

Innere Medizin 2025 · 66:461–466
<https://doi.org/10.1007/s00108-025-01893-6>
 Angenommen: 17. März 2025
 Online publiziert: 10. April 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025

Redaktion

Dagmar Führer, Essen
 Martin Reincke, München



Inkretine als Grundlage der Adipositas therapie

Ines Freibothe¹ · Timo Dirk Müller^{2,3}

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Diabetesambulanz, LMU Klinikum, Campus Innenstadt, München, Deutschland

² Institute for Diabetes and Obesity, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

³ Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München, Deutschland

In diesem Beitrag

- Grundlagen und Definitionen von Hunger, Appetit und Sättigung
- Der Inkretineffekt – ein Durchbruch in der Diabetesforschung
- Periphere Effekte der Inkretine
- Halbwertszeit und therapeutische Implikationen
- GLP-1-Sekretion und bariatrische Chirurgie
- Entwicklung des GLP-1-Rezeptor-Agonismus
- Darm-Hirn-Achse – zentrale Effekte der Inkretine
- Unterschiede zwischen endogenem GLP-1 und GLP-1-Rezeptor-Agonisten
- Neue Entwicklungen in der Adipositas therapie: GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Polyagonisten
 Semaglutid – neuer Meilenstein in der Adipositas therapie • Von GLP-1-Agonisten zu GIP-GLP-1-Koagonisten – ein Paradigmenwechsel • Überlegenheit von Tirzepatid gegenüber Semaglutid • Von Dual- zu Tripelagonisten – die nächste Generation
- Ausblick – die Zukunft der inkretinbasierten Therapie

Zusammenfassung

Die Adipositas stellt mit ihren zahlreichen Folge- und Begleiterkrankungen eine große Herausforderung für Patienten und Behandler dar. Eine sichere und effektive medikamentöse Behandlung war lange Wunschdenken. Als einzige Option einer nachhaltigen Gewichtsreduktion galt eine bariatrische Operation. Mit der inkretinbasierten Therapie, die eine antidiabetische Therapie initial um einen weiteren hocheffektiven Baustein ergänzte, rückte das komplexe gastroenteropankreatische endokrine System inklusive zentraler Hunger-Sättigungs-Regulation in den Mittelpunkt der Forschung, nachdem als beachtlicher Nebeneffekt eine placebokontrollierte Gewichtsreduktion nachgewiesen worden war. Nachfolgende bahnbrechende pharmakologische Entwicklungen auf der Grundlage lang wirksamer Peptide, deren Applikation von 2-mal täglich auf 1-mal wöchentlich reduziert werden konnte, ermöglichen inzwischen signifikante Gewichtsreduktionen von mehr als 20% bei tolerablem Nebenwirkungsprofil. Der vorliegende Beitrag soll die entsprechenden Zusammenhänge im Überblick veranschaulichen und diesen Meilenstein der Adipositasbehandlung näher beleuchten.

Schlüsselwörter

Adipositas/medikamentöse Therapie · „Glucagon-like peptide 1“ (GLP-1) · Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) · Appetitregulierung · Gewichtsabnahme

Spätestens seit die „Abnehmspritzen“ mit Semaglutid (Ozempic/Wegovy von Novo Nordisk) und Tirzepatid (Mounjaro von Eli Lilly) öffentliche Aufmerksamkeit erlangt haben, sind Inkretine in aller Munde. Doch was genau steckt dahinter, und wie funktionieren sie? Um diese Fragen zu beantworten, lohnt sich ein Blick auf die physiologischen Mechanismen von Appetit, Hunger und Sättigung.

zeichnet der echte Hunger, der mitunter als unangenehm empfunden wird und dadurch deutlich weniger wählerisch bezüglich der Nahrungsmittelaufnahme macht, das physiologische Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme aufgrund eines Nahrungsmangels. Der Begriff Sättigung hingegen beschreibt den Zustand, bei dem keinerlei Verlangen oder Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme besteht.

Grundlagen und Definitionen von Hunger, Appetit und Sättigung

Appetit beschreibt das Verlangen bzw. Begehren nach bestimmten Nahrungsmitteln, häufig beeinflusst durch visuelle oder olfaktorische Reize. Im Gegensatz dazu be-

» Die Energiehomöostase basiert auf einer komplexen Kommunikation zwischen Gehirn und Magen-Darm-Trakt

Der gesamte Prozess – vom Hungergefühl über die Nahrungsaufnahme bis hin



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

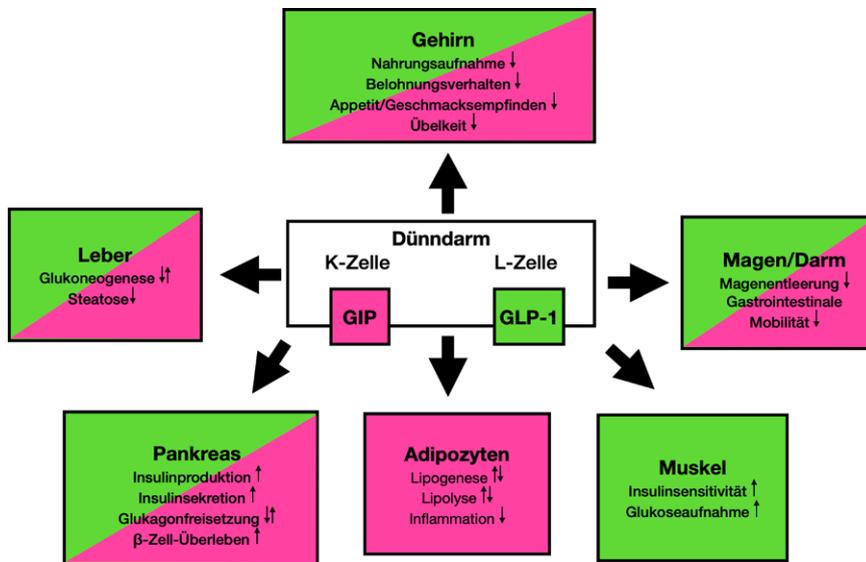


Abb. 1 ▲ Periphere und zentrale Effekte der Inkretine an den verschiedenen Zielorganen. GIP glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid, GLP-1 „glucagon-like peptide 1“. (Adaptiert nach [1, 5])

zur Sättigung – basiert auf einer komplexen Kommunikation zwischen dem Gehirn, insbesondere Hypothalamus und Hinterhirn, sowie dem Magen-Darm-Trakt. Aber auch Leber, Pankreas und Fettgewebe spielen eine wichtige Rolle. Gesteuert wird dieser Prozess durch ein fein abgestimmtes, komplexes neuroendokrines System [1, 8]. Zwei der zentralen Hormone sind bereits seit den 1990er-Jahren bekannt: Ghrelin, das sogenannte „Hungerhormon“, wird im Magen gebildet und regt kurzfristig die Nahrungsaufnahme an [1]. Leptin hingegen wird im Fettgewebe produziert und fungiert als langfristiger Regulator, der dem Körper Informationen über seinen Energiestatus – also den aktuellen Körperfettanteil – liefert [1]. Weitere wesentliche Akteure in diesem System sind Hormone wie Glukagon, Peptid YY (PYY), Cholezystokinin (CCK) und Amylin, die als Neurotransmitter wirken [1, 7]. Eine interessante Randnotiz: Insulin war das erste Hormon, bei dem nachgewiesen wurde, dass seine Blutkonzentration proportional zum Körperfettanteil steigt und es somit über den Hypothalamus zur Sättigungsregulation beiträgt [1].

Neben dieser hochkomplexen die Energiehomöostase regulierenden Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt und Hypothalamus sowie Hinterhirn beeinflussen auch Umweltreize wie Geruch, Geschmack und Stimmung die Nahrungsauf-

nahme in Form des „Appetits“ entscheidend mit. Denn diese Reize interagieren mit den dopaminergen Strukturen des limbischen Systems, insbesondere im Nucleus accumbens und der Amygdala, die eine Schlüsselrolle in der Belohnungsverarbeitung spielen [7, 9].

Der Inkretineffekt – ein Durchbruch in der Diabetesforschung

Bereits Mitte der 1960er-Jahre beobachteten Wissenschaftler ein bemerkenswertes Phänomen: Die intravenöse Verabreichung von Glukose führte zu einer geringeren Insulinausschüttung als die orale Aufnahme derselben Menge. Dieser Effekt wurde als „Inkretineffekt“ bekannt [6].

Frühere Studien hatten bereits gezeigt, dass Extrakte aus der Darmschleimhaut den Blutzuckerspiegel senken können. Aus dieser Beobachtung entstand die Hypothese, dass bislang unbekannte Darmhormone an der Blutzuckerspiegelsenkung beteiligt sein mussten. Das gastroenteropankreatische endokrine System (GEP-System) rückte so zunehmend in den Fokus der Forschung.

Zu Beginn der 1970er-Jahre wurde das erste Inkretinhormon identifiziert: das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP), produziert von den K-Zellen des Duodenums. Mitte der 1980er-Jahre folgte die Entdeckung des „glucagon-like peptide 1“

(GLP-1), das von den L-Zellen des distalen Dünndarms und proximalen Dickdarms sezerniert wird [6]. Diese Hormone stimulieren die Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse – als zentrale Eigenschaft der Inkretine [6].

In den letzten 20 bis 25 Jahren hat die Forschung zahlreiche weitere Peptide und Hormone entdeckt, die in dieses hochkomplexe enteroneuroendokrine System eingreifen. Ihre genaue Funktion bleibt Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen – doch ihre Bedeutung für die Regulation von Hunger, Sättigung und Glukosestoffwechsel ist unumstritten.

Periphere Effekte der Inkretine

GLP-1 wird hauptsächlich in den L-Zellen des distalen Dünndarms, Ileums und Kolons sowie in geringerem Umfang auch in den α-Zellen des Pankreas produziert [6]. Dieses Hormon entsteht durch enzymatische Spaltung des Vorläuferproteins Proglukagon und besteht in seiner aktiven Form aus 30 Aminosäuren [3, 6]. GLP-1 bindet an GLP-1-Rezeptoren des Pankreas, wo es die Insulinfreisetzung aus den β-Zellen stimuliert und gleichzeitig – wenn auch indirekt – die Glukagonsekretion hemmt [1, 3, 4, 6]. Darüber hinaus verzögert es die Magenentleerung und verlangsamt somit den Eintritt der Glukose in den Darm, insbesondere postprandial bei erhöhten Blutzuckerwerten [1, 3, 4]. Tier- und In-vitro-Studien haben zudem gezeigt, dass GLP-1 die Proliferation der β-Zellen fördert, ihre Apoptose reduziert und entzündliche Prozesse in murinen sowie humanen β-Zell-Linien verringert ([3, 4], siehe hierzu auch **Abb. 1**). Durch diese Mechanismen trägt der GLP-1-Rezeptor-Agonismus nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Diabetes mellitus Typ 1 bei, sondern unterstützt langfristig auch den Erhalt der Inselzellmasse sowie deren Funktionalität. Zusätzlich wirkt GLP-1 durch eine zentralnervös gesteuerte Reduktion der Nahrungsaufnahme appetithemmend – ein zentraler therapeutischer Aspekt für die Behandlung der Adipositas und von immenser Bedeutung bei der Entwicklung einer medikamentösen Alternative zur bariatrischen Operation [1, 5, 6]. GLP-1 wirkt durch eine zentralner-

vös gesteuerte Reduktion der Nahrungsaufnahme appetithemmend.

GIP wird primär in den K-Zellen des oberen Dünndarms synthetisiert. Nach enzymatischer Spaltung von Pro-GIP entsteht ein Peptid aus 42 Aminosäuren [6]. GIP bindet an GIP-Rezeptoren in den α - und β -Zellen des Pankreas und reguliert die Hormonfreisetzung je nach Blutzuckerspiegel: Unter hyperglykämischen Bedingungen steigert es die Insulinsekretion, während es unter hypoglykämischen Bedingungen die Glukagonausschüttung fördert (■ Abb. 1). Darüber hinaus wirkt GIP direkt auf Adipozyten, indem es unter hyperinsulinämischen Bedingungen die Lipogenese begünstigt und die Lipolyse hemmt. Im Gegensatz dazu stimuliert es bei normalem oder niedrigem Insulinpiegel die Lipolyse und Fettsäureoxidation [2, 3]. Im Vergleich zu GLP-1 zeigt GIP eine geringere Wirkung auf die Verzögerung der Magenentleerung [6].

Halbwertszeit und therapeutische Implikationen

GLP-1 und GIP sind strukturell ähnlich und besitzen eine kurze physiologische Halbwertszeit: etwa 2–3 min für GLP-1 und rund 15 min für GIP. Dies liegt am schnellen enzymatischen Abbau durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) und an der renalen Elimination [3, 4, 6].

Die Entdeckung dieses Abbaumechanismus führte zur Entwicklung von DPP-IV-Hemmern. Allerdings hat deren klinische Bedeutung in den letzten Jahren mit der Einführung lang wirksamer GLP-1-Analoga deutlich abgenommen.

GLP-1-Sekretion und bariatrische Chirurgie

Bemerkenswert ist, dass die GLP-1-Konzentration bereits innerhalb der ersten 15 min nach der Nahrungsaufnahme ansteigt – lange bevor die Nahrung den Dünndarm erreicht [6]. Dies weist darauf hin, dass neben dem direkten Kontakt der L-Zellen mit Nährstoffen auch neuronale und humorale Signalwege eine Rolle bei der frühen GLP-1-Freisetzung spielen. Unter anderem verstärkt GIP die GLP-1-Sekretion und trägt somit zu diesem Prozess bei [6].

Nach einer bariatrischen Operation – insbesondere nach Eingriffen wie der Schlauchmagenoperation oder dem Magenbypass – wurde ein erhöhter GLP-1-Spiegel beobachtet. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass durch die anatomische Umgestaltung des Magen-Darm-Trakts die L-Zellen des Duodenums früher mit unverdauten Nährstoffen in Kontakt kommen und dadurch eine überschießende GLP-1-Freisetzung auslösen. Infolgedessen steigt die Insulinsekretion, was die Glukosehomöostase verbessert [6]. Allerdings gibt es kontroverse Diskussionen darüber, inwieweit GLP-1 tatsächlich für die metabolischen Vorteile nach einer bariatrischen Operation verantwortlich ist. Einige Tiermodelle und klinische Beobachtungen deuten darauf hin, dass auch GLP-1-unabhängige Mechanismen zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels beitragen [6]. Da sich die verschiedenen bariatrischen Verfahren in ihrer Wirkung auf das GEP-System unterscheiden, variieren auch Ausmaß und Geschwindigkeit der Stoffwechselverbesserung.

Insgesamt beruht die verbesserte Glukoseverwertung nach bariatrischen Eingriffen auf mehreren Faktoren: einer schnelleren Glukoseaufnahme mit raschen postprandialen Blutzuckeranstiegen, einer übermäßigen Insulinfreisetzung durch GLP-1 sowie einer signifikant erhöhten hepatischen und peripheren Insulinempfindlichkeit [6].

Entwicklung des GLP-1-Rezeptor-Agonismus

Aufgrund der vielversprechenden Effekte von Inkretinen, die sowohl in Mausmodellen als auch in klinischen Studien nachgewiesen wurden, rückte dieses Forschungsfeld zunehmend in den Fokus. Das erste GLP-1-Analogon, Exenatid (Byetta), wurde 2005 (USA) bzw. 2006 (Europa) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen. Um die kurze Halbwertszeit dieser Wirkstoffe zu verlängern, wurden strukturelle Modifikationen vorgenommen. Dies hat Auswirkungen auf die Anwendungsfrequenz:

Hier steht eine Anzeige.



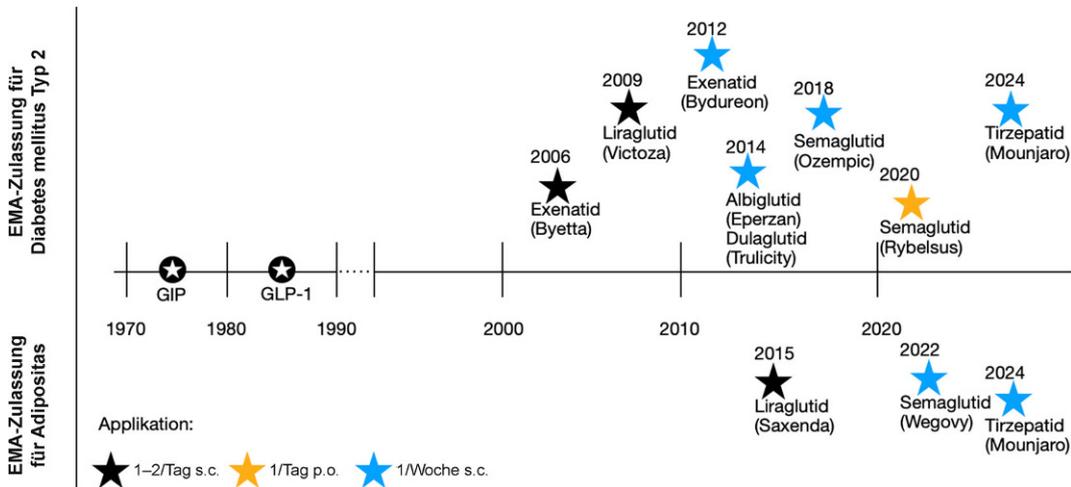


Abb. 2 ◀ Zeitleiste der Zulassung inkretinbasierter Medikamente zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas durch die EMA. EMA Europäische Arzneimittel-Agentur, GIP glukoseabhängiges in-sulinotropes Polypeptid, GLP-1 „glucagon-like peptide 1“

- Exenatid (2-mal tägliche Injektion)
- Liraglutid/Lixisenatid (tägliche Injektion)
- Dulaglutid/Semaglutid (1-mal wöchentliche Injektion; [3, 4])

Ein bemerkenswerter Effekt zeigte sich bereits in der ersten klinischen Studie zur Zulassung von Exenatid: Neben einer placebokorrigierten Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Reduktion von 0,8 bis 1 % wurde in beiden Studienarmen eine signifikante Gewichtsabnahme beobachtet – unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus [5].

Novo Nordisk erkannte früh das Potenzial dieses beeindruckenden „Nebeneffekts“ und erhielt 2015 für *Liraglutid* (*Saxenda*) die erste Zulassung eines GLP-1-Analogons zur Gewichtsreduktion ([3]; **Abb. 2**). Inzwischen haben zahlreiche Studien neben der blutzuckerregulierenden Wirkung auch *kardio- und nephroprotektive Effekte* der GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA) belegt. Dies führte 2021 zur Erweiterung der Zulassung von Saxenda für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren [3, 4].

Darm-Hirn-Achse – zentrale Effekte der Inkretine

Der *Nucleus arcuatus* im Hypothalamus spielt eine zentrale Rolle als Schaltstelle zwischen peripheren, ernährungsbedingten und hormonellen Stoffwechselsignalen sowie neuronalen Steuermechanismen. Er ist maßgeblich an der Regulierung der Nahrungsaufnahme und des Stoffwechsels beteiligt [7]. Dabei lassen

sich im *Nucleus arcuatus* zwei funktionell gegensätzliche neuronale Zelltypen unterscheiden [7]:

- *Appetitanregende Neurone*, die *Neuropeptid Y (NPY)* und das „*agouti-related peptide*“ (*AgRP*) exprimieren. Diese werden im Fastenzustand von Ghrelin aktiviert und stimulieren die Nahrungsaufnahme.
- *Appetitzügelnende Neurone*, die *Proopiomelanokortin (POMC)* exprimieren. Diese werden postprandial unter anderem von *Leptin*, *Insulin* und *GLP-1* aktiviert [1, 7].

