

15. Hormonquartett

Fokus: Diabetes mellitus Typ 2, anhaltende Hyperglykämie und Übergewicht

Remission von Typ2-Diabetes nach GLP1-Analoga-Therapie?

Günter Stalla und Kathrin Popp

11.12.2024 München

- Keine zu diesem Thema

Anamnese:

- Überweisung vom Hausarzt bei entgleistem **Diabetes mellitus Typ 2** unter Therapie mit **Metformin und Toujeo 80 IE/d** zur Einleitung einer intensivierten Insulintherapie und Diabetesberatung
- Gewichtszunahme seit BOT um 5 kg, Meteorismus unter Metformin
- Nikotinkarenz seit 8 Jahren, Blutdruckwerte in häuslichen Messungen 160/110 mmHg
- Vorerkrankungen: **Diabetes mellitus Typ 2 mit ED vor 4 Jahren**, Adipositas Grad I, Refluxbeschwerden, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Knie-TEP bds., BWK 4 Fraktur nach Sturz, Depression, pos. Fam.-Anamnese für DM2 und kardiovask. Ereignisse
- Dauermedikation: **Metformin 1000 mg 1-0-1, Toujeo 80 IE 1-0-0**, Duloxetin 90 mg 1-0-0, Amilorid 5 mg 1/2-0-0, Ramipril 5 mg 1-0-0, Omeprazol 40 mg 1-0-0, Jubrele 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

- Körpergröße 165 cm, Körpergewicht 92,5 kg, **BMI 34 kg/m²**, Übergewicht 24 kg, Blutdruck 148/94 mmHg, Herzfrequenz 107/min
- Cor: Herztöne rein ohne vitientypische Geräusche; Pulmo: VAG bds, keine NG; Abdomen: rege DG über allen Quadranten, kein DS
- **Pallästhesie 5/8 bds.**, Tiptherm und Monofilament unauffällig. Hyperkeratosebildung der Füße bds., keine Ulcera

Laboranalytik 08/2022:

• HbA1c	8,5 %	(4,8-5,7 %)	• Harnsäure	375 µmol/l	(137-363 µmol/l)
• Glukose	159 mg/dl	(60-100 mg/dl)	• Cholesterin	257 mg/dl	(< 200 mg/dl)
• C-Peptid	9,8 ng/ml	(0,8-3,1 ng/ml)	• LDL-Cholesterin	169 mg/dl	(< 70 mg/dl)
• Insulin	38,7 µU/ml	(2,6-24,9 µU/ml)	• Triglyceride	161 mg/dl	(< 150 mg/dl)
• HOMA-IR	12,2	(<2,5)	• CRP	8,5 mg/l	(< 5 mg/l)
• TSH	0,8 mIU/l	(0,27-4,2 mIU/l)	• Leukozyten	10,8 T/µl	(4-10 T/µl)
• Cortisol	145 µg/l	(62-194 µg/l)	• GOT	37 U/L	(10-35 U/L)
• ACTH	23,5 pmol/ml	(7,2-63,3 pmol/ml)	• GPT	55 U/L	(10-35 U/L)
• IGF1	264 ng/ml	(116-358 ng/ml)	• Folsäure	2,2 ng/ml	(> 3,89 ng/ml)
• Kreatinin	1,16 mg/dl	(0,5-0,9 mg/dl)	• Vitamin B12	154 pg/ml	(197-771 pg/ml)
• GFR CKD-EPI	56,2 ml/min/1,73m²	(> 60)			
• C-Peptid/Glukose Ratio	6,2	(< 2 Insulinmangel, > 5 Insulinresistenz)			
• Mikroalbuminurie	35 mg/g Krea	(< 30 mg/g Kreatinin im U-Status)			

Therapieumstellung:

- **Metformin** bei gastrointestinalen UAW reduziert auf **500 mg 1-0-1**
- **Ozempic 0,25 mg** 1/Wo für 4 Wo, danach Steigerung auf 0,5 mg/Wo für 3 Mo
- Stufenweise **Reduktion Toujeo** durch Hausarzt
- Engmaschige Anbindung an die **Diabetesberatung**
- Durchführung eines **Blutzuckertragesprofils 3/Wo** mit entsprechender Dokumentation
- **Rosuvastatin 10 mg 0-0-1** (Therapiebeginn mit 0-0-1/2, danach Dosistitrierung in LDL-Zielbereich der Primärprophylaxe)
- Bei V.a. diabetische Polyneuropathie Empfehlung zur regelmäßigen **medizinischen Fußpflege**
- ÜW Augenarzt für **Retinopathie-Screening**

Diagnose:

Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas Grad I mit kardiometabolischem Syndrom

Anamnese:

- Unter Semaglutid 0,5 mg/Woche: Gewichtsreduktion 5 kg
- Keine diabetische Retinopathie 11/2022
- Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 95-115 mg/dl
- Dauermedikation: **Semaglutid 0,5 mg/Woche, Metformin 500 mg 1-0-1, Toujeo 20 IE/d**, Duloxetine 90 mg 1-0-0, Amilorid 5 mg 1/2-0-0, Omeprazol 40 mg 1-0-0, Rosuvastatin 20 mg 0-0-1, **Ramipril/HCT 5 mg/12,5mg 1-0-1**, Jubrelle 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

KG 87,5 kg, **BMI 32,1 kg/m²**, RR 135/94 mmHg, HF 102/min

Procedere:

- Toujeo weiter reduzieren
- **Semaglutid auf 1,0 mg/Wo** erhöhen
- **Empagliflozin/Jardiance 10 mg/d** neu unter Berücksichtigung ausreichender Genitalhygiene
- **Bewegungstherapie** mit Muskelaufbau

Laboranalytik 12/2022:

- | | | |
|-------------------|--------------|--------------------|
| • HbA1c | 7,9 % | (4,8-5,7 %) |
| • Glukose | 115 mg/dl | (60-100 mg/dl) |
| • C-Peptid | 6,5 ng/ml | (0,8-3,1 ng/ml) |
| • Kreatinin | 1,1 mg/dl | (0,5-0,9 mg/dl) |
| • Cholesterin | 199 mg/dl | (< 200 mg/dl) |
| • LDL-Cholesterin | 123 mg/dl | (< 70 mg/dl) |

Bioimpedanzmessung 12/2022:

BMI 32,1 kg/m² (Adipositas Grad I), Körperfettmasse 34 kg, erhöht. Viszerale Fettmasse 3-fach erhöht.
Skelettmuskelmasse mit 30 kg im mittleren Normbereich, distal Extremitäten-betont. Ruheenergieverbrauch ca. 2056 kcal/Tag, Gesamtenergieverbrauch ca. 3083 kcal/Tag!!

