P 04.03

DDG 2025
28.-31. Mai 2025
Berlin

Langzeit-Wirkung von C-Peptid auf klinische Ergebnisse in der schottischen Type-1-Bioresource-Kohorte

Joseph H Mellor[1], Luke AK Blackbourn[1], Stuart J McGurnaghan[1], Paul M McKeigue[1], Dirk Müller-Wieland[2], Julia Zaccai[3], Oliver Guenther[4], Nancy Cui[5], Helen M Colhoun[1]

[1]Diabetes Informatics & Epidemiology Unit, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, Schottland, Vereinigtes Königreich; [2]Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; [3]General Medicines Real World Evidence, Sanofi, Paris, Frankreich; [4]GenMed HEVA, Sanofi, Paris, Frankreich; 5GM Autoimmune Type 1 Diabetes Medical, Sanofi, Paris, Frankreich

surl.sanofi.com/ddg-2025

EINLEITUNG

- Die C-Peptid-Sekretion spiegelt die verbleibende Betazellfunktion wider[1]:
  - Der C-Peptid-Spiegel spiegelt die endogene Betazellfunktion wider und wird klinisch zur Überwachung der Krankheitsprogression und als Ersatzendpunkt in klinischen Studien zu T1D verwendet[1-3]
  - Frühere Studien haben klinische Auswirkungen einer C-Peptid-Restsekretion bei T1D auf die glykämische Kontrolle und mikrovaskuläre Komplikationen gezeigt[2,4]
  - Selbst eine minimale C-Peptid-Restsekretion könnte bei T1D einen klinischen Nutzen haben, aber die Persistenz der C-Peptid-Sekretion variiert stark zwischen den jeweiligen Personen[4,5]
  - In der schottischen Type-1-Bioresource-Kohorte haben wir zuvor einen Zusammenhang zwischen Baseline- (BL-)C-Peptid-Spiegeln mit schwerer stationärer Hypoglykämie und Retinopathie nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit gezeigt[4]

STUDIENZIELE

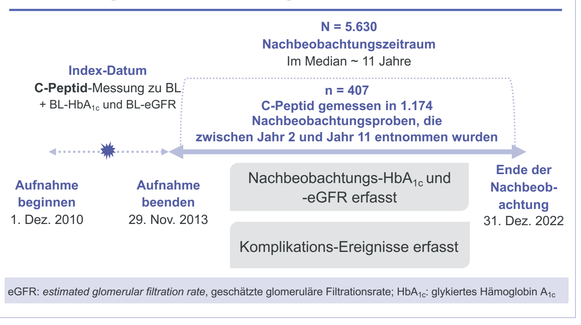
1. **Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BL-C-Peptid-Spiegeln und dem Auftreten von glykämischen und chronischen T1D-Komplikationen im langfristigen Follow-Up**
2. **Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem C-Peptid# im Follow-Up und dem Auftreten von Komplikationen in einer Patienten-Subgruppe mit C-Peptid-Messungen nach BL**

Analysen wurden sowohl zum Zusammenhang zwischen aktuellen C-Peptid-Messungen im Follow-Up zu bestimmten Zeitpunkten als auch zu BL-adjustierten C-Peptid-Messungen mit aufgetretenen Ereignissen durchgeführt.

METHODEN

- Die vorliegende Studie war eine longitudinale Beobachtungsstudie des Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource (SDRNT1BIO). Gemessene Komplikationen schlossen ein:
  - Glykämische Ergebnisse
    - HbA_{1c}
    - Diabetische Ketoazidose (DKA)
    - Schwere stationäre Hypoglykämien (SSH)
  - Chronische Ergebnisse
    - Retinopathie und Makulopathie
    - Chronische Nierenerkrankung (eGFR)
    - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall)
    - Tod
- Einschlusskriterien waren: T1D-Diagnose, Alter ≥ 16 Jahre, Beginn der Insulingabe < 1 Jahr nach Diagnose, Insulinverwendung und BL-C-Peptid-Messung am Aufnahmetag
- Das Studiendesign ist in **Abbildung 1** wiedergegeben

Abbildung 1: Studiendesign



eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}

- Alle Personen mit einem Diagnose-Code für Diabetes in der Primär- oder Sekundärversorgung in Schottland haben einen Eintrag im Register **Scottish Care Information-Diabetes (SCI-Diabetes)**
- **SCI-Diabetes** zeichnet die folgenden Daten des National Health Service (NHS) auf, die von SDRNT1BIO vor der Aufnahme in die Studie und während des Follow-Up erfasst wurden:
  - **HbA_{1c}, Serumkreatinin** und **eGFR** aus Routine-Blutuntersuchungen durch NHS-Labore
  - Ausgefertigte und ausgegebene **Medikamenten-Verschreibungen**
  - Scottish Diabetic Eye Service-Daten zur Einstufung von **Retinopathie** und **möglicher Makulopathie**
  - **Nierentransplantationen** und **Dialyse**
  - **Krankenhausaufenthalte**
  - **Nationales Todesregister**

ERGEBNISSE STUDIENZIEL 1

- Gruppen mit höherem BL-C-Peptid hatten ein höheres medianes Alter bei T1D-Beginn. Die Gruppe mit dem höchsten BL-C-Peptid (≥ 200 pmol/l) hatte die niedrigste mediane T1D-Dauer, Insulindosis und HbA_{1c} (**Tabelle 1**)

POSTER HIGHLIGHT: Bemühungen um den Erhalt der endlichen Betazellfunktion im Frühstadium des T1D könnten das langfristige Risiko für schwere akute und chronische Komplikationen von T1D in klinisch bedeutsamer Weise beeinflussen

Tabelle 1: BL-Charakteristika der Studienkohorte stratifiziert nach BL-C-Peptid

		C-Peptid zu Baseline [pmol/l]			
Merkmal [Median]	**Insgesamt** (N = 5.630)	**< 5** (n = 3.568)	**5 bis < 30** (n = 684)	**30 bis < 200** (n = 778)	**≥ 200** (n = 600)
Alter [Jahre]	45	46	44	42	40
Alter bei T1D-Beginn [Jahre]	20	17	20	26	31
T1D-Dauer [Jahre]	21	25	19	11	4
BMI [kg/m²]	26,3	26,4	26,0	26,0	26,3
Insulindosis [E/d]	49	50	51	50	38
HbA_{1c} [mmol/mol]	69	70	69	70	64
[%]	8,5	8,6	8,5	8,6	8,0
eGFR [ml/min/1,73 m²]	102	101	103	104	105

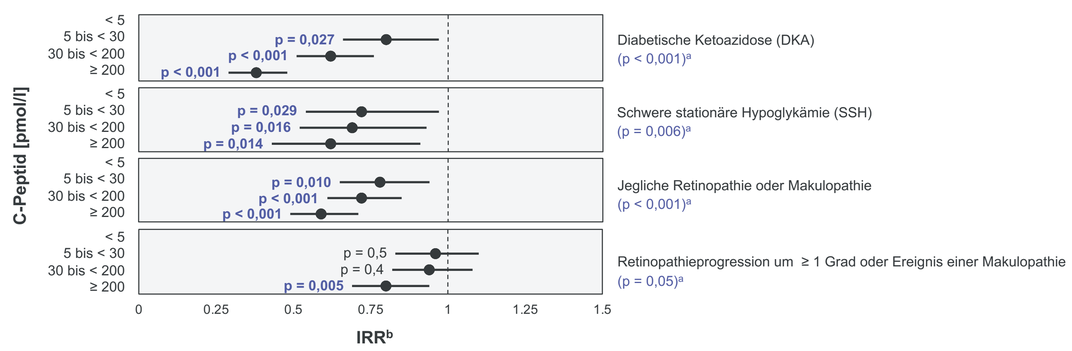
BL: Baseline; BMI: Body-Mass-Index; E/d: Einheiten/Tag; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes

Tabelle 2: BL-Komplikationen (akut und chronisch) der Studienkohorte stratifiziert nach BL-C-Peptid

		C-Peptid zu Baseline [pmol/l]			
Merkmal [Median]	**Insgesamt** (N = 5.630)	**< 5** (n = 3.568)	**5 bis < 30** (n = 684)	**30 bis < 200** (n = 778)	**≥ 200** (n = 600)
Schwere# Hypoglykämie im letzten Jahr [%]	60	71	57	39	24
Jegliche Retinopathie/Makulopathie [%]	71	80	70	55	38
HKE [%]	9,2	11	7,2	6,0	6,3
Myokardinfarkt [%]	5,0	6,2	3,7	2,4	2,8
Herzinsuffizienz [%]	1,0	1,0	1,6	0,8	0,8
CNI Stadium 3 [%]	11	13	12	7,3	7,7

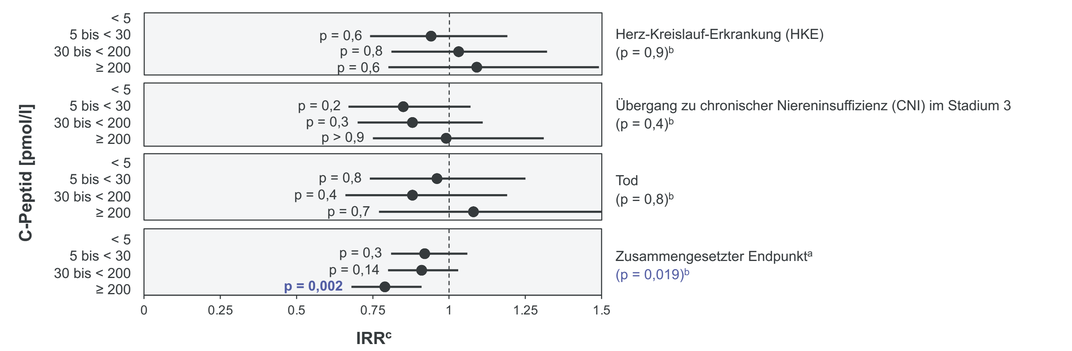
Selbstberichtete Hypoglykämien. BL: Baseline; CNI: chronische Niereninsuffizienz; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung

Abbildung 2: Zusammenhang von BL-C-Peptid-Spiegel und glykämischen sowie mikrovaskulären T1D-Komplikationen



a Globale p-Werte, die prüfen, ob die Ereignis-Inzidenz nach C-Peptid-Kategorie signifikant variiert, sowie der p-Wert für den Test, ob sich die Häufigkeit für jede spezifische Kategorie signifikant von der mit nicht nachweisbarem (d. h. < 5 pmol/l) BL-C-Peptid unterscheidet, sind angegeben. b Die angezeigten Bereiche sind 95 %-Konfidenzintervalle. c Die generalisierten linearen Poisson-Modelle werden nach Geschlecht, Alter bei Eintritt, zeitlich aktualisierter Diabetesdauer, Jahr des Eintritts und Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer-Interaktion angepasst. BL: Baseline; DKA: diabetische Ketoazidose; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 3: Zusammenhang von BL-C-Peptid-Spiegel und zusammengesetzten Endpunkten glykämischer und mikrovaskulärer T1D-Komplikationen



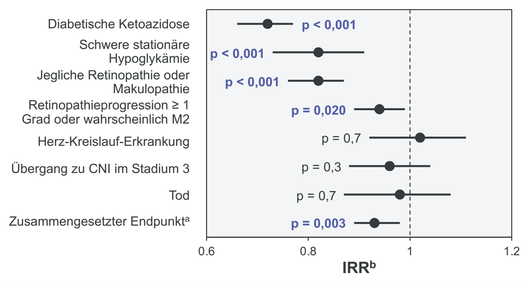
a Vorab definierter zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus dem ersten Ereignis von: DKA, SSH, Progression der Retinopathie um ≥ 1 Grad oder Makulopathie-Ereignis, HKE-Ereignis, Übergang zu CNI im Stadium 3 oder Tod. b Globale p-Werte, die prüfen, ob die Ereignis-Inzidenz nach C-Peptid-Kategorie signifikant variiert, sowie der p-Wert für den Test, ob sich die Häufigkeit für jede spezifische Kategorie signifikant von der mit nicht nachweisbarem (d. h. < 5 pmol/l) BL-C-Peptid unterscheidet, sind angegeben. c Die angezeigten Bereiche sind 95 %-Konfidenzintervalle. d Die generalisierten linearen Poisson-Modelle werden nach Geschlecht, Alter bei Eintritt, zeitlich aktualisierter Diabetesdauer, Jahr des Eintritts und Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer-Interaktion angepasst. BL: Baseline; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DKA: diabetische Ketoazidose; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes

Tabelle 3: Zusammenhang von BL-C-Peptid und HbA_{1c} bzw. eGFR im Follow-Up

	C-Peptid [pmol/l]	Beta[a] (95 %-KI)	p-Wert
HbA_{1c}	< 5		
	5 bis < 30	**-2,1** (-3,2; -1,0)	p < 0,001
	30 bis < 200	**-3,4** (-4,5; -2,4)	p < 0,001
	≥ 200	**-8,7** (-10; -7,5)	p < 0,001
eGFR	< 5		
	5 bis < 30	**-1,9** (-3,1; -0,61)	p = 0,004
	30 bis < 200	**-5,8** (-7,0; -4,6)	p < 0,001
	≥ 200	**-10** (-11; -8,7)	p < 0,001

a Beta = Regressionskoeffizient aus dem Modell für die Assoziation von C-Peptid mit Outcomes. Beta gibt die Abweichung des kontinuierlichen Ergebnisses (Einheiten des Ergebnisses angegeben) für die jeweilige C-Peptid-Kategorie im Vergleich zu der Kategorie mit nicht nachweisbarem C-Peptid (d. h. < 5 pmol/l) an. b Lineare gemischte Modelle wurden für das Geschlecht, das Alter bei Eintritt, die zeitlich aktualisierte Diabetesdauer, das Jahr des Eintritts und die Interaktion Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer angepasst. eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 4: Zusammenhang von BL-C-Peptid als kontinuierlicher Variable und T1D-Komorbidität

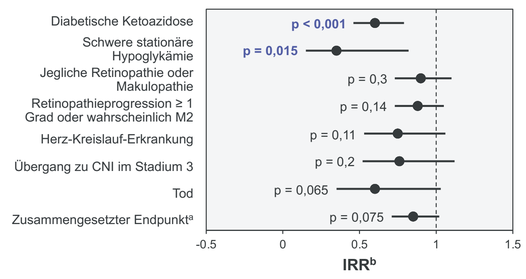


a Vorab definierter zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus dem ersten Ereignis von: DKA, SSH, Progression der Retinopathie um ≥ 1 Grad oder Makulopathie-Ereignis, HKE-Ereignis, Übergang zu CNI im Stadium 3 oder Tod. b Die angezeigten Bereiche sind 95 %-Konfidenzintervalle. c Die generalisierten linearen Poisson-Modelle werden nach Geschlecht, Alter bei Eintritt, zeitlich aktualisierter Diabetesdauer, Jahr des Eintritts und Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer-Interaktion angepasst. BL: Baseline; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DKA: diabetische Ketoazidose; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung; M2: Makulopathie eingestuft als M2; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes

Abbildung 5: Verteilung der Teilnehmer mit und ohne C-Peptid-Messungen im Follow-Up

BL: Baseline

Abbildung 6: Zusammenhang von aktuellem C-Peptid als kontinuierlicher Variable und T1D-Komorbidität



a Vorab definierter zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus dem ersten Ereignis von: DKA, SSH, Progression der Retinopathie um ≥ 1 Grad oder Makulopathie-Ereignis, HKE-Ereignis, Übergang zu CNI im Stadium 3 oder Tod. b Die angezeigten Bereiche sind 95 %-Konfidenzintervalle. c Die generalisierten linearen Poisson-Modelle werden nach Geschlecht, Alter bei Eintritt, zeitlich aktualisierter Diabetesdauer, Jahr des Eintritts und Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer-Interaktion angepasst. BL: Baseline; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DKA: diabetische Ketoazidose; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung; M2: Makulopathie eingestuft als M2; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes

Tabelle 4: Um BL-Werte bereinigtes C-Peptid war nicht signifikant mit Komorbiditätsereignissen assoziiert

Outcome[a]	Personenjahre Follow-Up	Ereignis [n]	IRR	95 %-KI	p-Wert
Diabetische Ketoazidose	3.751	92	0,73	0,47; 1,12	0,15
Schwere stationäre Hypoglykämie	4.169	28	0,56	0,16; 1,96	0,4
Jegliche Retinopathie oder Makulopathie	1.041	129	0,91	0,67; 1,24	0,6
Retinopathieprogression ≥ 1 Grad oder wahrscheinlich M2	2.284	174	0,91	0,68; 1,23	0,5
Herz-Kreislauf-Erkrankung	3.475	57	0,72	0,40; 1,30	0,3
Chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3	3.440	58	1,10	0,51; 2,39	0,8
Tod	4.278	44	0,65	0,26; 1,62	0,4
Zusammengesetzter Endpunkt[b]	1.656	164	0,88	0,65; 1,17	0,4

a Outcomes gezeigt für Follow-Up-C-Peptid; sowohl BL- als auch Follow-Up-C-Peptid wurden in das Modell eingeschlossen. b Vorab definierter zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus dem ersten Ereignis von: DKA, SSH, Progression der Retinopathie um ≥ 1 Grad oder Makulopathie-Ereignis, HKE-Ereignis, Übergang zu CNI im Stadium 3 oder Tod. c Die generalisierten linearen Poisson-Modelle werden nach Geschlecht, Alter bei Eintritt, zeitlich aktualisierter Diabetesdauer, Jahr des Eintritts und Alter bei Eintritt/zeitlich aktualisierte Diabetesdauer-Interaktion angepasst. BL: Baseline; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DKA: diabetische Ketoazidose; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; M2: Makulopathie eingestuft als M2; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes

- Schwere Hypoglykämien und jegliche Retinopathien oder Makulopathien waren in der Gruppe mit dem niedrigsten BL-C-Peptid (< 5 pmol/l) am häufigsten und in der Gruppe mit dem höchsten BL-C-Peptid (≥ 200 pmol/l) am seltensten. Ein weniger stark ausgeprägter Trend zeigte sich für HKE, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und CNI im Stadium 3 (**Tabelle 2**)
- Höheres BL-C-Peptid war mit reduzierten Ereignisraten glykämischer und mikrovaskulärer Komplikationen assoziiert, einschließlich DKA.[c] Bereits niedrige C-Peptid-Spiegel (5 bis < 30 pmol/l) führten zu signifikanten Unterschieden bei DKA, SSH und jeglichen Retinopathien oder Makulopathien (**Abbildung 2**)
- Ein höheres BL-C-Peptid war nicht mit makrovaskulären Ereignissen assoziiert.[d] Die Auswirkungen des C-Peptid-Spiegels auf den kombinierten Endpunkt wurden durch DKA und SSH bestimmt[d] (**Abbildung 3**)
- Es fand sich eine signifikante inverse Assoziation zwischen BL-C-Peptid und HbA_{1c} bzw. eGFR.[b] Personen mit einem BL-C-Peptid ≥ 200 pmol/l hatten einen im Mittel um 0,8 % niedrigeren HbA_{1c} und eine um 10 ml/min/1,73 m² niedrigere eGFR als Personen mit nicht nachweisbarem BL-C-Peptid (**Tabelle 3**)
- Wenn der BL-C-Peptid-Wert als kontinuierliche Variable behandelt wurde, war jeder log10 pmol/l-Anstieg des C-Peptids mit geringerer Inzidenz von DKA, SSH und retinalen Ereignissen verbunden[c] (**Abbildung 4**)

ERGEBNISSE STUDIENZIEL 2

- 407 Teilnehmer hatten während der gesamten Studie Follow-Up-C-Peptid-Messungen, davon 212 Teilnehmer mit nachweisbarem C-Peptid (**Abbildung 5**)
- Die Assoziation von C-Peptid zu einem bestimmten Zeitpunkt mit nachfolgenden Ereignissen zeigt, dass während der gesamten Nachbeobachtung das aktuelle C-Peptid signifikant invers mit nachfolgender DKA und SSH assoziiert war[c] (**Abbildung 6**)
- Viele Studienteilnehmer hatten einen etablierten T1D, d. h., das C-Peptid veränderte sich bei diesen weniger stark pro Jahr. In einem Modell, das BL- und Follow-Up-C-Peptid[a] einbezog, war die Gesamtveränderung des C-Peptids nicht signifikant mit den auftretenden Ereignissen assoziiert. Der Plausibilitätsquotiententest für Modelle mit BL- und Follow-Up-C-Peptid im Vergleich zu denen ohne C-Peptid war jedoch signifikant für DKA (p = 0,0004) und SSH (p = 0,005) (**Tabelle 4**)

DISKUSSION

- Höheres **BL-Zufalls-C-Peptid** (d. h. nicht nüchtern) war mit **geringerer Inzidenz** von DKA, SSH, Retinopathie oder Makulopathie im Langzeit-Follow-Up (~ 11 Jahre) assoziiert
- **Höheres BL-C-Peptid** war auch mit einem niedrigeren HbA_{1c} assoziiert, was ein besseres Blutzuckermanagement widerspiegelt
- Das **aktuelle C-Peptid** zu einem bestimmten Zeitpunkt während des Follow-Up war signifikant **invers mit nachfolgenden Ereignissen** assoziiert
- Diese Daten zeigen die B**edeutung des C-Peptid-Spiegels** und seiner Aufrechterhaltung für die **glykämische Kontrolle** bei T1D

SCHLUSSFOLGERUNG

Bemühungen um den Erhalt der endlichen Betazellfunktion im Frühstadium des T1D könnten das langfristige Risiko für schwere akute und chronische Komplikationen von T1D erheblich beeinflussen

ABKÜRZUNGEN

BL: Baseline; BMI: Body-Mass-Index; CNI: chronische Niereninsuffizienz; DKA: diabetische Ketoazidose; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; HKE: Herz-Kreislauf-Erkrankung; HR: Hazard-Ratio, Risikoverhältnis; IRR: *incidence rate ratio*, Inzidenzratenverhältnis; KI: Konfidenzintervall; M2: Makulopathie eingestuft als M2; NHS: National Health Service; SCI: Scottish Care Information; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; SSH: schwere stationäre Hypoglykämie; T1D: Typ-1-Diabetes.

LITERATUR

1. Palmer JP *et al. Diabetes* 2004; 50 (3): 250–64
2. Lachin JM *et al. Diabetes* 2014; 14 (4): 739–48
3. Latres E *et al. Diabetes* 2024; 73 (6): 823–33
4. Jeyam A *et al. Diabetes Care* 2021; 44 (2): 390–8
5. McKeigue PM *et al. BMC Med* 2019; 17 (1): 165

OFFENLEGUNGEN

JHM, LAKB, SJMG und **PMMK** haben keine Offenlegungen. **DMW** erhielt Referentenhonorare von Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Sanofi-Pasteur und Honorare für Beratertätigkeit in Advisory Boards von Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, EvivaMed, GlaxoSmithKline, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Sanofi Pasteur; **JZ, OG** und **NC** sind Mitarbeiter von Sanofi und könnten Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens halten. **HMC** erklärt, dass diese Arbeit von Sanofi unterstützt wurde (Zuschussfinanzierung); sonstige Forschungsfinanzierung (Zuschüsse) innerhalb der letzten 36 Monate: Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), DiabetesUK, IQVIA, Chief Scientist Office (CSO), Medical Research Council (MRC)/UKRI, EU Commission/IMI HORIZON; Referentenhonorare (letzte 36 Monate): Novo Nordisk; Teilnahme an einem Advisory Board für Novo Nordisk bzw. Advisory Panel für Bayer AG (letzte 36 Monate); Aktionärin von Roche Pharmaceuticals und Bayer AG.

DANKSAGUNGEN

Redaktionelle Unterstützung für die Vortragsfolien des Originalvortrags wurde von Lauren Poppi, PhD, von IMPRINT Science, New York, NY, USA, geleistet.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, finanziert. Redaktionelle Unterstützung von IMPRINT Science wurde von Sanofi finanziert.

Die Daten wurden erstmals präsentiert als Oral Abstract #340 beim 20. *Immunology of Diabetes Society* IDS Congress, 04.–08. November 2024, in Brügge, Belgien. Prof. Müller-Wieland präsentiert die Daten im Namen der Autoren.