Die Aktivierung des einen Zelltyps hemmt den anderen, wodurch ein fein abgestimmtes Gleichgewicht zwischen Hunger- und Sättigungssignalen entsteht. Zudem bestehen Verbindungen zu extrahypothalamischen Neuronen und dem *mesolimbischen Belohnungssystem*, das aus dem *ventralen tegmentalen Areal (VTA)* und dem *Nucleus accumbens (NAc)* besteht. Die Interaktionen erfolgen über die Neurotransmitter *γ-Aminobuttersäure (GABA)* und *Dopamin* [7]. Besonders wichtig ist die GABA-Freisetzung aus den *AgRP/NPY-Neuronen* mit Verbindung zum *parabrachialen Nucleus (PBN)*, da sie eine Schlüsselrolle bei der Stimulation der Nahrungsaufnahme spielt [7].

Verschiedene Hormone, unter anderem *GLP-1*, *Glukagon*, *Insulin*, *Peptid YY* und *Cholezystokinin*, sowie Nährstoffe wie Glukose und Fettsäuren, die postprandial in erhöhter Konzentration vorliegen, beeinflussen die Nahrungsaufnahme auf zwei Wegen:

- Modulation *vagaler Afferenzen*, also der peripheren Signalwege der Darm-Hirn-Achse
- Direkte Wirkung auf neuronale Strukturen innerhalb und außerhalb des Hypothalamus mit appetithemmendem Effekt [7, 10]

Unterschiede zwischen endogenem GLP-1 und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Interessanterweise unterscheiden sich die Effekte *lang wirksamer GLP-1RA* auf die Nahrungsaufnahme erheblich von denen des körpereigenen (endogenen) GLP-1:

- Lang wirksame GLP-1RA wirken direkt auf die hypothalamischen Sättigungszentren, *unabhängig vom Vagusnerv und Hirnstamm*.
- Endogenes GLP-1 wird in bestimmten Neuronen des *Nucleus tractus solitarius* im unteren Hirnstamm produziert. Dieser Bereich ist unter anderem für das Geschmackempfinden verantwortlich [10].

Während endogenes GLP-1 primär peripher über vagale Afferenzen und weitere Mechanismen seine Wirkung entfaltet, haben lang wirksame GLP-1RA *eine stärkere zentrale Wirkung*. Sie verringern die Nahrungsaufnahme auf zwei Wegen:

- Direkte Aktivierung der POMC-Neuronen im Hypothalamus, wodurch das Sättigungsgefühl verstärkt wird
- Hemmung des Nahrungsbelohnungsverhaltens über VTA und NAc, was die

Motivation zur Nahrungsaufnahme reduziert [7, 10]

Neue Entwicklungen in der Adipositas­therapie: GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Polyagonisten

Semaglutid – neuer Meilenstein in der Adipositas­therapie

Mit *Semaglutid* (*Wegovy*) erhielt 2022 der zweite GLP-1RA die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung von Adipositas. Dieses wöchentlich verabreichte GLP-1-Analogon zeigte im Vergleich zu *Liraglutid* eine deutlich stärkere gewichtsreduzierende Wirkung. In placebokontrollierten Studien führte Semaglutid bei adipösen Patienten ohne Typ-2-Diabetes zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 12,4%, während Liraglutid nur 5,4% erreichte – jeweils nach etwa einem Jahr Behandlung [4]. Bemerkenswert ist allerdings, dass bei Patienten mit begleitendem Typ-2-Diabetes der Gewichtsverlust unter Semaglutid auf 6,2% reduziert war [4].

Von GLP-1-Agonisten zu GIP-GLP-1-Koagonisten – ein Paradigmenwechsel

Die überraschend starken gewichtsreduzierenden Effekte der ersten GLP-1RA inspirierten die Forschungsgruppen um DiMarchi und Tschöp 2009, das Konzept des *Polygonismus* zu entwickeln. Ihr Ansatz kombinierte erstmals die Wirkung mehrerer Hormone in einem einzigen Molekül. Sie entwickelten ein *unimolekulares Peptid*, das sowohl den GLP-1- als auch den Glukagonrezeptor aktivierte [3, 10]. Ziel war es, die bekannten Vorteile des GLP-1-Rezeptor-Agonismus durch die Einbindung weiterer Darmhormone zu verstärken [3, 10].

» Polyagonisten kombinieren die Wirkung mehrerer Hormone in einem einzigen Molekül

Die derzeit am weitesten fortgeschrittene Innovation in diesem Bereich ist der *GIP-GLP-1-Rezeptor-Koagonismus*. Die Grundlagen hierfür wurden erstmals 2013

Incretins as the basis of obesity treatment

Obesity represents an immense challenge for patients and physicians due to its numerous comorbidities and complications. For a long time, safe and effective pharmacological treatment remained wishful thinking. Bariatric surgery was considered the only option for sustained weight loss; however, with the advent of incretin-based treatment, initially introduced as a highly effective component of anti-diabetic treatment, research began to focus on the complex gastroenteropancreatic endocrine system, including central hunger and satiety regulation. This shift was driven by the discovery of a remarkable side effect: placebo-controlled weight reduction. Subsequent groundbreaking pharmacological developments based on long-acting peptides, the administration of which could be reduced from twice daily in earlier forms of treatment to once weekly, now enables significant weight reduction of over 20%, with a tolerable safety profile. This article provides an illustrative overview of the corresponding associations and highlights this milestone in obesity treatment.

Keywords

Obesity/drug therapy · Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) · Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) · Appetite regulation · Weight loss

ebenfalls von Tschöp und DiMarchi konzipiert. Der darauf basierende Wirkstoff *Tirzepatid* erhielt 2024 die EMA-Zulassung für die Behandlung von *Typ-2-Diabetes* und *Adipositas* [3].

Überlegenheit von Tirzepatid gegenüber Semaglutid

In der *STEP-Studie* bewirkte Semaglutid 2,4 mg nach 68 Wochen einen 12–15% höheren Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo. Dies wurde von Tirzepatid in der *SURMOUNT-1-Studie* noch übertroffen: Hier erreichten Patienten mit einer 10 mg-Dosis einen *durchschnittlichen Gewichtsverlust von 17,8%* nach 72 Wochen – ein neuer Höchstwert [10]. Folgende Ergebnisse sind besonders eindrucksvoll:

- 50% der Patienten in der 10 mg-Gruppe und 57% in der 15 mg-Gruppe verloren *mindestens 20% ihres Körpergewichts* – im Vergleich zu nur 3% in der Placebogruppe [10].
- Für Tirzepatid zeigten sich *keine signifikanten Unterschiede* in der Häufigkeit *gastrointestinalen Nebenwirkungen*; bei älteren GLP-1RA stellen diese eine Therapieeinschränkung dar [3, 10].

Die hauptsächlich gastrointestinalen Nebenwirkungen, beispielsweise Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, die dosisabhängig und meist von vorübergehender Natur sind, stellten zu Beginn eine Einschränkung für den Einsatz von GLP-1RA als Anti-Adi-

positas-Medikamente dar, da im Vergleich zur Diabetesbehandlung mit HbA1c-Reduktion höhere Dosen zum Erreichen eines signifikanten Gewichtsverlusts notwendig waren [10].

Von Dual- zu Tripelagonisten – die nächste Generation

Der nächste Schritt in der Entwicklung ist die Einführung von *Tripelagonisten*, die an den Rezeptoren für *GLP-1*, *GIP* und *Glukagon* wirken. Präklinische Studien zeigen, dass diese Moleküle die Glukosehomöostase weiter verbessern und eine *noch stärkere Gewichtsabnahme* im Vergleich zu Monoagonisten bewirken [4]. Zahlreiche Pharmaunternehmen arbeiten bereits an *Phase-I- und Phase-II-Studien* für verschiedene Polyagonisten [4].

Ausblick – die Zukunft der inkretinbasierten Therapie

Die Weiterentwicklung des *Polygonismus* hat die ursprünglich für Typ-2-Diabetes entwickelte Therapie zu einer *revolutionären Strategie für die Adipositasbehandlung* werden lassen. Dennoch bleiben einige Fragen offen:

- Wie können *GIP-Rezeptor-Agonismus* und *-Antagonismus* gleichzeitig zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme führen?
- Welche zentrale Rolle spielt *GIP im Gehirn*, insbesondere im Hirnstamm,

hinsichtlich der Regulierung des Körpergewichts?

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass *GIP* neben *GLP-1* auch zentralnervös wirkt, was zu einer verstärkten Forschungsaktivität in diesem Bereich geführt hat.

Die nächste Generation von *Anti-Adipositas-Medikamenten* wird wahrscheinlich auf der *Kombination von Inkretinen mit weiteren Darmhormonen* basieren. Der Dual- oder Tripelpolyagonismus bietet vielversprechende Perspektiven und könnte die medikamentösen Möglichkeiten der Adipositasbehandlung grundlegend verändern.

Fazit für die Praxis

- Inkretinbasierte Medikamente haben die Adipositastherapie revolutioniert und bieten eine sichere und effektive Alternative zur bariatrischen Chirurgie.
- Zentrale Effekte auf den Hypothalamus, den Hirnstamm und das limbische System mit Hemmung der Nahrungsaufnahme sind entscheidend für die gewichtsreduzierende Wirkung von Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Analoge.
- Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht, doch zahlreiche positive Effekte legen eine Zulassungserweiterung nahe – beispielsweise für Steatosis hepatis, Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes oder einer Adipositas.
- Der Polyagonismus eröffnet neue Therapieoptionen – die Stimulierung verschiedener Rezeptoren über ein unimolekulares Peptid bietet zahlreiche weitere Kombinationsmöglichkeiten und steht im Fokus der aktuellen Forschung zur noch gezielteren Behandlung von Adipositas.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ines Freibothe

Medizinische Klinik und Poliklinik IV,
Diabetesambulanz, LMU Klinikum, Campus
Innenstadt
Ziemssenstr. 5, 80336 München, Deutschland
ines.freibothe@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T.D. Müller erhielt Forschungsgelder von Novo Nordisk und hat in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare erhalten von Novo Nordisk, Eli Lilly, AstraZeneca und Berlin-Chemie AG. T.D. Müller und I. Freibothe halten Aktien von Novo Nordisk und Eli Lilly.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD (2022) Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 21(3):201–223
2. Novikoff A, Müller TD (2024) Pharmacological Advances In Incretin-Based Polyagonism: What we know and what we don't. *Physiology* 39(3):142–156
3. Grandl G, Novikoff A, Liu X, Müller TD (2024) Recent achievements and future directions of anti-obesity medications. *Lancet Reg Health Eur* 47:101100
4. Müller TD, Blüher M (2023) Adipositas therapie – werden Pharmakotherapien die Alternative zur metabolischen Chirurgie sein? *Inn Med* 64:629–635
5. Gutgesell RM, Nogueiras R, Tschöp MH, Müller TD (2024) Dual and Triple Incretin-Based Co-agonists: Novel Therapeutics for Obesity and Diabetes. *Diabetes Ther* 15(5):1069–1084
6. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR et al (2019) Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 30:72–130
7. Timper K, Brüning JC (2017) Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 10(6):679–689
8. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR (2010) The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 57(5):359–372
9. Linsmayer D, Eckert GP, Reiff J, Braus DF (2024) Ernährung, Stoffwechsel, Gehirn und mentale Gesundheit. *Nervenarzt* 95:667–680
10. Liskiewicz A, Müller TD (2024) Regulation of energy metabolism through central GIPR signaling. *Peptides* 176:171198

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Hilfestellungen für den Editorial Manager

Das Einreichungs- und Begutachtungssystem Ihrer Zeitschrift

Sowohl für die ganz alltäglichen Fragen in der Handhabung des Editorial Managers als auch für spezielle Problematiken finden Sie auf www.springermedizin.de/editorial-manager eine Vielzahl an Handreichungen, die Ihnen die Arbeit als Gutachter*in, Autor*in oder Herausgeber*in erleichtern.

Über Videos, einseitige Schritt-für-Schritt-Anleitungen oder ein umfangreiches Manual werden Sie durch die einzelnen Punkte geführt, wie:

- Wie reiche ich ein Manuskript ein?
- Wie finde ich passende Gutachter*innen?
- Wie lade ich Gutachter*innen ein?
- Wie nehme ich ein Gutachten an bzw. lehne es ab?
- Wo erkenne ich, in welchem Status ein Manuskript ist?
- Wie ändere ich meine persönlichen Informationen?
- Wo kann ich meinen Urlaub eintragen?

Zugang auch über QR-Code:

