mehreren Studien zeigte sich durch GLP-1 ein Anstieg der Herzfrequenz (was vermutlich auf die GLP1R im Sinusknoten zurückzuführen ist), eine Reduktion des systolischen Blutdrucks sowie eine Leistungssteigerung des Herzens auch unter ischämischen Bedingungen. (70, 72)

Lundgren et al. zeigte in einer Studie mit 837 Teilnehmer*innen, dass die endogene GLP-1 Sekretion einen Einfluss auf den Blutdruck hat. Studienteilnehmer*innen, die

eine höhere postprandiale GLP1-Sekretion aufwiesen, wiesen ebenfalls einen niedrigeren peripheren und brachialen diastolischen sowie systolischen Blutdruck auf. Der systolische Blutdruck war in der Gruppe mit hoher GLP-1-Freisetzung um 4,9 mmHg niedriger, der diastolische Blutdruck um 3,1 mmHg. Eine Reduktion des Blutdrucks geht mit einem erniedrigten kardiovaskulären Risiko einher, weshalb eine höhere endogene GLP1-Freisetzung die kardiovaskuläre Mortalität senken dürfte. (73)

Knochen

Der Einfluss von GLP-1 auf den Knochenstoffwechsel liefert unterschiedliche und zum Teil gegensätzliche Studienergebnisse. Anhand von CTX, einem Marker für die Knochenresorption, wurde der Einfluss von GLP-1 auf den Knochenstoffwechsel gemessen. Helsted et al. konnten keine Veränderung des postprandialen Knochenstoffwechsels durch endogenes GLP-1 feststellen. (74) Im Vergleich dazu kamen Nissen et al. sowie Bergmann et al. zu dem Ergebnis, dass exogenes GLP-1 zu einer Reduktion von CTX und somit der postprandialen Knochenresorption führt. (75, 76)

Weiters führt die Anwendung von GLP1-Rezeptor-Agonisten, im Vergleich zu einem Placebo, zu einem verminderten Frakturrisiko bei Patient*innen mit Typ 2 Diabetes. Die Risikoreduktion unterscheidet sich jedoch zwischen den unterschiedlichen Wirkstoffen. In der Meta-Analyse von Cheng et al. zeigen nur Liraglutid sowie Lixisenatid ein reduziertes Risiko. Die Risikoreduktion ist zusätzlich von der Dauer der Anwendung abhängig. Erst ab einer Anwendungsdauer von 52 Wochen ist eine Risikoreduktion zu erkennen. (77)

Neuroprotektion und Kognition

GLP-1 und dessen Analoga weisen verschiedene Effekte im zentralen Nervensystem (ZNS) auf, da sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und GLP-1 zusätzlich im ZNS gebildet wird. Außerdem sind GLP1R in unterschiedlichen ZNS-Bereichen vorhanden. (78, 79) Die derzeitige Datenlage über den Einfluss von

GLP-1 auf kognitive sowie neurologische Funktionen beruht vorwiegend auf Tiermodellen, während Studien an Menschen noch weitgehend fehlen. (79)

Als Folge von Diabetes mellitus sowie Adipositas kann es zu einem kognitiven Abbau kommen. In Tierstudien wurde bei der Verabreichung von GLP-1-Analoga ein Rückgang dieser kognitiven, vor allem ischämisch bedingten, Einschränkungen bemerkt. Zusätzlich hat GLP-1 einen positiven Effekt auf neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer Demenz und Morbus Parkinson. In Tierstudien wurde in Morbus Parkinson-Modellen eine Protektion der dopaminergen Neuronen sowie der Motorik nachgewiesen und in Alzheimer-Modellen eine Verbesserung der Kognition. (79)

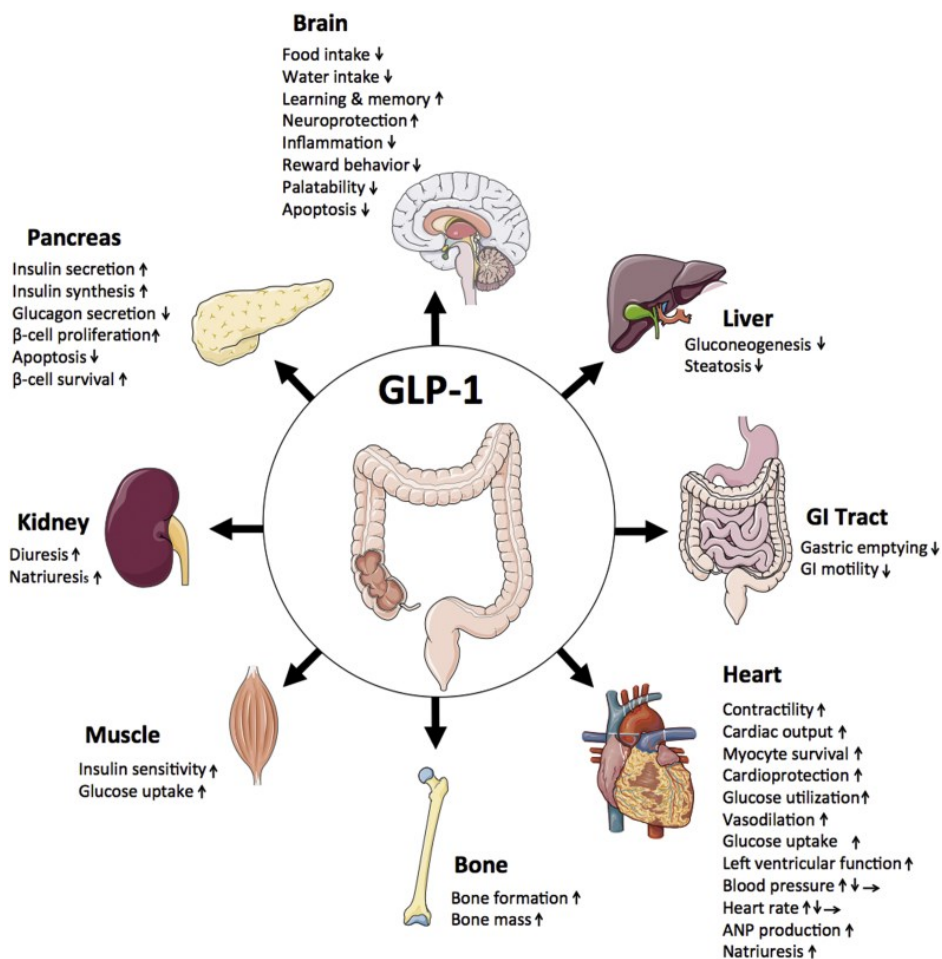


Abbildung 2: Wirkungen von GLP-1 (Müller T.D. et al., 2019)

3.4.3 Abbau

Nachdem GLP-1 in die Zirkulation sezerniert wird, wird es innerhalb von ein bis zwei Minuten durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) abgebaut. 85% des in der Zirkulation vorkommenden GLP-1 liegt demnach in inaktiver Form vor. Aus diesem Grund wird endogenes GLP-1 nicht für therapeutische Zwecke verwendet. (71) Zusätzlich wird die kurze Halbwertszeit durch die rasche Ausscheidung über die Nieren bedingt. (72)

3.5 GLP1-Analoga

Seit der Zulassung des ersten GLP1-Rezeptor-Agonisten, Exenatid, 2006 von der EMA sind bis jetzt insgesamt sechs verschiedene GLP-1-Analoga auf dem Markt. (80) Sie haben den gleichen Angriffspunkt im Körper wie natives GLP-1. Im Gegensatz zu nativem GLP-1, das eine Halbwertszeit von etwa 2 Minuten aufweist, sind GLP-1-Analoga jedoch so modifiziert, dass der Abbau durch DPP-4 sowie die renale Ausscheidung verzögert sind. Die Analoga sind durch eine unterschiedliche Struktur und Pharmakokinetik charakterisiert. Unterschieden wird zwischen Präparaten, die vom aktiven humanen GLP-1 ausgehen und Wirkstoffen, die von Exendin-4, einem Gift der Krustenechse, isoliert werden. Die Struktur der Exendin-4-Derivate weicht mit einer Homologie von 53% von humanem GLP-1 mehr ab, als Derivate des humanen GLP-1 ($\geq 90\%$ homolog), weshalb das Risiko, Antikörper zu bilden und Reaktionen an der Injektionsstelle hervorzurufen, bei diesen Präparaten erhöht ist. Zusätzlich kann die Einteilung in kurzwirksame und langwirksame Wirkstoffe erfolgen. (81) Aufgrund der Wirkung von GLP-1-Agonisten am GLP-1-Rezeptor, haben sie, wie natives GLP-1, vorwiegend einen Effekt auf die Insulin- und Glukagonsekretion, die Magenmotilität sowie das Hunger- und Sättigungsgefühl. Abhängig von der Struktur und Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe unterscheidet sich das Wirkungsprofil untereinander. (80)

3.5.1 Wirkstoffe

Exenatid und Lixisenatid werden als Abkömmlinge von Exendin-4 mit einer Halbwertszeit von 2-3 Stunden zu den kurzwirksamen GLP-1-Analoga gezählt,

während Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid und Albiglutid aus humanem GLP-1 mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden bis 7 Tage langwirksam sind. Langwirksame Präparate beeinflussen sowohl die postprandiale Glukosekonzentration als auch die Glukosekonzentration im Fastenzustand. Somit haben sie einen größeren Einfluss auf das HbA1c als kurzwirksame Wirkstoffe. (81) Hingegen zeigen kurzwirksame Analoga eine größere Wirkung auf die postprandiale Glukosekonzentration. (80)

3.5.1.1 Exenatid

Exenatid wurde 2006 als erster GLP1-Rezeptor-Agonist von der EMA für den Einsatz bei Typ 2 Diabetes zugelassen. (80) Es bindet mit der gleichen Affinität wie humanes GLP-1 an den GLP1R. Als kurzwirksamer Wirkstoff hat es ein Konzentrationsmaximum nach 2 Stunden und eine Halbwertszeit von 2,4 Stunden, die eine Applikation zweimal täglich notwendig macht. Exenatid kann jedoch auch als Depotpräparat einmal wöchentlich verabreicht werden. (81) Um die langwirksame Form zu erhalten, wird Exenatid so modifiziert, dass eine langsame Freisetzung erfolgt. Diese erfolgt aufgrund der Struktur mit zwei Peaks. Der erste Peak ist nach einer Woche erreicht und der zweite Peak nach 6 bis 7 Wochen, weshalb es ausreichend ist, das Präparat einmal pro Woche zu injizieren. (80)

Die Verabreichung von 10 bzw. 5 µg Exenatid führte in einer Studie von DeFronzo et al. zu einer signifikanten Reduktion von HbA1c und zu einer dosisabhängigen Gewichtsabnahme, die nach 4 Wochen Behandlung durchschnittlich 2,8 kg bei 10 µg und 1,6 bei 5 µg beträgt. Der HbA1c änderte sich um -0,8 bzw. -0,4%. (82) Hingegen zeigte Weghuber et al. in einer Studie mit Exenatid einmal wöchentlich an 10- bis 18-jährigen keinen Effekt auf die Fastenglukose. Jedoch konnte ebenfalls ein signifikanter Gewichtsverlust verzeichnet werden. Zusätzlich zeigte sich ein Einfluss von Exenatid auf den Fettstoffwechsel. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des LDL sowie des Gesamtcholesterins. (83)

Aufgrund der Struktur des Wirkstoffes, die nur eine Übereinstimmung von 53% zu nativem GLP-1 aufweist, ist das Risiko der Antikörper-Bildung erhöht. Bis zu 40% der Patient*innen bilden Antikörper. Abhängig vom Antikörpertiter kann die Wirkung des Präparates eingeschränkt sein. (80) Nebenwirkungen betreffen zum größten Teil den Gastrointestinal-Trakt. Es wird von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe,

Obstipation, Regurgitation, Bauchschmerzen, aber auch neurologischen Nebenwirkungen, wie Synkopen, berichtet. (83, 84)

Bei der Verabreichung als Depot kommt es im Vergleich zur täglichen Verabreichung zu einer zusätzlichen Reduktion der Fastenglukose und des HbA1c-Wertes. Das Nebenwirkungsprofil sowie die Sicherheitsaspekte unterscheiden sich zwischen den beiden Dosierungsformen nicht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind bei beiden Formen Übelkeit und Diarrhoe. Zusätzlich treten bei der Depotform häufig Knoten an der Injektionsstelle auf. (85)

3.5.1.2 Lixisenatid

Lixisenatid ist als Lyxumia® in Europa zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Wirkstoff wird mittels Modifizierung von Exendin-4 hergestellt. (86) Es bindet 4-mal stärker an den GLP1R als natives GLP-1. Mit dem Konzentrationsmaximum nach 3,5 Stunden und einer Halbwertszeit von 3 Stunden wird Lixisenatid ein- bis zweimal täglich verabreicht. (81) Die Startdosis beträgt 10 µg subkutan einmal täglich und wird nach 14 Tagen auf 20 µg erhöht. Die kurze Halbwertszeit ist dafür verantwortlich, dass die Applikation innerhalb einer Stunde nach einer Mahlzeit erfolgen sollte. Während einer Anwendung über 24 Wochen kam es zu einer Abnahme des HbA1c von etwa 0,7 bis 0,9% und des Körpergewichts von 1 bis 3 kg. Im Vergleich zu Liraglutid zeigt Lixisenatid einen größeren Effekt auf die postprandiale Glukosekonzentration. Auf das HbA1c sowie die Fastenglukose zeigt Lixisenatid hingegen einen geringeren Effekt. (80, 86)

