

Adipositas – eine reine Kalorienbilanz greift zu kurz

Der Stellenwert moderner Inkretin-basierter Therapien

Die stetig steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas – parallel zum Anstieg des Typ-2-Diabetes mellitus – macht deutlich, dass bestehende Präventions- und Therapieansätze unzureichend sind. Gleichzeitig haben pharmakologische Innovationen die Therapiemöglichkeiten grundlegend erweitert. Dr. Vincent Barthassat, Centre de médecine interdisciplinaire, Carouge, beleuchtete am Quadrimed-Ärztetkongress präventive und therapeutische Strategien mit besonderem Fokus auf die aktuelle Evidenz zu GLP-1-Agonisten und verwandten Substanzen.

Adipositas ist längst nicht mehr als individuelles Lebensstilproblem zu verstehen, sondern stellt eine chronische, multifaktorielle Erkrankung mit hoher gesundheitlicher, sozialer und ökonomischer Relevanz dar.

Die globale Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas hat in den letzten Jahrzehnten epidemische Ausmasse angenommen. Aktuelle Daten zeigen eine kontinuierliche Zunahme in nahezu allen Altersgruppen, mit besonders dynamischem Anstieg im Kindes- und Jugendalter (1,2). Diese Entwicklung ist klinisch hochrelevant, da frühe Adipositas mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für Persistenz im Erwachsenenalter sowie mit einer früheren Manifestation metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht. Parallel zur Adipositas nimmt die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 zu, wobei sich beide Erkrankungen gegenseitig verstärken. Die damit verbundenen Folgeerkrankungen führen zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität und stellen eine zunehmende Belastung für die Gesundheitssysteme dar.

KURZ UND BÜNDIG

- Adipositas ist eine chronische, multifaktorielle Erkrankung mit steigender Prävalenz und hoher Folgeerkrankungsrate.
- Neuroendokrine Mechanismen sowie genetische und epigenetische Faktoren spielen eine zentrale Rolle; die reine Kalorienbilanz greift zu kurz.
- Lebensstilintervention bleibt Basis, reicht aber oft nicht aus, strukturelle Prävention ist notwendig.
- GLP-1- und kombinierte Inkretin-Agonisten ermöglichen 10–25% Gewichtsreduktion mit zusätzlichen kardio-metabolischen Vorteilen.
- Zukunft: wirksamere, individualisierte Therapien im integrativen Gesamtkonzept aus Prävention, Medikation und Gesundheitspolitik.

Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist mit einer Vielzahl somatischer und psychischer Komorbiditäten assoziiert. Psychosoziale Folgen wie geringes Selbstwertgefühl, soziale Isolation, Depressionen und Essstörungen treten häufig bereits früh auf und beeinflussen den Krankheitsverlauf negativ. Somatisch zeigen sich endokrinologische Störungen wie Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Pubertas praecox, polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) oder Hypogonadismus. Neurologisch kann es zu einem Pseudotumor cerebri kommen, pulmonal zu Schlafapnoe oder Asthma mit Anstrengungsintoleranz. Gastrointestinale Manifestationen umfassen gastroösophagealen Reflux, Steatohepatitis und Cholelithiasis, während muskuloskeletale Komplikationen wie Epiphysiolysen oder chronische Rückenschmerzen die körperliche Leistungsfähigkeit weiter einschränken. Diese frühe Multimorbidität unterstreicht die Notwendigkeit frühzeitiger, effektiver Interventionen.

Klassische Kalorienbilanz?

Die Regulation von Hunger, Sättigung und Energieverbrauch ist Ergebnis eines evolutionär hoch konservierten Systems (3). Die sogenannte Darm-Hirn-Achse integriert periphere hormonelle Signale (unter anderem Glucagon-like Peptide-1 [GLP-1], Ghrelin, Leptin) mit zentralnervösen Steuermechanismen, deren primäres Ziel die Sicherung des Überlebens durch Energiesparen und Vorratshaltung ist. In der heutigen Umwelt mit dauerhafter Verfügbarkeit hochkalorischer Nahrung wird dieses System chronisch fehlgesteuert. Insbesondere stark verarbeitete, energiedichte Lebensmittel übersteuern physiologische Sättigungssignale, während gleichzeitig der Energieverbrauch durch Bewegungsmangel sinkt. Die klassische Gleichung «Kalorien rein minus Kalorien raus» greift daher biologisch zu kurz, da sie die neuroendokrine Regulation des Essverhaltens unzureichend berücksichtigt.

Genetische und epigenetische Faktoren

Zahlreiche Studien belegen, dass genetische Prädisposition und Lebensstil jeweils etwa 50% zur Variabilität des Körpergewichts beitragen (4). «Genome-wide association studies» (GWAS) identifizierten zahlreiche Loci, die mit Bewegungsverhalten, sedentärem Lebensstil und Energieaufnahme assoziiert sind. Bei schwerer, früh einsetzender Adipositas müssen monogene Ursachen in Betracht gezogen werden. Dazu zählen Defekte im Melanocortin-4-Rezeptor(MC4R)-Signalweg (5), Leptin-Inaktivierungen (6), Störungen der POMC(Proopiomelanocortin)-Verarbeitung oder seltene Syndrome wie das Prader-Willi-Syndrom. Diese Erkenntnisse haben nicht nur diagnostische, sondern zunehmend auch therapeutische Konsequenzen, wie der gezielte Einsatz von MC4R-Agonisten zeigt. Darüber hinaus gewinnt die Epigenetik an Bedeutung: Adipositas induziert epigenetische Veränderungen, die langfristig metabolische Programme beeinflussen und potenziell an nachfolgende Generationen weitergegeben werden.

