

sanofi



# Bedeutung von Betazell-Restmasse und Betazellfunktion bei Typ-1-Diabetes



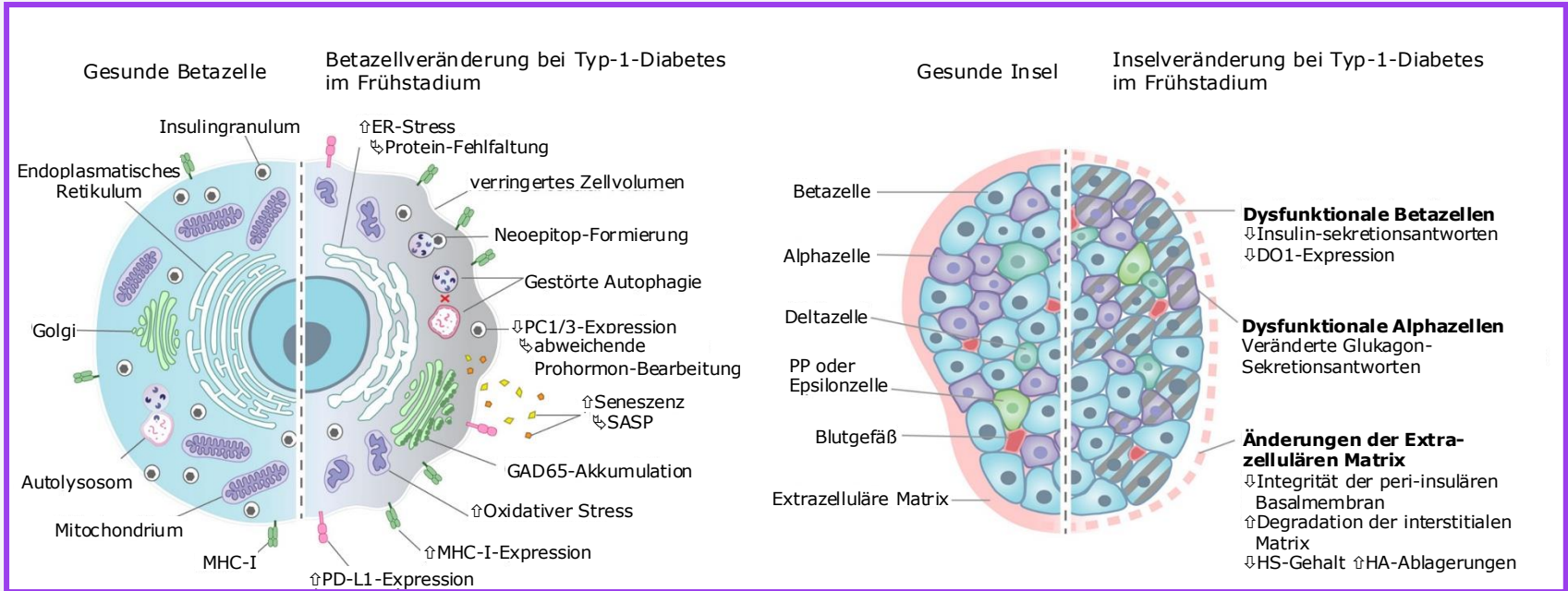
# Betazell-Restfunktion bei T1D?

- Die **Pathologie der Langerhans'schen Inseln** bei Menschen mit T1D ist **heterogen**, d. h. einige Pankreasläppchen enthalten Inseln ohne Betazellen, während andere eine nahezu normale Population von Betazellen aufweisen<sup>1,2</sup>
- Einige Personen mit **lang andauernder Erkrankung** haben Pankreasläppchen, die **Betazellen** enthalten, was darauf hindeutet, dass diese der **Erkennung durch das Immunsystem entgangen** sind<sup>3,4</sup>
- Erwachsene mit T1D, die eine **größere Betazell-Restfunktion beibehalten**, was sich in den Spitzenwerten des stimulierten C-Peptids widerspiegelt, verbringen **mehr Zeit** mit Glukosespiegeln **im Zielbereich** (70–180 mg/dl [3,9–10,0 mmol/l])<sup>5</sup>

T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Klöppel G et al. *Surv Synth Pathol Res* 1985; 4: 110–25. 2. Butler AE et al. *Diabetologia* 2007; 50: 2323–31. 3. Yu MG et al. *J Clin Invest* 2019; 129: 3252–63. 4. Coppieters KT et al. *J Exp Med* 2012; 209: 51–60. 5. Rickels MR et al. *J Clin Invest* 2020; 130: 1850–62.

# Veränderungen in den Betazellen und den Langerhans'schen Inseln bei T1D<sup>1</sup>



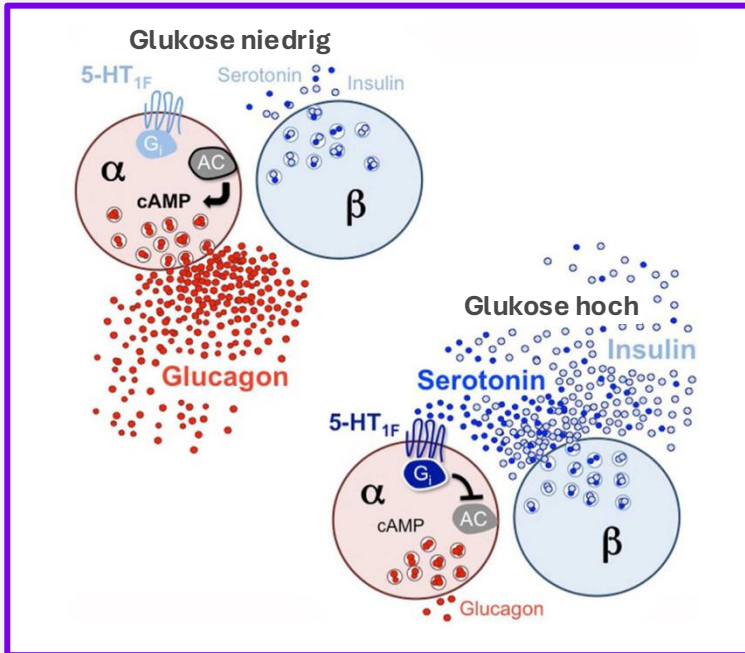
Betazell-Dysfunktion und -Tod führen zu dysfunktionalen Alphazellen und zerstören die Integrität der Inseln

Abbildung modifiziert nach Atkinson MA 2023<sup>1</sup>

ER: endoplasmatisches Retikulum; GAD65: glutamic-acid decarboxylase 65, Glutaminsäure-Dekarboxylase 65; HA: Hyaluronsäure; HS: Heparansulfat; MHC: major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; IDO1: Indoleamin-2,3-Dioxygenase 1; PC1/3: Proproteinkonvertase 1/3; PD-L1: programmed death ligand 1, Ligand für programmierten Zelltod 1; PP: Pankreaspolypeptid; SASP: senescence-associated secretory phenotype, Alterungs-assoziiertes sekretorischer Phänotyp; T1D: Typ-1-Diabetes.

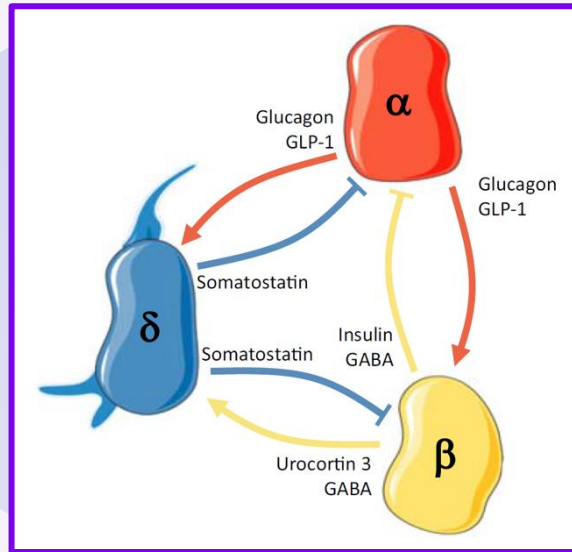
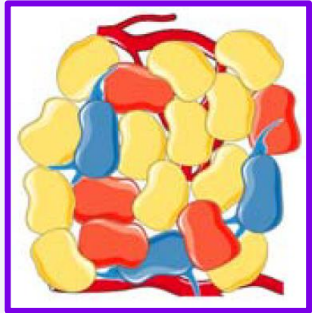
1. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18.

# Serotonin – Cross-Talk zwischen Alpha- und Betazellen<sup>1</sup>



- **Serotonin** wird als **parokrines Signal** von den **Betazellen** zusammen mit Insulin freigesetzt.
- Die **Betazellen** reagieren **glukosekonzentrationsabhängig** mit der Ausschüttung von wenig oder viel Insulin und Serotonin
- Mit dem **Serotonin-Signal regulieren die Betazellen die Glukagon-Ausschüttung der Alphazellen**
- Ohne serotonerge Kontrolle reagieren Alphazellen nicht angemessen auf Veränderungen der Glukosekonzentration → führt zu erhöhter Glukagon-Sekretion bei Diabetes

# Das engere parakrine Netzwerk der Pankreas-Inseln<sup>1</sup>



Funktion der Botenstoffe<sup>1</sup>:

- **Glukagon:** Anheben des BZ-Spiegels, Stimulation der Somatostatin-Freisetzung der Deltazellen
- **GLP-1:** Stimuliert Insulin-Freisetzung und Proliferation bei Betazellen und Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen
- **Somatostatin:** Inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alpha- und Insulin-Freisetzung bei Betazellen und inhibiert Betazell-Proliferation
- **Urocortin 3:** Stimuliert Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen
- **GABA:** Stimuliert Somatostatin-Freisetzung bei Deltazellen und inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alphazellen, stimuliert Proliferation bei Betazellen
- **Insulin:** Senken des BZ-Spiegels, inhibiert Glukagon-Freisetzung bei Alphazellen

Inselzellen sind dicht gepackt und von Blutgefäßen umgeben, um durch Nähe, Zellkontakte durch Gap Junctions und lokalen Blutfluss ein parakrines Signal-Netzwerk zu ermöglichen<sup>1</sup>

# Das parakrine Netzwerk der Pankreas-Inseln<sup>1</sup>

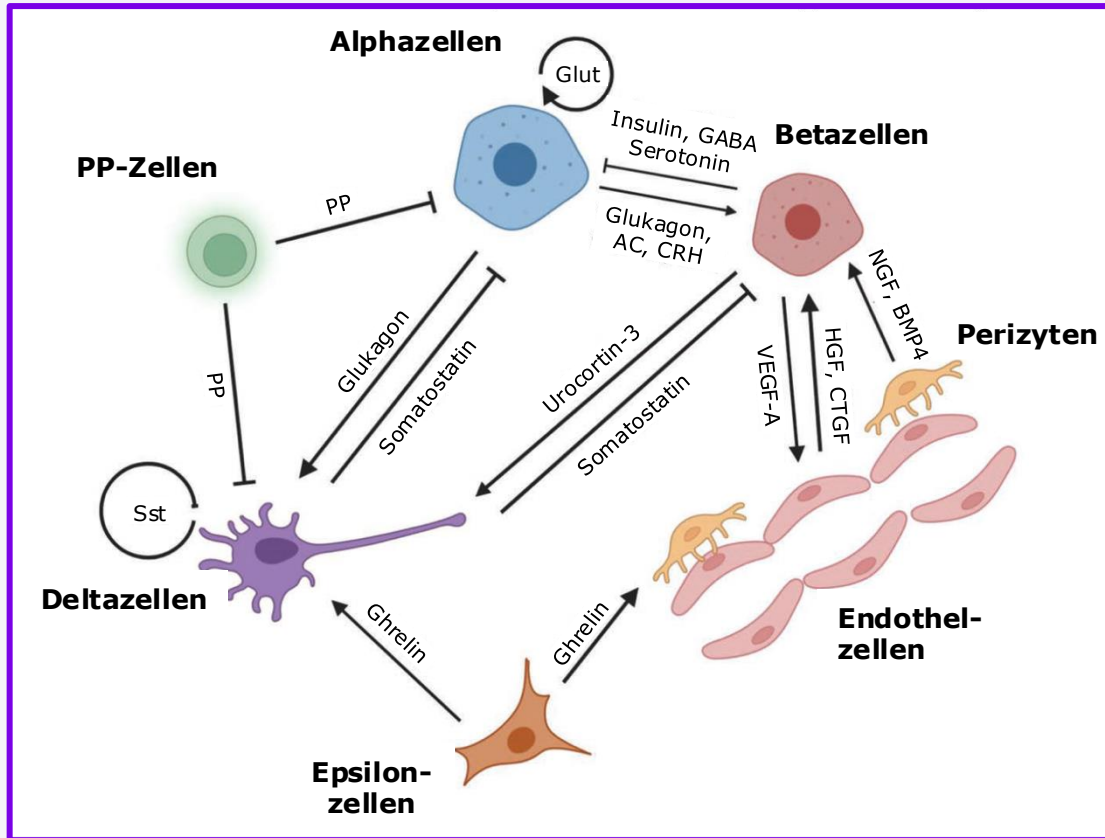
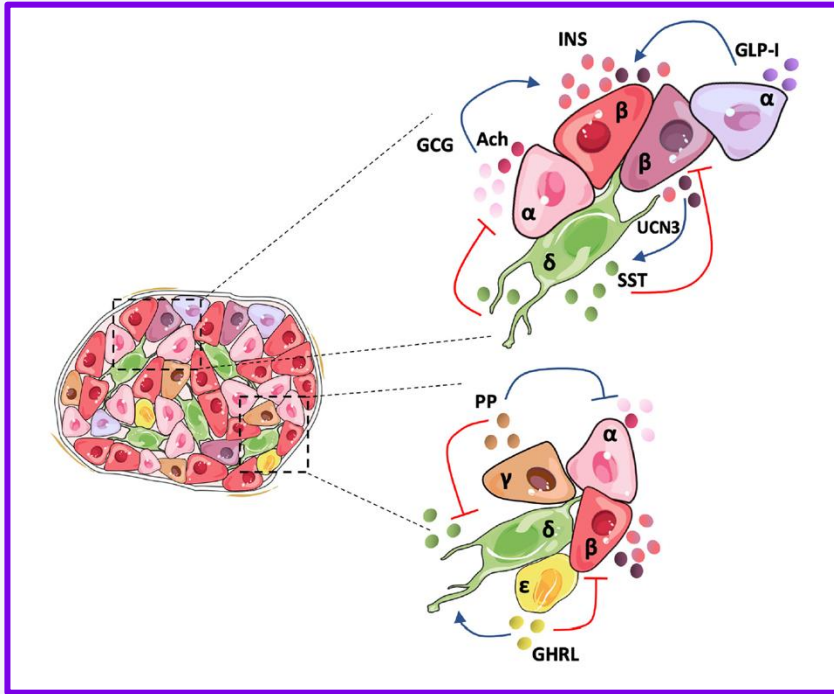


Abbildung modifiziert nach Hill TG 2024<sup>1</sup>. AC: Acetylcholin; BMP4: bone morphometric protein-4, Knochenmorphometrisches Protein-4; CRH: corticotropin releasing hormone; Corticotropin-freisetzendes Hormon; CTGF: connective tissue growth factor; verbindender Gewebewachstumsfaktor; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; Glut: Glutamat; HGF: hepatocyte growth factor, Hepatozyten-Wachstumsfaktor; NGF: neural growth factor, Nerven-Wachstumsfaktor; PP: Pancreaspolypeptid; Sst: Somatostatin; VEGF-A: vascular endothelial growth factor-A, Vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor-A.

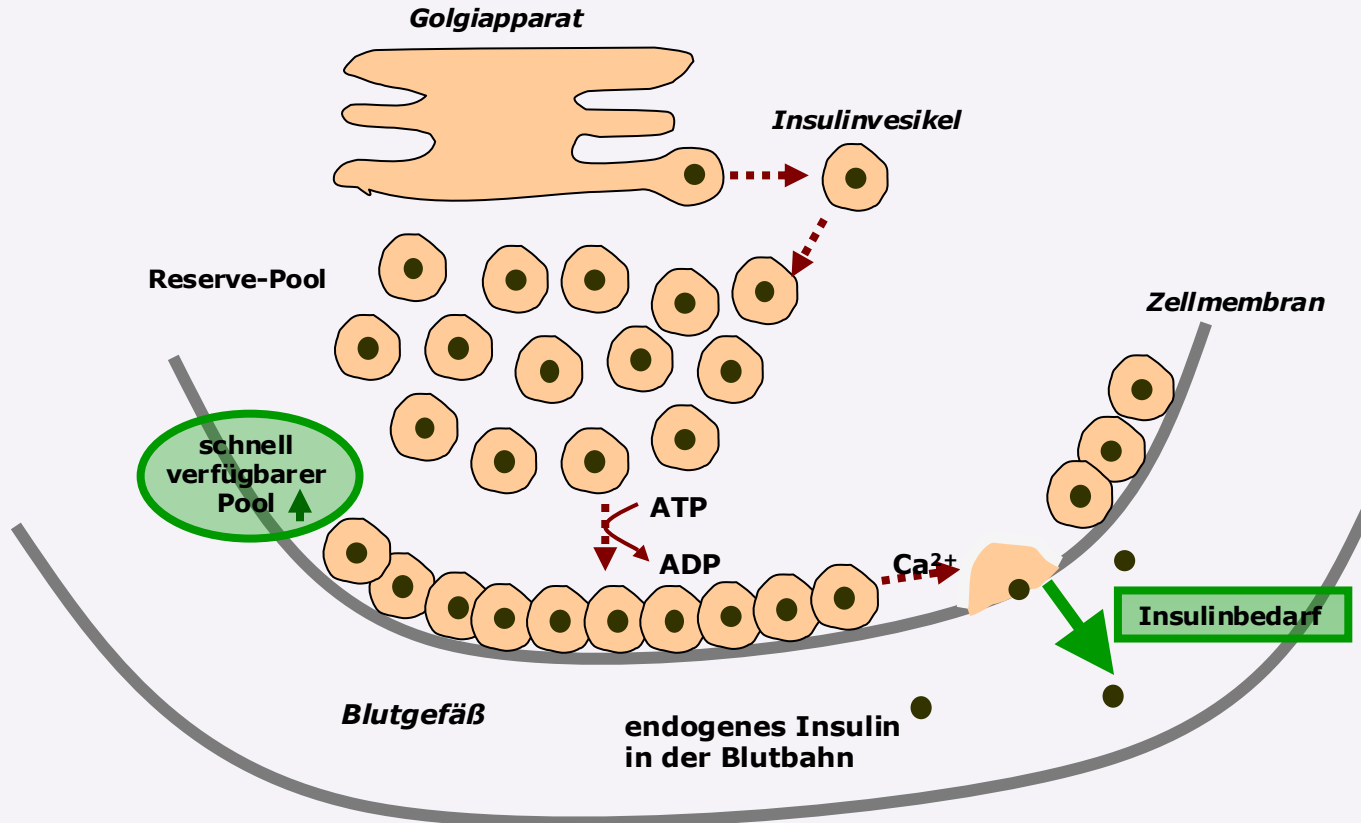
1. Hill TG & Hill DJ. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 4070.