Studien zeigen zwar eine erhöhte Konzentration des Wirkstoffes bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung, eine Dosisanpassung wird jedoch trotzdem nicht empfohlen. Bei Patient*innen mit schweren Funktionseinschränkungen sollte die Indikation aber hinterfragt werden. Wie bei allen GLP-1-Agonisten treten gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen auf. (86)

3.5.1.3 Albiglutid

Albiglutid entsteht durch die Bindung von humanem GLP-1 an Albumin. Dadurch kommt es zu einem verzögerten Abbau und einer verzögerten Elimination mit einer Halbwertszeit von etwa fünf Tagen. Die Applikation erfolgt somit nur einmal

wöchentlich mit einer Dosis von 30 mg zur Therapie von Diabetes mellitus Typ 2. Innerhalb von 26 bis 104 Wochen kann eine Abnahme des HbA1c von 0,6 bis 1,0%, der Fastenglukose von etwa 20 mg/dl sowie des Körpergewichts von bis zu 1 kg erwartet werden. (80, 87)

Im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ist das Auftreten von Nebenwirkungen geringer. Die Auswirkung auf den Blutzucker unterscheidet sich von den anderen Präparaten nicht. Bei der Gewichtsabnahme zeigt Albiglutid jedoch einen geringeren Effekt. Nachdem Albiglutid an Albumin gebunden ist, gleicht der Metabolismus dem von Albumin. Dadurch kann dieser Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke nur eingeschränkt überwinden. Das führt dazu, dass die GLP1R im zentralen Nervensystem nicht oder nur eingeschränkt aktiviert werden. Vermutlich ist aus diesem Grund der Effekt von Albiglutid auf die Gewichtsabnahme sehr gering. (87)

Die Ausscheidung von Albiglutid ist von der Nierenfunktion abhängig. Eine eingeschränkte Funktion ist mit mehr Nebenwirkungen und niedrigerer Wirksamkeit assoziiert. Da mit höherem Alter die Nierenfunktion abnimmt, ist die Ausscheidung auch vom Alter abhängig. Zusätzlich haben auch das Körpergewicht sowie die Abstammung einen Einfluss darauf. Während die EU Albiglutid für Personen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion nicht empfiehlt, ist es in der USA für diese Patient*innen-Gruppe ohne Einschränkung zugelassen. Nebenwirkungen sind bei Albiglutid, wie bei den anderen GLP-1-Agonisten, häufiger als bei Placebo zu beobachten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind auch hier wieder leichte bis moderate gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Reaktionen an der Einstichstelle. Zusätzlich kommt es bei Albiglutid in 3-7% zur Bildung von Antikörpern, die jedoch keine Auswirkung auf den metabolischen Effekt des Wirkstoffs haben. (87)

3.5.1.4 Dulaglutid

Beim Analogon Dulaglutid wird das humane GLP-1 an ein Immunglobulin G-Fc-Fragment gebunden. Daraus ergibt sich eine verlängerte Halbwertszeit von etwa 4,7 Tage, die eine einmal wöchentliche Applikation ausreichend macht. (80, 81) Das Präparat ist derzeit zur einmal wöchentlichen, subkutanen Applikation bei Diabetes

mellitus Typ 2 zugelassen. Die Injektion kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Angewendet wird es als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und keinen ausreichenden Effekt zeigen. Eine Anwendung als First-line Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 wird derzeit diskutiert. Die Startdosis beträgt 0,75 mg als Monotherapie bzw. 1,5 mg bei einer Kombinationstherapie. (88)

Dulaglutid führt zu einer Reduktion des HbA1c von 0,7% bis 1,6% des Baseline-HbA1c bei einer Anwendungsdauer von 24 bis 52 Wochen. Es zeigt sich eine stärkere Reduktion des HbA1c als bei der Anwendung von Exenatid. Zusätzlich kommt es zu einer Gewichtsabnahme von etwa 1 bis 3 kg und einer Abnahme der Fastenglukose im Plasma um 30 bis 40 mg/dl. (80) Neben dem Effekt auf den Blutzucker kommt es zu einer Senkung des Blutdrucks sowie zu einem Anstieg der Herzfrequenz. (88)

Kombiniert mit Insulin lispro zeigt es im Gegensatz zu Insulin glargin kombiniert mit Insulin lispro zwar eine verminderte Albuminurie und eine geringere Abnahme der eGFR, sollte jedoch bei Patient*innen mit terminalem Nierenversagen nicht angewendet werden. Im Gegensatz dazu kann der Agonist bei einer leichten oder moderaten Niereneinschränkung ohne Adjustierung angewendet werden. Bei diesem Wirkstoff treten, wie bei den anderen, hauptsächlich leichte bis moderate gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Dazu zählen Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitminderung, Dyspepsie und Müdigkeit. (88)

3.5.1.5 Liraglutid

Mit einer Homologie von 97% ist Liraglutid das zu humanem GLP-1 ähnlichste Analogon. Die verlängerte Halbwertszeit von 13 Stunden wird u. a. durch die Bindung an Albumin bedingt und erfordert eine tägliche Verabreichung. Liraglutid führt zu einer Gewichtsabnahme, zur Reduktion des HbA1c und der Fastenglukose. Es beeinflusst das kardiovaskuläre System, indem es die Herzfrequenz steigert und den Blutdruck senkt. Die häufigste Nebenwirkung ist auch bei diesem Wirkstoff Übelkeit, welche in bis zu 30% der Proband*innen beobachtet wird. In etwa 8 % der

Fälle kann es zu einer Entwicklung von Antikörpern kommen, die jedoch keinen Einfluss auf die metabolische Wirkung von Liraglutid haben. (80)

Liraglutid ist mittlerweile zusätzlich zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 auch zur Anwendung bei Übergewicht und Adipositas zugelassen. Die Anfangsdosis zur Gewichtsabnahme beträgt 0,6 mg, die wöchentlich um 0,6 mg bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg gesteigert werden kann, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Wirksamkeit sowie die Sicherheit sind bei Einschränkungen der Nierenfunktion und der Leberfunktion gegeben, weshalb keine Anpassung erfolgen muss. Wie bei den anderen Wirkstoffen sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt, jedoch kann die Verlangsamung der Magenentleerung die Aufnahme anderer Medikamente beeinflussen. (89)

3.5.1.6 Semaglutid

Semaglutid bewirkt eine Reduktion der Fastenblutglukose, des postprandialen Blutzuckers und des Gewichts. Es nimmt unter den GLP-1-Analoga eine Sonderstellung ein, da es der erste Wirkstoff ist, der sowohl subkutan als auch oral verabreicht werden kann. Aufgrund der Halbwertszeit von 7 Tagen wird es einmal wöchentlich subkutan oder einmal täglich oral verabreicht. Die orale Verabreichung sollte nüchtern mit 120 ml Wasser und anschließender 30-minütiger Nahrungskarenz erfolgen, um eine maximale Absorption zu gewährleisten. Bei renalen sowie hepatischen Funktionseinschränkungen kann Semaglutid ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Auch hier sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe die häufigsten Nebenwirkungen. Verglichen zur subkutanen Verabreichung ist die Bioverfügbarkeit bei der oralen Administration eingeschränkt und interindividuell variabel. Die Wirkung auf den HbA1c unterscheidet sich unter den Applikationsformen hingegen nicht. (90, 91)

	Handelsname	Indikation	Wirkdauer	Homologie	Verabreichung	Tmax	T½
Exenatid	Byetta®	DM2	kurz	53%	Sc 5-10µg 2x/d	2,1h	2,4h
Exenatid (Depot)	Bydureon®	DM2	lang	53%	Sc 2mg 1x/w	2,1-5,1h	NA

Lixisenatid	Lyxumia® (EMA) Adlyxin® (FDA)	DM2	kurz	50%	Sc 10-20µg 1x/d	1- 3,5h	3h
Albiglutid*	Eperzan® (EMA) Tanzeum® (FDA)	*	lang	>90%	Sc	5d	3- 5d
Dulaglutid	Trulicity®	DM2	lang	90%	Sc 0,75-1,5mg 1x/w	24- 72h	5d
Liraglutid	Victoza® Saxenda®	DM2 GA	mittel	97%	Sc 0,6-1,8mg 0,6-3mg 1x/d	8-12h	13h
Semaglutid	Ozempic® Wegovy® (FDA)	DM2 GA (FDA)	lang	94 %	Sc 0,25-1mg 1x/w	1-3d	1 w
Semaglutid (oral)	Rybelsus®	DM2	NA	94 %	Po 3-14mg 1x/d	1 h	1 w
DM2 = Diabetes mellitus Typ 2, GA = Gewichtsabnahme, h = Stunde, d = Tag, w = Woche, sc = subkutan, po = per os, Tmax = Zeit bis zur maximalen Konzentration, T½ = Halbwertszeit, NA = nicht angegeben *seit 2018 weltweit nicht mehr am Markt							

Tabelle 5: Übersicht der verfügbaren GLP-1-Agonisten adaptiert nach Trujillo (3) und Gentilella (81)

	Effekt auf HbA1c	Effekt auf Gewicht	Wahrscheinlichkeit für GI Nebenwirkung
Exenatid (kurz)	+	+	++++
Exenatid (lang)	++	+	+
Lixisenatid	+	+	++
Liraglutid	+++	+++	++
Dulaglutid	+++	++	++/+++
Semaglutid	++++	++++	+++
Semaglutid (oral)	+++/++++	++++	++/+++

Tabelle 6: Vergleich der Effekte verschiedener GLP-1-Analoga adaptiert nach Trujillo (3)

3.5.2 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen aller GLP-1-Agonisten sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, die meist mild bis moderat ausgeprägt sind. Übelkeit tritt seltener bei Präparaten auf, die nur einmal wöchentlich verabreicht werden und bessert sich über die Dauer der Verabreichung. Aufgrund des glukoseabhängigen Wirkmechanismus treten Hypoglykämien nur selten auf. Ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien ist nur bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin zu erwarten. In Tierstudien wurde unter der Verabreichung von GLP-1-Agonisten eine erhöhte Inzidenz von C-Zell-Tumoren und medullären Karzinomen der Schilddrüse beobachtet, die bei Menschen aber bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte. (80)

4 Ergebnisse der Literaturrecherche zu GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme

Mittels Literaturrecherche wurden 21 relevante Studien zu diesem Thema gefunden und nach Wirkstoff bzw. speziellen Patient*innen-Gruppen sowie Publikationsdatum sortiert.

4.1 Zugelassene GLP1-Analoga

GLP1-Analoga sind hauptsächlich in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 im Einsatz. In Europa gibt es derzeit erst einen Wirkstoff, der auch für die Anwendung zur Gewichtsabnahme bei Erwachsenen zugelassen ist. Unter dem Handelsnamen Saxenda® ist Liraglutid zur Anwendung bei Adipositas am Markt. In den USA sind hingegen schon zwei Wirkstoffe zugelassen: Liraglutid ebenfalls unter dem Namen Saxenda® und Semaglutid unter dem Namen Wegovy®. (92, 93)

4.2 Indikation

Empfohlen wird Liraglutid bei Personen mit einem BMI ≥ 30 oder bei Personen mit einem BMI $\geq 27-30$ mit einer zusätzlichen gewichtsbedingten Erkrankung. Nach 12 Wochen sollte evaluiert werden, ob eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ des Ausgangsgewichts erreicht wurde. Eine Gewichtsabnahme von unter 5% innerhalb der ersten 12 Wochen spricht für einen „Non-Responder“. Bei einem Non-Responder ist zu erwarten, dass es zu keiner weiteren signifikanten Gewichtsabnahme durch die Behandlung kommt. Aufgrund des trotzdem bestehenden Risikos für Nebenwirkungen sollte die Behandlung in diesem Fall beendet werden. (2, 92, 93)

4.3 Dosierung

Die Dosierung von Saxenda® ist laut Fachinformation zur Gewichtsreduktion mit einer Maximaldosis von 3,0 mg höher angesetzt als für die Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 2. Die Verabreichung erfolgt mittels Eskalationsschema, indem zu

Beginn eine Dosis von 0,6 mg gegeben wird und diese wöchentlich um 0,6 mg bis zur Maximaldosis gesteigert wird. (93)

4.4 Therapiekosten

In Österreich sind die Kosten für Saxenda® von den Patient*innen selbst zu tragen. Erhältlich ist das Medikament um 207,95 € für 3x 18 mg Liraglutid (=54 mg).(94) Unter Einhaltung des Eskalationsschemas reicht die erste Packung für 32 Tage (7 Tage x 0,6 mg, 7 x 1,2 mg, 7 x 1,8 mg, 7 x 2,4 mg, 4 x 3,0 mg = 54 mg). Dies entspricht täglichen Kosten von etwa 6,50 €. Wenn die Maximaldosis von 3,0 mg erreicht ist, reichen 54 mg für 18 Tage und die Kosten steigen somit auf etwa 11,55 € pro Tag.

4.5 Semaglutid

Blundell et al. publizierten 2017 die erste Studie, die den Mechanismus von Semaglutid, der zur Gewichtsabnahme führt, untersucht. 30 Studienteilnehmer*innen mit einem BMI zwischen 30 und 45 kg/m², ohne Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 wurden in einem Crossover-Design randomisiert. Über eine Dauer von 12 Wochen wurden u. a. die ad libitum Energieaufnahme, der Appetit, das Körpergewicht und die Körperkomposition analysiert. Die ad libitum Energieaufnahme beim Mittagessen war am Ende der Studie 35% niedriger als bei der Placebogruppe. Auch die gesamte tägliche Energieaufnahme war mit Semaglutid um 24% niedriger. Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion des Körpergewichts um -5 kg bzw. einer Zunahme von 1 kg unter Placebo. Die Gewichtsabnahme betraf v. a. die Fettmasse. Es wurde von milden bis moderaten gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet. Zwei Personen traten aufgrund dieser Nebenwirkungen aus der Studie aus. Es geht hervor, dass die reduzierte Energiezufuhr aufgrund Beeinflussung der hedonischen sowie homöostatischen zentralen Appetitkontrolle für die Gewichtsreduktion ursächlich ist. (95)

Im Jahr darauf publizierten **Ahrén et al.** eine retrospektive Studie über den Zusammenhang zwischen Semaglutid-induziertem Gewichtsverlust und dem BMI sowie den Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf die Gewichtsabnahme. Dazu

analysierten sie die SUSTAIN 1-5 Studien mit insgesamt 3918 Studienteilnehmer*innen in 33 Ländern. Verglichen wurde die Auswirkung von einmal wöchentlich subkutanem Semaglutid 0,5 mg bzw. 1,0 mg mit einem Placebo, Sitagliptin, Exenatid oder Insulin glargin. Semaglutid überlag in der Gewichtsabnahme allen Vergleichsinterventionen. Es wurde eine Gewichtsabnahme von 2,5-5,7 kg und 2,0-7,9 kg mit Semaglutid 0,5 vs. 1,0 mg verzeichnet. Außerdem erreichten signifikant mehr Personen, denen Semaglutid verabreicht wurde, eine Gewichtsabnahme von mehr als 5%, wobei 1,0 mg der Dosis von 0,5 mg überlag. Bei Personen mit höherem BMI wurde zwar eine größere absolute Gewichtsabnahme festgestellt, die relative Abnahme unterschied sich hingegen nicht. Außerdem wurden Übelkeit und Erbrechen nur ein geringer Effekt auf die Gewichtsabnahme zugeschrieben. (96)

Rubino et al. untersuchte die Gewichtserhaltung nach der Verabreichung von Semaglutid 2,4 mg über 20 Wochen mit anschließender Umstellung auf ein Placebo verglichen mit einer fortdauernden Gabe von Semaglutid über weitere 48 Wochen. Die Studienteilnehmer*innen hatten einen BMI von mindestens 30 oder 27 mit einer Übergewicht-assoziierten Erkrankung. Von den 902 Studienteilnehmern*innen (79% weiblich, 83,7% weiß) wurden 803 nach 20 Wochen randomisiert. 98% waren bis zum Studienende dabei. Innerhalb der 20 Wochen Run-in-Periode erhielten alle Teilnehmer*innen Semaglutid mittels Eskalationsschema bis zur Erhaltungsdosis von 2,4 mg. Während den 20 Wochen kam es zu einer Gewichtsreduktion von 10,6%, einer Abnahme des BMI, des Taillenumfangs, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des HbA1c, der Fastenglukose und einer Verbesserung der Lipidwerte. Für die anschließenden 48 Wochen wurden die Studienteilnehmer*innen 2:1 zu Semaglutid bzw. Placebo randomisiert. In diesen 48 Wochen wurde eine Gewichtsveränderung von -7,9% bzw. +6,9% in der Semaglutid- bzw. Placebo-Gruppe verzeichnet. Die gleiche Veränderung wurde auch beim Taillenumfang und dem BMI sichtbar. Während in der Semaglutid-Gruppe eine Gewichtsabnahme ersichtlich ist, kam es in der Placebo-Gruppe zu einer Gewichtszunahme. In Summe kam es über die gesamte Studiendauer von 68 Wochen zu einer Gewichtsveränderung von -17,4% (Semaglutid) bzw. -5% (Placebo). Außerdem erreichten mehr Personen mit Semaglutid eine Gewichtsabnahme von mindestens 5% (88,7% vs. 47,6%). In der Run-in-Periode

berichteten 84,3% über Nebenwirkungen, wovon der Großteil (71,4%) den Gastrointestinaltrakt betraf. Diese Nebenwirkungen waren meist mild bis moderat und traten nur vorübergehend auf. Schwere Nebenwirkungen kamen mit 2,3% nur selten vor. Hier wurden Erkrankungen der Gallenblase, eine Pankreatitis und 3 Neoplasien der Brust beschrieben. Nachdem die Placebo-Gruppe nach der initialen Phase mit einer Gewichtsabnahme unter Semaglutid wieder an Gewicht zunahm, betonen die Autoren, dass es sich bei Adipositas um eine chronische Erkrankung handle und damit die Aufrechterhaltung der Abnahme ein wichtiges Ziel zur Gewichtsnormalisierung sei. (97)

Wadden et al. publizierte ebenfalls 2021 eine Studie über die wöchentliche Anwendung von 2,4 mg Semaglutid im Vergleich zu einem Placebo bei Personen mit einem BMI ≥ 27 , ohne Diabetes. Zusätzlich erfolgte eine intensive Verhaltenstherapie sowie zu Beginn der Studie eine niedrig-kalorische Diät. Der Großteil der Studienteilnehmer*innen war auch in dieser Studie weiblich sowie hellhäutig. Das primäre Endziel der Studie war das Erreichen einer Gewichtsabnahme von mindestens 5% bzw. die prozentuelle Veränderung des Gewichts. Nach der Studiendauer von 68 Wochen erreichten 86,6% der Semaglutid-Gruppe und nur 47,6% der Placebo-Gruppe eine Gewichtsreduktion von $\geq 5\%$ und 75,3% bzw. 27% eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$. Die Veränderung des Gewichts betrug -16% unter Semaglutid und -5,7% unter Placebo. Des Weiteren zeigte die Semaglutid-Gruppe Verbesserungen des diastolischen Blutdrucks, des C-Reaktiven Proteins und der Lipidwerte, ausgenommen von HDL. Unter der Verabreichung von Semaglutid traten vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe und Erbrechen auf. Mit 9,1% traten schwerwiegende Nebenwirkungen häufiger bei Semaglutid auf. Auch in dieser Studie wurde eine Neoplasie der Brust beobachtet. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen betrafen vorwiegend das hepatobiliäre System und sind vermutlich auf die rasche Gewichtsabnahme zurückzuführen. Von den 611 Studienteilnehmer*innen vollendeten 92,8% die Studie. 6,4% der Semaglutid-Gruppe und 2,9% der Placebo-Gruppe stiegen aufgrund der Nebenwirkungen aus der Studie aus. (98)

Eine aktuelle Studie von **Wilding et al.** untersuchte den Effekt von Semaglutid 2,4 mg einmal wöchentlich subkutan im Vergleich zu einem Placebo, kombiniert mit einer Lifestyle-Intervention. Die Studie wurde in 16 verschiedenen Ländern an 1961 Teilnehmern*innen (74,1% Frauen, 75,1% weiß) durchgeführt. Die Studienteilnehmer*innen wiesen einen BMI von ≥ 30 oder ≥ 25 mit einer korrelierenden Erkrankung auf. Personen mit Diabetes mellitus wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt bestand darin nach 68 Wochen Intervention eine Gewichtsabnahme von 5% oder mehr des Ausgangsgewichtes festzustellen. Sekundäre Endpunkte inkludierten u. a. eine Gewichtsabnahme von 10%, 15% oder mehr, Veränderung des Taillenumfangs und des systolischen Blutdrucks. Nach 68 Wochen überwog Semaglutid in allen Endpunkten dem Placebo. Unter Verabreichung von Semaglutid wurde eine Gewichtsreduktion von 14,9% bzw. 2,4% registriert, was durchschnittlich -15,3 kg bzw. -2,6 kg entsprach. 86,4 % erreichten nach 68 Wochen Semaglutid eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%. Weiters kam es unter Semaglutid zu einer signifikanten Reduktion des Taillenumfangs, des BMI sowie des diastolischen und systolischen Blutdrucks. Auch die Körperkomposition veränderte sich, indem sich die Gesamtfettmasse sowie die viszerale Fettmasse verringerte. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Obstipation. Schwere Nebenwirkungen traten bei 9,8% der Semaglutid-Gruppe auf. Vorwiegend waren dies Erkrankungen der Gallenwege, wie Gallensteine, aber auch drei Pankreatitiden wurden berichtet. (99)

Studie	Intervention	Studiengröße (Personen)	Dauer (Wochen)	Gewichtsreduktion	Sonstiges
Blundell et al. 2017 RCT	Semaglutid vs. Placebo	30	12	-5,0 kg vs. +1,0 kg	Energieaufnahme niedriger mit Semaglutid
Ahren et al. 2018 R	Semaglutid 0,5/1,0 mg vs. Placebo oder anderes	3918	30 / 56	NA	Gewichtsabnahme nicht von BMI und nur minimal von Nebenwirkungen abhängig
Rubino et al.	Semaglutid 2,4 mg fortlaufend oder	803	20 + 48	-17,4% vs. -5%	Gewichtszunahme nach Absetzen

2021 RCT	Umstellung auf Placebo nach 20 W				
Wadden et al. 2021 RCT	Semaglutid 2,4 mg vs. Placebo + IVT	611	68	-16% vs. -5,7%	/
Wilding et al. 2021 RCT	Semaglutid 2,4 mg vs. Placebo	1961	68	-14,9% vs. 2,4% (-15,3 kg vs. -2,6 kg)	/
RCT= randomisiert kontrollierte Studie, R= retrospektive Studie, IVT = intensive Verhaltenstherapie, NA= nicht angegeben					

Tabelle 7: Übersicht der Studien zur Anwendung von Semaglutid zur Gewichtsabnahme

4.6 Liraglutid

2015 wurde die größte Studie zur Anwendung von Liraglutid bei Personen mit Adipositas (BMI ≥ 30 bzw. ≥ 27 + Dyslipidämie oder Hypertonus) und ohne Diabetes mellitus Typ 2 von **Pi-Sunyer et al.** veröffentlicht. 3371 Studienteilnehmer*innen aus Europa, Nordamerika, Südamerika, Asien, Afrika und Australien wurden über einen Zeitraum von 56 Wochen zur Liraglutid-Gruppe (3,0 mg täglich) oder zur Placebo-Gruppe randomisiert. Das primäre Studienziel beinhaltete die Änderung des Gewichts sowie der Anteil der Teilnehmer*innen mit einer Abnahme von $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ des Ausgangsgewichts. In allen primären Endpunkten zeigte sich eine Überlegenheit von Liraglutid. Nach 56 Wochen wurde eine Gewichtsabnahme von $8,0 \pm 6,7\%$ ($8,4 \pm 7,3$ kg) in der Liraglutid-Gruppe und $2,6 \pm 5,7\%$ ($2,8 \pm 6,5$ kg) in der Placebo-Gruppe verzeichnet. Signifikant mehr Personen aus der Liraglutid-Gruppe erreichten einen Gewichtsverlust von $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ und $\geq 15\%$ des Ausgangsgewichts. Der gleiche überlegene Effekt von Liraglutid zeigte sich beim Taillenumfang und dem BMI. Zusätzlich kam es in der Liraglutid-Gruppe zu einer Reduktion des HbA1c, der Fasten glukose und des Fasteninsulins. Diese Verbesserungen führten in dieser Gruppe auch zu einer niedrigeren Prävalenz von Prädiabetes. Liraglutid zeigte außerdem einen Effekt auf die kardiometabolischen Risikofaktoren, wie eine Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks, eine Verbesserung der Entzündungswerte und der Lipid-Werte. Auch in dieser

Studie kam es bei der Anwendung von Liraglutid hauptsächlich zu gastrointestinalen Nebenwirkungen milder sowie moderater Intensität. Am häufigsten war dies Übelkeit, die jedoch vor allem 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn und wie die meisten anderen Nebenwirkungen nur vorübergehend auftrat. Außerdem kam es gehäuft zu Gallensteinen sowie zu Cholezystitis in dieser Gruppe. 10 Personen aus der Liraglutid-Gruppe entwickelten eine akute Pankreatitis, wovon 9 auf Gallensteine zurückzuführen waren. Bei 9 Frauen aus der Liraglutid-Gruppe und 3 Frauen aus der Placebo-Gruppe traten maligne oder prä maligne Neoplasien der Brust auf. Der Grund dieser Beobachtung konnte in dieser Studie nicht herausgefunden werden, jedoch zeigten die meisten dieser Frauen einen überdurchschnittlichen Gewichtsverlust. Aufgrund der Nebenwirkungen beendeten 9,9 % aus der Liraglutid-Gruppe die Studie vorzeitig. (59)

Eine 2017 veröffentlichte Studie von **Santilli et al.** mit 62 Studienteilnehmer*innen mit Prädiabetes und Metformin-Einnahme kam zu dem Ergebnis, dass sich unter Liraglutid-Injektion das viszerale Fettgewebe im Vergleich zur Lifestyle-Intervention stärker reduziert. Die Gewichtsabnahme unterschied sich jedoch zwischen den Gruppen nicht (Liraglutid: -7,79 kg vs. Lifestyle: -7,2 kg). Während sich der HbA1c sowie die Nüchternblutglukose in beiden Gruppen ähnlich verbesserte, kam es nur in der Liraglutid-Gruppe zu einer Verbesserung der postprandialen Blutglukosekonzentration. Die Autoren oder Autorinnen kommen zu dem Schluss, dass eine Gewichtsabnahme durch Liraglutid effektiver sei als durch eine Lifestyle-Modifikation allein, da eine Reduktion des viszeralen Fettgewebes mit metabolischen Benefits einhergeht. (100)

Um die Auswirkung von Liraglutid im Vergleich zur Lifestyle-Modifikation auf eine nicht-alkoholische Fettleber sowie das Gewicht zu vergleichen, führten **Khoo et al.** 2019 eine Studie mit 30 Personen mit nicht-alkoholischer Fettleber durch. Über 26 Wochen erhielten die Studienteilnehmer*innen eine Ernährungs- und Bewegungsadaption oder Liraglutid bis 3,0 mg einmal täglich. Anschließend wurde über weitere 26 Wochen der Gewichtsverlauf beobachtet. In den ersten 26 Wochen wurde in beiden Gruppen eine ähnliche, signifikante Gewichtsabnahme verzeichnet (-3,5±3,3 kg vs. -3,0±2,2 kg unter Liraglutid). Auch der Leberfettgehalt und die Entzündungsmarker der Leber reduzierten sich. Die Abnahme des Leberfettgehalts

korreliert mit der Gewichtsabnahme bzw. mit der Abnahme der Fettmasse. In den anschließenden 26 Wochen kam es in der Liraglutid-Gruppe wieder zu einer signifikanten Gewichtszunahme und Zunahme des Leberfettgehalts. In der Lifestyle-Modifikations-Gruppe kam es im Gegensatz dazu zu keiner Veränderung. Zusammenfassend kommt es in dieser Studie unter alleiniger Liraglutid-Injektion zu keiner nachhaltigen Gewichtsabnahme, weshalb die Gabe in Kombination mit einer Ernährungs- und Bewegungsadaption erfolgen sollte. (101)

Ebenfalls 2019 führten **Zhang et al.** eine Metaanalyse mit 5 Studien durch, um einen Überblick über die Effektivität und Sicherheit von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus zu erhalten. Es wurden Studien von 2009 bis 2016 mit insgesamt 4754 Proband*innen inkludiert. Beurteilt wurden die Gewichtsabnahme, der Anteil der Patient*innen mit einer Gewichtsabnahme $\geq 5\%$, die Veränderung des systolischen Blutdrucks sowie der Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Bei allen Endzielen wurde eine Überlegenheit von Liraglutid festgestellt. Unter Liraglutid kommt es zu einer signifikanten Gewichtsabnahme, einem signifikant höheren Anteil an Personen mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und einer signifikanten Reduktion des systolischen Blutdrucks. Die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unterschied sich jedoch nicht zwischen den Interventionen. Trotzdem kam es bei der Gabe von Liraglutid häufiger zu Übelkeit als in der Placebo-Gruppe. (102)

Auch in einer 56-Wochen dauernden randomisiert kontrollierten Studie von **Garvey et al.**, die 2020 veröffentlicht wurde, wurde Liraglutid mit einem Placebo verglichen. Bei dieser Studie zählten Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine basale Insulintherapie zu den Einschlusskriterien. Zusätzlich wurde eine intensive Verhaltenstherapie durchgeführt. Bei den 369 Studienteilnehmer*innen kam es über die Behandlungsdauer zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von $-5,8\%$ in der Liraglutid-Gruppe und $-1,5\%$ in der Placebogruppe. Insgesamt erreichten mit $51,8\%$ mehr Personen der Liraglutid-Gruppe eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ im Vergleich zu Placebo mit $24,0\%$. Außerdem kam es unter Liraglutid-Gabe zu einer signifikanten Reduktion des Taillenumfangs von $-5,28\%$ vs. $-2,65\%$ und des HbA1c von $-1,1\%$ vs. $-0,6\%$. Auch beim systolischen Blutdruck sowie bei den Lipidwerten, das Gesamtcholesterin ausgenommen, kam es zu einer signifikanten Reduktion im

Vergleich zum Placebo. Insgesamt wurde Liraglutid 3,0 mg gut vertragen. In beiden Gruppen traten Nebenwirkungen auf. In der Liraglutid-Gruppe waren es jedoch häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe, aber auch Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und untere Atemwegsinfektionen. (103)

Wadden et al. untersuchte über 56 Wochen den Effekt von Liraglutid in Kombination mit einer intensiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu einem Placebo. Insgesamt wurden 282 Personen mit einem BMI ≥ 30 in die Studie eingeschlossen. Nach 56 Wochen überlag die Liraglutid-Gruppe bei der Abnahme des Gewichts (-7,5% vs. -4,0%), des Taillenumfangs, des HbA1c und der Fastenglukose. Auch die Lipidwerte, der diastolische und systolische Blutdruck verbesserten sich in beiden Gruppen, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Liraglutid wurde von den Studienteilnehmer*Innen in dieser Studie ebenfalls sehr gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren auch hier milde bis moderate gastrointestinale Nebenwirkungen mit dem Maximum innerhalb der ersten 4 bis 8 Wochen. Insgesamt kam es unter der Anwendung von Liraglutid im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Reduktion der kardiometabolischen Risikofaktoren. (104)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen **Park et al.** mit einer 2021 publizierten retrospektiven Studie, die 169 Südkoreaner*innen inkludiert. Es wurden Daten zur Gewichtsabnahme bei adipösen Personen unter Einnahme von Liraglutid 3,0 mg über einen Zeitraum von 52 Wochen analysiert, wobei die durchschnittliche Follow-up-Dauer 73,7 Tage betrug. Das Ergebnis zeigt eine signifikante Gewichtsabnahme von $5,5 \pm 3,4$ kg (-6,5 \pm 3,8%) sowie eine positive Korrelation zwischen dem Anteil der Gewichtsabnahme und der Behandlungsdauer. Der Anteil der Studienteilnehmer*innen mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ nach 30 Tagen betrug 26,9% und nach 90 Tagen bereits 80%. Die Messung der Körperzusammensetzung zeigte, dass sich während dem Behandlungszeitraum zwar die Muskel- und Fettmasse reduzierte, jedoch war die Abnahme der Fettmasse signifikant größer (-1,9 \pm 5,4 kg vs. -3,5 \pm 3,0 kg). Der durchschnittliche Gewichtsverlust betrug nach 30 Tagen 3,8 \pm 2,1%, nach 60 Tagen 5,3 \pm 2,6%, nach 90 Tagen 7,5 \pm 2,9% und nach 180 Tagen 9,1 \pm 3,6%. Zusätzlich kam diese Studie zu

dem Ergebnis, dass Personen, die Alkohol konsumierten weniger Gewicht abnahmen als Personen, die keinen Alkohol konsumierten ($p= 0,08$). (105)

Studie	Intervention	Studiengröße (Personen)	Dauer (Wochen)	Gewichtsreduktion	Sonstiges
Pi-Sunyer et al. 2015 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	3371	56	-8,0±6,7% vs. -2,6±5,7%	Niedrigere Prävalenz von Prädiabetes
Santilli et al. 2017 RCT	Liraglutid 1,8 mg vs. Lifestyle-modifikation	62	64	7,79 vs. 7,2 kg	Reduktion von viszeralem Fettgewebe unter Liraglutid
Khoo et al. 2019 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Lifestyle-Intervention	30	26 + 26	-3,03±2,43% vs. -4,01±3,8% 3,0±2,2 kg vs. 3,5±3,3 kg	Signifikante Gewichtszunahme nach Absetzen von Liraglutid
Zhang et al. 2019 M	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	4754	/	/	Signifikante Gewichtsabnahme
Garvey et al. 2020 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	369	56	-5,8% vs. -1,5%	/
Wadden et al. 2020 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo + Lifestyle-Intervention	282	56	-7,5% vs. -4,0%	Nebenwirkungs-Maximum in ersten 4-8 Wochen
Park et al. 2021 R	Liraglutid 3,0 mg	169	52	-6,5±3,8% 5,5±3,4 kg	Effektiv und sicher für Personen ohne Diabetes mellitus
M= Metaanalyse, RCT= randomisiert kontrollierte Studie, R= retrospektiv					

Tabelle 8: Übersicht der Studien zur Anwendung von Liraglutid zur Gewichtsabnahme

4.7 GLP1-Analoga bei Kindern und Jugendlichen

2017 publizierte **Danne et al.** die erste Studie, die die Sicherheit und Pharmakokinetik von Liraglutid zur Gewichtsabnahme bei Jugendlichen untersucht.

Eingeschlossen wurden 18 Studienteilnehmer*innen zwischen 12 und 17 Jahren mit einem BMI von ≥ 30 -45. Verglichen wurden die Ergebnisse mit den Daten von Erwachsenen. Die Teilnehmer*innen wurden zu 5 Wochen täglichem Liraglutid 3,0 mg bzw. Placebo randomisiert. Das primäre Ziel der Studie war es, die Anzahl der Liraglutid-assoziierten Nebenwirkungen zu ermitteln. Am Ende der Studie wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Jedoch berichteten alle Personen, die Liraglutid erhielten, von Nebenwirkungen, die zu 77% dem Gastrointestinaltrakt zuzuschreiben waren. Bei 8 Personen kam es zu leichten Hypoglykämien. Zwar waren diese nur mild, wurden aber vermehrt in der Liraglutid-Gruppe beobachtet. Eine Erhöhung des Ruhepulses sowie eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde in beiden Gruppen, aber unter Liraglutid verstärkt ausgeprägt, gemessen. Zusätzlich kam es in den 5 Wochen zu einer Gewichtsabnahme von 2,55 kg (Liraglutid) bzw. 1,85 kg (Placebo). Der BMI Z-score veränderte sich um -0,12 bzw. -0,1. Die Resultate der Studie stimmen weitgehend mit den Daten von Erwachsenen überein. Es konnten keine zusätzlichen oder ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet werden. Auch der Konzentrationsspiegel von Liraglutid unterscheiden sich nicht von den Erwachsenen. Jedoch ist dieser vom Körpergewicht abhängig und bei höherem Gewicht niedriger. Die Autoren oder Autorinnen sehen jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer*innen mit 18 Personen sowie die Studiendauer von 5 Wochen als Limitation der Studie. (106)

Mastrandrea et al. publizierte zwei Jahre darauf eine Studie mit demselben primären Endpunkt, jedoch bei 7- bis 11-Jährigen. Auch hier wurden 24 Personen mit einem BMI von 30-45 inkludiert. Über eine Dauer von mindestens 7 bis zu 13 Wochen wurde Liraglutid 3,0 mg bzw. ein Placebo verabreicht. Zwar berichteten mehr Personen aus der Placebo-Gruppe (62,5% vs. 56,3%) von Nebenwirkungen, jedoch traten GI-Nebenwirkungen in milder bis moderater Intensität vermehrt bei Liraglutid auf. Am Ende der Studie wurden in keiner Gruppe schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen Dosis, Timing und Dauer der Verabreichung und den GI-Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Plasmakonzentration von Liraglutid korrelierte mit der verabreichten Dosis. In der Pharmakokinetik gab es keinen Unterschied zu den Erwachsenen. Jedoch wurde bei Kindern eine höhere Plasmakonzentration des

Wirkstoffes beobachtet als bei Erwachsenen mit gleicher Dosis, was darauf zurückzuführen ist, dass diese vom Körpergewicht abhängig ist. Als sekundäres Endziel wurde eine signifikante Reduktion des BMI Z-scores (-0,3) und des Körpergewichts (-0,52 kg) in der Liraglutid-Gruppe berichtet. Insgesamt fassten die Autoren zusammen, dass es bei der Sicherheit sowie der Verträglichkeit des Wirkstoffes keinen Unterschied zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gibt. (107)

Mit 251 Studienteilnehmer*innen und einer Studiendauer von 56 Wochen publizierte **Kelly et al.** 2020 die bis jetzt größte Studie zur Anwendung bei Kindern. Die Studienteilnehmer*innen erhielten über 56 Wochen Liraglutid 3,0 mg oder ein Placebo kombiniert mit einer Lifestyle-Intervention und einer anschließenden Follow-Up-Periode von 12 Wochen ohne Intervention. Es wurden der BMI-SDS (BMI Standard-Deviation-Score), die Veränderung des BMI, das Körpergewicht, der Taillenumfang, der Blutdruck und der Glukose-Metabolismus gemessen. Liraglutid war dem Placebo in den meisten Endpunkten überlegen. Jedoch wurde kein Unterschied bei den kardiovaskulären Messwerten sowie den Glukosewerten beobachtet. Der BMI-SDS änderte sich mehr bei Liraglutid mit einer Differenz von -0,22. Auch die absolute Gewichtsabnahme (-4,5 kg), die Reduktion des Taillenumfang und die relative Abnahme des BMI waren unter Liraglutid höher. Mehr Personen aus der Liraglutid-Gruppe (43,3% vs. 18,7%) erreichten eine Reduktion des BMI von mindestens 5%. Jedoch kam es in der 12-wöchigen Follow-Up-Periode bei den Teilnehmer*innen, die zuvor Liraglutid erhielten, zu einer höheren Zunahme des BMI-SDS als in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor, gastrointestinale Nebenwirkungen sind hingegen signifikant häufiger bei der Liraglutid-Gruppe aufgetreten. Diese Nebenwirkungen traten gehäuft in der Eskalationsperiode (Woche 4-8) auf und milderten sich im Laufe der Studie. Auch in dieser Studie brachen 10 Personen die Studie aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ab. Hypoglykämien traten mit höherer Anzahl unter Liraglutid auf. Zusätzlich kam eine Pankreatitis vor. Es konnte kein Unterschied in der Wirkung und der Sicherheit des Medikaments zwischen Erwachsenen und Jugendlichen festgestellt werden. (108)