Anamnese:

- Unter **Semaglutid 1 mg/Wo** und **Empagliflozin** Reduktion **Toujeo** auf **10 IE/Tag**
- **Muskelaufbau** im Fitnessstudie 2/Wo
- V.a. **OSAS** bei anamn. nächtl. Atemaussetzer
- Gewicht -3 kg
- Dauermedikation: **Semaglutid 1 mg/Woche**, Metformin 500 mg 1-0-1, **Toujeo 10 IE 1-0-0**, **Empagliflozin 10 mg 1-0-0**, Duloxetin 90 mg 1-0-0, Amilorid 5 mg 1/2-0-0, Omeprazol 40 mg 1-0-0, **Ramipril 5 mg 1-0-1**, Jubrele 0-0-1, Rosuvastatin 20 mg 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

KG 84,5 kg, BMI 30,9 kg/m², RR 130/90 mmHg, HF 95/min

Procedere:

- OSAS Screening
- Diabetesberatung und Ernährungsberatung

Laboranalytik 05/2023:

• HbA1c	7,5 %	(4,8-5,7 %)
• Glukose	113 mg/dl	(60-100 mg/dl)
• C-Peptid	3,1 ng/ml	(0,8-3,1 ng/ml)
• Kreatinin	0,7 mg/dl	(0,5-0,9 mg/dl)
• Cholesterin	185 mg/dl	(< 200 mg/dl)
• LDL-Cholesterin	120 mg/dl	(< 160 mg/dl)
• CRP	10,5 mg/l	(< 5 mg/l)
• Leukozyten	9,2 T/μl	(4-10 T/μl)
• GOT	35 U/L	(10-35 U/L)
• GPT	38 U/L	(10-35 U/L)

Frau M.F., 47 J., Follow Up 01/2024

Anamnese:

- **ED OSAS** im Schlaflabor mit Empfehlung zur CPAP-Therapie
- RR-Therapie durch Hausarzt reduziert
- Dauermedikation: Semaglutid 1 mg/Wo, Metformin 500 mg 1-0-1, Toujeo 8 IE 1-0-0, Empagliflozin 10 mg 1-0-0, Duloxetin 90 mg 1-0-0, Omeprazol 40 mg 1-0-0, **Ramipril 5 mg 1-0-1**, Jubrele 0-0-1, Rosuvastatin 20 mg 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

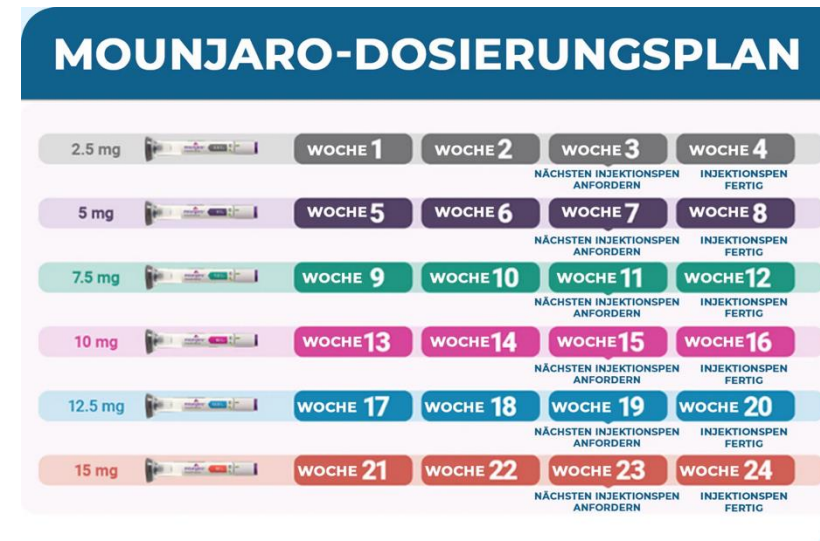
KG 83,5 kg, BMI 30,7 kg/m², RR 130/84 mmHg, HF 94/min

Procedere:

- Lieferengpass Semaglutid
- Umstellung auf Mounjaro 5 mg/Woche mit Empfehlung zur monatlichen Steigerung (je nach BZ/Gewichtsentwicklung)

Laboranalytik 01/2024:

• HbA1c	7,1 %	(4,8-5,7 %)
• Glukose	106 mg/dl	(60-100 mg/dl)
• Kreatinin	0,68 mg/dl	(0,5-0,9 mg/dl)
• Cholesterin	175 mg/dl	(< 200 mg/dl)
• LDL-Cholesterin	118 mg/dl	(< 70 mg/dl)
• CRP	8 mg/l	(< 5 mg/l)
• Leukozyten	9,5 T/μl	(4-10 T/μl)
• GOT	32 U/L	(10-35 U/L)
• GPT	35 U/L	(10-35 U/L)



Anamnese:

- Körperliche Aktivität: (Schwimmbad, Fitnessstudio)
- Empagliflozin ex durch Hausarzt
- Antidepressiva durch Psychiater reduziert
- Dauermedikation: **Tirzepatid 15 mg/Wo**,
Metformin 500 mg 1-0-1, **Duloxetin 45 mg 1-0-0**,
Omeprazol 40 mg 1-0-0, **Ramipril 5 mg 0-0-1**,
Jubrele 0-0-1, Rosuvastatin 20 mg 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