# Mögliche Zell-Subtypen im parakrinen Netzwerk der Pankreas-Inseln<sup>1</sup>



- Menschliche  **$\alpha$ -Zellen** sezernieren hauptsächlich **Glukagon** (GCG), **Acetylcholin** (Ach) und **GLP-1**, das die Insulinsekretion durch  $\beta$ -Zellen aktiviert. Es wird vermutet, dass eine Subpopulation der  $\alpha$ -Zellen für die intransuläre Sekretion von GLP-1 verantwortlich ist
- Menschliche  **$\beta$ -Zellen** bilden eine **heterogene Population** und können je nach Subpopulation **Unterschiede in der Menge des sezernierten Insulins** (INS) aufweisen
- **Urocortin 3** (UCN3) wird zusammen mit INS ausgeschüttet und aktiviert die Freisetzung von **Somatostatin** (SST) durch  **$\delta$ -Zellen**. SST **inaktiviert die GCG- und INS-Ausschüttung** und schließt so den Kreislauf der parakrinen Signalübertragung zwischen den wichtigsten Inselzelltypen
- Obwohl weniger gut erforscht, tragen auch die weniger bedeutenden Inselzelltypen zur Regulierung der Hormonausschüttung in den Inseln bei. Das von  **$\gamma$ -Zellen** ausgeschüttete **Pankreaspolypeptid** (PP) **unterdrückt** sowohl die **GCG-** als auch die **SST-Freisetzung**, und
- **Ghrelin** (GHRL), das von  **$\epsilon$ -Zellen** produziert wird, scheint SST zu aktivieren und die INS-Freisetzung zu hemmen

# Insulinausschüttung beim Stoffwechselgesunden – Basale Sekretion in der Betazelle



# Insulinausschüttung beim Stoffwechselgesunden – 2.-Phase-Peak

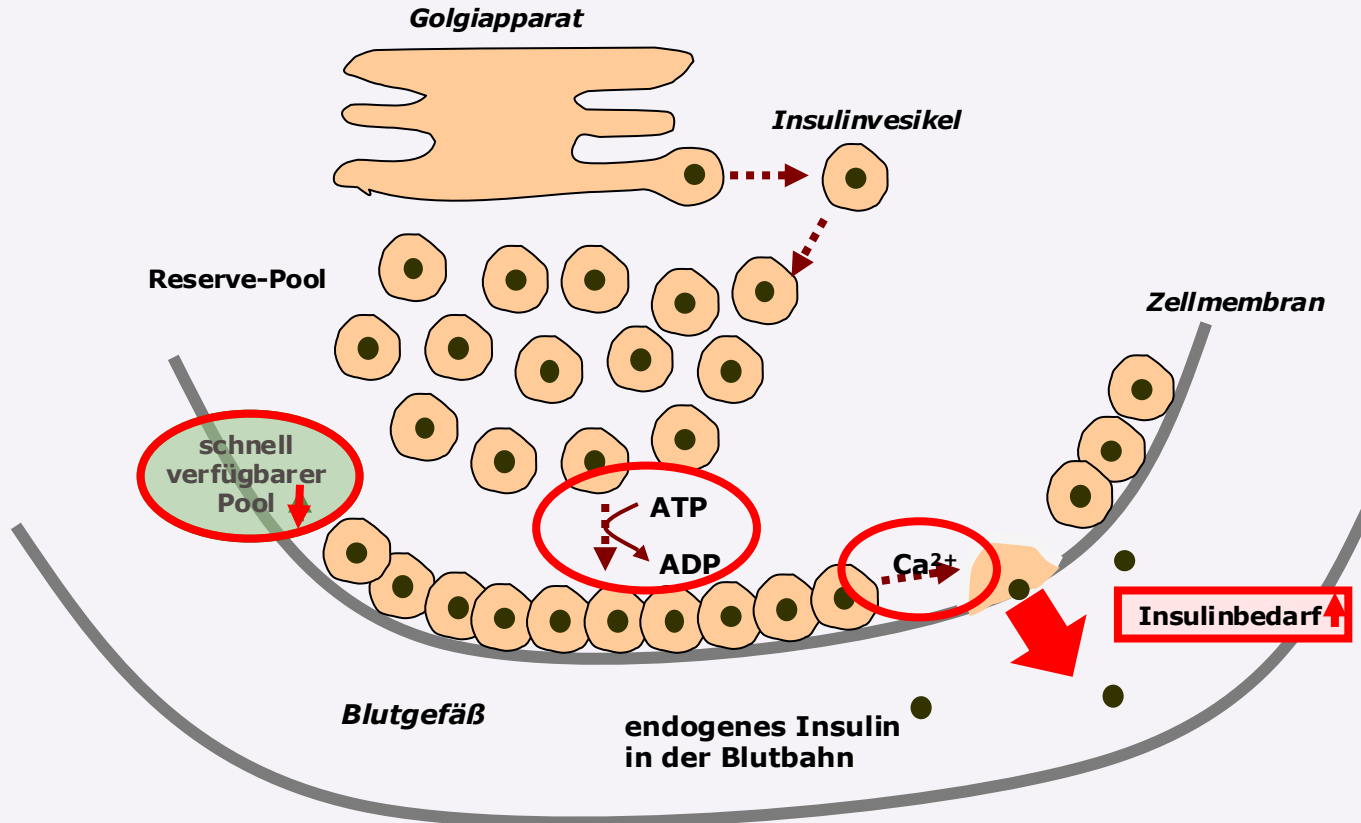
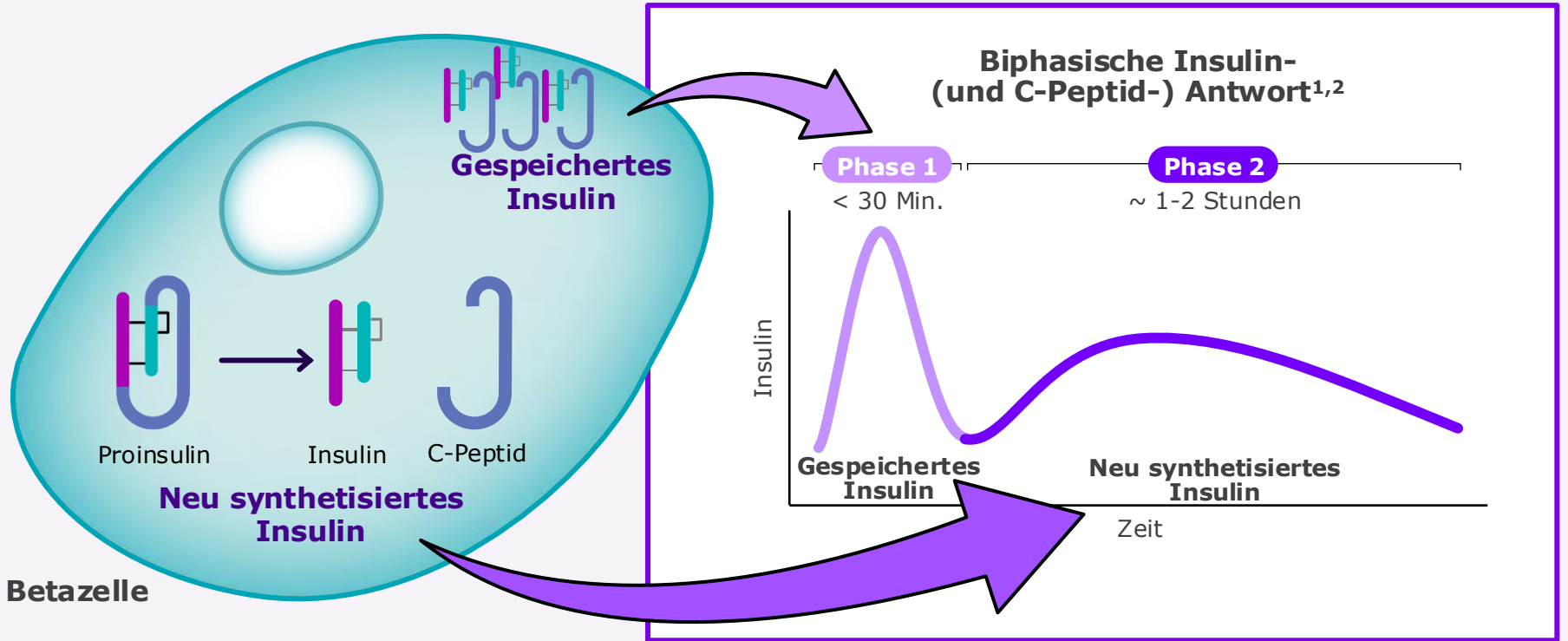


Abbildung erstellt auf Basis von Rorsman P 2000<sup>1</sup> und Hoenig M 1986<sup>2</sup>

1. Rorsman P *et al. News Physiol Sci* 2000; 15: 72–7. 2. Hoenig M *et al. AM J Physiol* 1986; 250: E502–11.

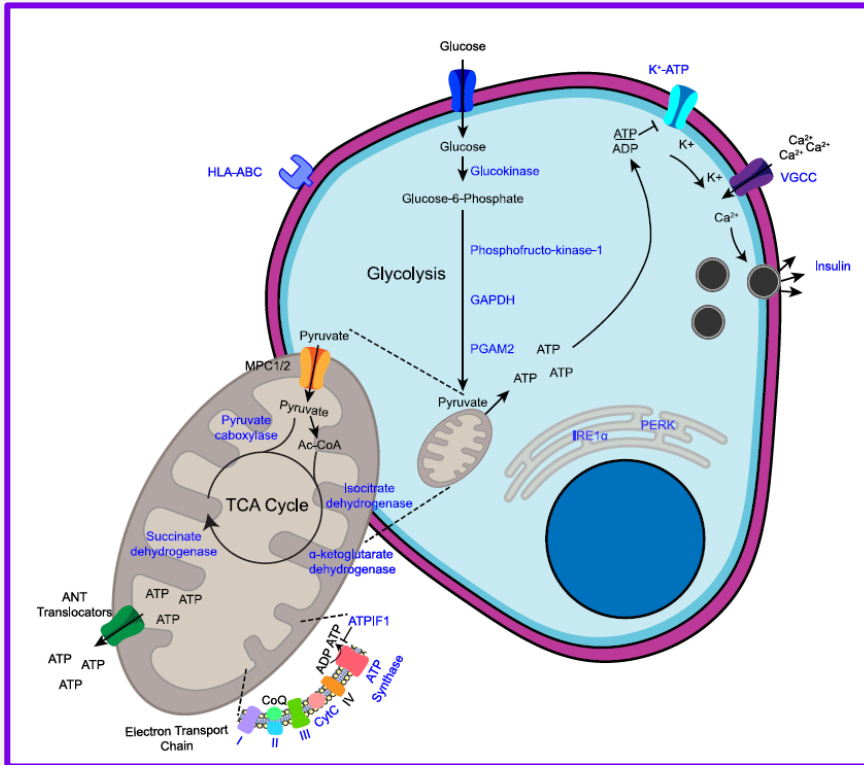
# Betazellen setzen Insulin und C-Peptid im Verhältnis 1:1 als biphasische Reaktion frei<sup>1</sup>



1. Galderisi A et al. *Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. 2. Peng X et al. *Life Metab* 2024; 4: loae038.



# Betazellen sind dysfunktional bei T1D, unabhängig davon, ob T-Zell-Infiltrate vorliegen oder nicht



- Unabhängig davon, ob infiltrierende T-Zellen in Pankreasinseln von Personen mit T1D vorhanden waren oder nicht, waren deren vorhandene Betazellen alle dysfunktional, im Gegensatz zu Personen mit IAk<sup>+</sup> oder IAk<sup>-</sup>
- Dysfunktionalität zeigte sich darin, dass viele an der Stimulus-Kaskade durch Glukose beteiligten Proteine herabreguliert waren, wodurch die Betazellen nicht in der Lage waren, adäquat mit Insulinausschüttung auf einen Glukosereiz zu reagieren
- Insulinausschüttung nach Auslösung durch einen anderen Reiz (KCl) war jedoch möglich
- Dysfunktionalität scheint nach der Serokonversion zu beginnen

Abbildung modifiziert nach Huber MK 2022<sup>1</sup>. IAk: Inselautoantikörper; KCl: Kaliumchlorid; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersuchung an Pankreas-Organpenden von IAk-negativen (n = 14), IAk-positiven (n = 11) und T1D < 4 Jahre seit Diagnose (n = 9).

1. Huber MK et al. *Cell Rep* 2025; 44: 116174.

# Wegfall des 1. Phase-Peaks auch durch Betazellstress ab NBZ $\geq 100$ mg/dl ( $\geq 5,6$ mmol/l)

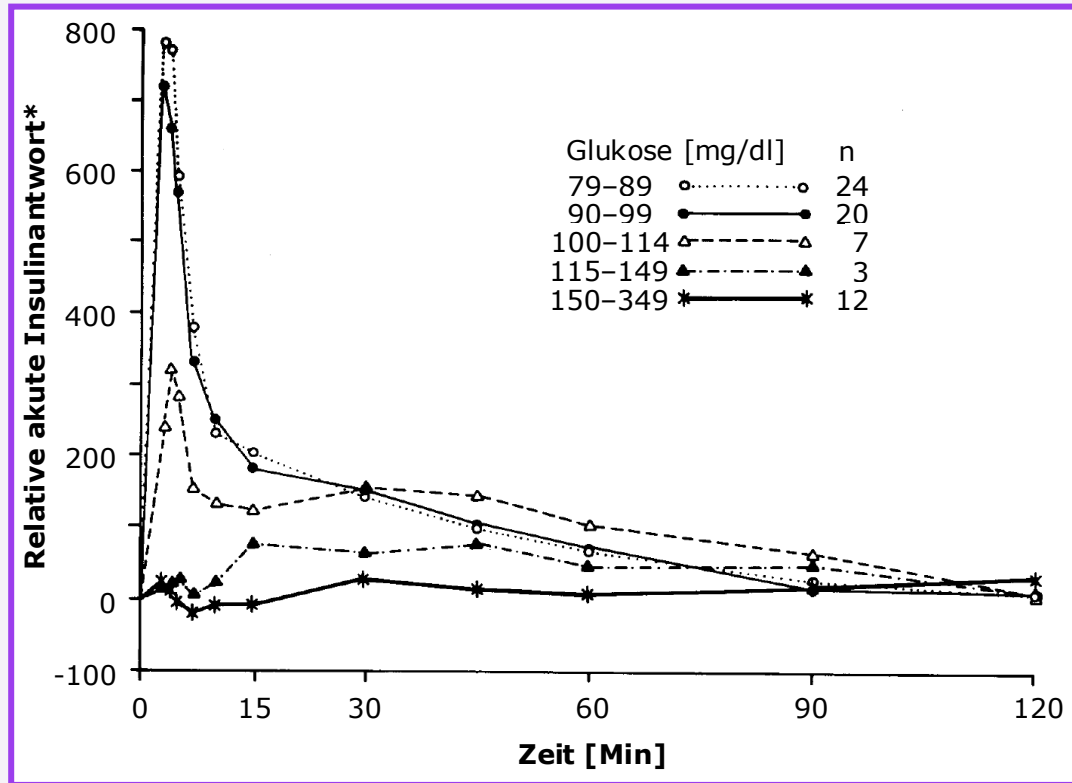
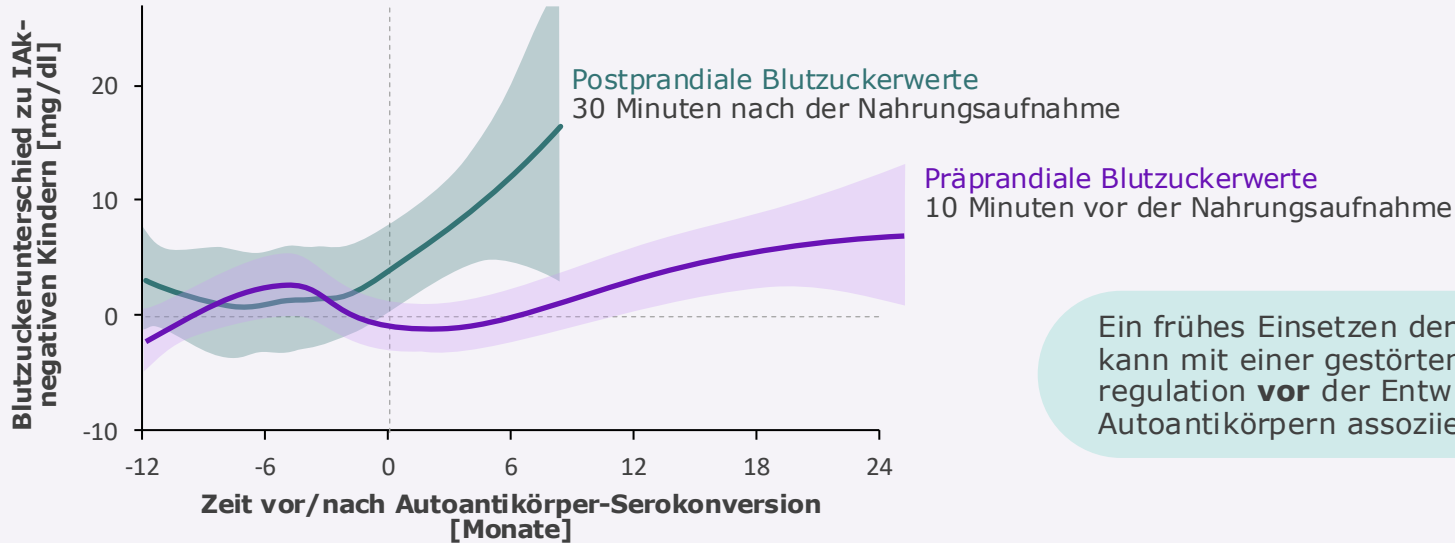


Abbildung modifiziert nach Brunzell JD 1976<sup>1</sup>. NBZ: Nüchtemblutzucker. \* Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

1. Brunzell JD et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222-9.

# Im natürlichen Verlauf von autoimmunem T1D kommt es früh zu metabolischen Veränderungen<sup>1</sup>

Blutzuckerwerte bei Kindern mit positiven Autoantikörpern im Verhältnis zum Zeitpunkt der Serokonversion<sup>1</sup>

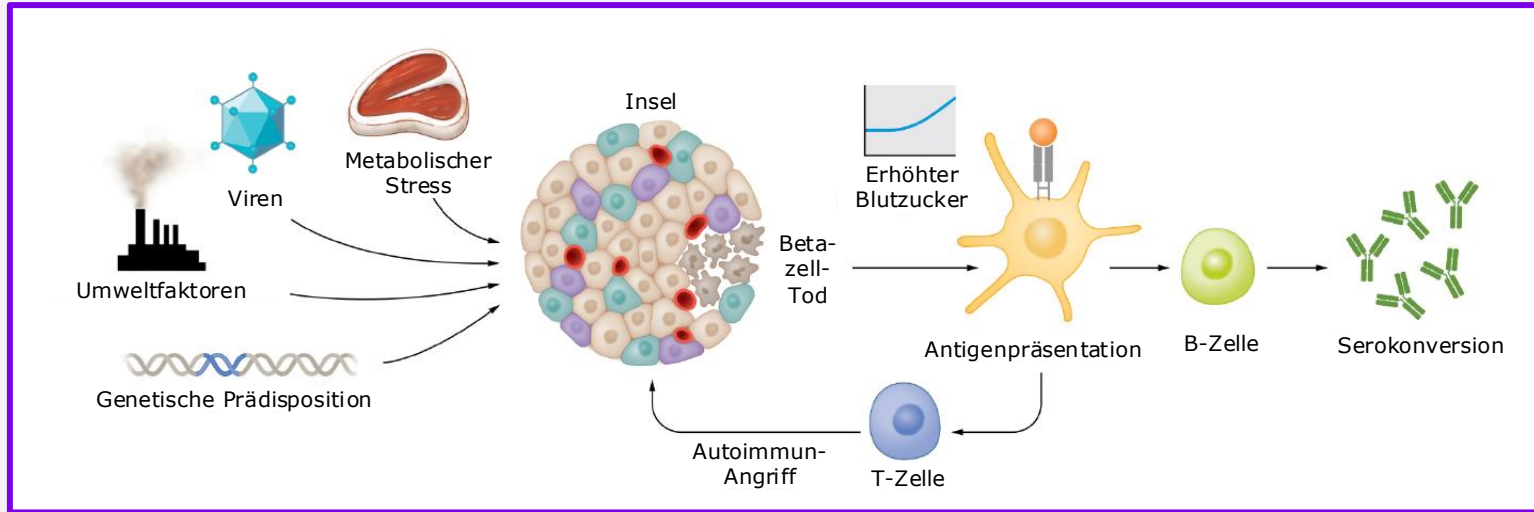


Ein frühes Einsetzen der Autoimmunität kann mit einer gestörten Blutzuckerregulation **vor** der Entwicklung von Autoantikörpern assoziiert sein<sup>1</sup>

Abbildung modifiziert nach Warncke K 2022<sup>1</sup>. POInT ist eine randomisierte kontrollierte Studie, in die 1.050 Säuglinge im Alter von 4,0-7,0 Monaten mit erhöhtem genetischem Risiko für die Entwicklung von T1D aufgenommen wurden.<sup>1</sup> Ein hohes genetisches Risiko für Säuglinge ohne Familienanamnese ersten Grades von T1D wurde definiert als DR3/DR4-DQ8- oder DR4-DQ8/DR4-DQ8-Genotyp und GRS größer als 14,4.<sup>1</sup> GRS: genetischer Risikoscore; IAk: Inselautoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Warncke K et al. *J Clin Invest* 2022; 132: e162123.

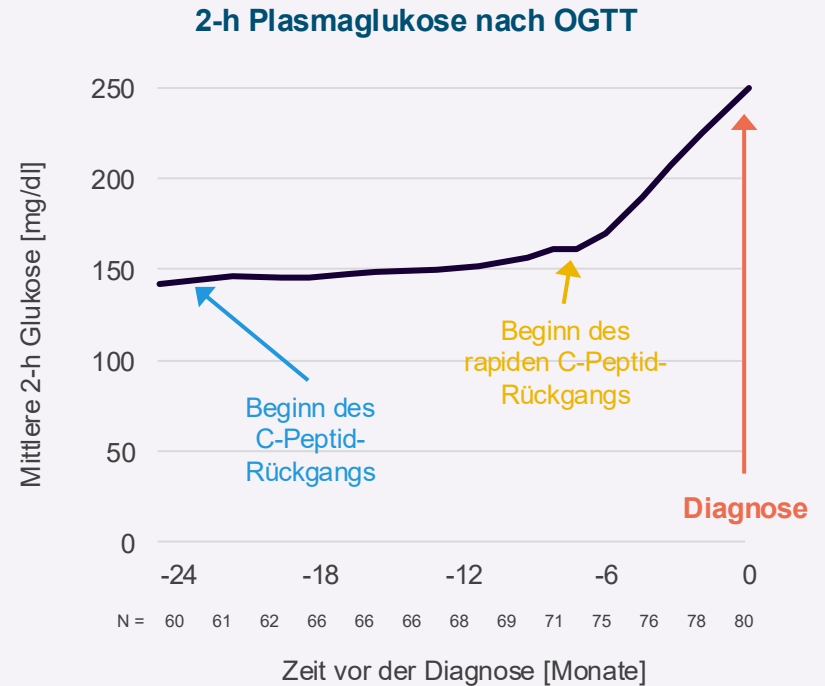
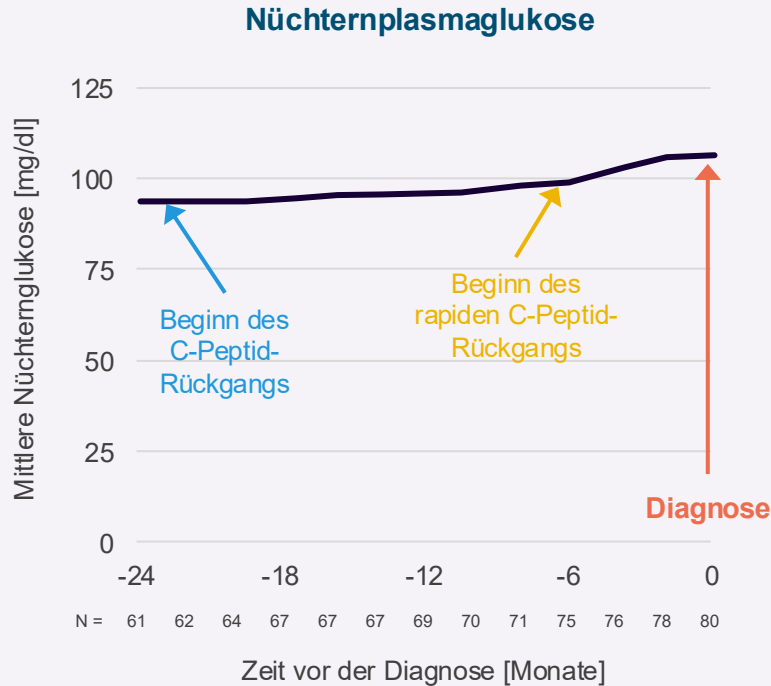
# Wie könnte sich das Auftreten erhöhter Glukosewerte VOR Serokonversion erklären lassen?<sup>1</sup>



- Verschiedene Faktoren können zu einer Schädigung der Betazellen führen, darunter Virusinfektionen, metabolischer Stress, genetische Veranlagung oder Umweltfaktoren
- Diese Schädigungen können zum Absterben der Betazellen und anschließender Antigenpräsentation führen, woraufhin eine Autoimmunreaktion einsetzt, die zum vollständigen Untergang der Betazellen führt

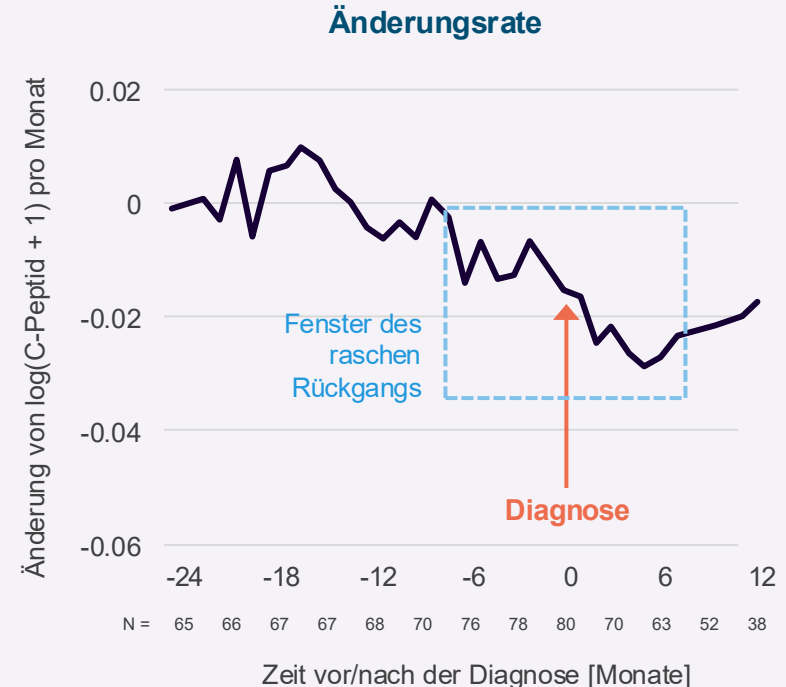
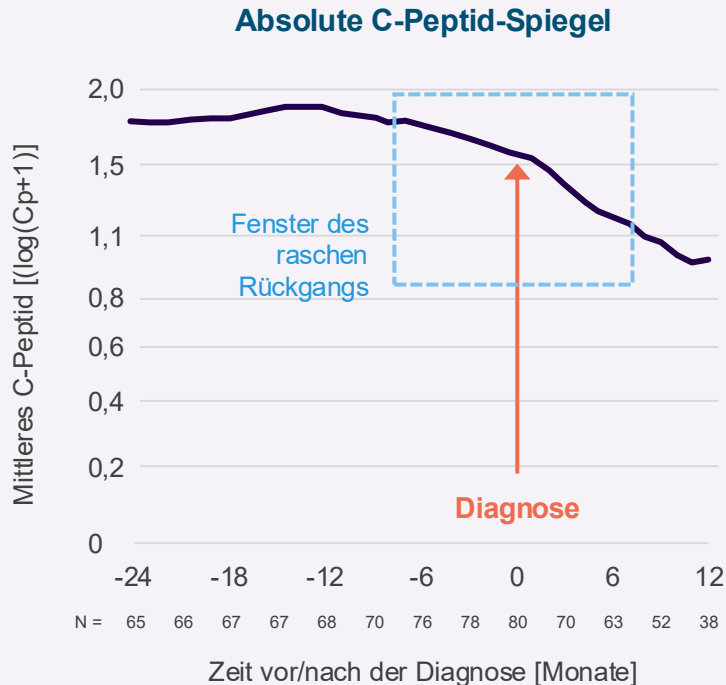
# Dysglykämie wird ca. 6 Monate vor der klinischen T1D-Diagnose primär postprandial sichtbar<sup>1</sup>

## Glukosespiegel bei Menschen mit T1D



# C-Peptid-Spiegel sinken in den Monaten vor und nach dem Übergang zu klinischem T1D<sup>1</sup>

## C-Peptid-Antwort auf einen OGTT bei Patienten mit T1D



# Metabolische Verschlechterung kann bis zu 1 Jahr vor der T1D-Diagnose Stadium 3 beobachtet werden<sup>1</sup>

Longitudinaler Verlauf der Stoffwechselverschlechterung bei einer Untergruppe von IAK-positiven Personen, deren T1D nach  $\geq 5$  Jahren Nachbeobachtung zu Stadium 3 fortgeschritten ist<sup>1</sup>

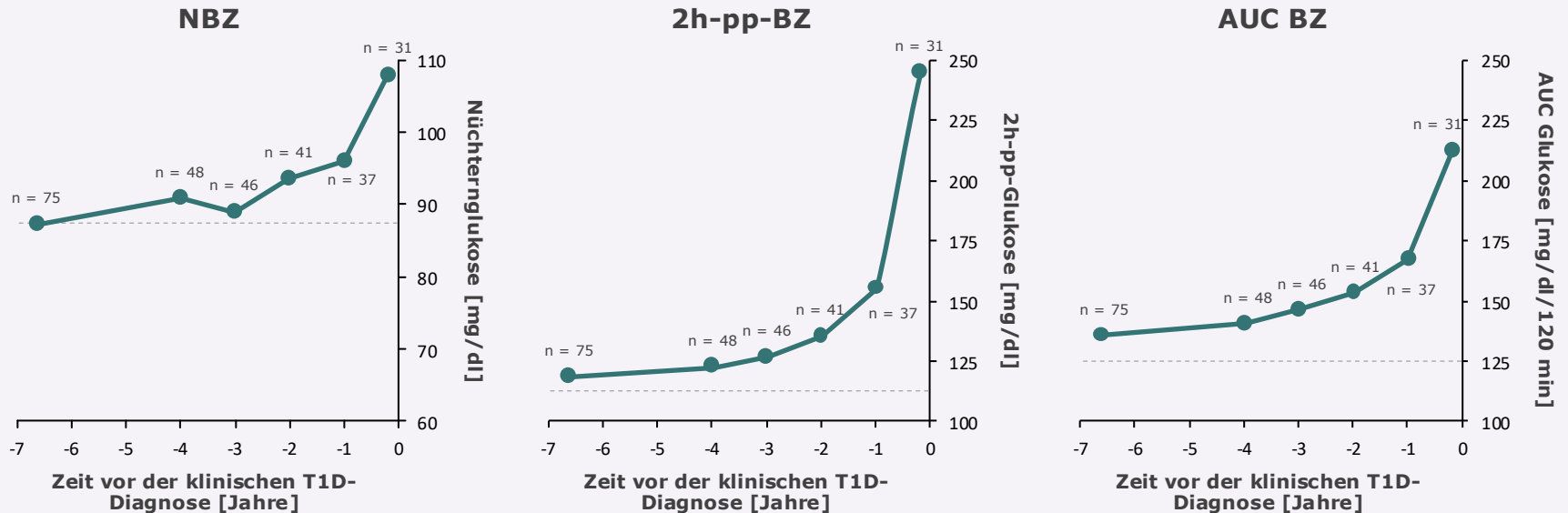


Abbildung modifiziert nach Evans-Molina C 2018<sup>1</sup>. Metabolische Messungen, die aus OGTT abgeleitet wurden, wurden zwischen IAK-positiven Personen, die in der TrialNet Pathway to Prevention-Studie beobachtet wurden und nach 5 oder mehr Jahren oder weniger als 5 Jahren longitudinaler Nachbeobachtung (Progressoren  $\geq 5$ , n = 75; Progressoren  $< 5$ , n = 474) klinisch manifesten T1D entwickelten, und IAK-negativen Verwandten (n = 144) verglichen. Die graue gepunktete Linie gibt die Mittelwerte von zu BaselineIAK-negativen Personen an, die zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht wurden (n = 144).

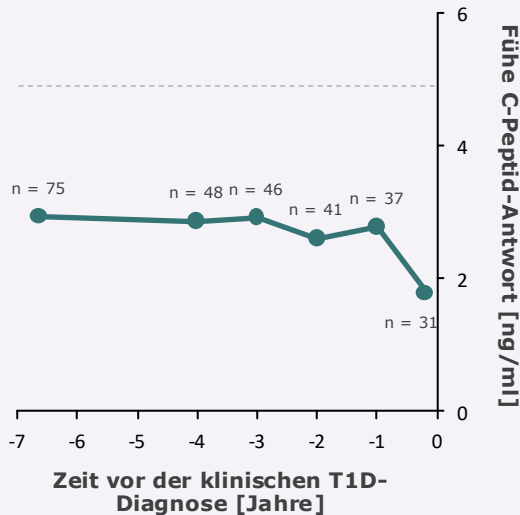
AUC: Fläche unter der Kurve; BZ: Blutzucker; h: Stunde; NBZ: Nüchternblutzucker; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; pp: postprandial; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Evans-Molina C et al. *JCI Insight* 2018; 3: e120877.

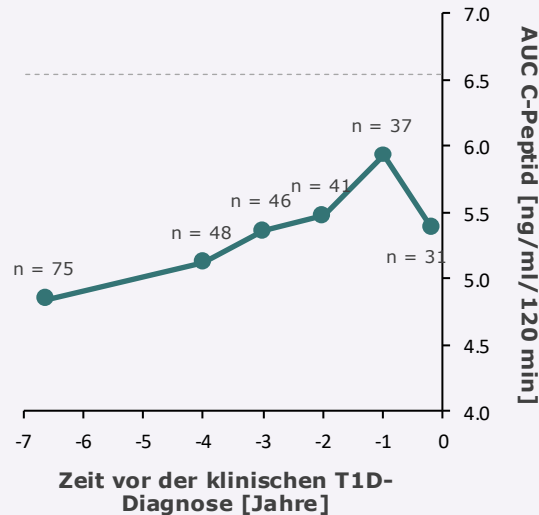
# Begleitendes Absinken des C-Peptids kann bis zu 1 Jahr vor der T1D-Diagnose Stadium 3 beobachtet werden<sup>1</sup>

Longitudinaler Verlauf der Stoffwechselverschlechterung bei einer Untergruppe von IAK-positiven Personen, deren T1D nach  $\geq 5$  Jahren Nachbeobachtung zu Stadium 3 fortgeschritten ist<sup>1</sup>

### Frühe C-Peptid-Antwort



### AUC C-Peptid



### Index60

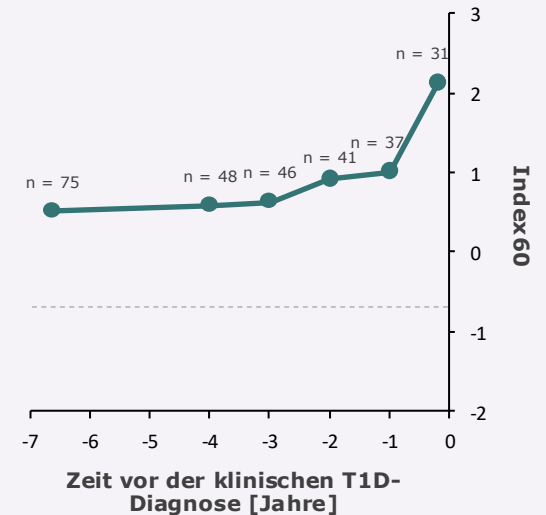
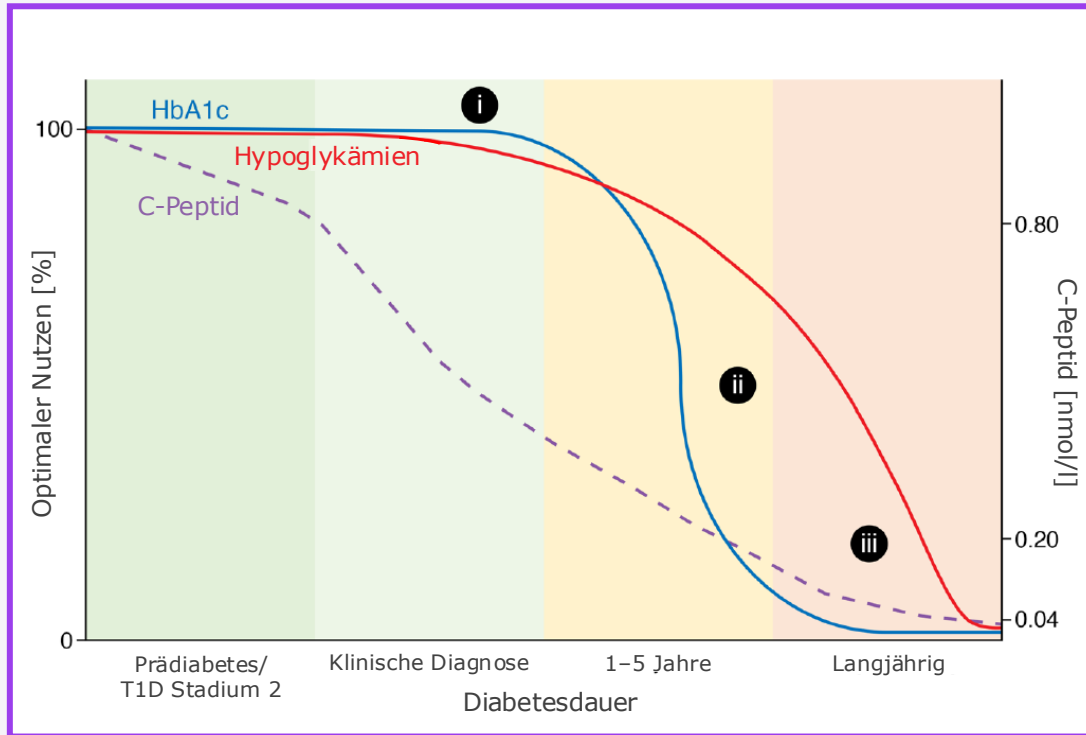


Abbildung modifiziert nach Evans-Molina C 2018<sup>1</sup>. Metabolische Messungen, die aus OGTT abgeleitet wurden, wurden zwischen IAK-positiven Personen, die in der TrialNet Pathway to Prevention-Studie beobachtet wurden und nach 5 oder mehr Jahren oder weniger als 5 Jahren longitudinaler Nachbeobachtung (Progressoren  $\geq 5$ , n = 75; Progressoren < 5, n = 474) klinisch manifesten T1D entwickelten, und IAK-negativen Verwandten (n = 144) verglichen. Die graue gepunktete Linie gibt die Mittelwerte von zu BaselineIAK-negativen Personen an, die zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht wurden (n = 144).

AUC: Fläche unter der Kurve; C-Peptid: connecting peptide, Verbindungspeptid; Index60: Index60 zur T1D-Diagnose, Gleichung  $\text{Index60} = 0,3695 * (\log \text{Nüchtern-C-Peptid}) + 0,0165 * (60\text{-min Glukose}) - 0,3644 * (60\text{-min C-Peptid})^2$ ; min: Minute; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Evans-Molina C et al. *JCI Insight* 2018; 3: e120877. 2. Sosenko JM et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 271–6.

# Mutmaßlicher Zusammenhang zwischen klinischen Parametern von Menschen mit T1D und C-Peptid-Spiegeln über den Zeitraum, in dem die Betazellfunktion abnimmt<sup>1</sup>



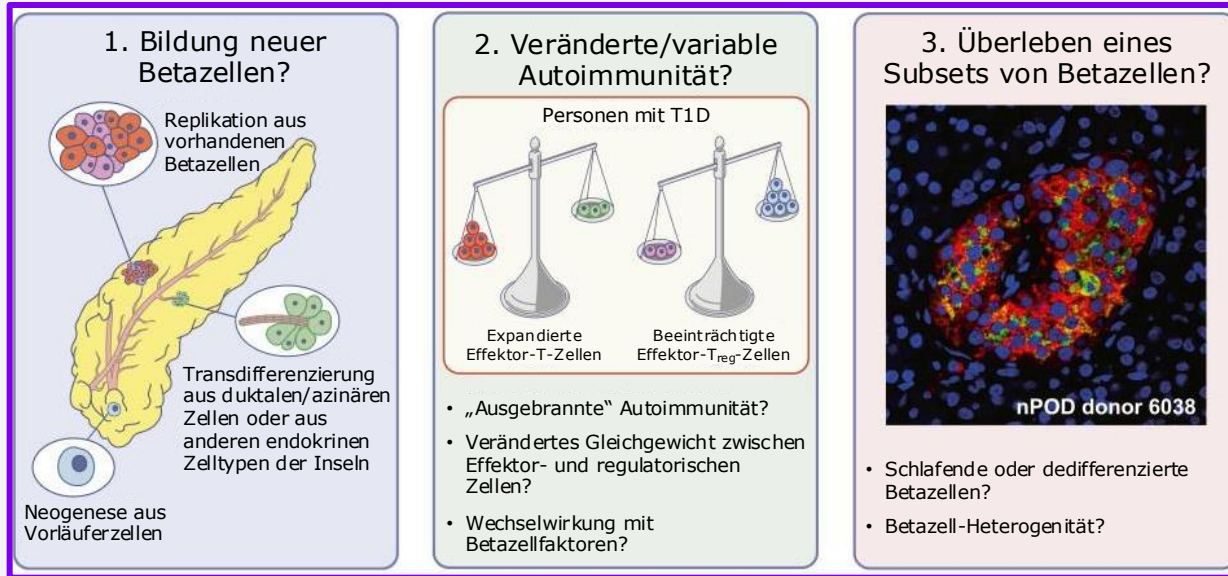
Der Verlust von C-Peptid geht weitgehend mit Veränderungen der Hypoglykämie-Häufigkeit einher, die Beziehung zu den HbA<sub>1c</sub>-Werten flacht bei sehr hohen und sehr niedrigen C-Peptid-Werten ab.

- (i) Bei einigen Menschen mit Prädiabetes/T1D Stadium 2 puffern eine adäquate C-Peptid-Antwort und geschickte Insulinanpassungen die HbA<sub>1c</sub>-Werte auch bei Hyperglykämie noch ab. Die nachlassende Insulinausschüttung und niedrigere C-Peptid-Spiegel haben keinen nennenswerten Einfluss auf die Hyperglykämie.
- (ii) 1-5 Jahre nach T1D-Diagnose gehen sinkende C-Peptidwerte mit schlechteren HbA<sub>1c</sub>-Werten einher, insbesondere bei Personen mit weniger effektivem Selbstmanagement, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.
- (iii) Gubitosi-Klug *et al.* (2) wiesen nach, dass bei Langzeit-T1D selbst geringe Mengen C-Peptid einen Schutz vor Hypoglykämien bieten.

Abbildung modifiziert nach Lam A 2021<sup>1</sup>. Der optimale Nutzen spiegelt den klinischen Nutzen auf einer theoretischen Skala von 0 % bis 100 % wider. Die C-Peptid-Werte wurden aus klinischen Daten abgeleitet, die im Allgemeinen OGTT für Menschen mit Prädiabetes/T1D Stadium 2 und MMTT für Menschen nach der Diagnose (Stadium 3) umfassen. Die Werte lassen sich wie folgt zusammenfassen: > 0,80 nmol/l bei Prädiabetes/T1D Stadium 2, 0,20-0,80 nmol/l bei neu aufgetretenem Diabetes, 0,04-0,20 nmol/l 1-5 Jahre nach der Diagnose und weniger als 0,04 nmol/l bei langjährigem Diabetes. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Lam A *et al.* *J Clin Invest* 2021; 131: e143683. 2. Gubitosi-Klug RA *et al.* *Clin Invest* 2021; 131: e143011.

# Potenzielle Gründe für persistierende Betazellen bei T1D<sup>1</sup>



Histologische und In-vivo-Analysen (z. B. Untersuchungen von C-Peptid, Insulin und Proinsulin im Serum) haben Hinweise auf das Fortbestehen insulinproduzierender Betazellen bei langjährigem T1D geliefert.

Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen sind:

- (1) neues Wachstum von Betazellen durch Neogenese, Transdifferenzierung und Zellregeneration/Zellumsatz;
- (2) Schwankungen in der Intensität der Autoimmunreaktion, z. B. kann eine Regulierung der Immunreaktionen oder eine abnehmende Immunreaktion die Zerstörung von Betazellen verringern; und
- (3) die Heterogenität der Betazellen kann zum Schutz der Betazellen führen.

# Eigenschaften von endogenem und exogenem Insulin

## Endogenes Insulin

**Parakrine Wirkung** durch Sekretion von den Betazellen in der Mitte der Insel direkt zu den Alphazellen am Rand<sup>1,2</sup>

**Abgabe in Pulsen** (alle 3-6 Minuten<sup>3,4</sup>) → dadurch **effiziente Wirkung an Alphazellen<sup>2</sup>** und **Leber<sup>3</sup>** und **Verhinderung der Herunterregulierung des Insulinrezeptors** auf den Zielzellen<sup>4</sup>

**Abgabe in die Pfortader** → **direkte und sehr effiziente Unterdrückung der Glukoneogenese** in der Leber<sup>1,2</sup>

**Abgabe innerhalb von wenigen Minuten nach Glukosereiz<sup>1-4</sup>** und **abhängig vom Glukosespiegel<sup>6</sup>**

## Exogenes Insulin

Verabreicht mit einem Insulinpen oder -pumpe<sup>7</sup> → **Eintrittsort ist Unterhautfettgewebe** unter Umgehung der Pfortader

**Kontinuierliche Abgabe** (ohne Pulse) aus dem Unterhautfettgewebe in den peripheren Blutkreislauf → **gepulste Abgabe ist wichtig zur Abdeckung von Mahlzeiten<sup>2,3</sup>, weniger für die Deckung der Basalrate<sup>8</sup>**

**Keine unmittelbare Suppression der Glukagon-Ausschüttung und der Glukoneogenese** → muss erst aus der Peripherie zur Bauchspeicheldrüse und in die Pfortader gelangen

**Verzögerte Wirkung** (auch bei ultrakurzwirkendem Insulin) → birgt **Hypoglykämierisiko**

1. Song SH et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4491–9. 2. Meier JJ et al. *Diabetes* 2006; 55 1051–6. 3. Meier JJ et al. *Diabetes* 2005; 54: 1649–56. 4. Hellman B. *Upsala J Med Sci* 2009; 114: 193–205. 5. Hirsch IB et al. *Endocr Rev* 2020; 41: 733–55. 6. Komatsu M et al. *J Diabetes Invest* 2013; 4: 511–6. 7. diabinfo: Was ist Diabetes Typ 1? Erhältlich unter <https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html>. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 8. Courtney CH et al. *Metabolism* 2003; 52: 1050–5.

# Betazellfunktion und Time in Range (TIR)

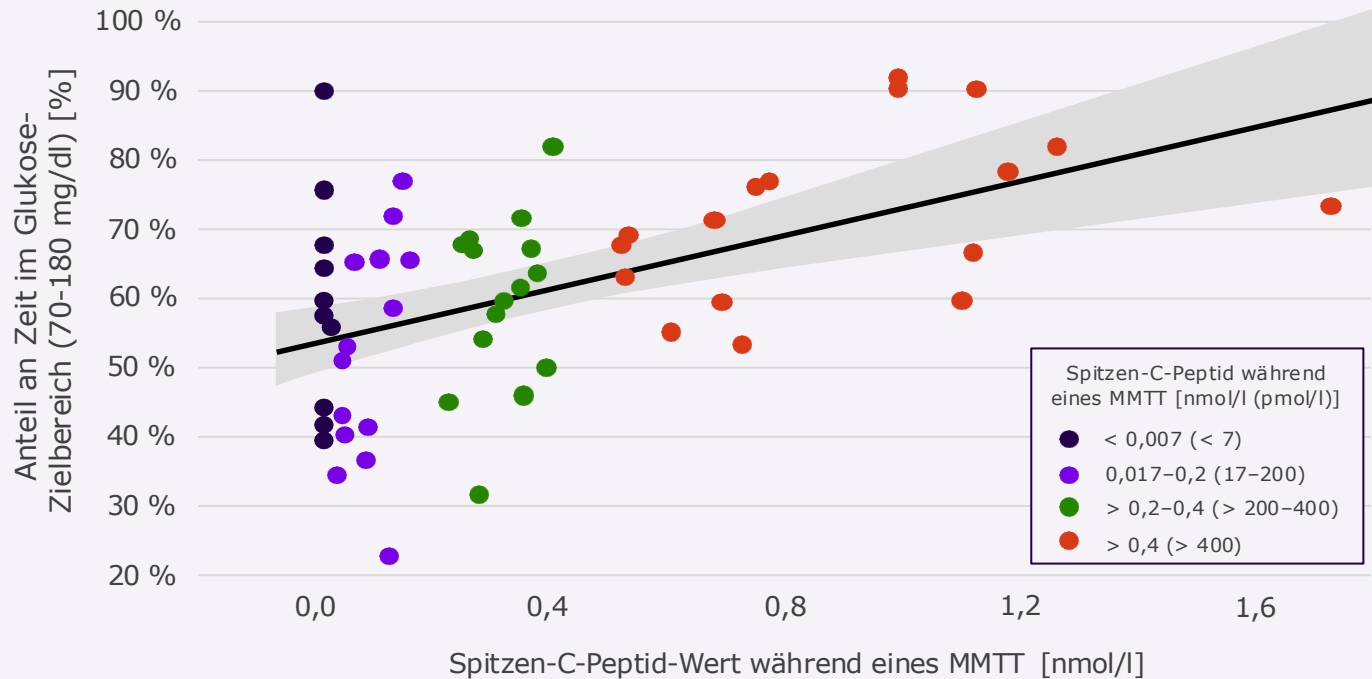
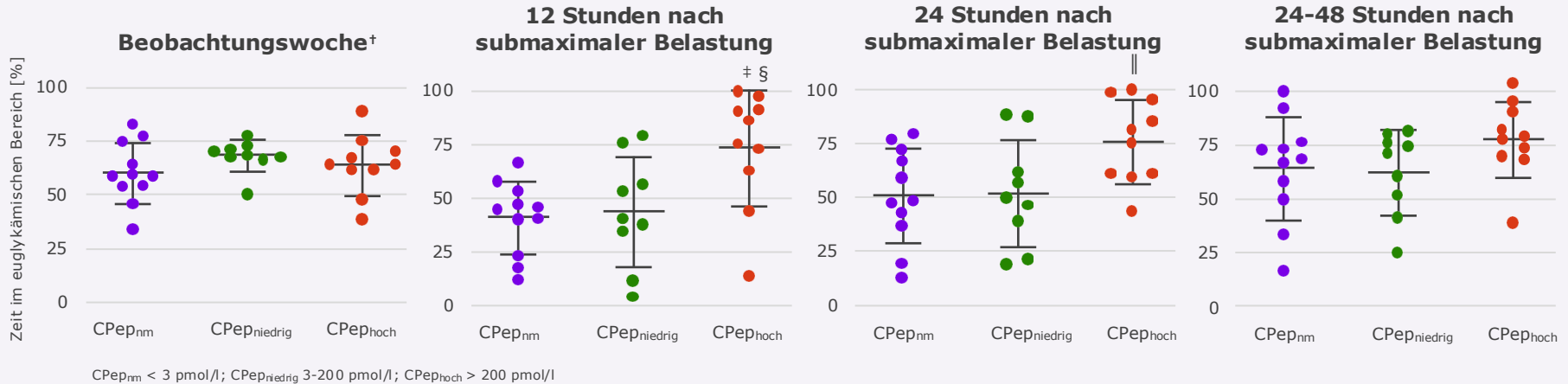


Abbildung modifiziert nach Rickels MR 2020<sup>1</sup>. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, bei ihnen wurde T1D im Alter von 6 Monaten und 46 Jahren diagnostiziert. Die Krankheit bestand seit mindestens 2 Jahren. Die Teilnehmer wurden nach C-Peptid kategorisiert (negativ, niedrig, mittel, hoch). C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; TIR: Time in range, Zeit im Blutzucker-Zielbereich T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Rickels MR et al. *J Clin Invest* 2020; 130: 1850-62.

# Glykämiekontrolle nach Training und Betazell-Restfunktion

Mittlere ( $\pm$  SD) Zeit, die T1D-Betroffene in Euglykämie verbrachten nach Baseline C-Peptid-Spiegeln<sup>2</sup>



Stimulierte C-Peptidspiegel von **> 0,60 ng/ml (200 pmol/l\*)** zeigen eine residuale Betazellfunktion an, die ausreichen könnte, um auch **bei Belastung** eine **bessere Blutzuckerkontrolle** zu ermöglichen<sup>1,2</sup>

Abbildung modifiziert nach Taylor GS 2020<sup>2</sup>. Charakteristika der Teilnehmenden: klinische T1D-Diagnose, 18-65 Jahre, Diabetesdauer  $\geq 3$  Jahre bei Aufnahme in die Studie, HbA<sub>1c</sub> < 10,0 %, keine diabetesbedingten Komplikationen außer Retinopathie, stabiles Regime mit mehreren täglichen Injektionen oder kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion ohne Änderungen in den vorangegangenen 6 Monaten. \*1 nmol/l C-Peptid = 3,0203 ng/ml. <sup>†</sup> Während einer Beobachtungswoche in der Versorgungsrealität haben die Patienten Insulindosierung und Blutzuckermessungen mit Kapillarblut während ihres normalen Tagesablaufs selbst aufgezeichnet. <sup>‡</sup>p = 0,010, C-Peptid hoch vs. C-Peptid nicht messbar. <sup>§</sup>p = 0,027, C-Peptid hoch vs. C-Peptid niedrig. <sup>||</sup>p = 0,041, C-Peptid hoch vs. C-Peptid nicht messbar. nm: nicht messbar; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; SD: Standard deviation, Standardabweichung; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Flatt AJS et al. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. 2. Taylor GS et al. *Diabetes Care* 2020; 43: 2362–70.

# Zusammenhang residuales C-Peptid und Glykämiekontrolle

Daten aus der Danish Study Group for Childhood Diabetes (DanDiabKids)

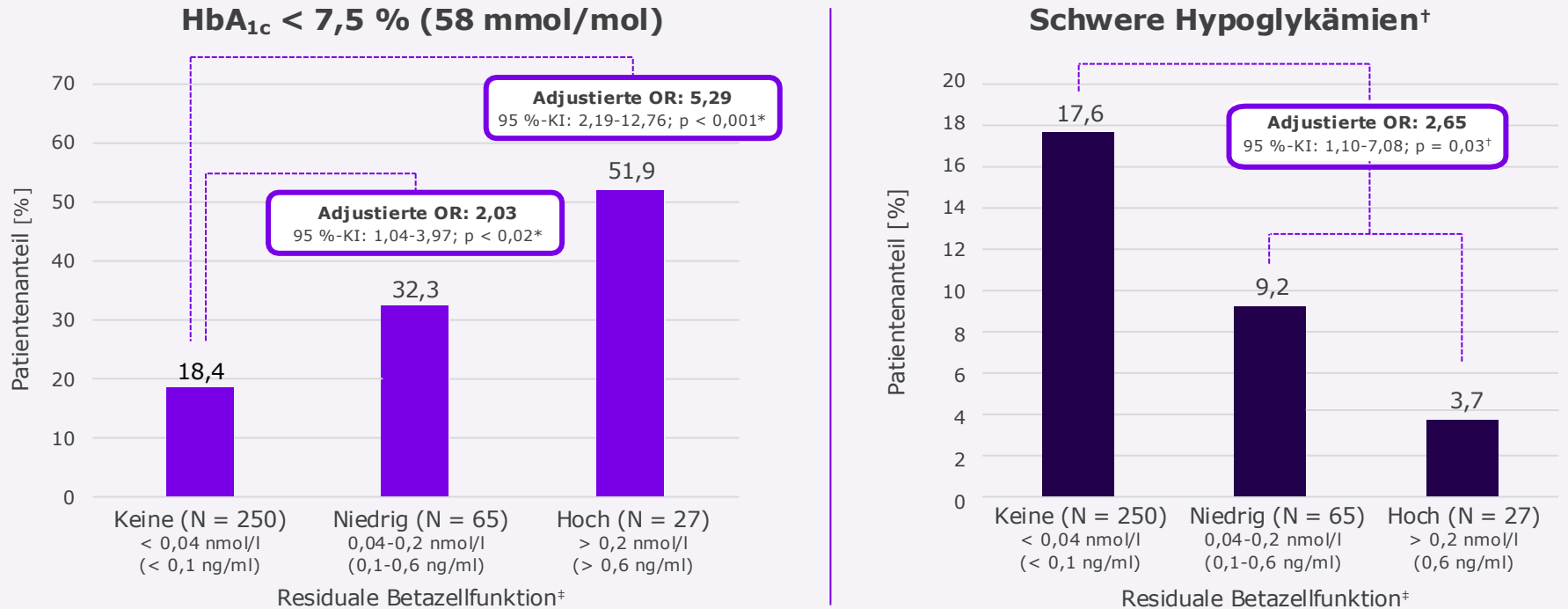
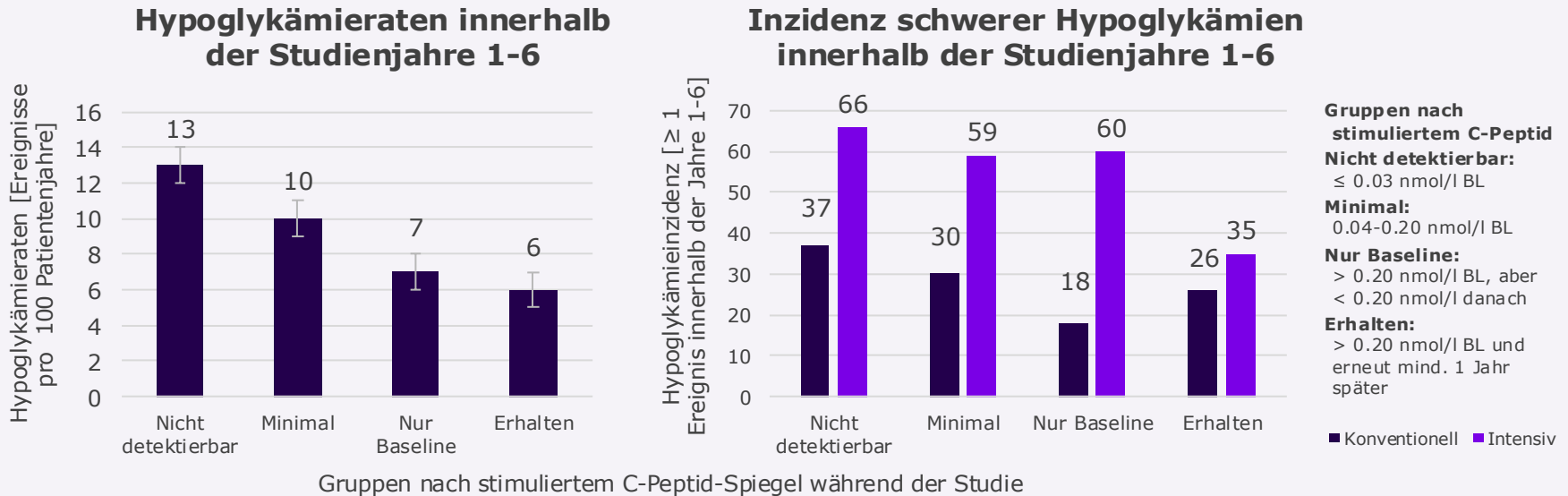


Abbildung modifiziert nach Sørensen JS 2013<sup>1</sup>. Zu den Teilnehmern gehörten 342 Kinder (173 Jungen), 4,8-18,9 Jahre, die seit 3-6 Jahren T1D hatten. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; HbA<sub>1c</sub>: glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; OR: odds ratio, Chancenverhältnis. \* Logistische Regressionanalyse bereinigt um Geschlecht, Alter, Pubertätsstatus, Diabetesdauer und Insulinverabreichungstechnik. † Logistische Regressionanalyse bereinigt um Alter, T1D-Dauer, Geschlecht, HbA<sub>1c</sub>-Wert, täglichen Insulinbedarf und Insulinverabreichungstechnik. ‡ Standardmahlzeit-stimuliertes C-Peptid wurde zur Bewertung der Betazellrestfunktion verwendet. † Schwere Hypoglykämien wurden definiert als bestätigte Hypoglykämien, die zu Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall oder beidem führten. Die Inzidenz wird als Inzidenzanteil angegeben, und zwar als Anteil der Teilnehmer, die innerhalb des letzten Jahres einen Zwischenfall erlitten haben, pro 100 Teilnehmer.

1. Sørensen JS et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 3454-9.

# Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko für (schwere) Hypoglykämien in den ersten Jahren senken



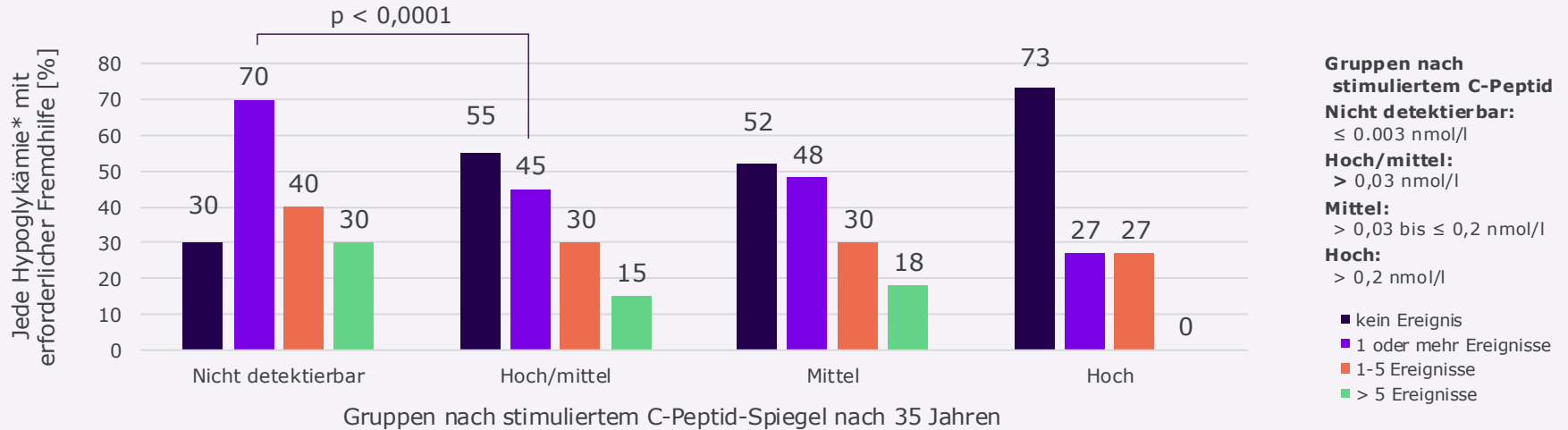
- Teilnehmer in der DCCT-Studie mit stimuliertem C-Peptid  $\geq 0,04$  nmol/l zu BL wie auch mit erhaltenem C-Peptid wiesen signifikant **niedrigere Hypoglykämie-Ereignisraten** auf als Teilnehmer mit nicht nachweisbarem C-Peptid zu BL ( $p < 0,05$ )
- Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien war mit erhaltenem C-Peptid bei intensivierter BZ-Einstellung signifikant geringer als mit allen anderen Gruppen ( $p < 0,001$ )

Abbildung modifiziert nach Steffes MW 2003<sup>1</sup>. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. Fehlerbalken stellen Standardfehler dar.

1. Steffes MW et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-6.

# Eine Betazell-Restfunktion kann das Risiko für schwere Hypoglykämien auch über 35 Jahre senken

## Schwere Hypoglykämien in den Studienjahren 1-35

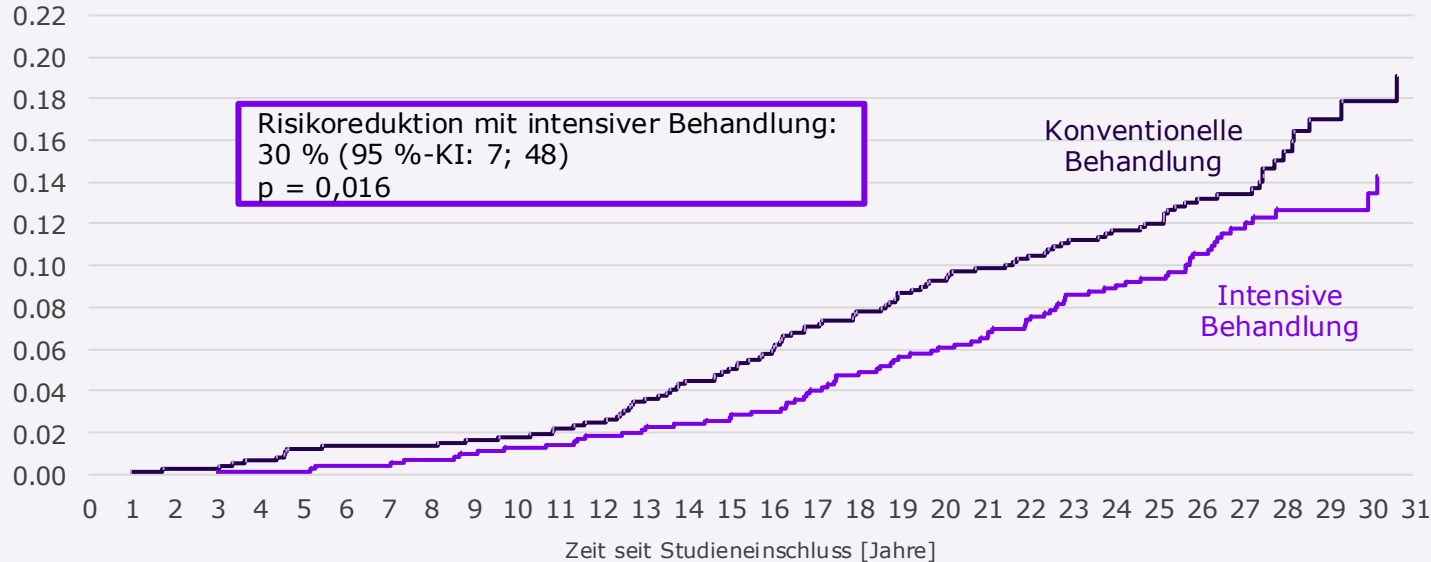


- Nach 35 Jahren gab es noch 12,4 % DCCT/EDIC-Teilnehmer mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,003 nmol/l; diese hatten zu BL niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Werte, höhere stimulierte C-Peptid-Spiegel und geringeren Insulinbedarf
- Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien im DCCT/EDIC-Studienverlauf war bei Teilnehmern mit stimuliertem C-Peptid ≥ 0,03 nmol/l signifikant geringer als bei Teilnehmern ohne C-Peptid-Antwort (45 vs. 70 %; p < 0,0001)

Abbildung modifiziert nach Gubitosi-Klug 2021<sup>1</sup>. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. \* Auftreten schwerer Hypoglykämien vierteljährlich dokumentiert in der DCCT-Studie und jeweils innerhalb der letzten 3 Monate bei den jährlichen Visiten in der EDIC-Studie.

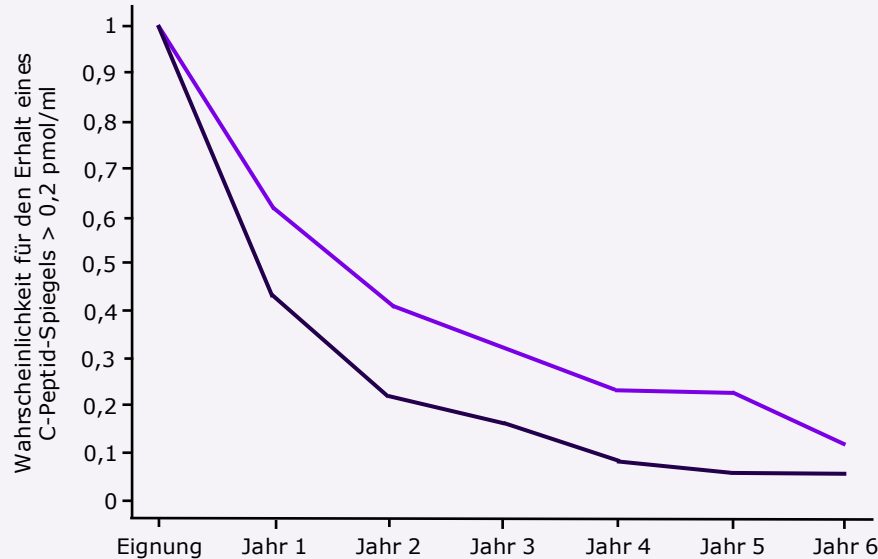
# Gute Glykämiekontrolle zu Beginn des klinisch manifesten T1D kann das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen über 30 Jahre senken

## Kumulative Inzidenz des ersten CVD-Ereignisses über 30 Jahre



Ein **niedrigerer HbA<sub>1c</sub> über 9 Jahre<sup>2</sup>** in der DCCT/EDIC-Studie **reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse um 30 %<sup>1</sup>** nach 30 Jahren

# Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der C-Peptid-Spiegel mit intensiver vs. konventioneller Therapie in der DCCT<sup>1,\*</sup>



Die Wahrscheinlichkeit für einen stimulierten C-Peptid-Spiegel > 0,2 pmol/ml war in den ersten 5 Jahren der DCCT höher mit intensiver Insulintherapie vs. mit konventioneller Insulintherapie

Patientenzahl in jeder Behandlungsgruppe, die evaluiert wurde

Intensiv	138	131	80	53	32	8	2
Konventionell	165	150	63	32	22	3	0

Abbildung modifiziert nach DCCT 1998<sup>1</sup>. \* Stimuliertes C-Peptid  $\geq 0,20$  pmol/ml. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; Intensiv = Basal-Bolus-Insulintherapie; Konventionell = Mischinsulintherapie.

1. The DCCT Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517–23.

# Mediane HbA<sub>1c</sub>-Werte in der DCCT und ihrer Nachbeobachtungsstudie EDIC

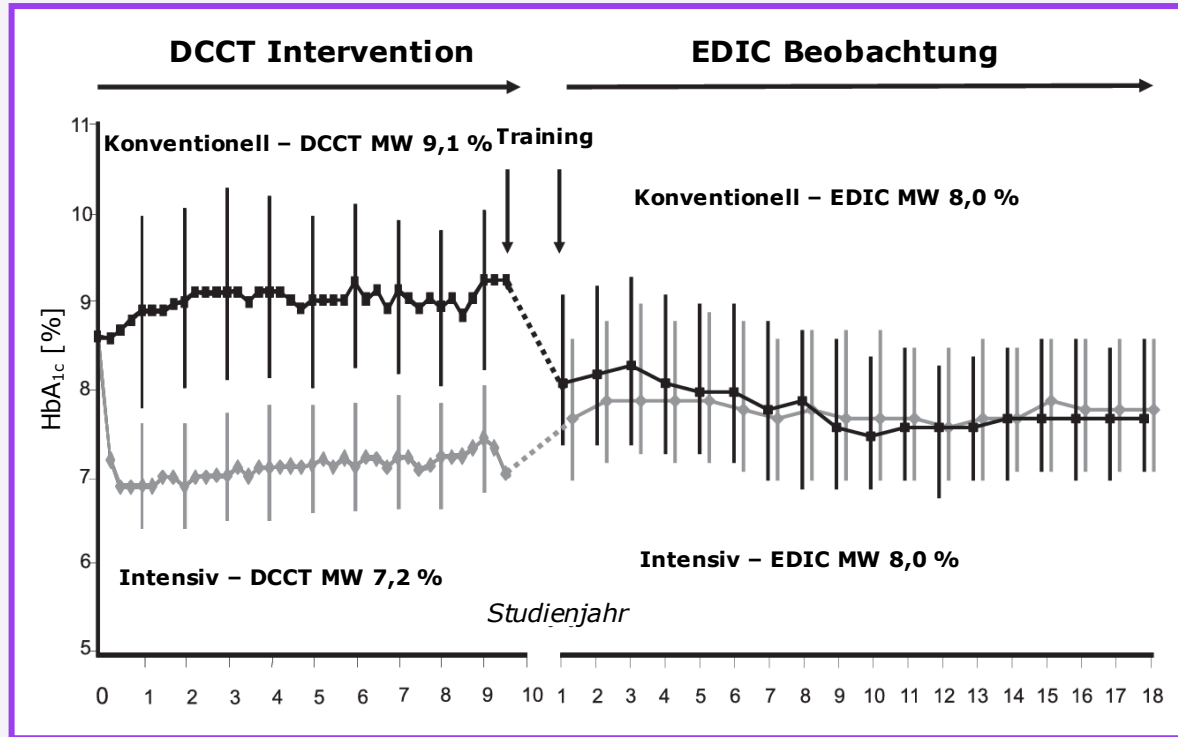
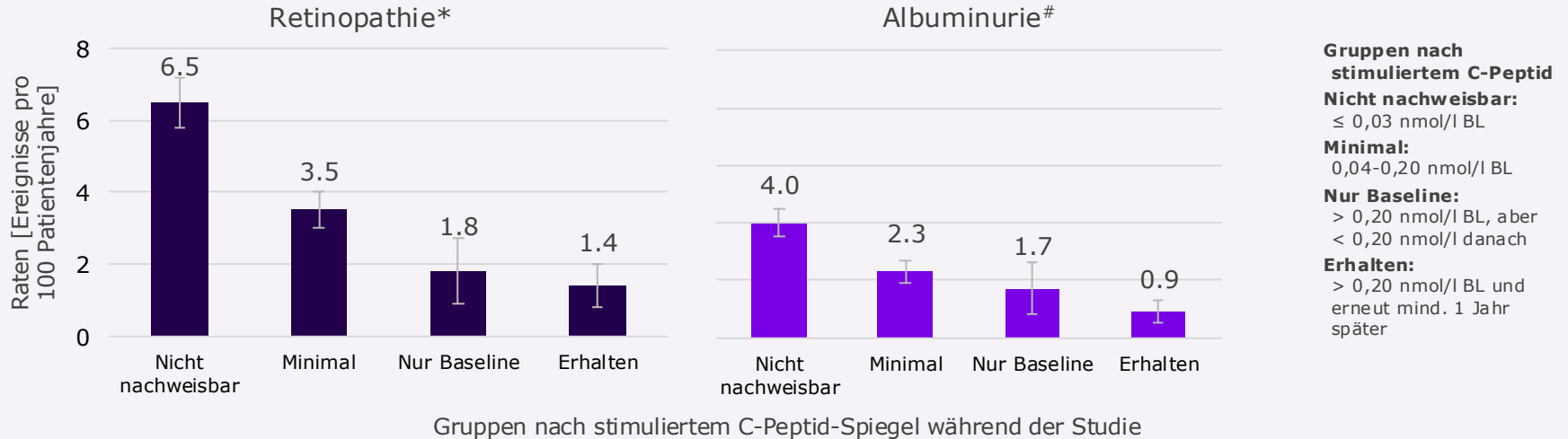


Abbildung modifiziert nach Nathan DM 2014<sup>1</sup>. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. HbA<sub>1c</sub>: glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; Intensiv = Basal-Bolus-Insulintherapie; Konventionell = Mischinsulintherapie.

1. Nathan DM für die DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.

# Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko mikrovasculärer Komplikationen in den ersten Jahren senken

## Raten an Einzelereignissen unter intensiver Insulintherapie innerhalb der Studienjahre 1-6



Teilnehmer der DCCT-Studie mit stimuliertem C-Peptid  $\geq 0,04$  nmol/l zu BL wie auch mit erhaltenem C-Peptid wiesen signifikant niedrigere Ereignisraten an Retinopathie und Albuminurie auf als Teilnehmer mit nicht nachweisbarem C-Peptid zu BL ( $p < 0,05$ )

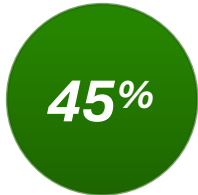
Abbildung modifiziert nach Steffens MW 2003<sup>1</sup>. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. \* Retinopathie-Ereignis, definiert als eine einzelne 3-stufige Veränderung auf der Studienskala für die frühe Behandlung der diabetischen Retinopathie. # Albuminurie-Ereignis, definiert als einzelnes Ereignis  $> 40$  mg/24 h. Fehlerbalken stellen Standardfehler dar.

1. Steffens MW et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 832-6.

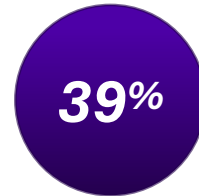
# Eine höhere Betazell-Restfunktion kann das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen auch über 21,6 Jahre senken<sup>1</sup>

Ein Zufalls-C-Peptid > 0,2 nmol/l nach im Median 21,6 Jahren war

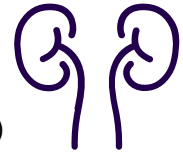
- invers korreliert mit Bluthochdruck, dem HbA<sub>1c</sub> und dem Cholesterinspiegel
- unabhängig davon mit einem niedrigeren Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen:



**Geringeres Risiko  
für Retinopathie**  
(OR 0,55 [95 %-KI:  
0,34; 0,89]; p = 0,014)



**Geringeres Risiko  
für Nephropathie**  
(OR 0,61 [95 %-KI:  
0,38; 0,96]; p = 0,033)



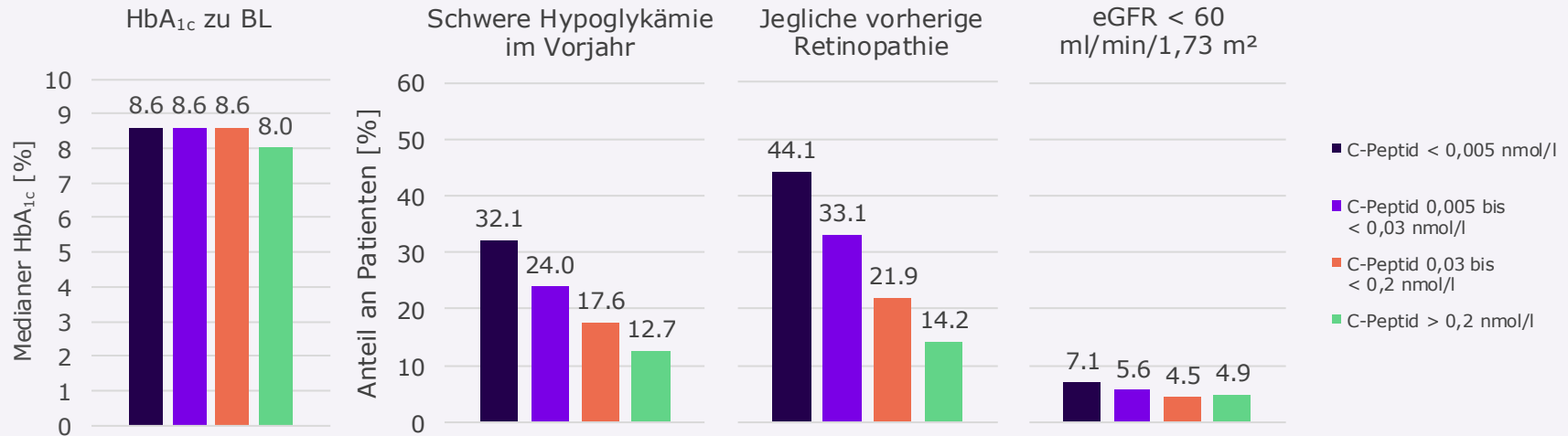
Selbst niedrige Restkonzentrationen von Zufalls-C-Peptid im Serum schienen mit einem günstigen Komplikationsprofil verbunden zu sein<sup>1</sup>

Abbildung modifiziert nach Harsunen M 2023<sup>1</sup>. Charakteristika der Teilnehmenden an einer finnischen Langzeit-Querschnittsanalyse: klinische T1D-Diagnose nach dem Alter von 5 Jahren, Beginn der Insulintherapie innerhalb eines Jahres nach Diagnose und C-Peptid-Spiegel < 1,0 nmol/l (n = 3.984 FinnDiane-Studie). Nach einer medianen Diabetesdauer von 21,6 Jahren (IQR 12,5-31,2) hatten 776 (19,4 %) der 3.984 FinnDiane-Teilnehmenden ein residuales Zufalls-C-Peptid von > 0,02 nmol/l. Diese wurden verglichen mit Teilnehmern ohne Zufalls-C-Peptid. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; HbA<sub>1c</sub>: glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Harsunen M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 465-73.

# Ein geringerer Anteil an Menschen mit T1D und höherer Betazell-Restfunktion hatte schwere Hypoglykämien oder mikrovaskuläre Ereignisse<sup>1</sup>

## Baselinedaten der SDRNT1BIO-Kohorte nach C-Peptid-Spiegel

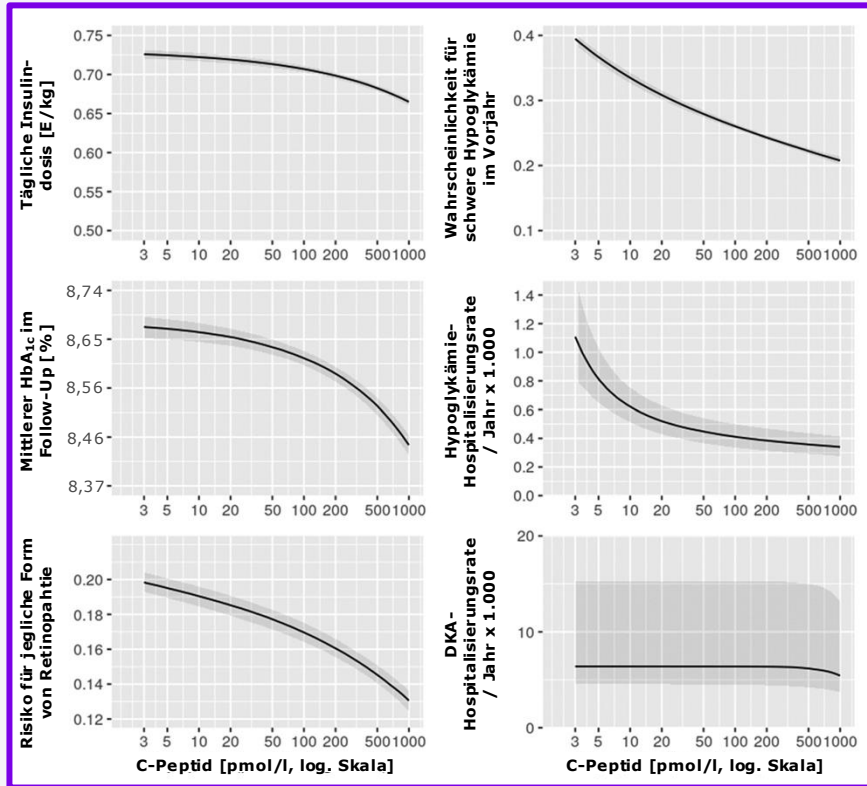


- Höhere BL-C-Peptid-Spiegel waren invers korreliert zum Auftreten von schweren Hypoglykämien im Vorjahr und jedweder Form von Retinopathie
- Bei Personen mit BL-C-Peptid-Spiegeln von 0,03 bis < 0,2 nmol/l war die Häufigkeit von  $\geq 1$  schweren Hypoglykämien im Vorjahr  $\sim 50$  % geringer als bei Personen ohne nachweisbares C-Peptid

Abbildung modifiziert nach Jeyam A 2021<sup>1</sup>. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; eGFR: estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA<sub>1c</sub>: Hämoglobin A<sub>1c</sub>; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die im Mittel 5,2 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

1. Jeyam A et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 390–8.

# Nachträglich vorhergesagte Mediane und IQR\* für die Wirkung des BL-C-Peptid-Spiegels nach 5,2 Jahren<sup>1</sup>



## Der Zusammenhang des BL-C-Peptid-Spiegels mit

- Tägliche Insulindosis: war moderat mit nur ~ 10 % niedrigerer Dosis bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- HbA<sub>1c</sub>: war schwach mit nur ~ 0,1 % niedrigerem HbA<sub>1c</sub> bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- Neuerkrankungen jeglicher Form von Retinopathie: durchgehend nahezu linearer inverser Zusammenhang
- Wahrscheinlichkeit für schwere Hypoglykämien im Vorjahr: war nahezu linear nach unten mit einer Reduktion von ~ 0,4 auf ~ 0,24 bei C-Peptid 200 pmol/l vs. n.m. C-Peptid
- Hypoglykämie-Hospitalisierungsrate: war konvex nach unten mit der stärksten Abnahme im Hypoglykämierisiko zwischen 5 und 20 pmol/l
- Diabetischer Ketoazidose (DKA): Nahezu unveränderter Zusammenhang bis C-Peptid < 200 pmol/l, jedoch Risikoreduktion oberhalb dieses Schwellenwertes

Abbildung modifiziert nach Jeyam A 2021<sup>1</sup>. BL: Baseline; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; DKA: Diabetische Ketoazidose; HbA<sub>1c</sub>: Hämoglobin A<sub>1c</sub>; IQR: interquartile range, Interquartilsbereich; n.m.: nicht messbar; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die im Mittel 5,2 Jahre lang nachbeobachtet wurden. \* Basierend auf einem Modell der gemischten Bruchpotenzen für die Wirkung des C-Peptid-Spiegels zu BL.

1. Jeyam A *et al.* *Diabetes Care* 2021; 44: 390–8.

# Langzeit-Effekte von C-Peptid: Ergebnisse nach 11 Jahren Nachbeobachtung der SDRNT1BIO-Kohorte<sup>1</sup>

- Nach 11 Jahren Nachbeobachtung war ein höherer BL-C-Peptid-Spiegel assoziiert mit **verringertem Risiko** für:
  - **DKA** ( $p < 0,001$ )
  - hospitalisierte **Hypoglykämien** ( $p < 0,001$ )
  - Auftreten jeglicher **Retinopathie** oder **Makulopathie** ( $p < 0,001$ )
  - **Fortschreiten** einer **Retinopathie** um  $\geq 1$  Grad oder einer **Makulopathie** ( $p = 0,02$ )
  - einen **kombinierten Endpunkt** aus dem ersten der vorgenannten Ereignisse, neu auftretender CVD, Übergang zu CKD Stadium 3 oder Tod ( $p = 0,003$ )
- Die Inzidenzrate für das erste dieser Ereignisse bei Personen mit C-Peptid  $\geq 200$  pmol/l vs. Personen mit n.m. C-Peptid betrug: **DKA 0,38** (95 %-KI: 0,29; 0,48), hospitalisierte **Hypoglykämie 0,62** (0,43; 0,91), **Retinopathie 0,59** (0,49; 0,71), **kombinierter Endpunkt 0,79** (0,68; 0,91)
- Kein signifikanter Einfluss von C-Peptid auf CVD oder Tod

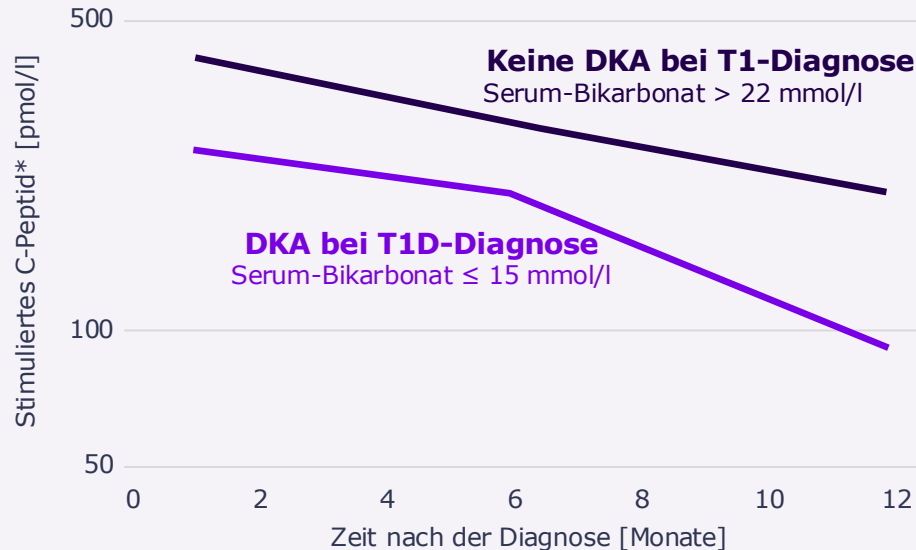
Diese Daten zeigen die Bedeutung des C-Peptid-Spiegels und seiner Aufrechterhaltung für die Blutzuckerkontrolle bei T1D und die Vermeidung akuter und chronischer Komplikationen von T1D

BL: Baseline; CKD: chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; CVD: cardiovascular disease; Herz-Kreislauf-Erkrankung; DKA: Diabetische Ketoazidose; HbA<sub>1c</sub>: Hämoglobin A<sub>1c</sub>; n.m.: nicht messbar; SDRNT1BIO: Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource; T1D: Typ-1-Diabetes. Untersucht wurden n = 6.076 Menschen mit T1D in der SDRNT1BIO, die 11 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

1. Mellor JH et al. Abstract book Immunology of Diabetes Society IDS Congress 2024; 4.-8. November 2024, Brügge, Belgien. Abstract #340, S. 136; erhältlich unter: [https://idsbruges2024.com/wp-content/uploads/2024/10/IDS-BOA\\_PDF-2.pdf](https://idsbruges2024.com/wp-content/uploads/2024/10/IDS-BOA_PDF-2.pdf). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Einfluss von DKA bei Diagnose auf C-Peptid-Spiegel 1 und 12 Monate danach<sup>1</sup>

## Longitudinale C-Peptidspiegel je nach DKA-Status zum T1D-Diagnosezeitpunkt



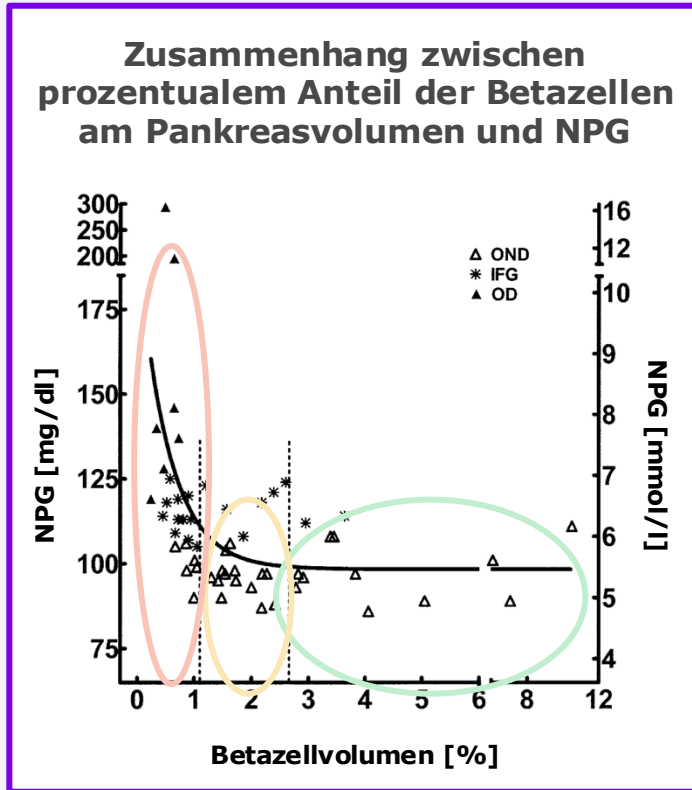
Die Betazell-Restfunktion (stimuliertes C-Peptid) stand in Zusammenhang mit dem Auftreten von DKA bei der Diagnose:

- Patienten **mit DKA** hatten **niedrigere C-Peptid-Spiegel 1** ( $p = 0,004$ ) und **12 Monate** ( $p = 0,0003$ ) nach Diagnose
- Schätzungen deuten auf eine um **34 % geringere Betazell-Restfunktion** nach **1** (log C-Peptid  $-0,41$ ) und eine um **51 % geringere Betazell-Restfunktion** nach **12 Monaten** (log C-Peptid  $-0,71$ ) hin

Abbildung modifiziert nach Mortensen HB 2010<sup>1</sup>. C-Peptid: Connecting peptid, Verbindungspeptid; DKA: Diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes. Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie, die in 18 Zentren aus 15 Ländern in Europa und Japan durchgeführt wurde. 275 Kinder (131 männlich, Durchschnittsalter 9,1 Jahre, Spanne 0,2-16,8 Jahre) mit neu diagnostiziertem Diabetes. 84 % waren kaukasisch.

1. Mortensen HB et al. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 218–26.

# Zusammenhang von Betazellmasse und NPG<sup>1,\*</sup>



- Kann nur bei Personen ohne Insulintherapie gezeigt werden, daher nur bei T2D möglich
- Über eine große Bandbreite individuellen Betazellvolumens (als Surrogatparameter für Betazellmasse) ist die NPG in einem engen Bereich reguliert
- Wenn das Betazellvolumen nicht mehr für die Glykämiekontrolle ausreicht, beginnt Dysglykämie
- Erst bei sehr geringem Betazellvolumen (-masse) kommt es zu sehr großer Bandbreite der NPG → **bei geringer funktionaler Betazellmasse** haben bereits **kleine Unterschiede ausgeprägte Effekte** auf die Glykämie

Abbildung modifiziert nach Ritzel RA 2007<sup>1</sup>. IFG: Impaired fasting glucose, beeinträchtigte Nüchternnglukose; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: Orale Antidiabetika; OD: obese, diabetic, adipös, diabetisch; OND: Obese, non-diabetic, adipös, ohne Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes. \* Untersuchung von Pankrea ta von übergewichtigen (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>) Personen ohne Diabetes (NPG < 110 mg/dl [ $< 6,1$  mmol/l]; n = 31), mit IFG ( $\geq 110$  -  $< 126$  mg/dl [ $\geq 6,1$  -  $< 7,0$  mmol/l]; n = 19) oder mit T2D ( $\geq 126$  mg/dl [ $\geq 7,0$  mmol/l]; n = 7; keine Verwendung von Insulin oder OAD).

# Zusammenfassung Bedeutung der Betazellrestfunktion

- **Betazellen** erfüllen neben der **endokrinen** (Insulinbereitstellung) auch wichtige **parakrine Funktionen** (Interaktion mit Alpha-, Delta-, Gamma-, Epsilonzellen, aber auch Endothelzellen und Perizyten in den Langerhans'schen Inseln)<sup>1-5</sup>
- Die **Insulinfreisetzung** erfolgt abhängig vom Blutzuckerspiegel<sup>2</sup> **biphasisch**<sup>6</sup> und **in Pulsen**<sup>7,8</sup> an den **Alphazellen**<sup>9,10</sup> vorbei **direkt in die Pfortader**, um effektiv **Glukagonbereitstellung**<sup>10</sup> und **Glukoneogenese**<sup>7</sup> zu **unterdrücken**
- Bereits der Übergang in **T1D Stadium 1** ist gekennzeichnet vom **Verlust des 1.-Phase-Peaks** der Insulinausschüttung<sup>6</sup>
- Insbesondere im **letzten Jahr vor der klinischen T1D-Diagnose** kommt es zu einem massiven **Verlust der Betazellfunktion**<sup>11</sup> (C-Peptid ↓) mit einhergehender **Verschlechterung der Glykämie**<sup>12</sup>
- **Persistierende Betazellen** könnten durch **Neubildung, veränderte Autoimmunität** und/oder **Überleben** bestimmter **Subsets** entstehen<sup>13</sup>
- **Stimulierte C-Peptidwerte** von **> 200 pmol/l** deuten auf eine **residuale Betazellfunktion** hin, die für die **Kontrolle des Blutzuckerspiegels** ausreichen kann und das **Risiko für schwere Hypoglykämien, DKA** und **T1D-bedingte mikrovaskuläre Komplikationen verringern** kann<sup>14-21</sup>
- Ein **frühzeitiges Eingreifen zur Erhaltung selbst geringer Betazellrestfunktion** kann das **langfristige Stoffwechselrisiko** durch **Verringerung der glykämischen Variabilität** und der mit T1D und Hyperglykämie verbundenen **Komplikationen verringern**<sup>22,23</sup>

DKA: diabetische Ketoazidose; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18. 2. Almaça J et al. *Cell Rep* 2016; 17: 3281–91. 3. Hartig SM & Cox AR. *J Mol Med* 2020; 98: 451–67. 4. Hill TG & Hill DJ. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 4070. 5. Bru-Tari E et al. *Front Endocrinol* 2021; 11: 619150. 6. Galderisi A et al. *Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. 7. Meier JJ et al. *Diabetes* 2005; 54: 1649–56. 8. Hellman B. *Upsala J Med Sci* 2009; 114: 193–205. 9. Song SH et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4491–9. 10. Meier JJ et al. *Diabetes* 2006; 55: 1051–6. 11. Bogun MM et al. *Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42. 12. Evans-Molina C et al. *JCI Insight* 2018; 3: e120877. 13. Oram RA et al. *Diabetologia* 2019; 62: 567–77. 14. Flatt AJS et al. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. 15. Taylor GS et al. *Diabetes Care* 2020; 43: 2362–70. 16. Sørensen JS et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 3454–9. 17. Gubitosi-Klug RA et al. *J Clin Invest* 2021; 131: e143011. 18. Steffes MW et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 832–6. 19. Jeyam A et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 390–8. 20. Mortensen HB et al. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 218–26. 21. Harsunen M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 465–73. 22. Dayan CM et al. *Lancet* 2019; 394: 1286–96. 23. DCCT/EDIC Study Research Group. *Diabetes Care* 2016; 39: 686–93.

# Ausblick: Ein wenig Hilfe durch verbliebene Betazellen hat lang anhaltende klinische Vorteile<sup>1</sup>

- Insulininduzierte Hypoglykämie ist die häufigste Komplikation einer intensiven Insulintherapie, daher lassen die Ergebnisse von Gubitosi-Klug *et al.*<sup>2</sup> eine klinische Bedeutung für das Patientenmanagement annehmen und unterstützen den **Erhalt der Betazell-Restfunktion als Ziel der Krankheitsmodifikation**<sup>1</sup>
- Für das Erreichen verbesserter HbA<sub>1c</sub>-Werte und damit die Reduktion makrovaskulärer Endpunkte kann größere Betazell-Restfunktion erforderlich sein.<sup>1</sup> Dennoch:
  - Es ist wichtig, den Erkenntnissen aus der Prädiabetes- und der frühen Post-Diagnose-Phase weiterhin Beachtung zu schenken: Der **Erhalt der Betazellfunktion ist mit einer leichteren Blutzuckerkontrolle und mehr Personen, die ihre Glykämie-Ziele erreichen, verbunden**<sup>1</sup>
  - Betroffene, die ihre Betazellfunktion auf dem Niveau zum Zeitpunkt der T1D-Diagnose erhalten können, das höher ist als die von Gubitosi-Klug *et al.*<sup>2</sup> beobachteten Werte (> 0,2 nmol/l), und die verbesserte physiologische Eigenschaften aufweisen, könnten einen optimalen Langzeitnutzen erzielen<sup>1</sup>

sanofi



# C-Peptid – Entstehung und Messung

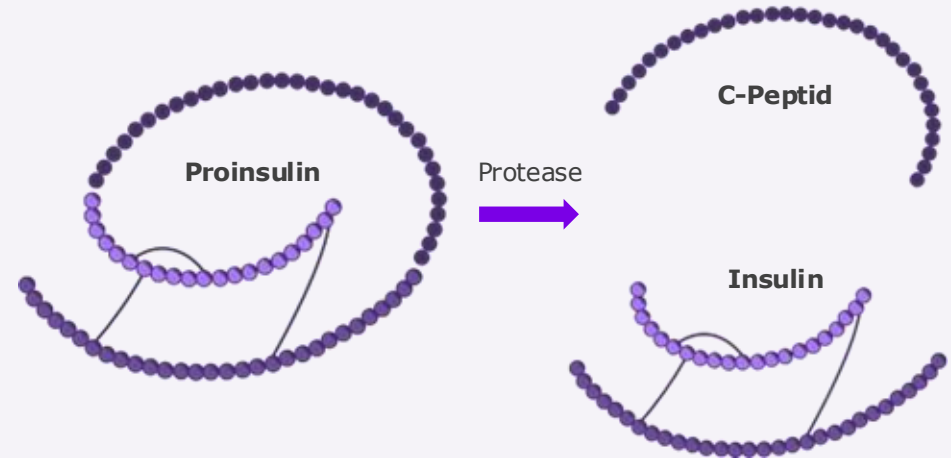


# C-Peptid-Werte sind ein klinisches Maß für die Betazellfunktion und das Fortschreiten der Krankheit und zeigen die Höhe der endogenen Insulinproduktion an<sup>1</sup>

Wenn die Betazellmasse abnimmt, kommt es zu einer entsprechenden Verringerung der C-Peptid-Spiegel<sup>1</sup>

Ein **C-Peptid-Molekül** entsteht für jedes **neue Insulin-Molekül** in einem **1:1-Verhältnis**<sup>1-3</sup>

Die geeignetste Messung der endogenen Insulinsekretion und der Betazellfunktion ist die C-Peptid-Messung, so die ADA<sup>4</sup>





Der **Erhalt der Betazellfunktion**, gemessen am **C-Peptid-Spiegel**, ist mit einem **geringeren Risiko des Fortschreitens** von **Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie** sowie einem **geringeren Risiko** für **Hypoglykämien** verbunden<sup>5</sup>

ADA: American Diabetes Association; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Arvan P et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007658. 2. Flier JS & Kahn CR. *Mol Metab* 2021; 52: 101194. 3. Washburn RL et al. *Biomedicines* 2021; 9: 270. 4. Peters A. *J Fam Pract* 2021; 70 (Suppl. 6): S47-S52. 5. Pollanen PM et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e4638-e4651.

# Vorteile von C-Peptid als Marker für die Betazellfunktion

	 Insulin	 C-Peptid
Rate der Clearance <sup>1,2</sup>	Variabel	Konstant
Halbwertszeit (min) <sup>2,3</sup>	3-6	20-30
Auswirkungen von exogenem Insulin <sup>1,2</sup>	Verfälscht die endogene Insulinmessung	Keine Auswirkung

**C-Peptid** ist als **Biomarker** für die **Betazellfunktion** **genauer** als Insulin<sup>4</sup> und ist ein **direktes, quantitatives** und **spezifisches** Maß für die **glukoseabhängige Insulinsekretion** aus Betazellen<sup>5</sup>

## Umrechnungsfaktoren<sup>6</sup>

$\text{ng/ml } (\mu\text{g/l}) \times 0,33 = \text{nmol/l}$

$\text{nmol/l} \times 3,0 = \text{ng/ml}$

$\text{nmol/l} = \text{pmol/ml}$

# Methoden der C-Peptid-Messung<sup>1</sup>

Testmethode	Vorteile	Nachteile	Messgrenze
Glukagonstimulationstest (GST)	Sensitiv, spezifisch, schnell, reproduzierbar, korreliert mit der Diagnose	Übelkeit	< 0,2 nmol/l
Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMT)	Sensitiv, spezifisch, reproduzierbar, korreliert mit der Diagnose	Zeitaufwändig, flüssige Mischmahlzeiten nicht überall verfügbar	< 0,2 nmol/l
Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)	Praktisch, wenn zeitgleich mit dem diagnostischen OGTT	Zeitaufwändig, begrenzte Evidenz für die Vorhersage der Betazellfunktion	< 0,2 nmol/l
Tolbutamid-Toleranztest (tCP)	Sensitiv	Zeitaufwändig, begrenzte Evidenz für die Vorhersage der Betazellfunktion	< 0,2 nmol/l
Nüchtern (fCP)	Einfach, schnell, korreliert mit dem Diabetes-Typ	Unzureichend zur Ermittlung subtiler Anstiege im C-Peptid	< 0,075 nmol/l
Zufalls-C-Peptid (nicht nüchtern; rCP)	Gut durchführbar, schnell, einfach, korreliert mit der Diagnose	Wenn unklar, wird Bestätigung mit einem Stimulationstest benötigt	< 0,2 nmol/l
C-Peptid/Kreatinin-Ratio im Urin (UCPCR)	Nicht-invasiv, einfach, stabil für 72 Std. in Borsäure, korreliert mit Insulinmangel bei T2D	Ungenau bei CKD, beeinflusst vom Geschlecht wegen der Differenzen in der Kreatinin-Konzentration	< 0,2 nmol/mmol
C-Peptid im Urin (UCP)	Einige Evidenz einer Korrelation mit der Betazellfunktion bei Männern mit T2D, stabil für 72 Std. in Borsäure	Ungenau bei CKD, weniger sensitiv als bei Darstellung als Ratio zu Kreatinin (UCPCR)	< 0,2 nmol/l
24-Std.-Urinsammlung (24h UCP)	Nicht-invasiv, nützlich beim Ermitteln eines Insulinmangels, stabil für 72 Std. in Borsäure	Ungenau bei CKD, zeitaufwändig, erfordert gute Patienten-Mitarbeit. Beeinflusst von Variationen beim Kreatinin	< 0,3 nmol/l

Tabelle modifiziert nach Leighton E 2017<sup>1</sup>. CKD: chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; Std.: Stunden; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Leighton E *et al. Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87.

# Verschiedene Methoden zur Messung der Betazellfunktion<sup>1</sup>

Test	Beschreibung	Vorteile	Einschränkungen
<b>Hyperglykämischer Clamp</b>	Eine variable intravenöse Glukoseinfusion wird verabreicht, um den Glukosespiegel auf einem konstanten Niveau zu halten. Häufige Blutentnahmen und minutengenaue Anpassungen der Glukoseinfusionsrate sind erforderlich.	Liefert Messungen der Insulinsekretion (erste und zweite Phase) und mit Modellierung der Insulinwirkung. Erfordert keine Modellierung der Daten für die Insulinsekretion. Weit verbreitet und akzeptiert.	Keine gastrointestinalen Inkretineffekte Erfordert kontinuierliche Anpassung der intravenösen Glukose. Technisch anspruchsvoll durchzuführen. Expertise beschränkt auf ausgewählte Zentren.
<b>Gestufte Glukoseinfusion</b>	Intravenöse Glukose wird mit progressiv steigenden Raten verabreicht (jede Rate wird für ca. 40 Min. beibehalten). Erfordert häufige Blutentnahmen.	Liefert Messungen der Insulinsekretion über einen Bereich von Glukosespiegeln. Liefert Messungen der Betazell-Glukosesensitivität.	Keine gastrointestinalen Inkretineffekte. Nicht so weit verbreitet und dokumentiert wie der hyperglykämische Clamp, insbesondere im Kontext therapeutischer Interventionen. Datenanalysen erfordern oft Expertise in modellbasierten Methoden.
<b>FSIGT (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test)</b>	Schnelle intravenöse Injektion von Glukose, gefolgt von einer intravenösen Insulininjektion nach 20 Minuten. Erfordert sehr häufige Blutentnahmen.	Liefert Insulinsekretion und -wirkung während schnell wechselnder Glukosespiegel. Liefert Messungen der ersten Phase der Insulinfreisetzung. Insulinwirkungsergebnisse korrelieren gut mit denen des euglykämischen Clamps. Weit verbreitet und dokumentiert. Mit C-Peptid-Modellierung liefert es die zweite Phase der Insulinfreisetzung.	Kein gastrointestinaler Inkretineffekt. Technisch anspruchsvoll durchzuführen. Expertise zur Durchführung auf ausgewählte Zentren beschränkt. Erfordert intravenöse Insulingabe.
<b>AST (Arginin-Stimulationstest)</b>	Intravenöses Arginin wird verabreicht, gefolgt von kombinierten Glukose/Arginin-Infusionen. Häufige Blutentnahmen über einen kurzen Zeitraum sind notwendig.	Messungen der Insulinsekretion korrelieren mit der Betazellmasse bei Empfängern von Inseltransplantaten. Liefert ein Maß für die nahezu maximale Insulinsekretion (Insulinsekretionsreserve).	Gemischter Effekt auf die Inkretinantwort. Erfordert intravenöse Verabreichung von Arginin und Glukose. Informiert nicht über die Insulinwirkung.
<b>Glukagon-Stimulationstest</b>	Intravenöses Glukagon wird zweimal nacheinander verabreicht (zu Beginn und nachdem Glukose infundiert wurde, um erhöhte Glukosewerte zu erreichen).	Robuste Insulinsekretionsreaktion ähnlich wie bei Arginin, aber durch einen anderen Wirkmechanismus.	Kein oraler Inkretineffekt. Erfordert intravenöse Verabreichung von Glukagon. Informiert nicht über die Insulinwirkung. Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind häufig und potenziell störend.
<b>MMT/OGTT (Mischmahlzeiten-Toleranztest/Oraler Glukosetoleranztest)</b>	Orale Mahlzeit oder Glukoselösung wird eingenommen. MMT ist physiologisch hochrelevant und ahmt die täglich auftretenden oralen Herausforderungen nach. Blutproben werden in festgelegten Intervallen bis zu 5 Stunden nach der Einnahme entnommen.	Einfach zu verabreichen. Inkretineffekte eingeschlossen. Liefert Insulinsekretion und -wirkung während sich ändernder Glukosespiegel. OGTT standardisiert und einfach als einzelnes Substrat. Insulinwirkungs- und -sekretionsergebnisse korrelieren mit denen aus hyperglykämischen und euglykämischen Clamps.	Es müssen Annahmen über die Rate der Nährstoffaufnahme in den systemischen Kreislauf getroffen werden. Technisch anspruchsvolle Modellierung der Ergebnisparameter für Insulinsekretion und -sensitivität, erfordert Software und Expertenanalyse. Mangel an standardisierten Testmahlzeiten. MMT mit minimaler Modellierung nicht so weit verbreitet wie die hyperglykämischen und euglykämischen Clamps.

# Exkurs: Orale Glukosetoleranztest (OGTT)<sup>1,2</sup>

- „Zuckerbelastungstest“
- Zum Nachweis einer gestörten Glukosetoleranz (u.a. in der Schwangerschaftsvorsorge und zur Frühdiagnostik von T1D)
- 75 g gelöst in 250-300 ml (1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht, max. 75 g)
- Nüchtern (10-16 Stunden, nur Wasser)
- Dauer: 2 h, Messzeitpunkte:
  - 0 min (vor Einnahme)
  - 30 min
  - 60 min
  - 90 min
  - 120 min
- Bestimmung von Plasmaglukose und evtl. Insulin + C-Peptid

C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Soeder J *et al.* DocCheck Flexicon: Orale Glukosetoleranztest. Erhältlich unter: [https://flexikon.doccheck.com/de/Orale\\_Glukosetoleranztest](https://flexikon.doccheck.com/de/Orale_Glukosetoleranztest). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 2. Dahm V & Feichter M. netDoktor: OGTT. Erhältlich unter: <https://www.netdoktor.de/krankheiten/diabetes-mellitus/ogtt/>. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Durchführung eines OGTT nach DDG-Praxisempfehlung<sup>1</sup>

## Durchführung des 75 g oraler Glukosetoleranztest (oGTT) nach WHO-Richtlinien

### Testdurchführung am Morgen

- nach 8 bis 12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz,
- nach einer  $\geq 3$ -tägigen kohlenhydratreichen Ernährung ( $\geq 150$  g Kohlenhydrate pro Tag),
- im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des oGTT.

Zeitpunkt 0 Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose oder äquivalenter Menge hydrolysiertes Stärke gelöst in 250 bis 300 ml Wasser) innerhalb von 5 min

- Kinder 1,75 g/kg (maximal 75 g),
- venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 min,
- sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung und Messung der Glukosekonzentration mit einer qualitätsgesicherten Methode

Ein oGTT ist kontraindiziert bei zusätzlich bestehenden Erkrankungen, bei Z. n. Magen-Darm-Resektion, bei Z. n. bariatrischer Chirurgie oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. Bei der Durchführung des oGTTs sollten ausschließlich kommerziell hergestellte Fertigarzneimittel mit einem Gesamtvolumen von maximal 300 ml verwendet werden. Die Selbstherstellung der Glukoselösung für die Durchführung des oGTT wird von der DDG aus Gründen der Qualitätssicherung abgelehnt [5, 6]. Wie bei allen anderen Laboruntersuchungen ist Voraussetzung für die Diagnosestellung, dass der oGTT adäquat durchgeführt wird, inklusive Vorbereitung des Patienten. Das intra- und interindividuell variierende Resorptionsverhalten kann zu erhöhter Variabilität der Glukosekonzentrationen im oGTT führen [7].

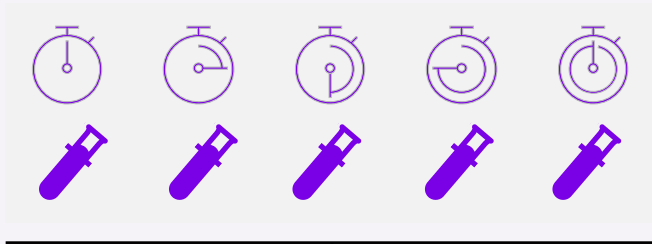
# Exkurs: Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMTT)<sup>1,2</sup>

- Goldstandard, um die Restfunktion der Betazellen bei T1D objektiv zu messen
- Überprüfung, wie viel C-Peptid (und damit körpereigenes Insulin) nach einer definierten Mahlzeit ausgeschüttet wird
- Kein Routinetest in der ärztlichen Praxis
- standardisiertes Flüssigpräparat mit definiertem Gehalt an Kohlenhydraten, Eiweiß und Fett innerhalb von 5 min
- Meist ca. 6 ml pro kg Körpergewicht, maximal ca. 360 ml
- Nüchtern (8-12 Stunden, nur Wasser)
- Basalinsulin wird in der Regel nicht abgesetzt; Bolusinsulin darf vor dem Test nicht gespritzt werden
- Mehrfache Blutabnahmen (z. B. bei t = -10, -1, **0**, 10, 15, 20, **30, 60, 90, 120, 150**, 180, 210, 240 Minuten)
- Bestimmung von Plasmaglukose + C-Peptid

# Goldstandard zur Messung der Betazellfunktion bei T1D ist die stimulierte C-Peptid-Antwort im Serum während eines MMTT<sup>1-4</sup>

## MMTT misst C-Peptid im Serum über mehrere Zeitpunkte

(z. B. über eine Zeitspanne von 120–240 min.)<sup>1,2,5</sup>



Kennwerte für die AUC-C-Peptid-Antwort werden in der Regel als Konzentrationen über einen bestimmten Zeitraum angegeben: z. B. pmol/l/240 min.



MMTT berücksichtigt die **individuellen Unterschiede** in den C-Peptid-Ausgangswerten bei den Reaktionen auf Glukosestimulation<sup>5</sup>



Allerdings sind MMTT **zeitaufwendig**, was die **Durchführung der Tests** häufig auf Krankenhäuser oder klinische Labore beschränkt<sup>3,4</sup>



**Statische C-Peptid-Marker**, wie z. B. Zufalls-C-Peptid und C-Peptid im Urin, korrelieren mit dem MMTT und **sind in einer klinischen Umgebung möglicherweise besser durchführbar**<sup>3,4</sup>

# C-Peptid-Messung – Vorteile des dynamischen Testens

## Vorteile

## Nachteile



### Statisches Testen

C-Peptid, einmalig gemessen in einer Nüchtern- oder Nicht-Nüchtern-(Zufalls-)Probe.  
Ausgedrückt in ng/ml oder pmol/l

- Einfach
- Minimalinvasiv
- Keine Altersbegrenzung

- Kann nicht zur Stadieneinteilung des T1D verwendet werden
- Liefert keine Daten zur Insulinsekretion/-empfindlichkeit oder zur Betazellfunktion



### Dynamisches Testen

C-Peptid, mehrfach gemessen über einen Zeitraum von 2 bis 4 Std. im Rahmen eines OGTT oder MMTT.  
Ausgedrückt in ng/ml/240 min

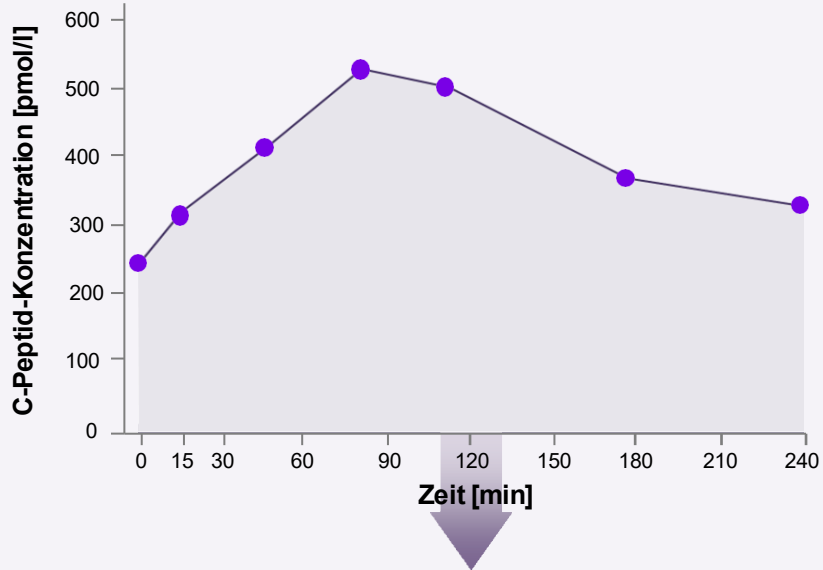
- Berücksichtigt die interindividuelle Variabilität der C-Peptid-Ausgangswerte
- Liefert Daten zur Insulinsekretion/-empfindlichkeit und zur Betazellfunktion
- Im Rahmen von MMTT spiegelt dies die Physiologie des Patienten besser wider
- Goldstandard für die Messung der endogenen Insulinsekretion bei T1D

- Relativ unbequem/invasiv
- Altersbegrenzung ( $\geq 7$  Jahre)

- Traditionell basiert die Messung der Insulinsekretion auf den C-Peptid-Plasmakonzentrationen während statischer (zu einem einzigen Zeitpunkt) oder dynamischer (über mehrere Zeitpunkte) Tests<sup>1</sup>
- Statische Tests sind einfach durchführbar in der klinischen Praxis, dynamische Tests sind besser geeignet – insbesondere in Studien-Settings – feine Änderungen in der Betazellfunktion widerzuspiegeln<sup>1</sup>
- Bei Stoffwechselgesunden kann die C-Peptid-Konzentration zwischen 0,3 und 0,6 nmol/l liegen, mit postprandialen Anstiegen auf 1,0 bis 3,0 nmol/l. Niedrigere Werte deuten darauf hin, dass die Bauchspeicheldrüse weniger Insulin produziert<sup>2</sup>

# Dynamische C-Peptid-Messung bei T1D

## Theoretische C-Peptid-Antwort einer Person während eines MMTT



AUC des stimulierten C-Peptids basierend auf einem MMTT (pmol/l/240 min)

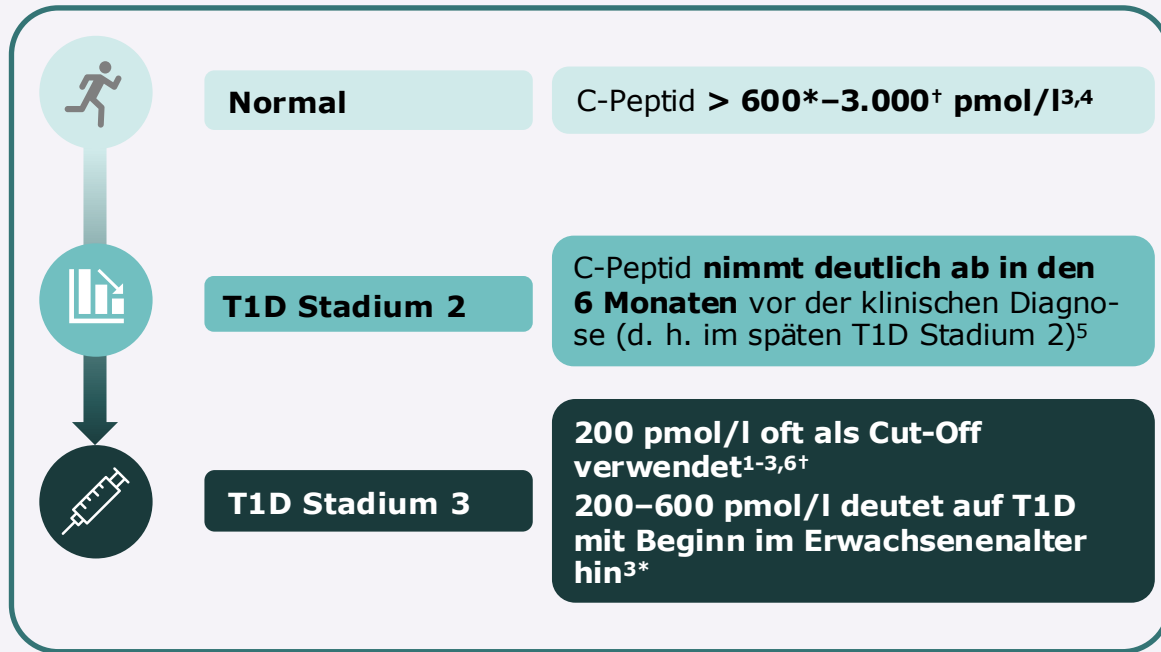
- Die Fläche unter der Kurve (AUC) wird berechnet, um mehrere C-Peptid-Messungen als einen einzigen vergleichbaren Wert auszudrücken, typischerweise als Konzentration über die Zeit (z. B. pmol/l/240 min)<sup>1,2</sup>
- **Stimulierte C-Peptid-Spiegel von > 0,6 ng/ml (200 pmol/l)\* weisen auf eine ausreichende Restfunktion der Betazellen hin, um zur Blutzuckerkontrolle beizutragen<sup>3,4</sup>**

\* 1 ng/ml C-Peptid = 0,3311 nmol/l. AUC: Area under the curve, Fläche unter der Kurve; C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Herold KC *et al. Diabetes* 2005; 54: 1763–9. 2. Besser REJ *et al. Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. 3. Flatt AJS *et al. Ann N Y Acad Sci* 2021; 1495: 40–54. 4. Taylor GS *et al. Diabetes Care*. 2020; 43: 2362–70.

# Anwendungsmöglichkeiten von C-Peptid-Messungen in der klinischen Praxis<sup>1-9</sup>

Ein stimuliertes C-Peptid von **200 pmol/l (0,2 nmol/l)** wird oft als Cut-Off für eine schlechte Betazellreserve verwendet<sup>1,2</sup>



**Partielle Remission "Honeymoon-Phase"**  
Stimuliertes C-Peptid kann **ansteigen**, was auf eine verbliebene endogene Insulinproduktion hindeutet<sup>7,8</sup>

**LADA/Beginn im Erwachsenenalter**  
Erwachsene mit einem Zufalls-C-Peptid **< 300 pmol/l** sollten vorwiegend Insulintherapie erhalten (T1D versus T2D)<sup>9</sup>

\* Zufalls-C-Peptid. † Stimuliertes C-Peptid. C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; LADA: Latent autoimmune diabetes of adults, latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen; T1D: Typ-1-Diabetes; T2D: Typ-2-Diabetes.

1. Leighton E et al. *Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87. 2. Maddaloni E et al. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1912–26. 3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2026; 49 (Suppl. 1): S27–S49. 4. Galderisi A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2660–9. 5. Bogun MM et al. *Diabetes Care* 2020; 43: 1836–42. 6. Phillip M et al. *Diabetes Care* 2024; 47: 1276–98. 7. Mortensen HB et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1384–90. 8. Mameli C et al. *Pharmacol Res* 2023; 193: 106792. 9. Leslie RD et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 2449–56.

# Zusammenfassung C-Peptid-Messung

- **C-Peptid-Spiegel bilden** die schwankende **Reaktion der Betazellen stabiler ab** als Insulin<sup>1-4</sup>
- **C-Peptid-Spiegel** sind **unabhängig von exogenem Insulin** und daher sehr gut geeignet, bei insulin-behandelten Menschen die endogene Insulinresekretion abzubilden<sup>2,3</sup>
- **Vor klinischer Diagnose** bietet sich ein **oraler Glukosetoleranztest (OGTT)** zur Feststellung einer beginnenden Glukoseverwertungsstörung (IFG, IGT) an<sup>5,6</sup>
- **Nach der klinischen Diagnose** ist ein **Mischmahlzeiten-Toleranztest (MMTT)** geeignet, um stimuliertes C-Peptid unter standardisierten Bedingungen zu messen<sup>7,8</sup>
- Wenn **kein MMTT möglich** ist, kann das **Serum-C-Peptid 2-3 Stunden nach einer Mahlzeit** ermittelt werden<sup>9</sup>

C-Peptid: Connecting peptide, Verbindungspeptid; IFG: Impaired fasting glucose, beeinträchtigter Nüchternblutzucker; IGT: Impaired glucose tolerance, beeinträchtigte Glukosetoleranz; MMTT: Mischmahlzeiten-Toleranztest; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes.

**1.** Flier JS & Kahn CR. *Mol Metab* 2021; 52: 101194. **2.** Jones AG & Hattersley AT. *Diabet Med* 2013; 30: 803–17. **3.** Leighton E et al. *Diabetes Ther* 2017; 8: 475–87. **4.** Galderisi A et al. *Diabetologia* 2023; 66: 2189–99. **5.** Soeder J et al. DocCheck Flexicon: Oraler Glukosetoleranztest. Erhältlich unter: [https://flexikon.doccheck.com/de/Oraler\\_Glukosetoleranztest](https://flexikon.doccheck.com/de/Oraler_Glukosetoleranztest). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **6.** Dahm V & Feichter M. netDoktor: oGTT. Erhältlich unter: <https://www.netdoktor.de/krankheiten/diabetes-mellitus/ogtt/>. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **7.** Besser REJ et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 195–201. **8.** Sheikh S et al. *Front Endocrinol* 2024; 15: 1340346. **9.** Maddaloni E et al. *Diabetes Obes Metab* 2022; 19: 12–26.

.sanofi