Weghuber et al. verglich in einer randomisiert kontrollierten Studie die Anwendung von langwirksamen Exenatid mit einem Placebo bei 10- bis 18-jährigen. Er analysierte die Auswirkungen auf den BMI-SDS, den BMI, das Gewicht, den Glukosemetabolismus, die kardiometabolischen Risikofaktoren und den Leberfettgehalt über eine Studiendauer von 24 Wochen. Exenatid führte zu einer Reduktion des BMI-SDS um 0,09, des Gewichts um 3,0 kg, des Taillenumfangs (-3,2 cm) sowie des subkutanen Fettgewebes. Auch die Lipidwerte, außer HDL und den Triglyceriden, veränderten sich in der Exenatid-Gruppe. Ein Ziel der Studie war es, die Auswirkung von Exenatid auf die Fettkonzentration in der Leber zu ermitteln. Bis zum Ende der Studie reduzierte sich der Fettgehalt zwar um 1,4%, jedoch nicht signifikant. Nebenwirkungen traten mit gleicher Häufigkeit sowohl in der Placebo- als auch der Exenatid-Gruppe auf. In dieser Studie waren gastrointestinale Nebenwirkung ebenfalls signifikant häufiger in der Exenatid-Gruppe zu beobachten. (83)

Chadda et al. publizierte 2020 die erste Metaanalyse, die die Effekte auf das Gewicht und den Glukosemetabolismus von GLP1-Analoga bei unter 18-jährigen mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Adipositas vergleicht. Es wurden insgesamt 9 randomisiert kontrollierte Studien inkludiert, 3 davon zu DM2 bzw. Prädiabetes und 6 zu Adipositas mit einem Umfang von insgesamt 286 Proband*innen. In 3 Studien bei Übergewichtigen wurde Exenatid mit einem Placebo verglichen, in den restlichen Studien wurde Liraglutid verabreicht. Das Durchschnittsalter variierte von 9,9 bis 15,2 Jahre, die Studiendauer von 5 bis 56 Wochen und die Studiengröße von 11 bis 251 Studienteilnehmer*innen. Der HbA1c veränderte sich von nicht signifikanten Veränderungen bis hin zu -1,06%. Auf die Studienpopulation bezogen, wird ersichtlich, dass es bei den Personen mit Diabetes zu einer größeren Reduktion dieses Wertes kommt (-0,72% in 15 Wochen vs. -0,08% in 21 Wochen). Auch bei der Nüchternglukose ist dieser Effekt zu erkennen (-19,4 mg/dl vs. -1,9 mg/dl). Die Gewichtsabnahme hingegen ist bei den Adipositas-Studien höher (-0,97 kg in 16 Wochen vs. -2,74 kg in 20 Wochen). Dies kann jedoch darauf zurückzuführen sein, dass die Dosierung in den jeweiligen Indikationen unterschiedlich ist (3,0 mg zur Gewichtsabnahme, 1,8 mg bei DM2). Zusätzlich ist eine durchschnittliche Reduktion des BMI um -1,26 kg/m² bzw. des BMI Z-scores um -0,12 und des Gewichts um -1,86 kg zu erkennen. Die Autoren fassen

zusammen, dass höhere Ausgangswerte auch zu einer größeren Reduktion derselben führen. (109)

Studie	Intervention	Alter	Studiengröße (Personen)	Dauer (Wochen)	Gewichtsreduktion	Sonstiges
Danne et al. 2017 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	12-17	18	5	BMI Z-score -0,12 vs. -0,1 -2,55 kg vs. -1,85 kg	Kein Unterschied zu Erwachsenen
Mastrandrea et al. 2019 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	7-11	24	7	BMI Z-score -0,3 -0,52 kg	Kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil zu Erwachsenen
Kelly et al. 2020 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo	12-17	251	56	BMI Z-score -0,22 -4,5 kg (-5,01%)	Nicht für alle Kinder geeignet wegen NW, Kein Unterschied zu Erwachsenen
Weghuber et al. 2020 RCT	Exenatid 1x/Woche vs. Placebo	10-18	44	24	BMI Z-score -0,09 -3 kg	Kein Unterschied zu Erwachsenen
Chadda et al. 2020 M	Exenatid/ Liraglutid vs. Placebo	<18	286	/	BMI Z-score -0,12 -1,86 kg	Höhere Ausgangswerte zeigen mehr Veränderung
M= Metaanalyse, RCT= randomisiert kontrollierte Studie, NW= Nebenwirkungen						

Tabelle 9: Übersicht der Studien zur Anwendung von GLP1-Analoga bei Kindern und Jugendlichen

4.8 GLP1-Analoga bei Patient*innen mit bariatrischen Operationen

Bariatrische Operationen stellen eine effektive und nachhaltige Methode zur Gewichtsabnahme dar. Trotzdem kommt es bei 10-20% der Patient*innen nach dem Eingriff wieder zu einer Gewichtszunahme. Damit steigt auch wieder das Risiko für gewichtsabhängige Folgeerkrankungen, was eine weitere Behandlung notwendig macht. Eine häufige Methode im Falle einer Gewichtszunahme nach

einer bariatrischen Operation ist der Revisionseingriff. Dieser ist jedoch mit schwerwiegenden Risiken und erhöhter Mortalität verbunden. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Anwendung von Medikamenten zur Gewichtsabnahme bei Personen mit bariatrischen Operationen zu evaluieren. Da diese Patient*innen-Gruppe aus den meisten Studien ausgeschlossen ist, sind dazu nur sehr wenige Studien zu finden. (110, 111)

Im Jahr 2018 untersuchten **Rye et al.** wie sich die Gabe von Liraglutid 3,0 mg auf Personen mit bariatrischen Operationen und anschließender Gewichtszunahme, inadäquater Abnahme oder einem Gewichtsplateau auswirkt. Insgesamt wurden 20 Personen mit unterschiedlichen bariatrischen Eingriffen über 28 Wochen beobachtet. Nach 28 Wochen zeigte sich eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 9,7%. Es kam zu keinen schweren Nebenwirkungen. Übelkeit, Kopfschmerzen, gastroösophagealer Reflux, Geschmacksveränderungen, Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Schwindel und Müdigkeit traten hingegen häufig auf. Eine Person beendete die Studie aufgrund dieser Nebenwirkungen vorzeitig. Insgesamt kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass die Verabreichung von Liraglutid nach bariatrischen Operationen effektiv ist und es zu keinen schweren Nebenwirkungen kommt. (112)

Wharton et al. untersuchten, ob sich die Gewichtsabnahme bei der Gabe von Liraglutid zwischen den verschiedenen bariatrischen Operationen unterscheidet. Inkludiert wurden RYGB, Magenband und Sleeve-Gastrektomie. Am Ende der Studien konnte kein Unterschied beim Gewichtsverlust festgestellt werden, jedoch konnte bei allen Patient*innen ein signifikanter Gewichtsverlust verzeichnet werden. Dieser betrug $-7,1 \pm 8,7$ kg ($-6,6 \pm 7,1\%$), $-6,0 \pm 7,2$ kg ($-4,9 \pm 5,6\%$) und $-4,5 \pm 4,5$ kg ($-3,6 \pm 3\%$). Auch in dieser Studie waren Übelkeit, Obstipation und Diarrhoe die häufigsten Nebenwirkungen. Diese waren bei allen Operationsmethoden gleich häufig zu beobachten. Mit Ausnahme einer Pankreatitis waren die Nebenwirkungen mild. (111)

2021 publizierten **Horber et al.** eine Studie, in der der Effekt auf die Gewichtsabnahme von Liraglutid mit einer Revisions-Operation verglichen wurde. Inkludiert wurden 95 Patient*innen mit einem RYGB und postoperativer

Gewichtszunahme. Die Patient*innen durften die Art der Intervention selbst wählen. Nach 24 Wochen der Intervention kam es in der Liraglutid-Gruppe als auch in der Gruppe mit Revisionsoperation zu einem signifikanten Gewichtsverlust sowie zu einer Abnahme des BMI. Während in der Liraglutid-Gruppe eine Gewichtsabnahme von 13 ± 8 kg bzw. eine Abnahme des BMI von $4,7\pm 2,9$ zu verzeichnen war, unterschied sich die Abnahme in der Operations-Gruppe mit einer Gewichtsabnahme von 17 ± 7 kg und einer Abnahme des BMI von $5,5\pm 2,9$ nicht. Auch in dieser Studie kam es unter der Anwendung von Liraglutid zu Nebenwirkungen. Am häufigsten wurde Übelkeit berichtet, weshalb 50% der Patient*innen die Maximaldosis von 3,0 mg nicht erreichten. Zusammenfassend erwähnen die Autoren, dass Liraglutid bei einer Gewichtszunahme nach einer bariatrischen Operation als First-line-Therapie in Betracht gezogen werden sollte, da eine Revisionsoperation mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist. (113)

Eine in Indien durchgeführte single-center Studie von **Thakur et al.** untersuchte die Auswirkung von Liraglutid zusätzlich zu einer Schlauchmagenbildung im Vergleich zu einem Placebo. In die Studie wurden 23 Personen mit einem BMI >30 kg/m² eingeschlossen. Nach sechs Monaten der Intervention wurde eine Gewichtsabnahme von $-28,2\pm 5,7\%$ in der Liraglutid-Gruppe und $-23,2\pm 6,2\%$ in der Placebo-Gruppe gemessen. Auch der BMI reduzierte sich mit der Gewichtsabnahme. Zusätzlich kam es in beiden Gruppen zu einer Verringerung der Nüchtern-Glukose, der postprandialen Blutglukose und des HbA1c, die sich zwischen den Gruppen nicht unterschied. Während der Intervention waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. (114)

Studie	Intervention	Studiengröße (Personen)	Dauer (Wochen)	Gewichtsreduktion	Sonstiges
Rye et al. 2018 P	Liraglutid 3,0 mg	20	28	-9,7%	Wirksam bei Personen mit bariatrischer Operation; keine schweren Nebenwirkungen

Wharton et al. 2019 P	Liraglutid 3,0 mg	117	7,6±7,1	-6,3±7,7 kg	Gewichtsreduktion unabhängig von Art der bariatrischen Operation, Ergebnisse wie bei Personen ohne Operation
Horber et al. 2021 P	Liraglutid 3,0 mg vs. Revisions-Operation	95	24	-13,0±8,0 kg vs. 17,0±7,0 kg	Kein Unterschied in der Gewichtsabnahme zwischen den Interventionen
Thakur et al. 2021 RCT	Liraglutid 3,0 mg vs. Placebo 6 Wochen St.p. Schlauchmagenbildung	23	24	28,2±5,7% vs. 23,2±6,2%	Zusätzlicher Benefit von Liraglutid auf die Gewichtsabnahme nach Schlauchmagenbildung
P= prospektive Studie, RCT= randomisiert kontrollierte Studie					

Tabelle 10: Übersicht der Studien zur Anwendung von GLP1-Analoga bei Personen mit bariatrischen Operationen

4.9 Zusammenfassung der Literaturrecherche

Die Studien liefern sehr homogene Ergebnisse hinsichtlich der Gewichtsabnahme, der Abnahme des BMI und des Taillenumfangs. Bei Liraglutid wurde eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ bzw. $\geq 10\%$ von 52-63% bzw. 17-33% der Studienteilnehmer*innen erreicht. Bei Semaglutid wurde dieses Ergebnis von 86-89% bzw. 69-79 % der Studienteilnehmer*innen erzielt. Die Abnahme des Taillenumfangs und des BMI korreliert in allen Studien mit der Gewichtsabnahme. Zusätzlich kommt es bei einer Gewichtsabnahme mit GLP1-Analoga zu einer größeren Reduktion der Fettmasse relativ zur Muskelmasse. (95, 99, 100, 105)

Neben der Gewichtsabnahme wurde auch eine Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren festgestellt. Es konnte eine Verbesserung des systolischen Blutdrucks (59, 97-99, 102-104), des diastolischen Blutdrucks(59, 97, 99, 104), der

Lipidwerte (97-99, 103), des HbA1c (59, 97-100, 103, 104), des Nüchternblutzuckers (59, 97-99, 104), der postprandialen Blutzuckerkonzentration (100), der Entzündungswerte (59, 98, 99, 101), des Leberfettgehalts (101) und der B-Zell-Funktion (100) beobachtet werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden sehr häufig berichtet (62-94% bei Liraglutid). Am häufigsten kam es bei der Behandlung mit GLP1-Analoga zu Übelkeit und Diarrhoe. Diese betrafen 44-58% bzw. 32-36% der Studienteilnehmer*innen mit Semaglutid und 30-80% bzw. 21-33% mit Liraglutid. Weitere Nebenwirkungen waren Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie und unspezifische Bauchschmerzen. Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich vorübergehend mit leichter bis mittlerer Intensität und mit dem Maximum in der vierten bis achten Behandlungswoche berichtet. (59, 104) Sie waren auch ein häufiger Grund für einen Studienabbruch. Aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen kam es mit Liraglutid bei 6,4-8,5% und mit Semaglutid bei 5,9-7,7% der Studienteilnehmer*innen zu einem Studienabbruch. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren hingegen nicht sehr häufig (4,2-8,2% bei Liraglutid, 7,7-9,8% bei Semaglutid). Am häufigsten war hier das hepatobiliäre System betroffen. Gallensteinen, Cholezystitiden und Pankreatitiden wurden berichtet. Bei mehreren Studien wurde außerdem eine erhöhte Prävalenz von Neoplasien der Brust berichtet. (59, 97, 98)

Bei Kindern und Personen mit bariatrischen Operationen konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit, den Nebenwirkungen und Komplikationen beobachtet werden.

4.10 Fallberichte

4.10.1 Fall 1

Charakteristika

Den ersten Fall stellt eine 44-jährige Frau mit drei Kindern und ohne Vorerkrankungen dar. Als Anlass für eine Therapie mit Liraglutid (Saxenda®) zur Gewichtsabnahme nennt sie eine sukzessive Gewichtszunahme über die letzten zwei Jahre, mehrere gescheiterte Diätversuche und einen BMI von über 30. Sie gibt

mit 9/10 Punkten ein sehr hohes Stresslevel beruflich sowie privat an. Das Ausgangsgewicht betrug 88,5 kg, was einem BMI von 31,4 kg/m² entspricht. Seit sechs Monaten wendet sie Liraglutid subkutan an. Die Behandlung erfolgt ohne spezielle Ernährungs- oder Bewegungsanpassung.

Dosierung

Die Dosis wurde zu Beginn nach dem Eskalationsschema bis auf 1,8 mg täglich gesteigert. Bei dieser Dosis gab die Patientin jedoch starke Mundtrockenheit in der Nacht und leichte Übelkeit an. Deshalb wurde die Dosis wieder auf 1,2 mg reduziert. Bei der Dosis von 1,2 mg waren die Nebenwirkungen bei der Patientin schwächer und akzeptabel ausgeprägt.

Nebenwirkungen

Bis auf die starke Mundtrockenheit kombiniert mit verstärktem Durstgefühl und leichter Übelkeit, die jedoch bei ihr dosisabhängig auftraten, berichtete sie von keinen weiteren Nebenwirkungen. Aus verschiedenen Gründen wie z. B. Urlaub unterbrach sie die Behandlung mehrmals. In den Einnahmepausen traten starke Hungergefühle auf, die subjektiv stärker als vor der Therapie waren. Aus diesem Grund kam es in den Einnahmepausen zu Gewichtszunahmen. Hier ist anzumerken, dass das Medikament immer abrupt abgesetzt wurde und anschließend wieder mit einer Dosis von 1,2 mg fortgeführt und langsam auf 1,8 mg gesteigert wurde.

Gewichtsverlauf

Innerhalb der ersten zwei Monate kam es zu einer Gewichtsreduktion von 5,5 kg, was -6,2% des Ausgangsgewichts entspricht. Die Patientin berichtete, dass sie während der Therapie weniger Appetit verspürte und dadurch langsamer und weniger aß. Über die Behandlungsdauer von 6 Monaten kam es insgesamt zu einer Gewichtsabnahme von 4,5 kg (-5,1%), was einem Endgewicht von 84,0 kg und einem BMI von 29,8 entspricht. Die Gewichtsabnahme war zu Beginn sehr schnell und verlangsamte sich mit der Einnahmedauer und den Einnahmepausen (siehe Abb. 3).

Sonstiges

Laut Patientin ist die durchgehend notwendige kühle Lagerung des Medikaments z. B. bei längeren Reisen eine Limitation für eine Therapie mit Liraglutid. Außerdem gibt sie auch die selbst zu tragenden Kosten des Medikaments als Problem an.

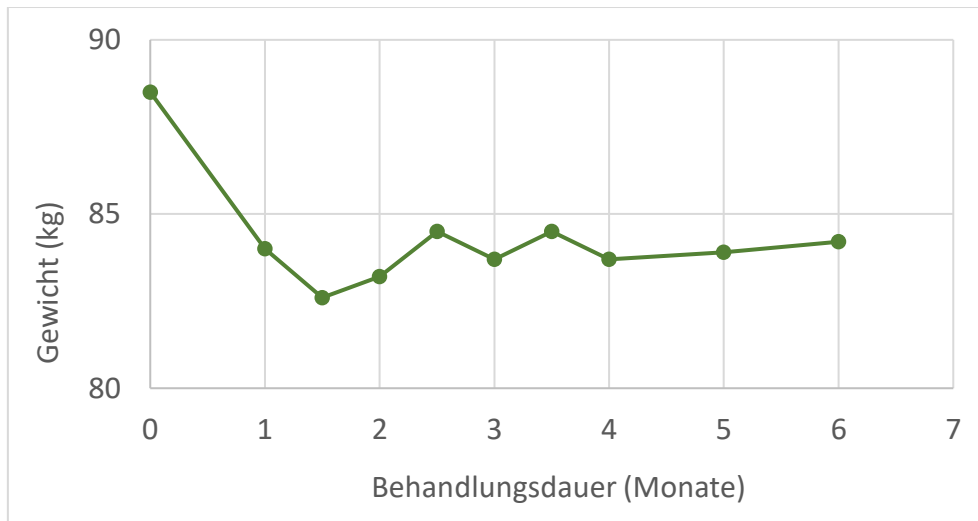


Abbildung 3: Gewichtsverlauf von Fall 1

4.10.2 Fall 2

Charakteristika

Beim zweiten Fall handelt es sich um eine 54-jährige Frau ohne Kinder, mit vorwiegend sitzenden Tätigkeiten und einem mittlerem Stresslevel (6/10). Als Vorerkrankungen sind eine St. p. AV-Tachykardie mit Ablation und eine Hashimoto Thyreoiditis bekannt, weshalb sie Thyrex sowie einen Beta-Blocker einnimmt. Aufgrund des Ausgangsgewichtes von 109 kg, entsprechend einem BMI von 36,4 und mehrmaliger erfolgloser Diätversuche verwendet sie nun seit fünf Monaten Liraglutid einmal täglich subkutan. Auch bei dieser Patientin erfolgte keine Bewegungsadaptation, jedoch stellte sie ihre Ernährung auf intermittierendes Fasten mit Einführung gelegentlicher Fastentage um.

Nebenwirkungen

Bei einer Dosis von 1,2 mg berichtet die Patientin von leichter schubweiser Übelkeit. Zu Beginn der Therapie erfolgte die Injektion immer morgens. Die folgende Übelkeit

beeinträchtigte jedoch ihre Arbeit, weshalb sie den Injektionszeitpunkt auf Mittag verschob. Obwohl die Patientin generell weniger Hunger hatte und weniger aß, hatte sie oft Heißhunger auf Süßigkeiten. Zusätzlich berichtet sie von vermehrtem Durstgefühl am Abend, welches aber nicht störend war.

Gewichtsverlauf

Nach dem ersten Monat berichtet sie von einer Gewichtsabnahme von 6 kg. Über die Behandlungsdauer von 5 Monaten nahm sie stetig Gewicht ab, jedoch verlangsamte sich die Gewichtsreduktion mit der Behandlungsdauer. Im fünften Monat setzte die Patientin das Medikament für 5 Wochen aus privaten Gründen ab. Anschließend kam es zu sehr starken Hungergefühlen, weshalb keine weitere Gewichtsabnahme beobachtet werden konnte, jedoch kam es auch zu keiner Zunahme. Nach der Einnahmepause setzte sie die Therapie wieder mit 1,2 mg fort. Über die fünf Monate nahm die Patientin insgesamt 10 kg (-9,2%) ab. Aktuell hat sie somit ein Gewicht von 99 kg und einen BMI von 33,1. Wie in Abbildung 4 ersichtlich verlangsamte sich die zu Beginn schnelle Gewichtsabnahme mit der Einnahmedauer.

Dosierung

Die Dosierung erfolgte per Eskalationsschema mit einer Startdosis von 0,6 mg, die wöchentlich um 0,6 mg gesteigert wurde. Bei einer Dosis von 1,8 mg kam es zu einer starken, schubweisen Übelkeit, weshalb die Dosis wieder auf 1,2 mg reduziert wurde.

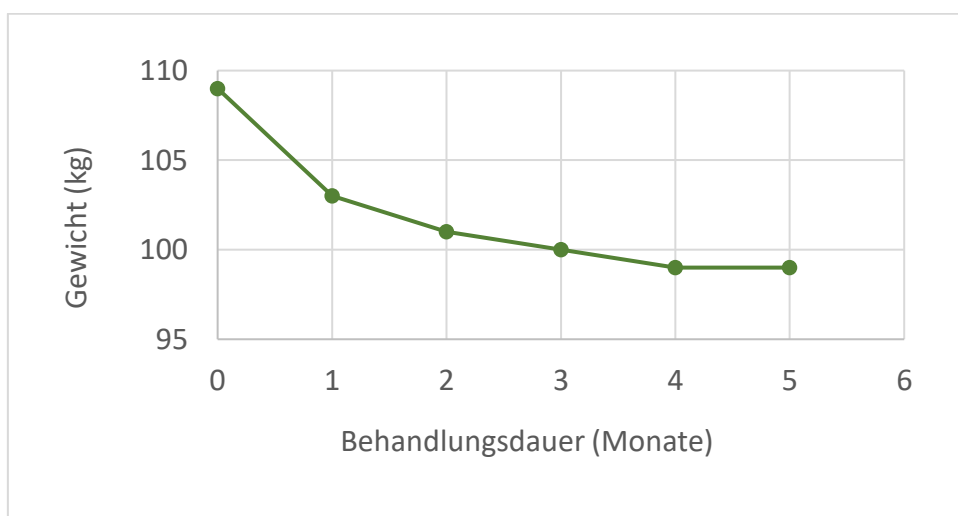


Abbildung 4: Gewichtsverlauf von Fall 2

4.10.3 Zusammenfassung der Fallberichte

Eine Behandlung mit Liraglutid führte in beiden Fällen zu einer Gewichtsabnahme. Die Gewichtsabnahme erfolgte zu Beginn sehr schnell und verlangsamte sich mit der Einnahmedauer. Bei beiden Fällen kam es nach abruptem Absetzen zu starken Hungergefühlen, was eine weitere Gewichtsabnahme erschwerte. Außerdem konnte bei beiden Patientinnen die Maximaldosis aufgrund der Nebenwirkungen nicht erreicht werden. In beiden Fällen trat Übelkeit auf. Die Dosis wurde individuell anhand des Nutzens sowie der Nebenwirkungen angepasst.

5 Diskussion

Adipositas ist eine chronische Erkrankung, die zu schwerwiegenden Folgen führen kann und somit einer effektiven und nachhaltigen Behandlung bedarf. Neben der Ernährungs- und Lifestyle-Adaption stellen medikamentöse Therapieoptionen eine gute Möglichkeit zur Gewichtsabnahme dar. GLP1-Analoga liefern für diese Indikation erfolgsversprechende Daten. Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die aktuelle Studien- und Datenlage über GLP-1-Analoga in der Indikation der Gewichtsabnahme darzulegen. Dabei steht die Beantwortung der Forschungsfrage, welche Wirkungen und welche Nebenwirkungen bei der Verabreichung von GLP1-Analoga in der Indikation der Gewichtsabnahme zu erwarten sind im Vordergrund. Dabei wurden auch spezielle Patient*innen-Gruppen wie Kinder und Personen nach bariatrischen Operationen berücksichtigt. Insgesamt wurden in dieser Diplomarbeit 21 relevante Studien behandelt, davon 5 Studien zu Semaglutid, 7 zu Liraglutid, 5 über die Anwendung bei Kindern und 4 über die Anwendung bei Personen mit bariatrischen Operationen.

Das Ergebnis der Literaturrecherche zeigt, dass GLP1-Analoga zu einer Gewichtsabnahme, einer Abnahme des BMIs und des Taillenumfangs führen. Außerdem kommt es bei der Verabreichung bei Adipositas zu einer Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren. Milde bis moderate gastrointestinale Nebenwirkungen treten bei einer Behandlung sehr häufig und häufiger als mit einem Placebo auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind hingegen sehr selten. Bei Kindern und Personen mit bariatrischen Operationen konnte kein Unterschied in den Wirkungen, den Nebenwirkungen und den Komplikationen festgestellt werden.

5.1 Wirkungen von GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme

Die Ergebnisse zeigen, dass GLP1-Analoga viele Wirkungen haben, die jedoch meist noch unbekannt oder wenig erforscht sind. Es konnte in allen Studien eine signifikante Gewichtsabnahme über die Dauer der Behandlung gezeigt werden, die jedoch in aller Regel geringer als von Betroffenen erwartet ausfällt. Bei 52-63% (Liraglutid) bzw. 86-89% (Semaglutid) wurde eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und bei 17-33% (Liraglutid) bzw. 69-79% (Semaglutid) eine Gewichtsabnahme von

≥10% erzielt. Zwei Studien, die die Gewichtserhaltung nach einer Therapie mit GLP1-Analoga untersuchten, zeigen hingegen eine anschließende Gewichtszunahme nach dem Absetzen des Medikaments. (97, 101) Außerdem sind manche Personen Non-Responder. Bei diesen Personen ist keine ausreichende Gewichtsabnahme zu erwarten (≤5% in 12 Wochen), was hervorhebt, dass diese Therapieoption nicht für jede*n geeignet ist und eine individuelle Therapieanpassung erfolgen soll. Hier ist zu erwähnen, dass Adipositas als chronische Erkrankung eine nachhaltige multimodale Behandlung erfordert. Ein wichtiger Angriffspunkt nach einer Abnahme sollte demnach die Gewichtserhaltung sein. Eine nachhaltige Gewichtsabnahme könnte bei einer Kombination von GLP1-Analoga mit einer Ernährungs- und Bewegungsanpassung erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den Fallberichten. Bei beiden Fällen kam es nach einer Einnahmepause zu einer Gewichtszunahme bzw. zu einer fehlenden Abnahme.

Die in dieser Diplomarbeit inkludierten Studien untersuchen vorwiegend den Effekt von Liraglutid und Semaglutid. Zu den anderen Wirkstoffen wurden keine relevanten Studien gefunden. Der Grund dafür könnte sein, dass Liraglutid und Semaglutid den größten Effekt auf das Gewicht zeigen. Außerdem weisen diese Wirkstoffe mit einer Homologie zu natürlichem GLP1 von 97% bzw. 94% ein geringeres Risiko auf, Antikörper zu bilden und Reaktionen an der Einstichstelle hervorzurufen. (81) Wie häufig bei einer Therapie Antikörper gebildet werden und welche Auswirkung diese haben wurde jedoch in keiner inkludierten Studie untersucht.

Ein Zusammenspiel aus gastrointestinalen Effekten und Wirkung auf das zentrale Nervensystem scheinen der Grund für die Gewichtsabnahme zu sein. Laut Blundell et al. sei ein Grund der Gewichtsabnahme die Beeinflussung der zentralen Appetitkontrolle, was zu einer reduzierten Energiezufuhr führt. (95) Die Auswirkung der Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen scheint hingegen nur einen geringen Effekt auf die Gewichtsabnahme zu haben. Der BMI beeinflusst die Abnahme hingegen nicht, weshalb in allen BMI-Klassen eine ähnliche relative Gewichtsabnahme zu erwarten ist. (96)

Der positive Effekt auf die kardiometabolischen Risikofaktoren, der in der Literaturrecherche gezeigt wird, unterstreicht die mögliche Überlegenheit der

Therapie mit GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme gegenüber alleiniger Lifestyle-Intervention. Gerade bei Adipositas ist die Verbesserung dieser Risikofaktoren ein wichtiger Angriffspunkt, um Folgeerkrankungen zu verhindern oder zu verzögern. Dieser Effekt kann möglicherweise auf die vermehrte Abnahme von viszeralem Fettgewebe bzw. Veränderung der Körperzusammensetzung durch GLP1-Analoga zurückzuführen sein, die bereits von Santilli et al. beschrieben wurden. (100) Sedlmeier et al. beschreibt außerdem eine erhöhte Mortalität bei hohem Körperfettanteil. Im Gegensatz dazu ist ein hoher Anteil an fettfreier Masse mit geringerer Mortalität assoziiert. (10) Demnach könnte eine Behandlung mit GLP1-Analoga zu einer Abnahme der Mortalität führen. Obwohl Studien zu der Auswirkung von GLP1-Analoga auf die einzelnen Adipositas-assoziierten Erkrankungen fehlen, könnten insbesondere Personen mit Komorbiditäten von einer Therapie mit GLP1-Analoga profitieren.

Pi-Sunyer et al. und Wilding et al. zeigten beispielsweise eine geringere Prävalenz von Prädiabetes, was durch die Gewichtsabnahme und die Verbesserung der metabolischen Risikofaktoren bedingt sein kann. (59, 99)

5.2 Nebenwirkungen und Komplikationen von GLP1-Analoga zur Gewichtsabnahme

In den Studien wurden GLP1-Analoga generell gut vertragen. In den Interventionsgruppen sind Nebenwirkungen gleich häufig zu beobachten wie in den Placebo-Gruppen. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, werden zwar häufiger bei der Verabreichung von GLP1-Analoga beobachtet, sind jedoch meist von milder bis moderater Intensität und nur vorübergehend mit einem Maximum in den ersten 4 bis 8 Behandlungswochen. Ursächlich für die gastrointestinalen Nebenwirkungen scheint der Wirkmechanismus zu sein, der zu einer verzögerten Magenentleerung führt und eine Dosisreduktion führt üblicherweise zu einer Kontrolle der Symptome.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten selten auf und betrafen vorwiegend das hepatobiliäre System. Gallensteine, Cholezystitis sowie Pankreatitiden wurden am häufigsten beobachtet. Das häufige Auftreten von Gallensteinen könnte die rasche Gewichtsabnahme als Ursache haben und die meisten Pankreatitiden waren durch Gallensteine bedingt. Eine erhöhte Prävalenz von medullären Schilddrüsenkarzinomen konnte in den Studien nicht festgestellt werden. Hingegen zeigten mehrere Studien ein gehäuftes Auftreten von Brust-Neoplasien. Der Grund hierfür ist nicht bekannt. Jedoch konnte in einer Studie eine Assoziation mit einer höheren Gewichtsabnahme hergestellt werden., aber auch die erhöhte Aufmerksamkeit während der Teilnahme an einer klinischen Studie wäre als Erklärung für eine frühere Diagnose denkbar. (59)

5.3 Spezielle Patient*innen-Gruppen

Über die Anwendung von GLP-1-Agonisten bei Kindern zur Gewichtsabnahme gibt es bis jetzt nur wenige Studien. Die vorhandenen Daten sprechen jedoch dafür, dass es keine Unterschiede in der Wirkung und den Nebenwirkungen zu den Erwachsenen gibt. Bei der gleichen Dosis wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen berichtet. Auch bei der Gewichtsabnahme wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Laut Chadda et al. sind die Effekte von GLP1-Analoga abhängig von der Person und den Begleiterkrankungen, somit kann z. B. bei Diabetes ein größerer Effekt auf den HbA1c-Wert gezeigt werden. Da bei Kindern die Werte im Durchschnitt aber näher an der Norm liegen als bei Erwachsenen, sind neben der Gewichtsabnahme meist nur wenige zusätzliche Effekte durch GLP1-Analoga erkennbar. (109)

Nach einer bariatrischen Operation kommt es nach der dramatischen Gewichtsabnahme in den ersten 1-2 Jahren häufig wieder zu einer Gewichtszunahme. Die herkömmlichste Methode zur Behandlung dieser ist die Revisionsoperation. Horber et al. zeigen, dass mit Liraglutid eine ähnlich große Gewichtsabnahme erzielt werden kann wie bei einer Revisionsoperation. (113) Es könnte besser sein, eine postoperative Gewichtszunahme primär mit GLP1-Analoga zu therapieren, da Revisionsoperationen mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden sind. Außerdem konnte in den Studien kein

Unterschied im Wirkungsprofil, in den Nebenwirkungen und Komplikationen zu Personen ohne bariatrische Operation beobachtet werden.

Zu erwähnen ist noch, dass sich die Kosten einer Therapie mit Liraglutid aktuell je nach Dosis auf 6 bis 12 €/Tag belaufen und diese vom Patienten bzw. der Patientin selbst zu tragen sind. Dies stellt eine wesentliche Einschränkung für eine Behandlung dar, insbesondere bei Menschen mit geringem Einkommen.

5.4 Limitationen

Es gibt mehrere limitierende Faktoren in dieser Diplomarbeit. Es wurden einige nicht-randomisierte und nicht-verblindete Studien in die Analyse eingeschlossen. Einige Studien inkludieren nur sehr wenige Studienteilnehmer*innen. Besonders bei den speziellen Patient*innen-Gruppen ist die Anzahl der Teilnehmer*innen sehr klein, weshalb die Aussagekraft eingeschränkt ist. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer*innen ist außerdem weiß und weiblich, was wiederum die Repräsentativität der Ergebnisse einschränkt. Um die Aussagekraft dieser Diplomarbeit zu erhöhen, wären mehr inkludierte Personen, eine höhere Qualität der Studien sowie mehr Studien erforderlich. Zusätzlich können in dieser Diplomarbeit nur Aussagen über den kurzfristigen Effekt von GLP1-Analoga getätigt werden, da keine Langzeitstudien gefunden wurden, insbesondere der Verlauf nach Absetzen des Medikamentes wäre hochrelevant. Bei den Fallberichten ergaben sich Begrenzungen bei der Datenerhebung mittels Interviews, da dieses nur zweimal über einen Zeitraum von fünf bzw. sechs Monate durchgeführt wurde. Die Patientinnen konnten nicht mehr alle Fragen detailliert beantworten, weshalb der dargestellte Gewichtsverlauf nur annähernd rekonstruiert werden konnte.

5.5 Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass GLP1-Analoga eine gute und erfolgsversprechende Therapieoption für Adipositas darstellen. Die Wirkungen und Nebenwirkungen scheinen ausgeglichen zu sein. Auch die geringe Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund der Nebenwirkungen spricht für eine hohe Patient*innen-Zufriedenheit bei dieser Therapie. Trotzdem wird durch die

Studienabbrüche aufgrund der Nebenwirkungen sowie den seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen suggeriert, dass diese Therapie nicht für jeden geeignet ist. Wie in den Fallberichten ersichtlich, scheint es von Vorteil zu sein, die Dosis individuell anzupassen. Die bisherige Datenlage lässt die Schlussfolgerung zu, dass über einen kurzen Behandlungszeitraum eine signifikante Gewichtsabnahme und eine Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren erzielt werden können und es nur in wenigen Fällen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommt. Es bleibt jedoch offen, ob GLP1-Analoga eine langfristige und nachhaltige Gewichtsabnahme erzielen können. Zudem verbleibt das Ausmaß der Gewichtsabnahme meistens unter den Erwartungen der Betroffenen. Es bedarf noch an diversen Langzeitstudien, um über die langfristigen Wirkungen, Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie Aussagen tätigen zu können. Zwei Studien liefern außerdem Hinweise darauf, dass es nach Beendigung der Therapie wieder zu einer Gewichtszunahme kommen kann, was die Notwendigkeit von Langzeitstudien hervorhebt. In zukünftigen Studien könnte es von Interesse sein, den Einsatz von GLP1-Analoga zur Vermeidung einer Gewichtszunahme zu untersuchen, da in dieser Diplomarbeit nur auf bereits bestehendes Übergewicht eingegangen wird, beispielsweise als Begleittherapie bei Einleitung von gewichtssteigernden Medikamenten.

Literaturverzeichnis

1. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402-24.
3. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:2042018821997320.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
5. Tyson N, Frank M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:158-64.
6. Wabitsch M, Kunze D. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version. 2014;21:2014.
7. Dalili D, Bazzocchi A, Dalili DE, Guglielmi G, Isaac A. The role of body composition assessment in obesity and eating disorders. *Eur J Radiol*. 2020;131:109227.
8. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1461-8.
9. Prado CM, Gonzalez MC, Heymsfield SB. Body composition phenotypes and obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):535-51.
10. Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, Fischer B, Thorand B, Ittermann T, et al. Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: results from 7 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(3):639-46.
11. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25.
12. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):730-2.
13. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2018.
14. Behrends J. *Duale Reihe Physiologie*. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2016.

15. Currenti W, Buscemi S, Cincione RI, Cernigliaro A, Godos J, Grosso G, et al. Time-Restricted Feeding and Metabolic Outcomes in a Cohort of Italian Adults. *Nutrients*. 2021;13(5).
16. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients*. 2019;11(11).
17. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(5):1213-9.
18. Thomas EA, Zaman A, Cornier MA, Catenacci VA, Tussey EJ, Grau L, et al. Later Meal and Sleep Timing Predicts Higher Percent Body Fat. *Nutrients*. 2020;13(1).
19. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børsheim E, et al. Metabolic Effects of Late Dinner in Healthy Volunteers-A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2789-802.
20. Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep*. 2015;4(1):122-30.
21. Butler L, Poti JM, Popkin BM. Trends in Energy Intake from Alcoholic Beverages among US Adults by Sociodemographic Characteristics, 1989-2012. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(7):1087-100.e6.
22. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv Nutr*. 2013;4(2):220-5.
23. Qin P, Li Q, Zhao Y, Chen Q, Sun X, Liu Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(7):655-71.
24. Garduño-Alanís A, Malyutina S, Pajak A, Stepaniak U, Kubinova R, Denisova D, et al. Association between soft drink, fruit juice consumption and obesity in Eastern Europe: cross-sectional and longitudinal analysis of the HAPIEE study. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(1):66-77.
25. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
26. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
27. Gesundheitsbefragung 2019, BMI [Internet]. STATISTIK AUSTRIA. 2020. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html.

28. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
29. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. Obesity Prevalence in the Long-Term Future in 18 European Countries and in the USA. *Obes Facts*. 2020;13(5):514-27.
30. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*. 2002;10 Suppl 2:97s-104s.
31. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
32. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
33. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):33-46.
34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
35. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
36. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
37. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin Respir J*. 2020;14(7):595-604.
38. Borel AL. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(11).
39. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev*. 2019;20(9):1218-30.
40. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):205-12.
41. Wabitsch. S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). 2014.
42. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. *Eur J Intern Med*. 2021;93:3-7.

43. Katsarou AL, Katsilambros NL, Koliaki CC. Intermittent Energy Restriction, Weight Loss and Cardiometabolic Risk: A Critical Appraisal of Evidence in Humans. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5).
44. Pannen ST, Maldonado SG, Nonnenmacher T, Sowah SA, Gruner LF, Watzinger C, et al. Adherence and Dietary Composition during Intermittent vs. Continuous Calorie Restriction: Follow-Up Data from a Randomized Controlled Trial in Adults with Overweight or Obesity. *Nutrients*. 2021;13(4).
45. Beaulieu K, Casanova N, Oustric P, Turicchi J, Gibbons C, Hopkins M, et al. Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity. *J Nutr*. 2020;150(3):623-33.
46. Razavi R, Parvaresh A, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, et al. The alternate-day fasting diet is a more effective approach than a calorie restriction diet on weight loss and hs-CRP levels. *Int J Vitam Nutr Res*. 2021;91(3-4):242-50.
47. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61 Suppl 1:S122-31.
48. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018;10(10).
49. Salari-Moghaddam A, Keshteli AH, Haghghatdoost F, Esmailzadeh A, Adibi P. Dietary glycemic index and glycemic load in relation to general obesity and central adiposity among adults. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2936-42.
50. Zhang JY, Jiang YT, Liu YS, Chang Q, Zhao YH, Wu QJ. The association between glycemic index, glycemic load, and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):451-63.
51. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):627-37.
52. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(8):699-706.
53. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*. 2018;78(11):1113-32.
54. Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021;39(2):208-21.

55. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
56. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-52.
57. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14-30.
58. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
59. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
60. Dong Z, Xu L, Liu H, Lv Y, Zheng Q, Li L. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. *Obes Rev*. 2017;18(12):1377-85.
61. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie eV. 2018.
62. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021;13(1).
63. Pape H-C. *Physiologie*. 9 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
64. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019;96:46-55.
65. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 8 ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 2020.
66. Kasuga M. Structure and function of the insulin receptor-a personal perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(10):581-9.
67. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, Christensen MB, Rosenkilde MM, Holst JJ, et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides*. 2020;125:170183.
68. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie - Das Lehrbuch*. Deutschland: Elsevier GmbH; 2019.

69. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci.* 2019;62(6):771-90.
70. Gribble FM, Reimann F. Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1. *Nat Metab.* 2021;3(2):142-8.
71. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Res.* 2020;9.
72. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130.
73. Lundgren JR, Færch K, Witte DR, Jonsson AE, Pedersen O, Hansen T, et al. Greater glucagon-like peptide-1 responses to oral glucose are associated with lower central and peripheral blood pressures. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):130.
74. Helsted MM, Gasbjerg LS, Lanng AR, Bergmann NC, Stensen S, Hartmann B, et al. The role of endogenous GIP and GLP-1 in postprandial bone homeostasis. *Bone.* 2020;140:115553.
75. Nissen A, Marstrand S, Skov-Jepesen K, Bremholm L, Hornum M, Andersen UB, et al. A Pilot Study Showing Acute Inhibitory Effect of GLP-1 on the Bone Resorption Marker CTX in Humans. *JBMR Plus.* 2019;3(10):e10209.
76. Bergmann NC, Lund A, Gasbjerg LS, Jørgensen NR, Jessen L, Hartmann B, et al. Separate and Combined Effects of GIP and GLP-1 Infusions on Bone Metabolism in Overweight Men Without Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;104(7):2953-60.
77. Cheng L, Hu Y, Li YY, Cao X, Bai N, Lu TT, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(7):e3168.
78. Yaribeygi H, Rashidy-Pour A, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. GLP-1 mimetics and cognition. *Life Sci.* 2021;264:118645.
79. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, et al. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2019;13:1112.
80. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20 Suppl 1:22-33.
81. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(1):e3070.
82. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in

metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1092-100.

83. Weghuber D, Forslund A, Ahlström H, Alderborn A, Bergström K, Brunner S, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2020;15(7):e12624.
84. Su N, Li Y, Xu T, Li L, Kwong JS, Du H, et al. Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;219:293-300.
85. Wysham CH, Rosenstock J, Vetter ML, Wang H, Hardy E, Iqbal N. Further improvement in glycemic control after switching from exenatide two times per day to exenatide once-weekly autoinjected suspension in patients with type 2 diabetes: 52-week results from the DURATION-NEO-1 study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1).
86. Anderson SL, Trujillo JM. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):4-17.
87. Brønden A, Knop FK, Christensen MB. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Albiglutide. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):719-31.
88. Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2020;80(2):197-208.
89. Lin CH, Shao L, Zhang YM, Tu YJ, Zhang Y, Tomlinson B, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):275-85.
90. Anderson SL, Beutel TR, Trujillo JM. Oral semaglutide in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34(4):107520.
91. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019;43(2):136-45.
92. Saxenda [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206321s004s0061bl.pdf#page=26.
93. Saxenda [Internet]. European Medicines Agency. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saxenda>.
94. SAXENDA 6MG/ML Inj.-lsg. i.e. Fertipen Fachinfo 2021 [Available from: www.diagnosia.com].
95. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242-51.
96. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of

baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2210-9.

97. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(14):1414-25.
98. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. 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.* 2021;325(14):1403-13.
99. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989.
100. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1556-64.
101. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(5):941-9.
102. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019;19(3):2591-9.
103. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(5):1085-93.
104. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(3):529-36.
105. Park JS, Kwon J, Choi HJ, Lee C. Clinical effectiveness of liraglutide on weight loss in South Koreans: First real-world retrospective data on Saxenda in Asia. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(2):e23780.
106. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years. *J Pediatr.* 2017;181:146-53.e3.
107. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberger RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with

obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes.* 2019;14(5):e12495.

108. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-28.
109. Chadda KR, Cheng TS, Ong KK. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2021;22(6):e13177.
110. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013;23(11):1922-33.
111. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019;9(4):e12323.
112. Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2018;28(11):3553-8.
113. Horber FF, Steffen R. Reversal of Long-Term Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Using Liraglutide or Surgical Revision. A Prospective Study. *Obes Surg.* 2021;31(1):93-100.
114. Thakur U, Bhansali A, Gupta R, Rastogi A. Liraglutide Augments Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study. *Obes Surg.* 2021;31(1):84-92.

GLP1-ANALOGA zur Gewichtsabnahme

Kontakt:

Winkler Theresa (Autorin)
Theresa.winkler@stud.medunigraz.at

WARUM ABNEHMEN?

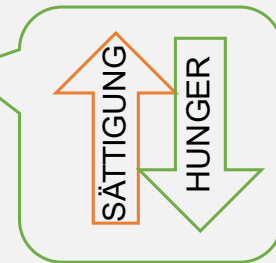
Bei starkem Übergewicht ist das Risiko für bestimmte Krankheiten wie Diabetes Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gelenksbeschwerden erhöht. Außerdem ist die Lebenserwartung um 2 bis 10 Jahre reduziert.

Abnehmen verbessert die Gesundheit, beugt Krankheiten vor und steigert das Wohlbefinden.

WAS SIND GLP1-ANALOGA?

GLP1-Analoga sind Medikamente die wie ein körpereigenes Hormon wirken, das nach einer Mahlzeit ausgeschüttet wird. Es führt zu einem frühzeitigen Sättigungsgefühl und einem verminderten Hungergefühl.

Die Verabreichung des GLP1-Analogs erfolgt 1x täglich mit einem Injektionspen.



VORTEILE



3 von 5 Personen erreichen eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ des Startgewichts



1 von 3 Personen erreichen eine Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ des Startgewichts

NEBENWIRKUNGEN

- Übelkeit
- Verstopfung
- Durchfall
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Niedriger Blutzucker
- Kopfschmerzen
- Reaktion an der Einstichstelle
- Müdigkeit

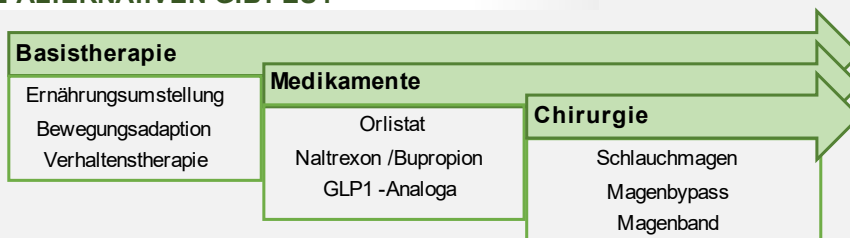
Selten kommt es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Bauchspeicheldrüsenentzündung, Gallensteine oder Gallenblasenentzündung

THERAPIEKOSTEN

Die Kosten des Medikaments sind selbst zu tragen. Je nach Dosis belaufen sich die täglichen Kosten auf €12.



WELCHE ALTERNATIVEN GIBT ES?



Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Version 1, 22.11.2021

Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. 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*. 2021;325(14):1403-1413.
Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujjoka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373(1):112-122.
Wabitsch. S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). 2014.

Poster

Dieses Poster wurde bei der 52. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (23.-24. September 2021) eingereicht und im Zuge dessen in der [Wiener klinischen Wochenschrift](#) veröffentlicht.

GLP-1 Analoga als neues Wundermittel zur Gewichtsabnahme?



Winkler Theresa ¹, Hoffmann Magdalena ^{1,2,3}, Amrein Karin ¹

¹ Medizinische Universität Graz, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Innere Medizin

² Research Unit für Safety in Health, c/o Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Chirurgie, Medizinische Universität Graz

³ Stabsstelle für Qualitäts- und Risikomanagement, LKHiv. Klinikum Graz

HINTERGRUND

Übergewicht und Adipositas weisen eine weltweit steigende Prävalenz auf. GLP-1 Analoga sind seit langem in der Diabetologie und seit kurzem auch für die Indikation der Gewichtsabnahme im Einsatz. Sie fördern die Insulinsekretion, hemmen die Glukagon-Ausschüttung, verzögern die Magenentleerung und verringern den Appetit. Deshalb bieten sie eine vielversprechende Möglichkeit zur Therapie von Übergewicht und Adipositas.

METHODIK

Darstellung von zwei Fallbeispielen im klinischen Alltag.

ERGEBNISSE

Eine 44-jährige Frau mit drei Kindern, sukzessiver Gewichtszunahme über die letzten zwei Jahre, keinen Vorerkrankungen und einem sehr hohen Stresslevel (9/10) wendet seit sechs Monaten Liraglutid an. Bei einem Ausgangsgewicht von 88,5 kg (BMI 31,4) kam es innerhalb der ersten zwei Monate zu einer Reduktion um 5,5 kg (-6,2 %) mit gleichen Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten wie vor der Therapie. Während mehrmaliger Einnahmepausen berichtete die Patientin über starke Hungergefühle und anschließender Gewichtszunahme. Insgesamt kam es zu einer Gewichtsabnahme von 4,5 kg (-5,1 %), was einem aktuellen Gewicht von 84,0 kg (BMI 29,8) entspricht. Die Patientin berichtet über dosisabhängige Übelkeit und Mundtrockenheit in der Nacht, weshalb sie nach initialer Steigerung bis auf 1,8 mg wieder 1,2 mg pro Tag anwendet.

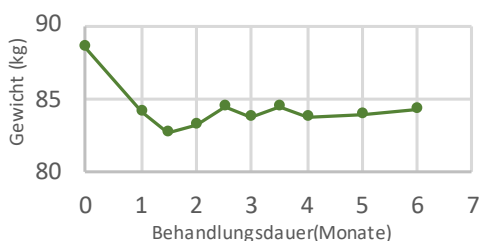


Abbildung 1: Verlauf der Gewichtsabnahme Fall 1

Eine 54-jährige Frau ohne Kinder mit stetiger Gewichtszunahme über viele Jahre, Hashimoto Thyreoiditis und sitzendem Job mit mittlerem Stresslevel (6/10) ist seit 5 Monaten unter Therapie mit Liraglutid ohne Bewegungs-Adaption, aber mit Einführung von gelegentlichen Fastentagen. Von 109 kg Startgewicht (BMI 36,4) reduzierte sich das Gewicht innerhalb des ersten Monats auf 103 kg (-6 kg / 5,5%). Insgesamt kam es zu einer Gewichtsabnahme von 10 kg (-9,2 %) und einem aktuellen Gewicht von 99 kg (BMI 33,1). Während einer Behandlungspause von 5 Wochen kam es nach abruptem Absetzen zu starkem Hungergefühl und Sistieren der Abnahme. Sie berichtet über dosisabhängige schubweise Übelkeit bei 1,8 mg täglich, weshalb die Dosis auf 1,2 mg pro Tag gehalten wird.

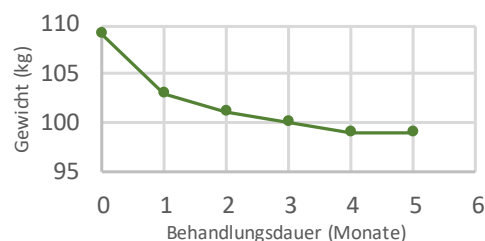


Abbildung 2: Verlauf der Gewichtsabnahme Fall 2

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Diese zwei Fälle zeigen, dass eine Anwendung von Liraglutid zu einer raschen Gewichtsabnahme führen kann und damit eine wertvolle Unterstützung in der Behandlung des Übergewichtes sein kann. Die zu Beginn starke Gewichtsabnahme verlangsamt sich, weshalb oft eine Dosis-Steigerung nötig ist, die individuell beurteilt werden sollte. Beobachtungen zum mittel- und langfristigen Erfolg fehlen noch weitgehend.