KG 78 kg, **BMI 28,7 kg/m²**, RR 125/75 mmHg, HF
90/min

Procedere: Therapie unverändert fortsetzen

Laboranalytik 07/2024:

• HbA1c	6,5 %	(4,8-5,7 %)
• Glukose	100 mg/dl	(60-100 mg/dl)
• Kreatinin	0,65 mg/dl	(0,5-0,9 mg/dl)
• Cholesterin	160 mg/dl	(< 200 mg/dl)
• LDL-Cholesterin	95 mg/dl	(< 70 mg/dl)
• CRP	6,2 mg/l	(< 5 mg/l)
• Leukozyten	9,0 T/ μ l	(4-10 T/ μ l)
• GOT	30 U/L	(10-35 U/L)
• GPT	34 U/L	(10-35 U/L)

Anamnese:

- Keine Beschwerden
- Dauermedikation: Tirzepatid 15 mg/Wo, Metformin 500 mg 1-0-1, Jubrele 0-0-1, Rosuvastatin 20 mg 0-0-1

Körperliche Untersuchung:

KG 75 kg, **BMI 27,5 kg/m²**, -17 kg!!

RR 122/74 mmHg, HF 88/min

Procedere:

- Kein Hypertonus, Blutdruckmedikation ex
- OSAS im Schlaflabor gebessert
- Antidepressiva durch Psychiater abgesetzt

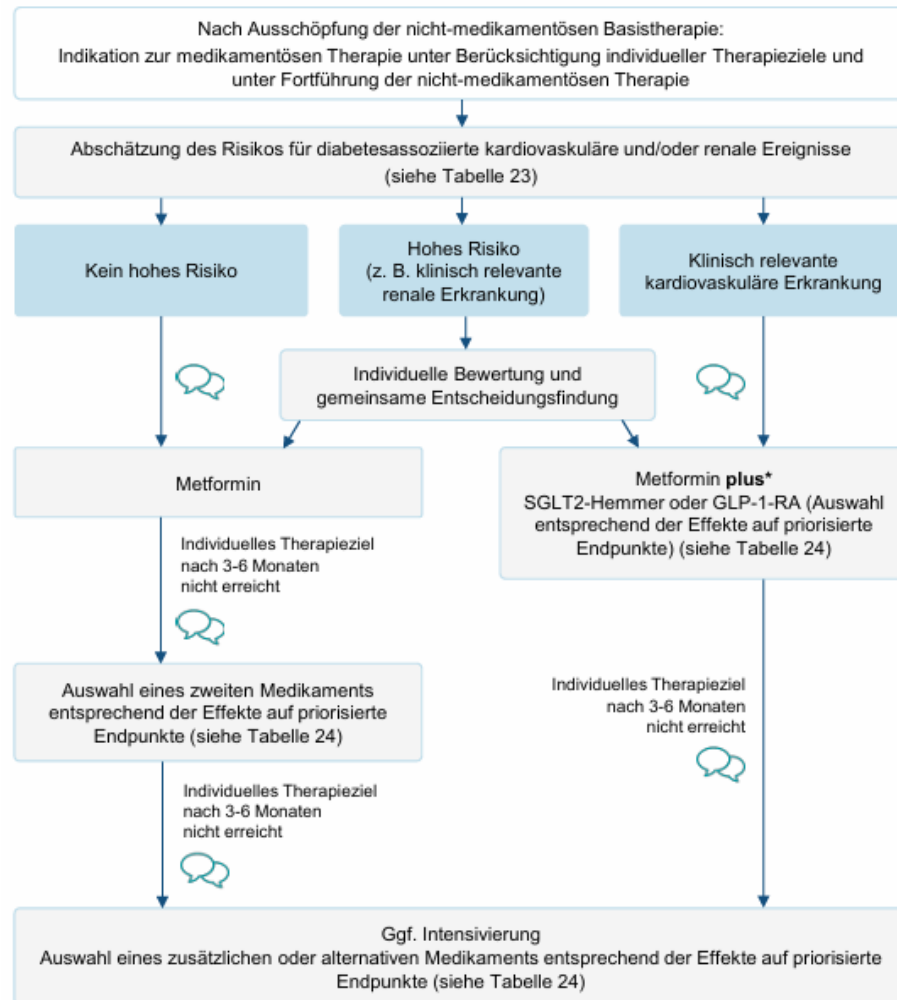
Laboranalytik 10/2024:

• HbA1c	5,7 %	(4,8-5,7 %)
• Glukose	95 mg/dl	(60-100 mg/dl)
• Kreatinin	0,66 mg/dl	(0,5-0,9 mg/dl)
• Cholesterin	155 mg/dl	(< 200 mg/dl)
• LDL-Cholesterin	75 mg/dl	(< 70 mg/dl)
• CRP	4,8 mg/l	(< 5 mg/l)
• Leukozyten	9,1 T/μl	(4-10 T/μl)
• GOT	32 U/L	(10-35 U/L)
• GPT	31 U/L	(10-35 U/L)

Wie geht es weiter?

Medikamentöse Therapie Typ-2-Diabetes

Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



Integrierende Risikoeinschätzung (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)

Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren

- (biologisches) Alter
- Geschlecht (männlich > weiblich)
- Diabetesdauer
- Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel
- familiäre/genetische Disposition
- Hypertonie
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Niereninsuffizienz
- Albuminurie
- Raucherstatus
- starke Stoffwechselinstabilität und schwere Hypoglykämien
- linksventrikuläre Hypertrophie
- subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung

 = Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

*Bei einem HbA1c von $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient*innen mit schwerer Stoffwechseldekomensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

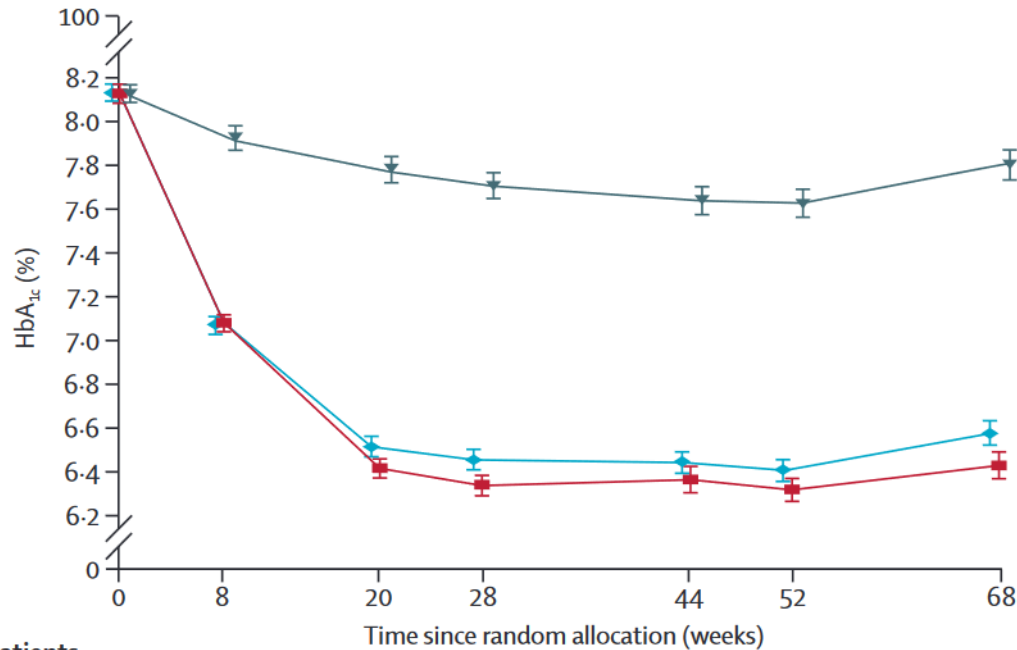
Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, AWMF-Register-Nr. nvl-001, 2023

Semaglutid

Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial

Melanie Davies, Louise Færch, Ole K Jeppesen, Arash Pakseresht, Sue D Pedersen, Leigh Perreault, Julio Rosenstock, Iichiro Shimomura, Adie Viljoen, Thomas A Wadden, Ildiko Lingvay, for the STEP 2 Study Group*

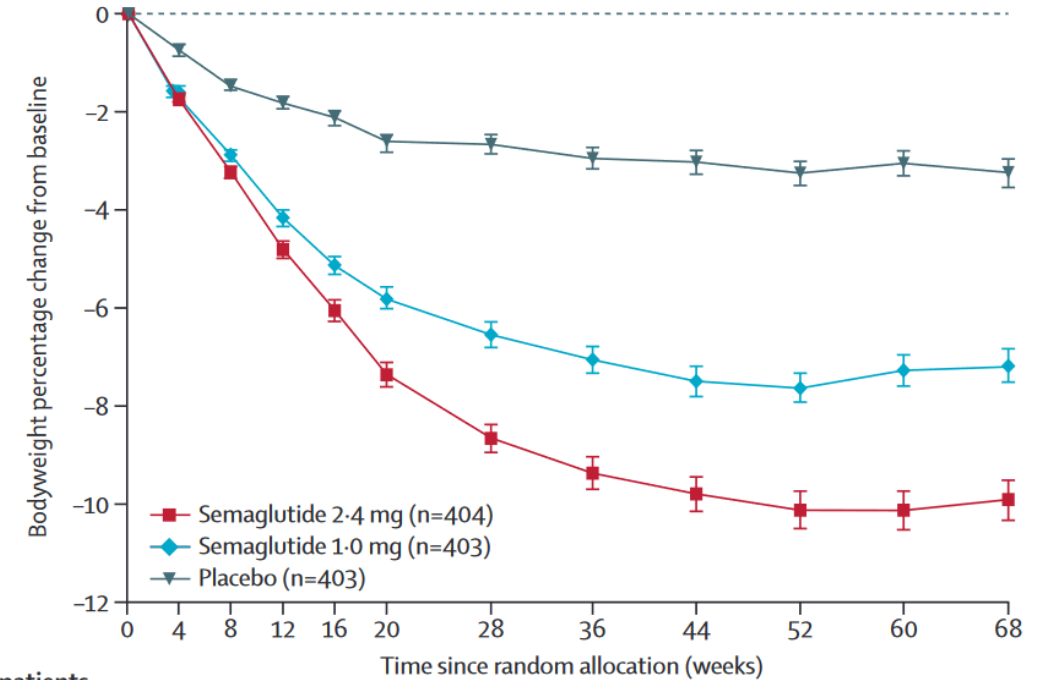
HbA1c



Number of patients

	0	8	20	28	44	52	68
Semaglutide 2.4 mg	404	390	388	385	379	380	381
Semaglutide 1.0 mg	403	386	382	377	369	370	376
Placebo	403	391	381	379	371	366	374