Prävention und Lebensstilintervention

Lebensstilinterventionen bilden weiterhin die Grundlage jeder Adipositas-therapie. Die Berechnung des individuellen Energieverbrauchs anhand der basalen metabolischen Rate und der körperlichen Aktivität verdeutlicht jedoch, dass realistische Gewichtsreduktionen allein durch Bewegung häufig überschätzt werden. Zudem zeigen populationsbasierte Daten, dass Bewegungsmangel und Ernährungsverhalten nicht ausschliesslich willentlich gesteuert, sondern genetisch und sozial mitbedingt sind. Studien zeigten, dass über 50% von neu aufgetretenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und um 20% der Todesfälle jeglicher Ursache auf fünf modifizierbare Risikofaktoren (Body-Mass-Index, systolischer Blutdruck, Nicht-HDL-Cholesterin, aktueller Nikotinkonsum und Diabetes) zurückzuführen sein könnten (7). Die alleinige Fokussierung auf individuelle Verantwortung greift daher zu kurz. Effektive Prävention erfordert strukturelle Massnahmen, darunter gesundheitsfördernde Umwelt- und politische Rahmenbedingungen.

Pharmakologische Therapie: GLP-1-Rezeptoragonisten und Inkretin-Agonisten

Mit der Einführung von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) hat sich das therapeutische Spektrum der Adipositas grundlegend erweitert. Diese Substanzen wirken über eine Verzögerung der Magenentleerung, eine zentrale Appetitregulation sowie eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Klinische Studien zeigen dosisabhängige Gewichtsreduktionen von 10–25% des Ausgangsgewichts (8–10). Kombinierte Inkretin-Agonisten wie Tirzepatid (dualer Agonist an GLP-1- und GIP[glucose-dependent insulinotropic polypeptide]-Rezeptoren) oder Retatrutid (Dreifach-Agonist an GLP-1-, GIP- und Glukagon-Rezeptoren) erzielen noch stärkere Effekte. Erste Daten zu oralen GLP-1-RA deuten auf eine weitere Verbesserung der Therapieakzeptanz hin.

Neben der Gewichtsreduktion zeigen GLP-1-basierte Therapien signifikante Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte, Blutzuckerkontrolle und weitere adipositasassoziierte Erkrankungen. Positive Effekte wurden unter anderem für Herzinsuffizienz, obstruktive Schlafapnoe und nichtalkoholische Steatohepatitis beschrieben. Auch mögliche neuroprotektive Effekte werden aktuell intensiv untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur und meist dosisabhängig (11). Trotz insgesamt günstigen Sicherheitsprofils stellen die hohen Therapiekosten eine erhebliche Herausforderung dar. Kosten-Nutzen-Analysen zeigen jedoch, dass die Kosteneffizienz im Vergleich zur bariatrischen Chirurgie grundsätzlich gegeben ist, insbesondere unter Berücksichtigung der Reduktion von Folgeerkrankungen und Hospitalisationen.

Vielversprechende Inkretin-Analoga und Kombinationen

Die pharmakologische Therapie der Adipositas erreicht heute Effekte, die mit bariatrischer Chirurgie vergleichbar sind. Eine Übersicht (12) über die klinische Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas zeigt, dass die Pipeline für Anti-Adipositas-Medikamente – insbesondere auf Basis von Inkretin-Analoga und Kombinationen – ein wachsendes Potenzial zur effektiven Gewichtsreduktion aufweist, während weiterhin Daten zu Langzeiteffekten, Sicherheit und klinischen Outcomes benötigt werden. Zukünftige Entwicklungen zielen auf noch wirksamere, besser verträgliche und individualisierte Therapien ab. Gleichzeitig bleibt die Notwendigkeit eines integrativen Ansatzes bestehen, der Prävention, Lebensstilmodifikation, medikamentöse Therapie und gesundheitspolitisches Engagement verbindet. ■

Leonie Dolder

Quelle: «Der klinische Blick», Quadrimed-Ärztetagekongress, 22.–24.01.2026, Crans-Montana

Referenzen:

1. Ward ZJ et al.: Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2145-2153. doi:10.1056/NEJMoa1703860
2. Ward ZJ et al.: Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2440-2450. doi:10.1056/NEJMsa1909301
3. Masi D et al.: Gut microbiome and obesity care: Bridging dietary, surgical, and pharmacological interventions. *Cell Rep Med.* 2026;7(2):102573. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102573
4. Trang K, Grant SFA: Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(5):775-793. doi:10.1007/s11154-023-09804-6
5. Stutzmann F et al.: Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes.* 2008;57(9):2511-2518. doi:10.2337/db08-0153
6. Chou SH et al.: 20 years of leptin: Role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T49-T62. doi:10.1530/JOE-14-0245
7. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C et al.: Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1273-1285. doi:10.1056/NEJMoa2206916
8. Frias JP et al.: Efficacy and safety of coadministered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):720-730. doi:10.1016/S0140-6736(23)01163-7

9. Garvey WT et al.: Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(7):635-647. doi:10.1056/NEJMoa2502081
10. Wharton S et al.: Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(11):1077-1087. doi:10.1056/NEJMoa2500969
11. Drucker DJ: Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Care.* 2024;47(11):1873-1888. doi:10.2337/dci24-0003
12. Kokkorakis M, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. *Pharmacol Rev.* 2025;77(1):100002. doi:10.1124/pharmrev.123.001045