Körpergewicht



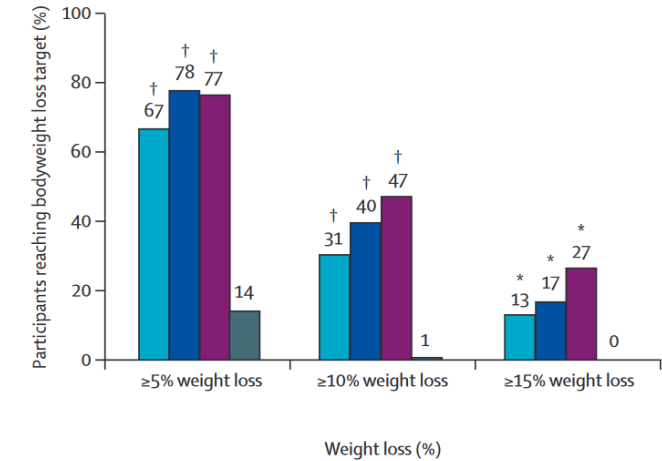
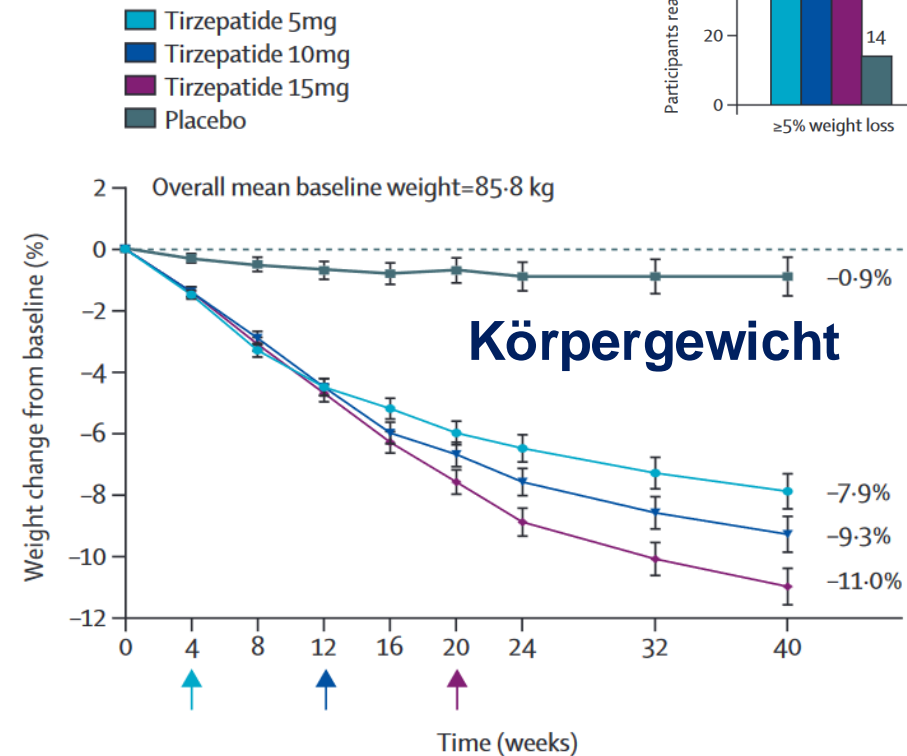
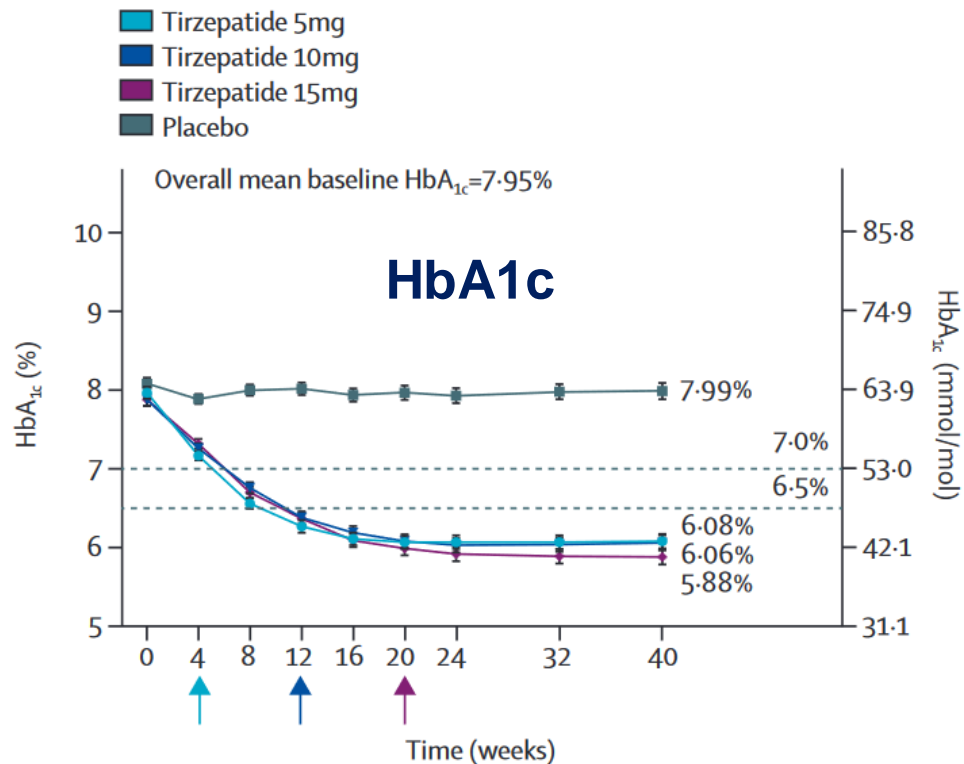
Number of patients

	0	4	8	12	16	20	28	36	44	52	60	68
Semaglutide 2.4 mg	404	395	397	390	388	392	386	383	381	381	378	388
Semaglutide 1.0 mg	403	394	392	385	383	383	378	377	373	370	374	380
Placebo	403	398	394	389	387	383	381	377	371	367	366	376

Davies et al., Lancet, 2021

Tirzepatid

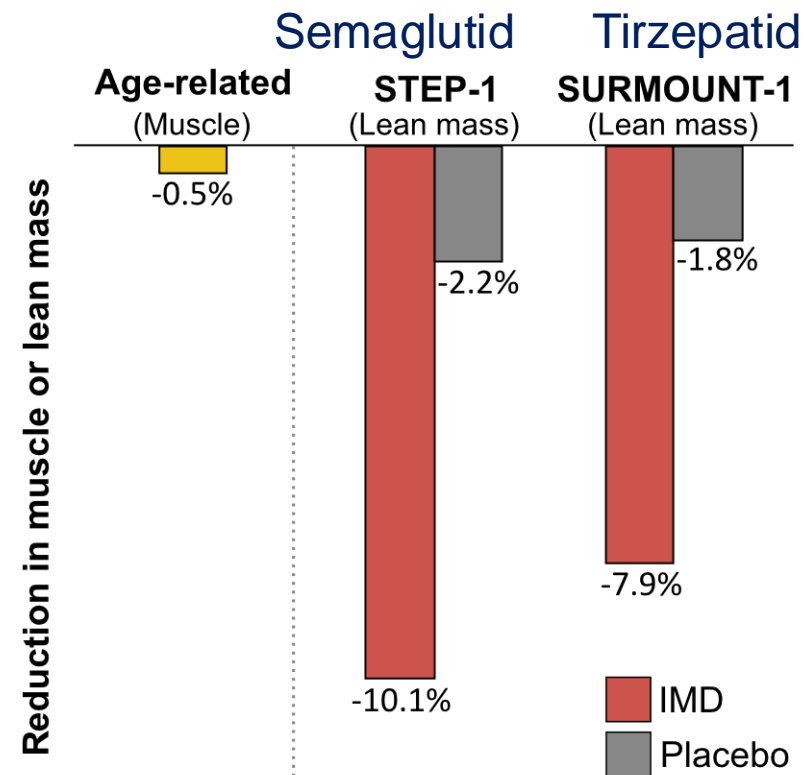
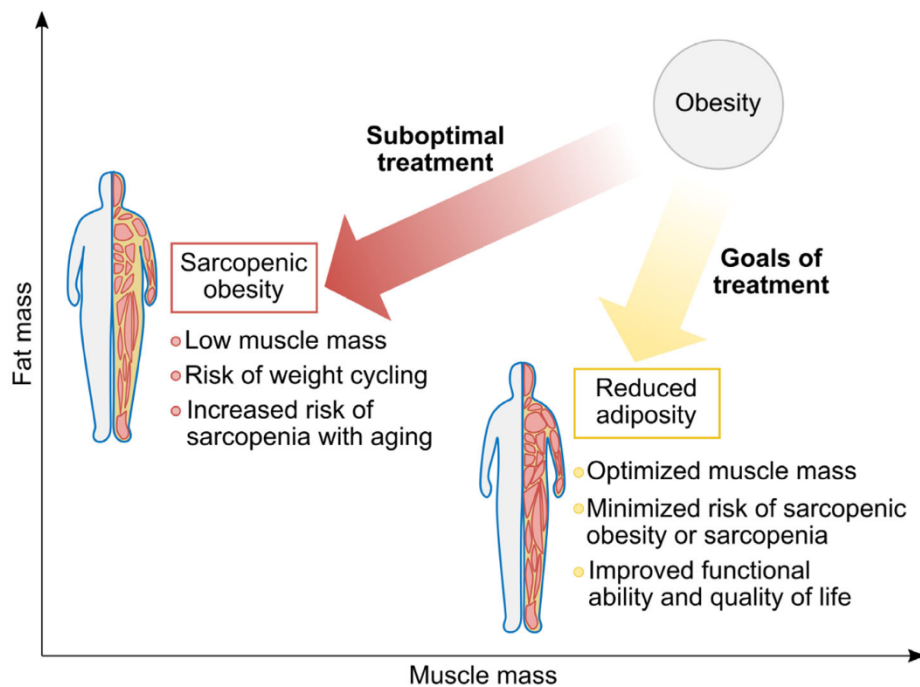
- Doppel-blind randomisiert, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie (SURPASS-1)
- Unkontrollierter DM2, naiv zu Injektionspräparaten
- N=478, Tirzepatid 5/10/15 mg/Woche über 40 Wochen



Rosenstock et al., Lancet, 2021

Tirzepatid/Semaglutid Muskelverlust

Geschätzter jährlicher altersbedingter Muskelabbau bei Erwachsenen und geschätzte Abnahme der gesamten fettfreien Masse während des ersten Jahres der IMD-Therapie in den Studien STEP-1 (Semaglutid) und SURMOUNT-1 (Tirzepatid)



Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass Teilnehmer an klinischen Studien, die IMDs zur Behandlung von Fettleibigkeit erhielten, während der 68- bis 72-wöchigen Interventionen 10 % oder mehr ihrer Muskelmasse verloren haben, was ungefähr 20 Jahren altersbedingten Muskelschwund entspricht.

Mechanick et al., Wiley, 2024

Semaglutid vs. Tirzepatid

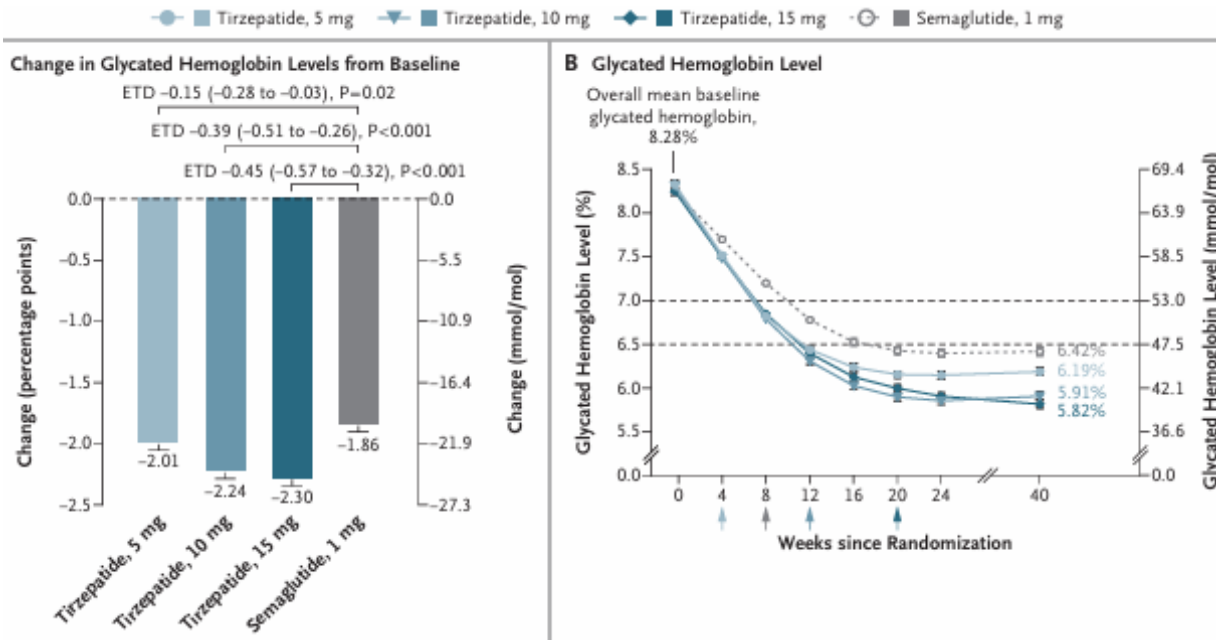
Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D.,
Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D.,
Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuwei Cui, Ph.D.,
and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators*

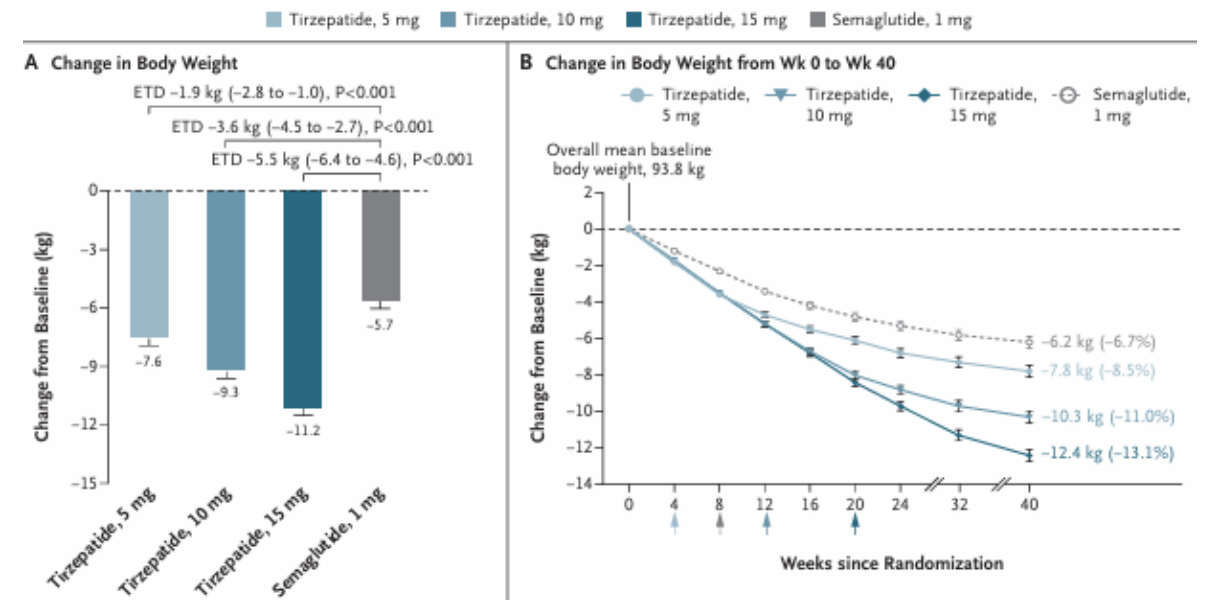
ORIGINAL ARTICLE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HbA1c



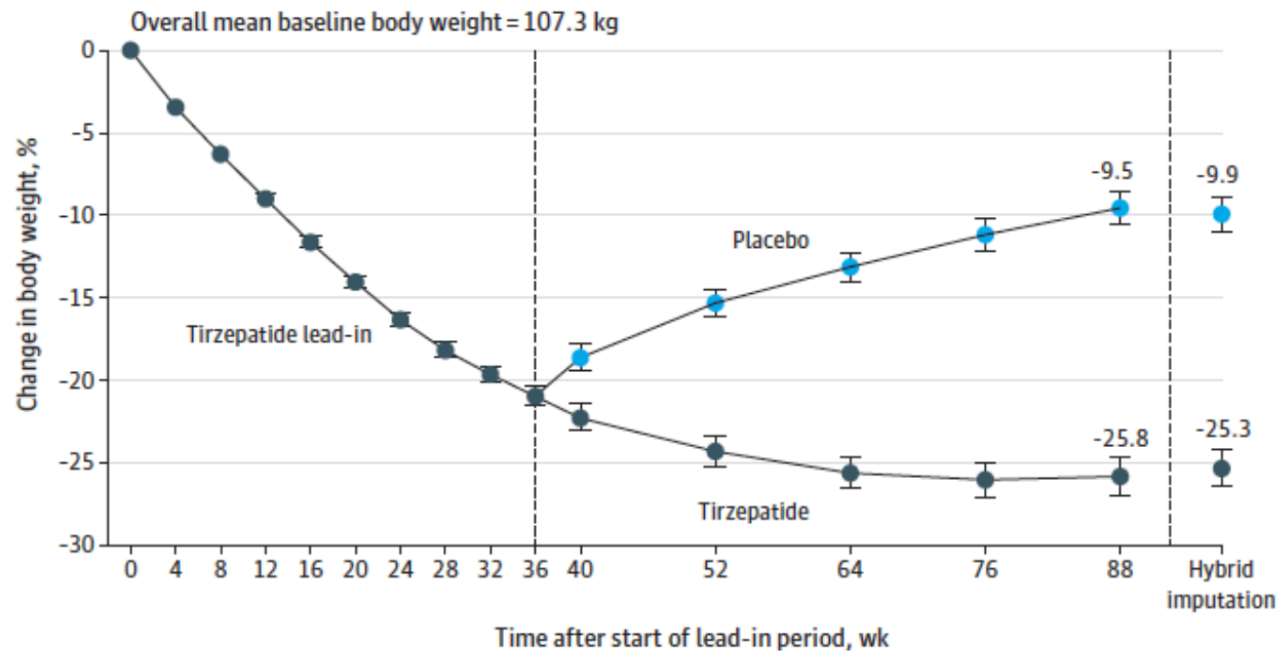
Körpergewicht



Frias et al., NEJM, 2021

Beendigung der Tirzepatid-Therapie

A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk

Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670			
Tirzepatide							335	333	328	317	310	310	335
Placebo							335	330	317	303	292	289	335

Rebound Effekt nach Absetzen von Tirzepatid - SURMOUNT-4 Studie

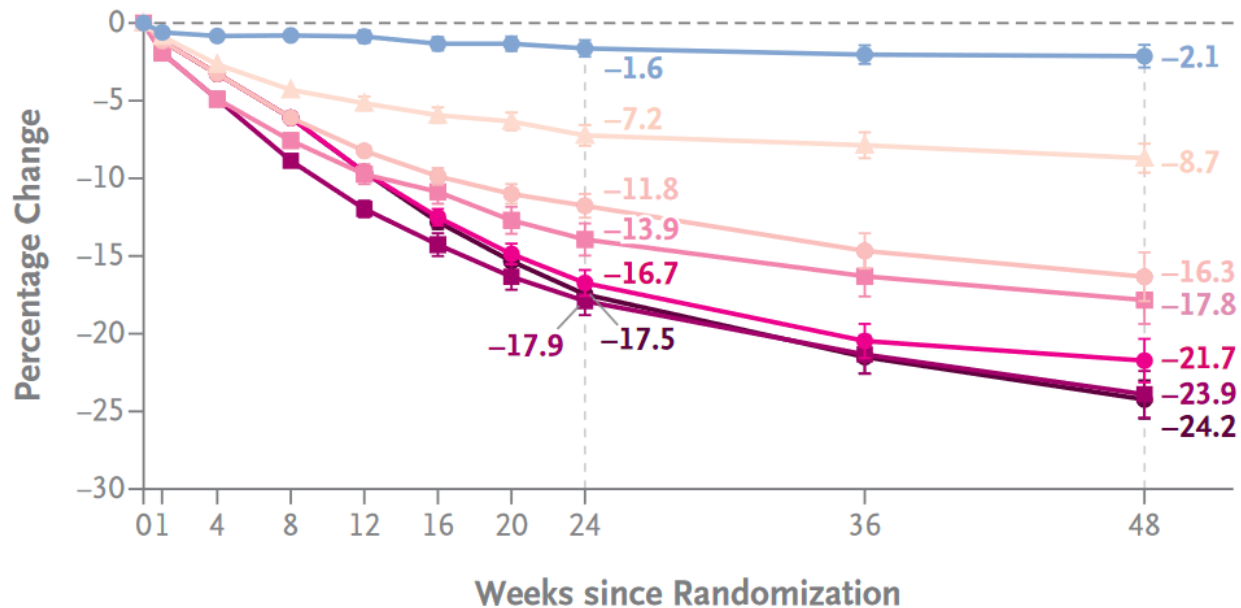
- Einnahme von Tirzepatid über 36 Wo
- Abnahme von 20 % des KG
- Weitere Einnahme: progrediente Gewichts-reduktion
- Nach Umstellung auf Placebo nach 36 Wo erneute Gewichtszunahme nach 88 Wo KG 9,5 % unter Ausgangsgewicht

Was passiert mit dem Diabetes nach Absetzen des Präparats?

Aronne et al., JAMA, 2024

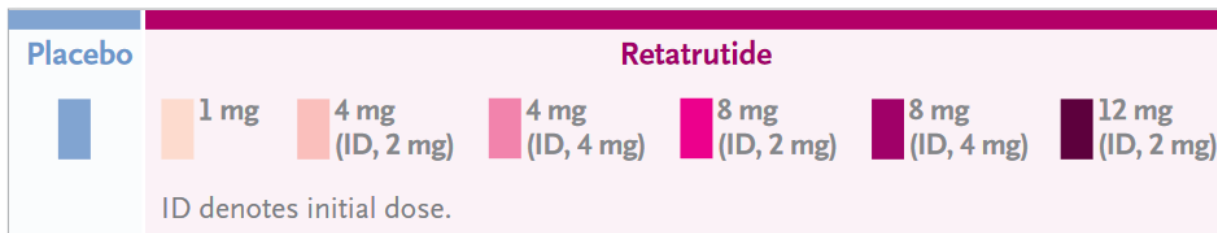
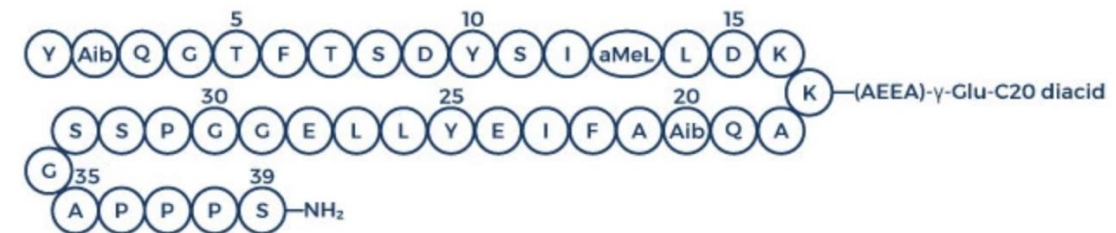
Ausblick: Tripleagonist – Phase 2

Changes in Body Weight



LY 3437943 Retatrutide

- GIP/GLP-1/Glukagon Triple- Rezeptoragonist
- Einzelpeptid, abgeleitet von einem GIP-Peptid-Rückgrat mit dreifacher Agonist-Aktivität an GIPR, GLP-1R und GCGR



Jastreboff et al., NEJM, 2023

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit