

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. Dr. med. M. A. Nauck**

**Nüchtern - C - Peptid und daraus abgeleitete Parameter zur Charakterisierung der  
Insulin - Kapazität zwecks korrekter Klassifizierung von Patienten mit Typ 1 - und  
Typ 2 - Diabetes und zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit  
Typ 2 - Diabetes**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät Göttingen der  
Georg - August Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Florian Sebastian Becht**

aus Niebüll

Göttingen 2016

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von 2009 bis 2014 an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, im Diabeteszentrum Bad Lauterberg, unter der Betreuung von Prof. Dr. med. M. A. Nauck angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Nauck
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dirk Raddatz
III. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin Oppermann
Tag der mündlichen Prüfung:	06.12.2016

Meiner Familie

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Nüchtern - C - Peptid und daraus abgeleitete Parameter zur Charakterisierung der Insulin - Kapazität zwecks korrekter Klassifizierung von Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes und zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....(Unterschrift)

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Anhangsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1. Einleitung .....	1
2. Patienten und Methoden .....	3
2.1 Datenschutz .....	3
2.2 Patienten und Patientendaten .....	3
2.3 Datenerhebung und Auswertung .....	4
2.4 Laborchemische Parameter .....	7
2.4.1 Glukose .....	7
2.4.2 C-Peptid-Bestimmung .....	7
2.4.3 HbA <sub>1c</sub> (Glykiertes Hämoglobin) .....	8
2.4.4 Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper .....	9
2.5 Datenanalyse .....	9
2.6 Statistisches Verfahren .....	10
3. Ergebnisse .....	11
3.1 Allgemeine Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes .....	11
3.2 C-Peptid, C-Peptid/Glukose - Verhältnis, HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index und weitere Merkmale bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes .....	11
3.3 C-Peptid, C-Peptid/Glukose - Verhältnis, HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index und weitere Merkmale bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes .....	12
3.4 Voraussagekraft des Diabetestyps abhängig von C-Peptid und abhängigen Variablen .....	14

3.4.1	Receiver - Operating - Characteristics - Kurvenanalyse zur Vorhersagekraft des Diabetestyps .....	16
3.4.2	Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersagekraft des Diabetestyps .....	17
3.5	Vorhersagekraft für eine Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2-Diabetes	19
3.5.1	Receiver - Operating - Characteristics - Kurvenanalyse zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes.....	23
3.5.2	Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes .....	24
4.	Diskussion .....	26
4.1	C-Peptid - Bestimmung zur Diagnostik zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes	26
4.2	Glukose-adaptierte Interpretation des C-Peptids in der Differenzialdiagnose zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes.....	28
4.2.1	C-Peptid/Glukose - Verhältnis .....	28
4.2.2	HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index.....	29
4.2.3	Glukagon - stimuliertes C-Peptid .....	29
4.3	Andere Parameter, die die sichere Differenzialdiagnose zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes verbessern können.....	30
4.3.1	Hypoglykämien .....	30
4.3.2	Autoantikörper.....	31
4.3.3	Genetische Faktoren .....	32
4.3.4	Metabolisches Syndrom .....	34
4.3.5	Ketoazidose .....	35
4.4	C-Peptid zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes .....	36
4.5	Glukose-adaptierte Interpretation des C-Peptids zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes.....	37
4.5.1	C-Peptid/Glukose - Verhältnis .....	37
4.5.2	HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index .....	38
4.6	Berücksichtigung der Insulinresistenz.....	38

## Verzeichnisse

---

4.7	Klinische Parameter zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes .....	39
4.8	Schlussfolgerungen.....	40
5.	Zusammenfassung .....	43
5.1	Fragestellung .....	43
5.2	Patienten und Methodik.....	43
5.3	Ergebnis .....	44
5.4	Schlussfolgerung .....	44
6.	Anhang .....	45
7.	Literaturverzeichnis .....	52
8.	Publikationsverzeichnis .....	62

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Anteil der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes und dem <i>Odds Ratio</i> für das Vorliegen eines Typ 1 - Diabetes in Dezilen der nüchtern bestimmten C-Peptid - Konzentrationen, des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index	15
<b>Abbildung 2:</b>	ROC - Analyse für die Vorhersagekraft des Diabetestyps anhand des C-Peptids, des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index	16
<b>Abbildung 3:</b>	Anteil der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, mit Insulinpflichtigkeit und ohne Insulinpflichtigkeit und dem <i>Odds Ratio</i> für die Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes	22
<b>Abbildung 4:</b>	ROC - Analyse für die Vorhersage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes anhand des C-Peptids, des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index	23



## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b>	Patientenerfassungsbogen	5
<b>Tabelle 2:</b>	Patientencharakteristika der Patienten mit Typ 1 - Diabetes und Typ 2 - Diabetes	13
<b>Tabelle 3:</b>	Multivariate Regressionsanalyse über die Vorhersage des Diabetestyps	18
<b>Tabelle 4:</b>	Patientencharakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes mit Insulinpflichtigkeit und ohne Insulinpflichtigkeit	20
<b>Tabelle 5:</b>	Multivariate Regressionsanalyse über die Vorhersage einer Insulinpflichtigkeit	25

## Anhangsverzeichnis

<b>Tabelle A1:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen geordnet	46
<b>Tabelle A2:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet	47
<b>Tabelle A3:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index geordnet	48
<b>Tabelle A4:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen geordnet	49
<b>Tabelle A5:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet	50
<b>Tabelle A6:</b>	Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index geordnet	51

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4-Hemmer	Dipeptidylpeptidase - 4 - Hemmer
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
et al.	<i>et alii</i>
evtl.	eventuell
GAD-AK	Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper
HBA <sub>1c</sub>	glykiertes Hämoglobin
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment Model</i>
IA 2	Protein - Tyrosin - Phosphatase IA2
J.	Jahre
keine medikamentöse Th.	keine medikamentöse Therapie
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
OAD	orale Antidiabetika
o.b.	oben beschrieben
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
pos.	positiv
ROC	<i>Receiver - Operating - Characteristics</i>
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TPO AK	Thyreoidalen - Peroxidase - Antikörpern
UV-Licht	ultraviolettes Licht
VNTR	<i>variable Number Tandem Repeat</i>
z.B.	zum Beispiel

### **1. Einleitung**

Das C-Peptid ist ein Fragment des Proinsulins (STEINER und OYER 1967), das äquimolar mit Insulin von den  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas sezerniert wird (MELANI et al. 1970; HORWITZ et al. 1975). Das Fragment wird vom Proinsulin (HORWITZ et al. 1976) durch eine post-translationale Prozessierung abgespalten (STEINER et al. 1971; RUBENSTEIN et al. 1972), so dass in einem gleichen Verhältnis Insulin sowie C-Peptid vorliegt. Das C-Peptid und das Insulin werden dann in Abhängigkeit von dem Glukosespiegel in äquimolarer Menge aus dem Pankreas in das Blut sezerniert (STEINER 1978). Eine C-Peptid-Bestimmung kann somit auch bei Insulin - behandelten Patienten Auskunft über die endogene Insulinsekretions-Leistung geben (POLONSKY et al. 1986). Die C-Peptid-Bestimmung ist deshalb grundsätzlich dazu geeignet, einen Insulinmangel-Diabetes, typisch für Typ 1 - Diabetes (KLINKE 2011), oder den sekundären Diabetes durch schwerwiegende Pankreaserkrankungen (MALKA et al. 2000; LARSEN 1993) von einem primär Insulinresistenz-bedingten Diabetes (RELIMPIO et al. 1997), wie sie für den Typ 2 - Diabetes typisch ist (WEYER et al. 1999; GRILL und BJORKLUND 2002), zu unterscheiden.

Ebenso erscheint es plausibel, dass bei Vorliegen eines Typ 2 – Diabetes - wenn die körpereigene Insulinsekretion (gemessen am C-Peptid) geringer ausfällt - eine Insulin-Therapie notwendig wird. Diese Thematik wurde bereits in verschiedenen wissenschaftlichen Studien untersucht. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studien ist unter Berücksichtigung des heutigen Stands der medizinischen Forschung jedoch als teilweise eingeschränkt einzustufen. Dies ist damit zu begründen, dass viele der bisherigen Studien sich durch relativ geringe Stichprobengrößen auszeichnen, diese variieren häufig zwischen < 100 bis 400 Patienten (78 Patienten (CRAVAREZZA et al. 1986), 98 Patienten (VAHLKAMP et al. 1990), 107 Patienten (WELBORN et al. 1981), 244 Patienten (LANDIN-OLSSON et al. 1990) und 346 Patienten (SERVICE et al. 1997)). Darüber hinaus liegen die durchgeführten Studien bereits einige Jahre (achtziger und neunziger Jahre) zurück, so dass die sich aus der medizinischen Weiterentwicklung ergebenden Innovationen (Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten sowie der Einsatz neuer medizinischer Verfahren und moderner klinischer Methoden) nicht in vollem Umfang in diesen Studien berücksichtigt werden konnten (CRAVAREZZA et al. 1986; GJESSING et al. 1989; SERVICE et

## 1. Einleitung

---

al. 1997; WELBORN et al. 1981). Vor diesem Hintergrund ist es deshalb sehr entscheidend, mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln, analytischen Methoden und einer größeren Anzahl untersuchter Patienten noch einmal zu überprüfen, ob die C-Peptid-Messung eine Vorhersagekraft für die Unterscheidung eines Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes besitzt. Diese Fragestellung ist dann als besonders interessant einzustufen, wenn eine Diagnose nach dem klinischen Bild nicht eindeutig gestellt werden kann. Des Weiteren soll untersucht werden, ob die C-Peptid-Messung eine Vorhersage über eine Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes ermöglicht. Da Insulin (und damit auch C-Peptid) Glukose-abhängig sezerniert wird und typische Konzentrationsbereiche für einen Typ 1 - und einen Typ 2 - Diabetes (POLONSKY et al. 1996) aufweist, hätte eine Verhältnis-Bildung von C-Peptid-Konzentration (MEIER et al. 2009) und aktueller Plasmaglukose theoretisch einen Vorteil und könnte deshalb eine bessere Vorhersagekraft besitzen. Ähnlich berücksichtigt der Homeostasis Model Assessment - Index (HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ -Index) (MATTHEWS et al. 1985; WALLACE et al. 2004; BONORA et al. 2000) (in seiner aktuellen Version berechnet aus Nüchtern-C-Peptid und Glukose) die aktuelle Blutzucker-Konzentration. Deshalb sollten das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (alle beruhen auf Messungen von C-Peptid und Glukose in Nüchternplasma) auf ihre Bedeutung zur Unterscheidung von Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes untersucht werden.

Weiterhin sollen innerhalb der Stichprobe Patienten mit Typ-2 - Diabetes untersucht werden, ob bei Insulinresistenz oder einem Funktionsverlust der  $\beta$ -Zellen (WEYER et al. 1999; POLONSKY et al. 1996), die letztlich eine Behandlung mit Insulin erfordern würden, das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis oder der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index nützliche Prädiktoren für eine evtl. notwendige Insulintherapie sein können (KELLER et al. 1987; HOTHER-NIELSEN et al. 1988). Dazu wurden bereits erste Ergebnisse auf dem Diabetes - Kongress 2012 in Stuttgart vorgestellt (BECHT et. al 2012).

## **2. Patienten und Methoden**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein Patientenkollektiv von 1.144 Patienten. Die Daten wurden retrospektiv aus dem Archiv des Diabeteszentrums in Bad Lauterberg unter der Leitung des Chefarztes Prof. Dr. med. M. A. Nauck erhoben. Im Folgenden werden nun die Erhebung der Stichprobe und die angewandten medizinischen Methoden im Einzelnen vorgestellt und beschrieben.

### **2.1 Datenschutz**

Zu Beginn der stationären Therapie der Patienten im Diabeteszentrum Bad Lauterberg gaben diese mit Abschluss des Behandlungsvertrages eine schriftliche Einverständniserklärung darüber ab, dass ihre zu Behandlungszwecken erhobenen Daten zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung bzw. zur Qualitätssicherung verwendet werden dürfen. Über die Bedingungen einer Verwendung solcher Daten zu wissenschaftlichen Zwecken gibt es eine Datenschutz-Richtlinie des Diabeteszentrum Bad Lauterberg, die sich eng am Vorbild der entsprechenden Richtlinie der Universitätsmedizin Göttingen orientiert und sicherstellt, dass die verwendeten Daten nur in pseudonymisierter Form ausgewertet werden, so dass zu keinem Zeitpunkt ein Rückschluss auf eine einzelne Person möglich ist, der die Daten zugeordnet sind. Zwischen dem Diabeteszentrum Bad Lauterberg und der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen ist grundsätzlich abgesprochen, dass im Hinblick auf diesen Behandlungsvertrag und auf eine entsprechende Datenschutz-Richtlinie eine Begutachtung von retrospektiven Studien im Einzelfall nicht notwendig ist. Bei der Durchführung des vorliegenden Projektes wurden die Bestimmungen dieser Datenschutz-Richtlinie angewandt.

### **2.2 Patienten und Patientendaten**

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 1.144 Patienten mit Typ 1 - Diabetes (n = 303) und Typ 2 - Diabetes (n = 841), die über einen Zeitraum von 24 Monaten am Diabeteszentrum Bad Lauterberg betreut wurden und bei denen eine C-Peptid-Messung durchgeführt wurde, in die Auswertung aufgenommen.

### 2.3 Datenerhebung und Auswertung

Im Diabeteszentrum Bad Lauterberg, einer Spezialklinik für Diabetes mellitus (Chefarzt Professor Dr. M. Nauck), wurde den Patienten einen Tag nach der stationären Aufnahme (d.h. bevor die Optimierung des Diabetes mellitus stattgefunden hat) im nüchternen Zustand (seit 20 Uhr des Vorabends kein Essen und Trinken) morgens gegen 7 Uhr kapillares Blut entnommen, um die Plasmaglukose des jeweiligen Patienten zu bestimmen. Für die Messung des C-Peptids wurde venöses Vollblut entnommen. Weiterhin wurden zur Untersuchung der sekretorischen  $\beta$ -Zell - Funktion drei Parameter geprüft. Dabei handelte es sich um folgende Parameter:

- a) Die C-Peptid - Konzentration
- b) Das Verhältnis von C-Peptid zur Glukose - Konzentration
- c) Der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index

Die aufgeführten Parameter basieren auf dem ermittelten C-Peptid sowie der Blutglukose - Konzentration (MATTHEWS et al. 1985; WALLACE et al. 2004; BONORA et al. 2000). Ausgewählt wurden die Patienten nach dem Vorliegen eines C-Peptid-Messwertes, der nicht bei allen Patienten gemessen wurde, sondern nur, wenn sich klinisch z.B. die Frage nach dem Diabetes-Typ oder nach der Insulinpflichtigkeit gestellt hatte. Damit handelt es sich um ein selektiertes Kollektiv von Patienten, deren klinische Befunde allein eine solche klare Zuordnung nicht zuließen. In einem weiteren Schritt wurde dann der Anteil von Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes in Dezilen der o.g. Parameter ermittelt. Darüber hinaus wurde der Anteil der Insulin - behandelten Patienten innerhalb des Patientenkollektives mit Typ 2 - Diabetes ermittelt. Die Patienten mit Typ 2 - Diabetes wurden dabei weiter in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe befinden sich Patienten, die nach der Klinikentlassung eine Insulintherapie bekamen (gemeint sind hier Kombination von Basalinsulin mit oralen Antidiabetika bis zu einer intensivierten Insulintherapie mit mehrmaligen Injektionen am Tag). In der zweiten Gruppe befanden sich Patienten, die mit oralen Antidiabetika (in Kombination mit Sport sowie diätetischer Ernährungseinstellung) therapiert wurden.

## 2. Patienten und Methoden

**Tab.1: Patientenerfassungsbogen**

<b>Patientenerfassungsbogen</b>	
Patientennummer:	_____ Visitendatum: _____
<b>Patientencharakteristika (bei Krankenhaus-Aufnahme)</b>	
Art der Krankenversicherung:	Privatversicherung <input type="checkbox"/> GKV <input type="checkbox"/>
Geburtsdatum:	_____
Lebensalter [Jahre]:	____ Geschlecht: männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Körperlänge [cm]	_____ Körperlänge [cm] _____ Körpergewicht (kg) _____
HbA <sub>1c</sub> (%):	_____
Body-Maß-Index (Gewicht [kg]/(Körperlänge [m]) <sup>2</sup> ):	_____
Vorläufige Diabetes-Klassifizierung:	Typ 1 <input type="checkbox"/> Typ 2 <input type="checkbox"/> Chron. Pankreatitis <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/>
Diabetesdauer [Jahre]	____
C-Peptid-Konzentration	_____ [ng/ml]
Blutzucker (gleichzeitig) [mg/dl]	_____
C-Peptid Anforderungszeitpunkt:	bei Aufnahme <input type="checkbox"/> später <input type="checkbox"/>
C-Peptid Anforderungszeitpunkt:	bei Aufnahme <input type="checkbox"/> später <input type="checkbox"/>
GAD- Antikörper [IU/ml]:	_____
Serum-Kreatinin [mg/dl]	_____ e GFR [ml/min] _____
<b>Diabetestherapie</b>	
1) keine medikamentöse Therapie <input type="checkbox"/>	
2) orale Antidiabetika <input type="checkbox"/> Met <input type="checkbox"/> SH <input type="checkbox"/> Glinide <input type="checkbox"/> α-Glucosidase-Hemmer <input type="checkbox"/> Glitazone <input type="checkbox"/> Inkretin-Mimetika <input type="checkbox"/> DPP-4-Hemmer <input type="checkbox"/>	
(3) Kombination OAD/1 mal Insulin <input type="checkbox"/>	
(4) konventionelle Insulintherapie <input type="checkbox"/>	
(5) intensivierete Insulintherapie für: Typ 1 <input type="checkbox"/> , Typ 2 <input type="checkbox"/> , Insulindosis (IE/d) _____	
(6) CSII <input type="checkbox"/>	
(7) nur Basalinsulin <input type="checkbox"/>	
(8) supplementäre Insulintherapie <input type="checkbox"/>	
Schwere Hypoglykämie im vergangenen Jahr: Ja <input type="checkbox"/> (Anzahl: _____) nein <input type="checkbox"/>	
<b>Patientencharakteristika bei Entlassung (entsprechend Arztbrief)</b>	
Endgültige Diabetes-Klassifizierung:	Typ 1 <input type="checkbox"/> Typ 2 <input type="checkbox"/> Chron. Pankreatitis <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/>
<b>Diabetestherapie</b>	
(1) keine medikamentöse Therapie <input type="checkbox"/>	
2) orale Antidiabetika <input type="checkbox"/> Met <input type="checkbox"/> SH <input type="checkbox"/> Glinide <input type="checkbox"/> α-Glucosidase-Hemmer <input type="checkbox"/> Glitazone <input type="checkbox"/> Inkretin-Mimetika <input type="checkbox"/> DPP-4-Hemmer <input type="checkbox"/>	
(3) Kombination OAD/1 mal Insulin <input type="checkbox"/>	
(4) konventionelle Insulintherapie <input type="checkbox"/>	
(5) intensivierete Insulintherapie für: Typ 1 <input type="checkbox"/> , Typ 2 <input type="checkbox"/> , Insulindosis (IE/d) _____	
(6) CSII <input type="checkbox"/>	
(7) nur Basalinsulin <input type="checkbox"/>	
(8) supplementäre Insulintherapie <input type="checkbox"/>	
<b>Folgeerkrankungen</b>	
Retinopathie <input type="checkbox"/>	Nephropathie <input type="checkbox"/>
Neuropathie <input type="checkbox"/>	pAVK <input type="checkbox"/> Diabetisches Fuss-Syndrom <input type="checkbox"/>
KHK <input type="checkbox"/>	Fettleber <input type="checkbox"/>
Datum:	Unterschrift:



## 2. Patienten und Methoden

---

Im nächsten Schritt wurde dann ein Dokumentationsbogen mit den zu erfassenden Daten zusammengestellt, die für die Auswertung der zuvor aufgestellten Fragestellungen von hoher Relevanz waren (siehe Tab. 1). Die Diagnose und Behandlung des Diabetes mellitus, die Folgeerkrankungen (siehe Tab. 2) sowie die routinemäßigen oder speziell angeforderten Laborwerte wurden dabei aus den jeweiligen Patientenakten entnommen (siehe Tab. 1). Mit Hilfe der gewonnenen Daten wurden Excel Tabellen generiert, die eine Übersicht über alle Patientencharakteristika beinhalten und eine genaue Auswertung und spätere Analyse ermöglichen. Bei der Erfassung der Patientencharakteristika handelte es sich vorwiegend um Daten zur Krankenversicherung, dem Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße, klinische Parameter, Therapie und Diagnose bei Aufnahme und Entlassung sowie Folgeerkrankungen. Um als Patient an der Studie teilzunehmen, wurden zuvor verschiedene (Ausschluss-) Kriterien festgelegt. Hinsichtlich der Eignung mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen, um an der Studie teilzunehmen:

1. Klinische Diagnose mit Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes.
2. Stationäre Behandlung des Diabetes in der diabetologischen Fachklinik Bad Lauterberg.
3. C-Peptid-Messung durchgeführt

Als Kriterien, die zum Ausschluss der Teilnahme eines Patienten an der Studie führten, wurden folgende Punkte festgelegt:

1. Kleinkinder bzw. Kinder unter 18 Jahren.
2. Eine nicht mit einer der o.g. Diagnosen beendete stationäre Behandlung.
3. Während des stationären Aufenthaltes verstorbene Patienten, bei denen die endgültige Diabetestherapie bei Eintreten des Todes noch nicht feststand.

### 2.4 Laborchemische Parameter

Im Folgenden werden nun die einzelnen laborchemischen Parameter, die im Rahmen der Studie erhoben wurden, dargestellt. Dabei handelt es sich um die folgenden Parameter: Glukose, C-Peptid, HbA<sub>1c</sub> (glykiertes Hämoglobin) und Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper.

#### 2.4.1 Glukose

Zur Blutzuckermessung wurde von der Firma EKF - Diagnostics (14 Kinnerton Place Süd, London) das Gerät Biosen S - Line verwendet. Der Messbereich des Geräts liegt im Bereich von 0,5 - 50,0 mmol/l Glukose.

Der Test, mit welcher das Biosen S - Line die Glukose misst, beruht auf einem enzymatisch ampermetrischen Testprinzip (DUKE et al. 1969). Für den Aufbau werden eine Messkammer, eine Enzymmembran sowie eine Platinelektrode benötigt. Als Enzym, welches die Glukose in ihre Bestandteile spaltet, wird die Glukoseoxidase (GOD) verwendet. Das Prinzip beruht auf einer GOD katalysierten Umwandlung von Glukose in ihre Bestandteile Glukonsäure und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Die sich in der Probe befindliche Glukose diffundiert in die Messkammer und interagiert dort mit der zunächst immobilisierten GOD. Durch die GOD induzierte enzymatische Spaltung entsteht aus Glukose Glukonsäure und Wasserstoffperoxid. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gelangt dann über einfache Diffusion durch eine weitere Membran an die Platinelektrode und wird dort oxidiert. Diese Oxidation wird als Messsignal detektiert und in einen Spannungswert umgewandelt. Hierbei ist die sich in der Probe befindliche Glukose - Konzentration mit dem detektierten Spannungswert proportional.

#### 2.4.2 C-Peptid-Bestimmung

Zur Bestimmung des Nüchtern - C - Peptids wurde das Gerät ADVIA Centaur CP - System<sup>1</sup> der Firma Siemens verwendet. Zur Bestimmung wurde Nüchtern - Patientenblut

---

<sup>1</sup> ADVIA Centaur CP-System Siemens 04796312 Rev.B #10: C pep immunoassy3

## 2. Patienten und Methoden

---

benötigt, welches morgens abgenommen wurde (eine Spanne von 8 bis 12 Stunden wird empfohlen, da sonst eine Verfälschung des Nüchternen - Wertes eintreten kann). Nach der Blutabnahme wurden die Proben 10 - 15 Minuten bei 1000 xg zentrifugiert und dem Testsystem Centaur CP-System von Siemens zugeführt. Der Messbereich des Gerätes liegt zwischen 0,05 - 3,03 nmol/ml C - Peptid. Als Testprinzip diente ein Sandwich-Immunoassay (CHEVENNE et al. 1995; MELANI et al. 1970), bei dem konstante Mengen an Antikörpern verwendet wurden. Dabei kamen zwei Antikörper zum Einsatz. Ein mit Acridiniumester markierte monoklonaler Maus-anti-C-Peptid-Antikörper im Lite-Reagenz und einer, sich in der festen Phase befindlicher monoklonaler Maus-anti-C-Peptid-Antikörper. Der letztere ist kovalent an paramagnetische Partikel gebunden. Bei 37°C wurde die Probe gleichzeitig im Lite - Reagenz sowie in der Solid - Phase inkubiert. An diesen Arbeitsschritt schließt sich dann die Trennung der Probe von den Reagenzien an. Um die Chemilumineszenzreaktion auszulösen, die letztendlich als Lichteinheiten aufgezeichnet werden, wurden dann eine Säure und eine Base hinzugefügt. Die nun gemessenen Lichteinheiten (RLUs) sind mit dem C- Peptid - Gehalt in der Patientenprobe proportional.

### 2.4.3 HbA<sub>1c</sub> (Glykiertes Hämoglobin)

Das Messgerät D-10™ der Firma BIO-RAD stand zur Erhebung der HbA<sub>1c</sub> - Werte der Patienten zur Verfügung. Es dient zur prozentualen Bestimmung von HbA<sub>1c</sub> (STEVENSON 1999) aus dem Vollblut des Patienten mit Hilfe von Ionenaustauschern und Hochleistungsflüssigkeitschromatographen. Die Messung der Patientenwerte erfolgte unmittelbar am Tag nach der stationären Aufnahme. Die Auftrennung der glykierten Hämoglobinfraktionen erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kationenaustauscherkartuschen. Die zugeführten Proben werden automatisch verdünnt und in die analytische Kartusche injiziert. Anschließend erfolgt die Auftrennung an der Kationenaustauscherkartusche durch einen Gradienten zunehmender Ionenstärke. Die Hämoglobinfraktionen passieren dann die Durchflusszelle des Filterphotometers, indem Änderungen der Absorption bei 415 nm gemessen werden. Hierbei werden die HbA<sub>1c</sub> Spitzen als Schattierungen gekennzeichnet und mittels eines Algorithmus berechnet.

### 2.4.4 Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper

Glutamat - Decarboxylase - Antikörper (GAD-AK) wurden mittels eines Radioimmunoassay (LÜHDER et. al 1994; MARCOVINA et. al 2000) erfasst. Die Patientenprobe wurde nach der Herstellung von markiertem Antigen mit diesem inkubiert. Zu dem über Nacht inkubierten Antigen- Probengemisch wurde dann in einem weiteren Schritt Protein - A - Sepharose gegeben. Mehrere Spülkubationsschritte erfolgten auf einer Filterplattenabsaugvorrichtung mit einem Waschpuffer. Dem Gemisch wurde daraufhin eine Szintillationsflüssigkeit hinzu pipettiert.

Die Antigenmenge wurde in einem Plattenradioaktivitätsmessgerät bestimmt und mit Hilfe einer Standardkurve berechnet. Die Detektion der Antigenmenge fand nach einer Inkubation unter Ausschluss von UV-Licht (ultraviolettes Licht) statt. Die Grenze für Positivität ergibt sich aus der 99 ten Perzentile der Werte eines Kontrollkollektivs. Für GAD - AK liegt dieser Wert bei 13.0 Units und wird mittels indirekter Immunfluoreszenz (SACK et al. 2012) bestimmt.

## 2.5 Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden dann nach den (a) Nüchtern - C-Peptid - Konzentrationen, dem (b) C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem (c) HOMA- $\beta_{C-Peptid}$  - Index geordnet, diese Populationen wurden in einzelne Dezilen der jeweiligen Messparameter unterteilt. Die bestimmten Dezilen (1-10) und die dazugehörigen Patientencharakteristika sind in den Tabellen A1-A6 dargestellt. In den Tabellen A1-A3 ist die Vorhersagekraft des Diabetestyps dargestellt. Tabelle A4-A6 zeigen die Vorhersagekraft einer Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes.

Die Verteilung der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes und die *Odds Ratio* (mit dem 95 %igem Konfidenzintervall) wurde für jede Dezile (siehe Abb. 1) berechnet. Ebenso wurde für die Verteilung der Patienten mit Typ 2 - Diabetes entweder mit Insulintherapie oder ohne Insulintherapie die *Odds Ratio* (mit dem 95 %igem Konfidenzintervall) für jede Dezile (siehe Abb. 3) berechnet.

Die Vorhersagekraft von (a) Nüchtern - C-Peptid - Konzentrationen, (b) Verhältnis von C-Peptid zu Glukose - Konzentration und (c) dem HOMA- $\beta_{C-Peptid}$  - Index über den Diabetes-typ (siehe Abb. 2) sowie für die Vorhersagekraft für die Notwendigkeit einer Insulin-

## 2. Patienten und Methoden

---

therapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes (siehe Abb. 4) wurde mittels einer *Receiver-Operating - Characteristics - Analyse* (ROC) ermittelt (REACH 2001).

Die *Area under the Curve* (AUC) unter den ROC-Kurven, das dazugehörige 95 %ige Konfidenzintervall und die p-Werte wurden dann herangezogen, um die verschiedenen Parameter auf die Frage des Diabetestyps (siehe Abb. 2) bzw. die nötige Insulintherapie (siehe Abb. 4) zu untersuchen.

In einer multivariaten Regressionsanalyse (Statistika), mit dem Diabetestyp als abhängige Variable, wurde dann der Einfluss der unabhängigen Parameter: (a) Nüchtern - C-Peptid - Konzentration, (b) Verhältnis von C-Peptid zu Glukose - Konzentration und (c) HOMA- $\beta_{C-Peptid}$  - Index sowie Alter, Body-Mass-Index, Alter zum Diagnosezeitpunkt, schwere Hypoglykämie im vergangenen Jahr (ja/nein), positive GAD-AK und tägliche Insulindosis, untersucht (siehe Tab. 3). Gleichmaßen wurde die Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes als abhängige Variable in Abhängigkeit von (a) Nüchtern - C-Peptid - Konzentration, (b) das Verhältnis von C-Peptid zu Glukose - Konzentration und (c) dem HOMA- $\beta_{C-Peptid}$  - Index sowie Alter, Body-Mass-Index, HbA<sub>1c</sub>, Geschlecht und Diabeteserkrankungsjahre als unabhängige Parameter (siehe Tab. 5) untersucht.

### 2.6 Statistisches Verfahren

Die Patientenmerkmale sind als Mittelwert und Standardabweichung (SD und  $\pm$ ) angegeben. Zuerst wurden die kontinuierlichen Variablen mit ANOVA und anschließend mit dem *post hoc* - Test auf Signifikanz untersucht. Um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen (Duncan`s *post hoc* - Test) nachzuweisen, wurde die Statistica Version 5.0 (Statsoft, Hamburg, Germany) verwendet. Die statische Auswertung der kategorischen Daten erfolgte mit der Kontingenz-Tafel-Analyse (2-Test bei Mehrfeldertafeln) oder mit dem Fisher`s Exacttest (bei Mehrfeldertafeln). Die *Odds Ratio* und das 95 %-ige Konfidenzintervall wurden mit GraphPAD Prism, Version 5.2 (La Jolla, USA) ermittelt. Ebenso wurden die ROC - Analysen mit GraphPAD Prism, Version 5.2 (La Jolla, USA) durchgeführt. Die multivariate Regressionsanalyse wurde dann mit dem Programm Statistica Version 5.0 (Statsoft, Hamburg, Germany) gerechnet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemeine Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes**

Die Stichprobe beinhaltet die Daten von 1.144 Patienten mit Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes über einen Zeitraum von 24 Monaten. Zu der Gruppe von Patienten mit Typ 1 - Diabetes zählten 303 Personen, zu der Gruppe mit Typ 2 - Diabetes zählten 841 Personen.

Dabei waren Patienten mit Typ 1 - Diabetes mit einem Mittelwert von 50 Jahren deutlich jünger als Patienten mit Typ 2 - Diabetes (Mittelwert 63 Jahre). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Typ 1 - Diabetes im Mittel deutlich früher (37 Jahre) als Patienten mit Typ 2 - Diabetes (51 Jahre) erkrankten. Der Anteil an Frauen lag bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes bei 36.9 % und damit etwas niedriger als bei den Patienten mit Typ - 2 Diabetes mit 41.1 %.

Ein deutlicher Unterschied konnte bei der Erhebung des HbA<sub>1c</sub> bei Patienten mit Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes nicht festgestellt werden. So wurde der Mittelwert bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes mit 8.4 % und einer Standardabweichung von 2.2 % und der bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes mit 8.3 % und einer Standardabweichung von 1.8 % berechnet. Erwartungsgemäß zeigte sich ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) (26.3 kg/m<sup>2</sup>) bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes gegenüber den Patienten mit Typ 2 - Diabetes (32.4 kg/m<sup>2</sup>). Weiterhin konnten bei 69.8 % der untersuchten Patienten mit Typ 1 - Diabetes, GAD-AK nachgewiesen werden.

#### **3.2 C-Peptid, C-Peptid/Glukose - Verhältnis, HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index und weitere Merkmale bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes**

Von den 1.144 Patienten, wurde bei 303 Patienten die Diagnose Typ 1 - Diabetes sowie bei 841 Patienten die Diagnose Typ 2 - Diabetes gestellt. Es zeigten sich für die jeweilig aufgestellten Diagnosen die klinisch typischen Merkmale (siehe Tab. 2). Eine detaillierte Auflistung des Patientenkollektives nach Dezilen geordnet, befindet sich im Anhang (Tab. A1-A6).

Erwartungsgemäß zeigten sich kleinere C-Peptid - Werte ( $0.18 \pm 0.24$  nmol/l), kleiner C-Peptid/Glukose - Verhältnisse ( $0.02 \pm 0.03$  nmol/mmol) und kleiner HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Indexe ( $20.1 \pm 25.6$  %), (siehe Tab. 2) bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes. Darüber hinaus

### 3. Ergebnisse

---

wiesen mehrere Patienten schwere Hypoglykämien (9.2 %) auf, und wurden daher weniger mit oralen Antidiabetika therapiert (0.7 %). 50,5 % der Patienten mit Typ 1 - Diabetes zeigten Diabetesfolgeerkrankungen auf. Bei dem diabetischen Fussyndrom, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Typ 1 - Diabetes (1.0 %) und Patienten mit Typ 2 - Diabetes (1.7 %) festgestellt werden.

#### **3.3 C-Peptid, C-Peptid/Glukose - Verhältnis, HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index und weitere Merkmale bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes**

Höhere C-Peptid - Werte ( $0.83 \pm 0.65$  nmol/l) sowie höhere Werte bei dem C-Peptid/-Glukose - Verhältnis ( $0.10 \pm 0.08$  (nmol/l)/(mmol/l)) und den HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Indexen ( $57.9 \pm 45.1$  % normal) zeigten sich bei Patienten mit der Diagnose Typ 2 - Diabetes. Darüber hinaus wiesen Patienten mit Typ 2 - Diabetes weniger schwere Hypoglykämien (3.2 %) auf, und wurden häufiger mit oralen Antidiabetika therapiert (34.4 %) als Patienten mit Typ 1 - Diabetes (siehe Tab. 2). Diabetesfolgeerkrankungen, basierend auf den durchgeführten klinischen Diagnosen, waren bei insgesamt 85.3 % dieser Patienten zu verzeichnen. So wiesen z.B. Patienten mit Typ 2 - Diabetes zu 67.8 % diabetisch bedingte Neuropathien auf.

### 3. Ergebnisse

**Tab. 2: Patientencharakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes**

Parameter	Einheit	Typ 1 - Diabetes	Typ 2 - Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl Patienten		303	841	
C-Peptid	[nmol/l]	0.18 ± 0.24	0.83 ± 0.65	< 0.0001
HOMA $\beta_{C\text{-Peptid}}$ -Index	[% normal]	20.1 ± 25.6	57.9 ± 45.1	< 0.0001
C-Peptid/Glukose	[(nmol/l)/(mmol/l)]	0.02 ± 0.03	0.10 ± 0.08	< 0.0001
Alter	[Jahre]	50 ± 18	63 ± 13	< 0.0001
Geschlecht	[w/m (% w)]	112/191 (36.9)	346/495 (41.1)	0.20
HbA <sub>1c</sub>	[%]	8.4 ± 2.2	8.3 ± 1.8	0.35
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	68.3 ± 24.0	67.2 ± 19.7	0.35
Body-Mass-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	26.3 ± 5.2	32.4 ± 6.5	< 0.0001
Erkrankungsalter	[Jahre]	37 ± 16	51 ± 13	< 0.0001
eGFR	[ml/min]	105.0 ± 26.3	86.9 ± 26.8	< 0.0001
GAD-Antikörper	[pos./neg. (% pos.)]	60/26 (69.8)	4/76 (5.0)	< 0.0001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	28/275 (9.2)	27/814 (3.2)	< 0.0001
Diabetestherapie				
Keine medikam. Th.	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	11/830 (1.3)	0.05
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	2/301 (0.7)	289/552 (34.4)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	99/742 (11.8)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	1/302 (0.3)	229/612 (27.2)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	20/821 (2.4)	0.01
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	9/832 (1.1)	0.07
$\alpha$ -Glucosidase-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	1/302 (0.3)	52/789 (6.2)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	5/836 (0.6)	0.18
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	13/828 (1.5)	0.03
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	303/0 (100)	731/110 (86.9)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	2/301 (0.7)	133/708 (15.8)	< 0.0001
Konv. Insulinth.	[ja/nein (% ja)]	2/301 (0.7)	44/797 (5.2)	0.001
Intens. Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	279/24 (92.1)	553/288 (55.8)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	20/283 (6.6)	1/840 (0.1)	< 0.0001
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/303 (0.0)	26/815 (3.1)	0.002
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	153/150 (50.5)	717/124 (85.3)	< 0.0001
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	70/233 (23.0)	225/616 (26.8)	0.21
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	118/185 (39.3)	570/271 (67.8)	< 0.0001
KHK	[ja/nein (% ja)]	17/286 (5.6)	133/708 (15.8)	< 0.0001
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	27/276 (9.2)	262/579 (31.2)	< 0.0001
PAVK	[ja/nein (% ja)]	12/291 (3.9)	75/766 (8.9)	0.01
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	15/288 (4.9)	146/695 (17.4)	< 0.0001
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	3/300 (1.0)	14/827 (1.7)	0.41

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$ -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen). HbA<sub>1c</sub>: Glykiertes Hämoglobin, eGFR: glomeruläre Filtrationsrate, GAD-Antikörper: Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper, Keine medik. Th.: Keine medikamentöse Therapie, OAD: orale Antidiabetika, DPP-4-Hemmer: Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer, CSII: Kontinuierliche subkutane Insulininfusion, KHK: koronare Herzkrankheit, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Konv. Insulinth: Konventionelle Insulintherapie, Intens. Insulintherapie: Intensivierte Insulintherapie.



### 3. Ergebnisse

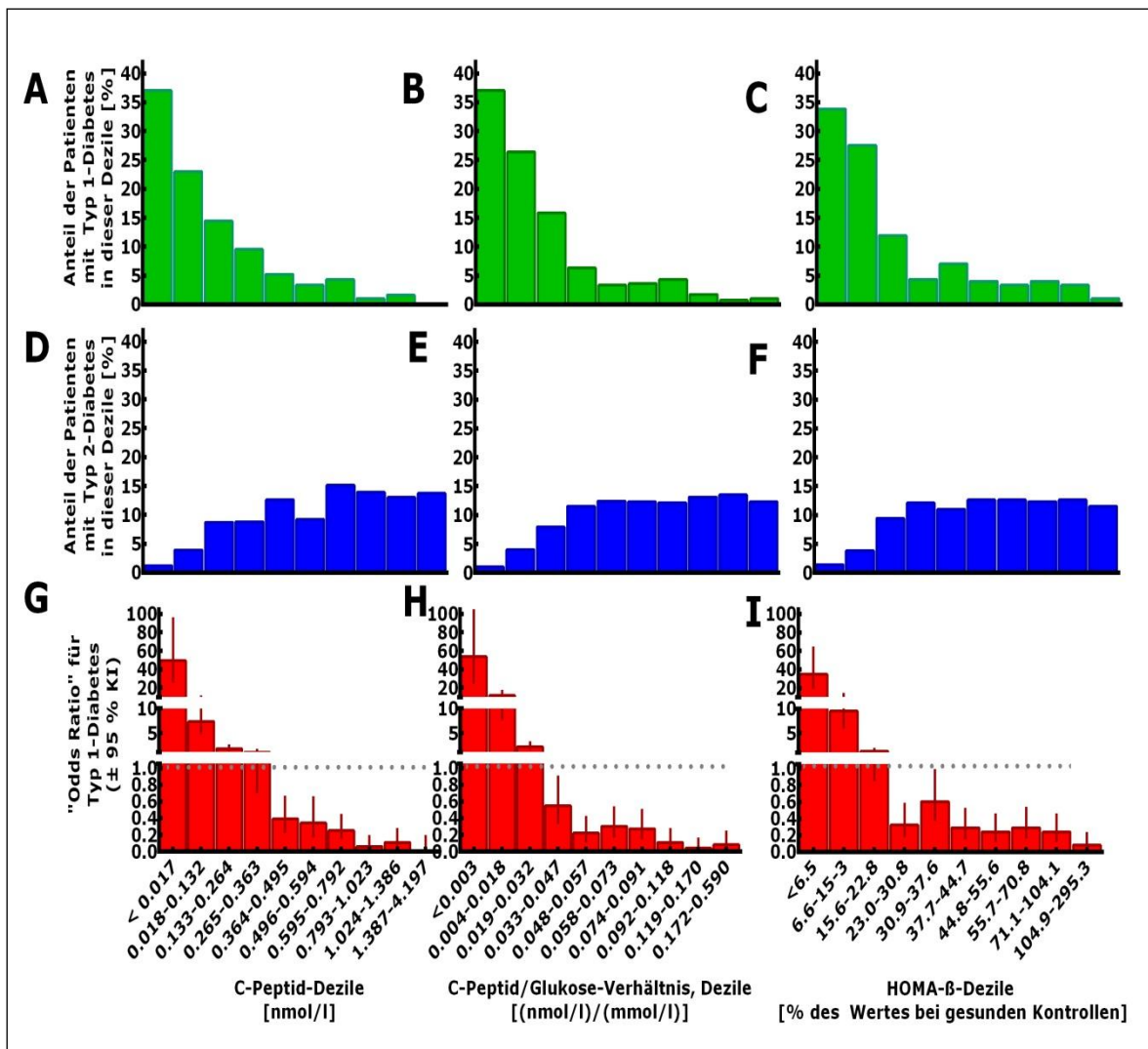
---

Die Tabellen (A1-A3), im Anhang, zeigen die Patientencharakteristika eingeteilt in Dezilen abhängig vom C-Peptid (Tab. A1), dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis (Tab. A2) und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (Tab. A3). Diese zeigen die charakteristischen Merkmale der Patienten mit Typ 1 - Diabetes bei niedrigen C-Peptid - Konzentrationen sowie die charakteristischen Merkmale der Patienten mit Typ 2 - Diabetes bei hohen C-Peptid - Konzentrationen (Tab. A1). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich bei Betrachtung des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses (Tab. A2) sowie dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (Tab. A3).

#### **3.4 Voraussagekraft des Diabetestyps abhängig von C-Peptid und abhängigen Variablen**

In Abb.1 ist sowohl die Verteilung der Patienten mit Typ 1 - und 2 - Diabetes in den verschiedenen Dezilen von C-Peptid, C-Peptid/Glukose - Verhältnis und HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, als auch die *Odds Ratio* für das Vorliegen eines Typ 1 - Diabetes dargestellt. Patienten mit Typ 1 - Diabetes zeigen dabei kleinere C - Peptid - Werte auf, als Patienten mit Typ 2 - Diabetes. Bei über 60 % der Patienten mit Typ 1 - Diabetes zeigten sich dabei C-Peptid - Konzentrationen von  $< 0.13$  nmol/l, die als sehr gering einzustufen sind. Bei Werten einer C-Peptid - Konzentration von 0.27 bis 0.36 nmol/l war die Verteilung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes in etwa gleich und bei hohen C-Peptid - Konzentrationen wurde die Diagnose des Typ 1 - Diabetes immer unwahrscheinlicher.

### 3. Ergebnisse



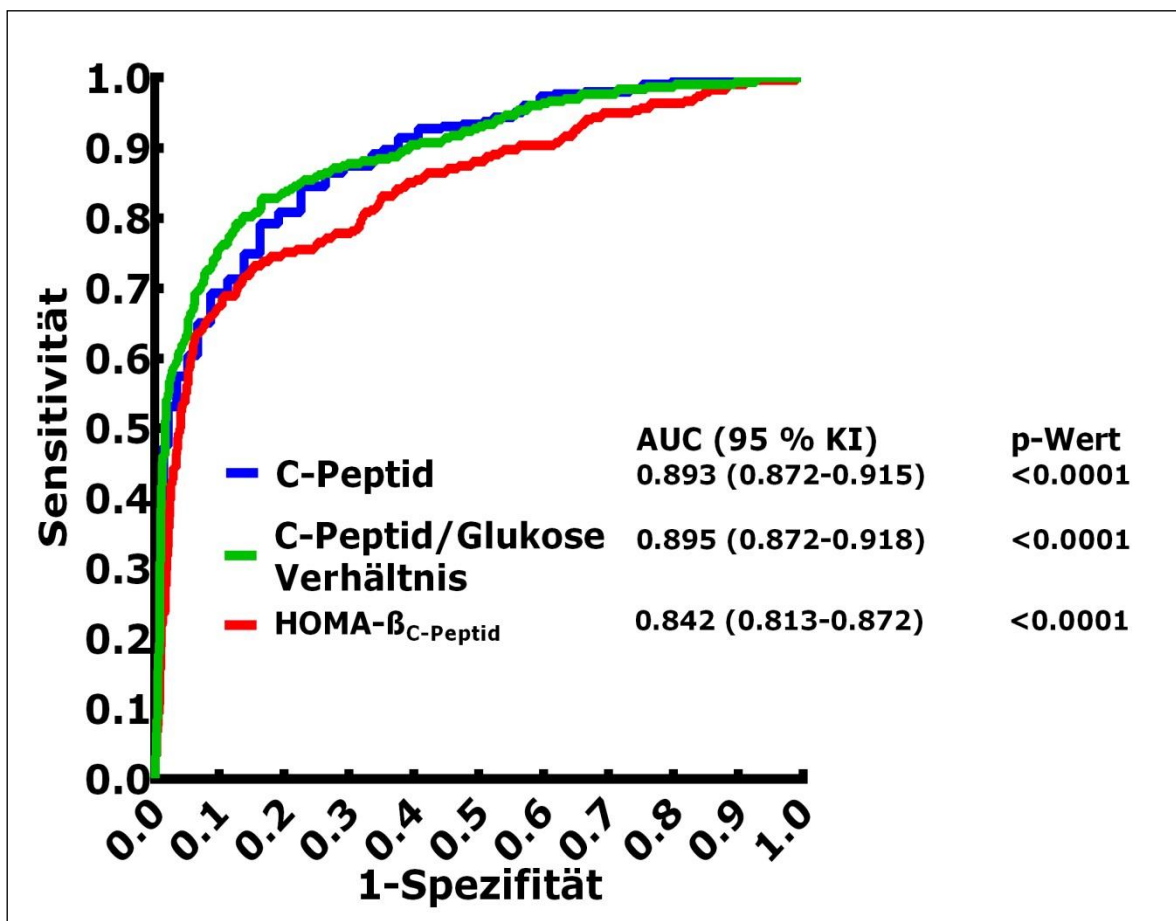
**Abbildung 1:** Anteil der Patienten mit Typ 1 - Diabetes (oben), Typ 2 - Diabetes (Mitte) und dem *Odds Ratio* für das Vorliegen eines Typ 1 - Diabetes (unten) in Dezilen der nüchtern bestimmten C-Peptid - Konzentrationen (links), des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses (Mitte) und des HOMA- $\beta$ -C-Peptid - Index (rechts), basierend auf nüchtern bestimmten Plasma-C-Peptid und Glukose - Konzentrationen. Die *Odds Ratios* werden ergänzt durch das 95 %-Konfidenzintervall (Balken). Berührt das Konfidenzintervall das *Odds Ratio* von 1 (gestrichelte Linie) nicht, gibt es ein signifikantes ( $p > 0.05$ ) Übergewicht der Patienten mit Typ 1 - Diabetes (oberhalb) bzw. Typ 2 - Diabetes (unterhalb).

### 3. Ergebnisse

Es machte keinen Unterschied aus, ob das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis oder der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index zur Berechnung herangezogen wurden, die Berechnung dieser Merkmale führte jeweils zu ähnlichen Ergebnissen (siehe Abb. 1). Es zeigte sich im Rahmen der Berechnung, dass bei allen untersuchten Merkmalen fast 60 % der Patienten mit Typ 1- Diabetes, den ersten beiden Dezilen zuzuordnen sind.

#### 3.4.1 Receiver - Operating - Characteristics - Kurvenanalyse zur Vorhersagekraft des Diabetestyps

Durch die ROC - Kurvenanalyse (siehe Abb. 2) konnte nachgewiesen werden, dass mit Hilfe von C-Peptid, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index eine Unterscheidung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes gemacht werden kann.



**Abbildung 2:** Receiver - Operator - Characteristics (ROC-Analyse) für die Vorhersagekraft des Diabetestyps anhand des C-Peptides, des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (Zuordnung der Farben siehe Legende). Abgebildet sind die Sensitivität (y-Achse) gegenüber 1 - Spezifität (x-Achse) für steigende Werte.

### 3. Ergebnisse

---

Ob das berechnete C-Peptid/Glukose - Verhältnis, der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index oder C-Peptid - Konzentrationen hinsichtlich der Vorhersagekraft des Diabetestyps herangezogen wurde, machte in der ROC - Kurvenanalyse mit den dazugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervallen jedoch keinen erheblichen Unterschied aus.

Durch die ROC - Kurvenanalyse mit den dazugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervallen, konnten somit keine Vorteile festgestellt werden, hinsichtlich der Vorhersagekraft des Diabetestyps vom berechneten C-Peptid/Glukose - Verhältnis und HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index gegenüber den C-Peptid-Konzentrationen.

#### **3.4.2 Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersagekraft des Diabetestyps**

In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse, die neben der C-Peptid - Konzentration, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index zusätzlich den Einfluss von Alter, Body-Mass-Index, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, GAD-AK, schwere Hypoglykämien im vergangenen Jahr und die Insulindosis pro Tag einbezog, konnte bestätigt werden, dass die C-Peptid - Konzentrationen, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index einen bedeutsamen Einfluss auf die Vorhersage des Diabetestyps haben. Weiterhin konnte durch die Hinzunahme der aufgeführten Merkmale eine insgesamt solide Vorhersagekraft bezüglich des Diabetestyps festgestellt werden (siehe Tab. 3). Die Tabelle 3 zeigt in diesem Zusammenhang das Ergebnis der Regressionsanalyse über die Vorhersage des Diabetestyps durch (a) die Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen, (b) das Verhältnis aus nüchtern bestimmtem C-Peptid- und Glukose und (c) durch den HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 3: Multivariate Regressionsanalyse über die Vorhersage des Diabetestyps durch Nüchtern-C-Peptid-Konzentrationen (a), das Verhältnis aus nüchtern bestimmtem C-Peptid und Glukose (b) und durch den HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index (c) im Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren**

<b>(a) C-Peptid</b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.62	0.07	< 0.0001
Alter	0.19	0.04	0.01	0.00	< 0.0001
Body-Mass-Index	0.24	0.03	0.02	0.00	< 0.0001
Erkrankungsalter	0.13	0.04	0.00	0.00	< 0.0001
C-Peptid	- 0.09	0.03	- 0.12	0.03	< 0.0001
GAD-Antikörper	- 0.05	0.02	- 0.10	0.05	0.05
Hypoglykämie	0.04	0.03	0.00	0.00	0.16
Insulindosis	0.31	0.03	0.21	0.02	< 0.0001
<b>(b) C-Peptid/Glukose -Verhältnis</b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.59	0.07	< 0.0001
Alter	0.17	0.04	0.00	0.00	< 0.0001
Body-Mass-Index	0.25	0.03	0.02	0.00	< 0.0001
Erkrankungsalter	0.16	0.04	0.00	0.00	< 0.0001
C-Peptid/Glukose	- 0.08	0.03	- 0.11	0.03	< 0.0001
GAD-Antikörper	- 0.05	0.02	- 0.10	0.05	0.04
Hypoglykämie	0.06	0.03	0.00	0.00	0.02
Insulindosis	0.30	0.03	1.73	0.15	< 0.0001
<b>(c) HOMA-<math>\beta_{C\text{-Peptid}}</math></b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.55	0.07	< 0.0001
Alter	0.13	0.04	0.00	0.00	< 0.0001
Body-Mass-Index	0.28	0.03	0.02	0.00	< 0.0001
Erkrankungsalter	0.20	0.04	0.01	0.00	< 0.0001
HOMA $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index	- 0.09	0.03	- 0.12	0.03	< 0.0001
GAD-Antikörper	- 0.06	0.02	- 0.12	0.05	0.02
Hypoglykämie	0.05	0.03	0.00	0.00	0.04
Insulindosis	0.24	0.03	0.00	0.00	< 0.0001

(a): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.620; R<sup>2</sup>= 0.384; Korr. R<sup>2</sup>= 0.381; F (7/1137) = 101.290. p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.348); (b): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.619; R<sup>2</sup>= 0.383; Korr. R<sup>2</sup>= 0.380; F (7/1137) = 100.880; p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.348); (c): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.601; R<sup>2</sup>= 0.362; Korr. R<sup>2</sup>= 0.358; F (7/1137) = 91.967 p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.354)

Insgesamt werden durch die dargestellten Faktoren und Variablen des Regressionsmodells rund 38 % der Varianz erklärt. Die Daten basieren auf den korrigierten R<sup>2</sup> Werten von 0.381, 0.380 und 0.358 bzw. der C-Peptid - Konzentrationen, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index. Das R<sup>2</sup> bzw. das korrigierte R<sup>2</sup> ist ein Gütemaß der linearen Regression. Es ist als der Anteil der Varianz der abhängigen Variablen (erklärte Variable) zu bezeichnen, der durch die unabhängigen Variablen (erklärende Variablen) erklärt werden kann.

#### **3.5 Vorhersagekraft für eine Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2-Diabetes**

Von den 841 Patienten mit Typ 2 - Diabetes (siehe Tab. 4) lag bei 110 Patienten keine Insulinpflichtigkeit vor. Bei 731 Patienten lag eine Insulinpflichtigkeit vor. Es zeigten sich für die Patienten, bei denen eine Insulinpflichtigkeit vorlag, typischen Besonderheiten (Tab. 4). Darunter fiel zum Beispiel, dass Patienten mit Insulinpflichtigkeit älter ( $63 \pm 12$  Jahre, nicht insulinpflichtig  $60 \pm 13$  Jahre) waren, eine höhere Frauenquote (43 %, nicht insulinpflichtig 29.1 %) aufwiesen, aber einen ähnlichen Body-Mass-Index ( $32.4 \pm 6.5$  kg/m<sup>2</sup>, nicht insulinpflichtig  $31.8 \pm 6.5$  kg/m<sup>2</sup>) und etwas jünger zum Diagnosezeitpunkt ( $50 \pm 13$  Jahre) als Patienten ohne Insulinpflichtigkeit ( $54 \pm 13$  Jahre) waren.

Diabetesfolgeerkrankungen (basierend auf den durchgeführten klinischen Diagnosen) waren bei Patienten mit Insulinpflichtigkeit (88.8 %) deutlich häufiger zu verzeichnen. Bei Patienten ohne Insulinpflichtigkeit wiesen 61.8 % der Fälle Diabetesfolgeerkrankungen auf. Erwartungsgemäß zeigte sich ein kleinerer Wert von C-Peptid ( $0.79 \pm 0.64$  nmol/l), dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis ( $0.09 \pm 0.07$  nmol/mmol), und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index ( $53.5 \pm 42.8$  %) bei Patienten mit Insulinpflichtigkeit (siehe Tab. 4).

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 4: Patientencharakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes mit Insulinpflichtigkeit und ohne Insulinpflichtigkeit**

Parameter	Einheit	Insulintherapie nicht durchgeführt	durchgeführt	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl Patienten		110	731	
C-Peptid	[nmol/l]	1.12 ± 0.66	0.79 ± 0.64	< 0.0001
HOMA $\beta_{C\text{-Peptid}}$ -Index	[% normal]	87.2 ± 51.7	53.5 ± 42.8	< 0.0001
C-Peptid/Glukose	[(nmol/l)/(mmol/l)]	0.15 ± 0.09	0.09 ± 0.07	< 0.0001
Alter	[Jahre]	60 ± 13	63 ± 12	0.01
Geschlecht	[w/m (% w)]	32/78 (29.1)	314/317 (43.0)	0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.3 ± 1.4	8.5 ± 1.8	< 0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	56.3 ± 15.3	69.4 ± 19.7	< 0.0001
Body-Mass-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	31.8 ± 6.5	32.4 ± 6.5	0.31
Erkrankungsalter	[Jahre]	54 ± 13	50 ± 13	0.004
eGFR	[ml/min]	95.9 ± 23.0	85.6 ± 27.0	0.0002
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos.)]	0/10 (0.0)	4/66 (5.7)	0.44
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	2/108 (1.8)	25/706 (3.4)	0.37
Diabetestherapie				
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	11/99 (10.0)	0/731 (0.0)	0.0001
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	99/11 (90.0)	190/541 (26.0)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	99/11 (90.0)	0/731 (0.0)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	80/30 (72.7)	149/582 (20.4)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	10/100 (9.1)	10/721 (1.4)	0.0001
Glinide	[ja/nein (% ja)]	3/107 (2.7)	6/725 (0.8)	0.07
$\alpha$ -Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	16/94 (14.5)	36/695 (4.9)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	4/106 (3.6)	1/730 (0.1)	0.01
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	11/99 (0.0)	2/729 (0.3)	0.0001
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/110 (0.0)	731/0 (100)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/110 (0.0)	133/598 (18.2)	< 0.0001
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/110 (0.0)	44/687 (6.0)	0.01
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/110 (0.0)	553/178 (75.6)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	0/110 (0.0)	1/730(0.1)	0.70
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	25/85 (22.7)	1/730 (0.1)	0.0001
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	68/42 (61.8)	649/82 (88.8)	< 0.0001
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	6/104 (5.5)	219/511 (30.0)	0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	43/67 (39.1)	527/204 (72.1)	< 0.0001
KHK	[ja/nein (% ja)]	14/96 (12.7)	119/612 (16.3)	0.34
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	11/99 (10.0)	251/480 (34.3)	< 0.0001
PAVK	[ja/nein (% ja)]	7/103 (6.4)	68/663 (9.3)	0.29
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	26/84 (23.6)	120/611 (16,4)	0.06
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	1/109 (0.9)	13/718 (1.8)	0.50

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$  - Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen). HbA<sub>1c</sub>: Glykiertes Hämoglobin, eGFR: glomeruläre Filtrationsrate, GAD-Antikörper: Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper, Keine medikamentöse Th.: Keine medikamentöse Therapie, OAD: orale Antidiabetika, DPP-4-Hemmer: Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer, CSII: Kontinuierliche subkutane Insulininfusion, KHK: koronare Herzkrankheit, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

### 3. Ergebnisse

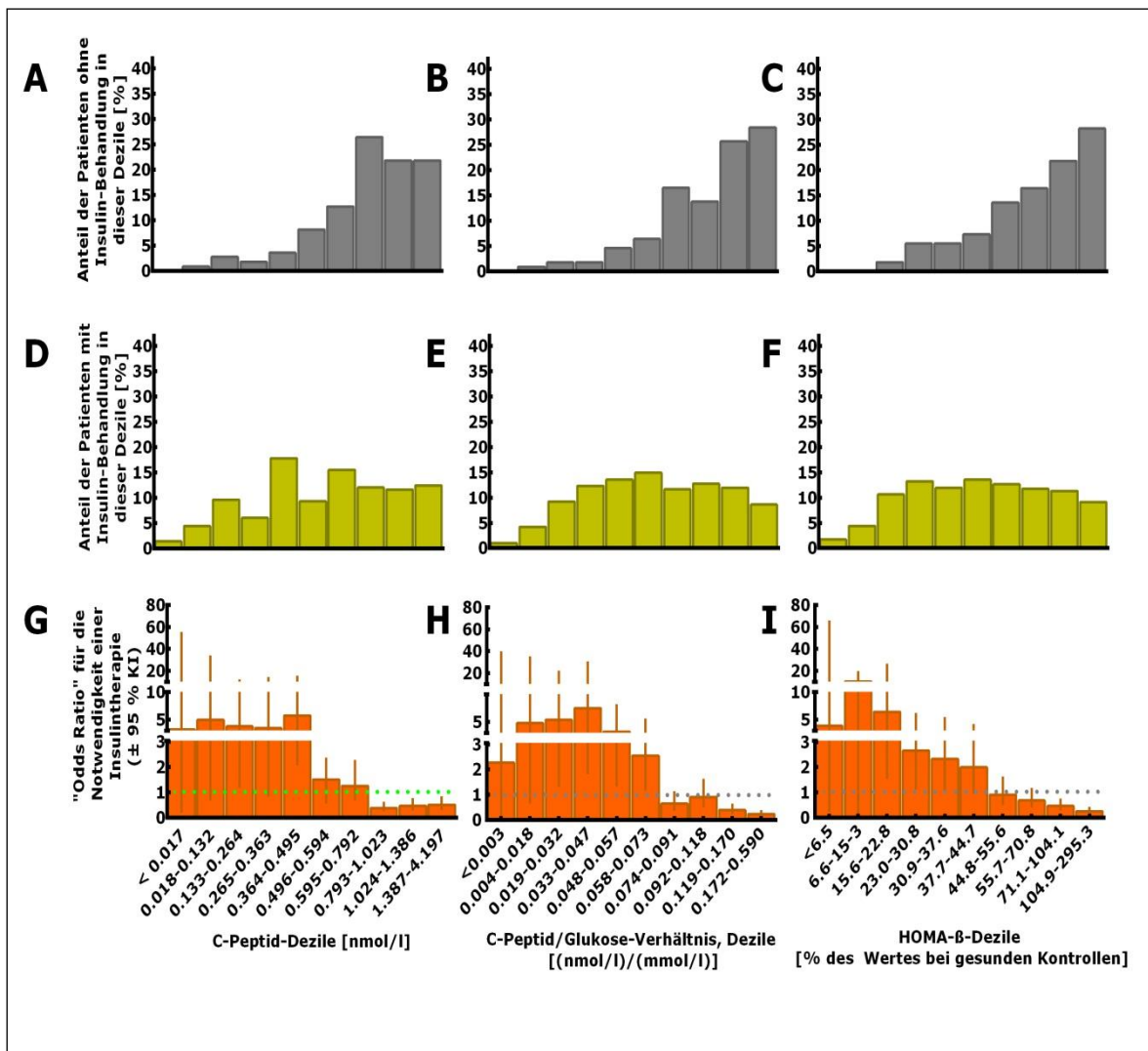
---

Die Tabellen im Anhang, (A4-A6) zeigen die aufgenommenen Patientencharakteristika eingeteilt, in Dezilen abhängig vom C-Peptid (Tab. A4), dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis (Tab. A5) und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (Tab. A6) in den jeweiligen Kohorten bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes.

In Abbildung 3 ist sowohl die Verteilung der Patienten mit Insulinpflichtigkeit in den verschiedenen Dezilen von C-Peptid, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, als auch die *Odds Ratio* für die Insulinpflichtigkeit eines Patienten dargestellt. Patienten mit Insulinpflichtigkeit zeigten dabei kleinere C-Peptid - Werte auf. Bei einer C-Peptid - Konzentration von 0.60 bis 0.79 nmol/l war die Verteilung zwischen Insulinpflichtigkeit bzw. keiner Insulinpflichtigkeit in etwa gleich verteilt. Bei hohen C-Peptid - Konzentrationen überwogen die Patienten ohne eine Insulinpflichtigkeit. Es machte dabei keinen Unterschied, ob das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis oder der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index zur Berechnung herangezogen wurden. Die Berechnung dieser Merkmale führte zu ähnlichen Ergebnissen (siehe Abb. 3). So zeigte sich bei allen drei Merkmalen in höheren Messwerten ein signifikantes Übergewicht der nicht insulinpflichtigen Patienten mit Typ 2 - Diabetes.



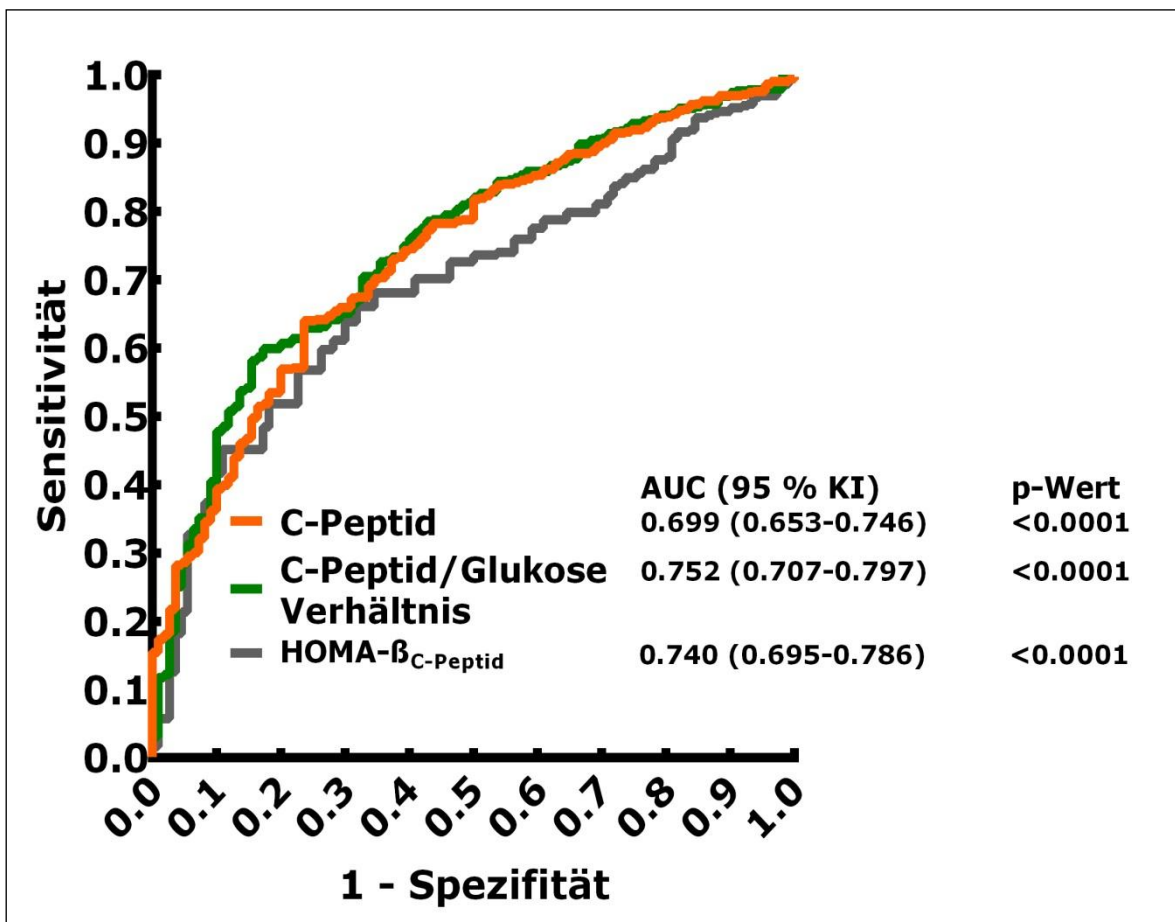
### 3. Ergebnisse



**Abbildung 3:** Anteil der nicht Insulin - behandelten Patienten (oben), der Insulin - behandelten Patienten (Mitte) und das *Odds Ratio* für die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung (unten) in Dezilen der nüchtern bestimmten C-Peptid - Konzentrationen (links), des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses (Mitte) und des HOMA- $\beta$ -C-Peptid - Index (rechts), basierend auf nüchtern bestimmten Plasma-C-Peptid und Glukose - Konzentrationen. Die *Odds Ratios* werden ergänzt durch das 95 %-Konfidenzintervall (Balken). Berührt das Konfidenzintervall das *Odds Ratio* von 1 (gestrichelte Linie) nicht, gibt es ein signifikantes ( $p > 0.05$ ) Übergewicht der Insulin-pflichtigen Patienten (oberhalb) bzw. nicht Insulin-pflichtigen Patienten (unterhalb) mit Typ 2 - Diabetes.

### 3.5.1 Receiver-Operating - Characteristics - Kurvenanalyse zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes

Die Receiver - Operating - Characteristics - Kurvenanalyse (siehe Abb. 4) zeigte, dass durch C-Peptid, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index eine nur „vage“ Vorhersage über die Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes gemacht werden kann.



**Abbildung 4:** Receiver - Operator - Characteristics (ROC-Analyse) für die Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit anhand des C-Peptids, des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (Zuordnung der Farben siehe Legende). Abgebildet ist die Sensitivität (y-Achse) gegenüber 1 - Spezifität (x-Achse) für steigende Werte.

### 3. Ergebnisse

---

Basierend auf den Berechnungen der AUC in den ROC - Kurven und des jeweiligen Konfidenzintervalls, haben das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index keine Vorteile gegenüber der C-Peptid - Konzentration, bei der Vorhersage einer Insulinpflichtigkeit.

#### **3.5.2 Multivariate Regressionsanalyse zur Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes**

In der multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab.5), wurden neben der C-Peptid - Konzentration, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, zusätzlich der Einfluss von Alter, BMI, HbA<sub>1c</sub>, Geschlecht und Diabetesdauer einbezogen. Dabei bestätigte sich, dass durch die C-Peptid - Konzentration, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index eine jedoch nur geringe Vorhersage über eine Insulinpflichtigkeit gemacht werden kann. In diesem Zusammenhang, wiesen die Merkmale HbA<sub>1c</sub> und die Diabetesdauer noch die hilfreichste ergänzende Vorhersagekraft von den zusätzlich ausgewählten Einflussfaktoren bezüglich einer Insulinpflichtigkeit auf (siehe Tab. 5).

### 3. Ergebnisse

**Tabelle 5. Multivariate Regressionsanalyse über die Vorhersage einer Insulinpflichtigkeit durch Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen (a), das Verhältnis aus nüchtern bestimmtem C-Peptid und Glukose (b) und durch den HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index (c) im Zusammenhang mit anderen Einflussfaktoren**

<b>(a) C-Peptid</b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.33	0.11	0.01
Alter	0.04	0.04	0.00	0.00	0.31
Body-Mass-Index	0.04	0.03	0.00	0.00	0.22
HbA <sub>1c</sub>	0.27	0.03	0.05	0.01	< 0.0001
Geschlecht	- 0.06	0.03	- 0.04	0.02	0.05
Erkrankungsdauer	0.23	0.04	0.01	0.00	< 0.0001
C-Peptid	- 0.12	0.04	- 0.06	0.02	0.001
<b>(b) C-Peptid /Glukose</b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.41	0.11	< 0.0001
Alter	0.03	0.03	0.00	0.00	0.32
Body-Mass-Index	0.04	0.03	0.00	0.00	0.19
HbA <sub>1c</sub>	0.24	0.03	0.05	0.01	< 0.0001
Geschlecht	- 0.06	0.03	- 0.04	0.02	0.05
Erkrankungsdauer	0.22	0.04	0.01	0.00	< 0.0001
C-Peptid/Glukose	- 0.17	0.03	- 0.73	0.15	< 0.0001
<b>(c) HOMA-<math>\beta_{C\text{-Peptid}}</math></b>	$\beta$	SE <sup>a</sup> of $\beta$	B	SE of B	p-Wert
Konstante			0.43	0.10	< 0.0001
Alter	- 0.02	0.03	- 0.00	0.00	0.58
Body-Mass-Index	- 0.03	0.03	- 0.00	0.00	0.43
HbA <sub>1c</sub>	0.20	0.03	0.04	0.01	< 0.0001
Geschlecht	- 0.05	0.03	- 0.04	0.02	0.08
Erkrankungsdauer	0.35	0.03	0.01	0.00	< 0.0001
HOMA $\beta_{C\text{-Peptid}}$	- 0.37	0.03	0.00	0.00	< 0.0001

(a): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.390 R<sup>2</sup>= 0.152; Korr. R<sup>2</sup>= 0.146; F (6/835) = 24.955. p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.311); (b): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.406; R<sup>2</sup>= 0.165 Korr. R<sup>2</sup>= 0.159; F (6/835) = 27.461; p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.309); (c): <sup>a</sup>: Standardfehler; R= 0.517; R<sup>2</sup>= 0.267; Korr. R<sup>2</sup>= 0.262; F (6/835) = 50.757 p< 0.0001 (Standardfehler der Schätzung: 0.290).

Insgesamt werden durch die dargestellten Faktoren und Variablen des Regressionsmodells rund 15 % der Varianz erklärt. Die Daten basieren auf den korrigierten R<sup>2</sup> Werten von 0.146, 0.159 und 0.262 bzw. der C-Peptid - Konzentrationen, dem C-Peptid/Glukose - Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index.

### 4. Diskussion

Am Anfang wurden verschiedene Forschungsfragen benannt, die im Rahmen der durchgeführten Studie beantwortet werden sollten. Dabei handelte es sich um die folgenden Fragen:

1. Besitzt die C-Peptid-Messung eine Vorhersagekraft für die Unterscheidung eines Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes?
2. Bestehen Unterschiede beim C-Peptid, dem C-Peptid-Glukose-Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (alle beruhen auf Messungen von C-Peptid und Glukose in Nüchternplasma) hinsichtlich ihrer Bedeutung zur Unterscheidung von Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes und besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der C-Peptid - Konzentration und der Blutzuckerkonzentration bei Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes?
3. Können bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes (bei Insulinresistenz oder einem Funktionsverlust der  $\beta$ -Zellen) das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis oder der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index nützliche Prädiktoren für eine evtl. notwendige Insulintherapie sein?

In der nachfolgenden Diskussion soll in erster Linie auf die Beantwortung der zuvor aufgestellten Forschungsfragen eingegangen werden.

#### 4.1 C-Peptid - Bestimmung zur Diagnostik zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes

Bei der durchgeführten ROC - Kurvenanalyse zeigte sich, dass das C-Peptid allein als ein „guter“ Marker für die Unterscheidung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes (siehe Abb. 2) herangezogen werden kann. Im klinischen Alltag ist es für die Wahl des richtigen Therapieregimes wichtig, welche Diagnose gestellt wird. Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass neben der C-Peptid - Konzentration noch andere geeignete Patientencharakteristika zur Diagnoseabsicherung hinzugezogen werden sollten. Die Ergebnisse der durchgeführten multivariaten Regressionsanalysen zeigten dabei, dass bestimmte Charakteristika, wie z.B.

#### 4. Diskussion

---

ein höheres Lebensalter, ein höherer BMI, ein höheres Diagnosealter, die Abwesenheit von GAD-Antikörpern, keine schweren Hypoglykämien im vergangenen Jahr und höhere Insulindosen in der Diagnostik mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Typ 2 - Diabetes sprechen.

Die erklärbare Gesamtvarianz bei der Bestimmung der Diagnose, die durch diese Modelle vorhergesagt werden kann, lag für die vorhandene Stichprobe bei rund 40 %. Rund 60 % beruhen auf anderen Faktoren oder auf zufälligen Einflüssen, die bisher noch nicht identifiziert werden konnten. Aus früheren Studien geht ebenfalls hervor, dass es bei einigen Patienten aufgrund der klinischen Parameter schwierig ist, eine sichere Diagnose zu fällen (BERGER et al. 2000; SERVICE et al. 1997). In diesen Studien wurde davon ausgegangen, dass Patienten mit Typ 2 - Diabetes, die eine familiäre Prädisposition für Typ 1 - Diabetes besitzen, ein klinisches „Mischbild“ ausprägen können. In diesem Zusammenhang zeigte z.B. die Untersuchung von BARONE (2008), dass Patienten mit der Diagnose Typ 2 - Diabetes (bei gleichzeitiger familiärer Typ 1 - Diabetes - Vorbelastung) im Durchschnitt einen kleineren BMI, weniger kardiovaskuläre Komplikationen und ein niedrigeres C-Peptid - Level aufweisen, als Patienten ohne Typ 1 - Diabetes in der Vorgeschichte (BARONE et al. 2008). In der vorliegenden Studie zeigen Patienten mit Typ 1 - Diabetes ein geringes C-Peptid - Level als Patienten mit Typ 2 - Diabetes. Somit ist das C-Peptid als ein „guter“ Marker einzustufen, um die Diagnose des Diabetestyps abzusichern.

### **4.2 Glukose-adaptierte Interpretation des C-Peptids in der Differenzialdiagnose zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes**

#### **4.2.1 C-Peptid/Glukose - Verhältnis**

In der vorliegenden Studie wurden neben dem C-Peptid auch Glukose - adaptierte Parameter berechnet, um eine genauere Klassifizierung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes treffen zu können. Bei Annahme einer linearen Beziehung wäre ein C-Peptid/Glukose - Verhältnis der passende Ansatz. Dabei könnte angenommen werden, dass es bei Patienten mit Diabetes mellitus ein gestörtes Verhältnis zwischen der C-Peptid - Konzentration und der peripheren Glukoseaufnahme gibt. Bei fehlender bzw. verminderter Produktion von Insulin (eher bei Typ 1-Diabetes) oder fehlender Sensitivität der Rezeptoren auf Insulin (eher bei Typ 2-Diabetes), verändert sich die Glukoseaufnahme entsprechend. Hier zeigte sich für Patienten mit Typ 1 - Diabetes im Mittel ein kleinerer Quotient ( $0.02 \pm 0.03$  (nmol/l)/(mmol/l), siehe Tab.2), als für Patienten mit Typ 2 - Diabetes ( $0.10 \pm 0.08$  (nmol/l)/(mmol/l)). Dieser Unterschied kann somit als möglicher Nachweis für eine genauere Klassifizierung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes herangezogen werden. In der ROC - Kurvenanalyse (siehe Abb. 2), sowie in der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab. 3b) zeigten die Berechnungsergebnisse des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses jedoch keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der Messung des C-Peptids allein, um genauer zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden.

### 4.2.2 HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$ - Index

Durch den Einbezug von komplexeren Analysen, wie z.B. das durch die Arbeitsgruppe von MATTHEWS (1985) entwickelte *homeostasis model assessment* - Modell (MATTHEWS et al. 1985; LEVY et al. 1998) könnte eine noch exaktere Klassifizierung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes ermöglicht werden. Besonders wenn ein HOMA - Rechner zu Verfügung steht, welcher auf der Grundlage des C-Peptids und der Glukose - Konzentration die Insulinsensitivität und Insulinsekretion beurteilt. Diese Methode stellt eine klinisch praktische Alternative zu der aufwendigeren Clampuntersuchung da (DEFRONZO et al. 1979).

Es zeigte sich in der Studie durchgeführten ROC - Kurvenanalyse (siehe Abb. 2), sowie in einer multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab. 3c), dass der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index jedoch kein besseres Werkzeug darstellt, um zwischen Typ 1 - und 2 - Diabetes zu unterscheiden, als das C-Peptid per se. Um eine genaue Klassifizierung des Diabetestyps vorzunehmen, könnte nach der vorliegenden Studie, auf die aufwendige Berechnung des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index<sup>2</sup> (BERMUDEZ et al. 2008) verzichtet werden.

### 4.2.3 Glukagon - stimuliertes C-Peptid

Eine weitere Methode um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden, könnte der Glukagon - stimulierte C-Peptid - Test sein. In bisherigen Studien (GJESSING et al. 1989; VAHLKAMP et al. 1990) konnte nachgewiesen werden, dass durch die intravenöse Injektion von 1mg Glukagon, das C-Peptid bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes 10 min. nach einer Injektion ansteigt. Bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes und einem Ausfall bzw. Teilausfall der  $\beta$ -Zellen im Pankreas jedoch nicht bzw. nicht so stark wie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes (VAHLKAMP et al. 1990). Dieser Test gibt eine Auskunft über die Suffizienz bzw. Insuffizienz der  $\beta$ -Zellen im Pankreas. Jedoch sind deutlich mehr Blutabnahmen und eine intravenöse Injektion notwendig, um den Test durchführen zu können. Anhand der Ergebnisse kann jedoch deutlich zwischen Typ 1 - und Typ 2 -

---

$$^2 \text{HOMA-}\beta_{\text{C-Peptid}} \text{ - Index} = \frac{\text{Nüchtern- Insulinspiegel(mU/l)} * 20}{\text{Nüchter- Glukosespiegel(mmol/l)} - 3.5}$$



Diabetes unterschieden werden. Somit kann der Test zur genaueren Klassifizierung zwischen Typ 1 - oder Typ 2 -Diabetes angewendet werden.

### **4.3 Andere Parameter, die die sichere Differenzialdiagnose zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes verbessern können**

Auf der Grundlage einer durchgeführten Literaturrecherche, werden im Folgenden weitere Parameter dargestellt und erläutert, die die Differentialdiagnose zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes verbessern können. Darunter fallen: Hypoglykämieeigung, Autoantikörper, genetische Faktoren, das metabolische Syndrom und Ketoazidosen. Aufgrund ihrer Bedeutung werden diese Parameter mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie noch einmal verglichen und diskutiert.

#### **4.3.1 Hypoglykämien**

Eine ernstzunehmende Nebenwirkung bei der Therapie des Diabetes mellitus ist das mögliche Auftreten einer Hypoglykämie. Eine Hypoglykämie ist nach ICD-10 bei einem Blutzuckerwert unterhalb von 65 mg/dl (3,6 mmol/l) mit klinischen Begleiterscheinungen wie Schwitzen, Tachykardie und Verwirrheitszuständen (LOBMANN und LEHNERT 2003) zu diagnostizieren und tritt bei einem für die aktuelle Glukose-Konzentration unangemessen hohe Insulin-Konzentration (meistens durch externe Verabreichung) im Blut auf.

Da Patienten mit Typ 1 - Diabetes in der Mehrzahl eine intensivierete Insulintherapie als Therapieregime verwenden, kann davon ausgegangen werden, dass dieses Patientenkollektiv ein höheres Risiko besitzt, hypoglykämische Blutzuckerwerte zu erleiden. Als ein weiterer Hypoglykämierisikofaktor ist die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen einzustufen, da diese die Insulinsekretion steigern können (BRUDERER et al. 2014). In bereits durchgeführten Studien von LOBMANN und LEHNERT (2003), LEESE (2003), NEUPANE und EVENS (2015) zeigte sich in diesem Zusammenhang, dass Patienten, die mit Insulin alleine behandelt werden, vor allem die Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie (eher bei Typ 1 - Diabetes) ein höheres Hypoglykämierisiko besitzen, als die Patienten, die lediglich mit oralen Antidiabetika mediziert werden (eher bei Typ 2 - Diabetes) (LOBMANN und LEHNERT 2003; LEESE et al. 2003; NEUPANE und EVANS 2015). Somit kann davon ausgegangen werden, dass eigenständige Behandlungsfehler bei der Insulingabe,

diätetische Fehler oder körperliche Aktivität eine Hypoglykämie begünstigen können (GÜRLEK et al. 1998; FEINKOHL et al. 2014). Als positiv und als guter Schutz vor Hypoglykämien anzusehen sind nach wie vor eine ausgewogene und in Schulungen vermittelte Ernährung (LEESE et al. 2003).

Andere wissenschaftliche Erhebungen dagegen weisen nur auf einen kleinen Unterschied zwischen Patienten mit Typ 1 - und insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 - Diabetes und dem Auftreten hypoglykämischer Stoffwechsellagen (LEESE et al. 2003; GÜRLEK et al. 1998) hin.

In der vorliegenden Studie ließen sich bei 9.2 % der Patienten mit Typ 1 - Diabetes und bei 3.2 % der Patienten mit Typ 2 - Diabetes schwere Hypoglykämien in der Vorgeschichte finden. Somit können schwere Hypoglykämien häufiger bei Typ 1 - Diabetes gefunden werden und könnten somit helfen, zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden.

### **4.3.2 Autoantikörper**

Da der Genese des Typ 1 - Diabetes ein Autoimmunprozess zu Grunde liegt, hat es sich in der Praxis etabliert, Autoantikörper, die u.a. gegen die  $\beta$ -Zellen des Pankreas gerichtet sind, zu bestimmen. Hierbei werden den Glutaminsäure - Decarboxylase - Antikörper 65 (GAD-AK) und den Antikörper gegen die Protein - Tyrosin - Phosphatase IA2 (IA2 - AK) eine hohe diagnostische Wertigkeit zugeschrieben (MARTIN und KOLB 1998). Ein sinnvoller Einsatz ist die Bestimmung der Antikörper bei einer Frühdiagnostik, oder familiären Vorbelastung bei Typ 1 - Diabetes (VERGE et al. 1998), oder aber zur Differenzierung zwischen Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes, bei denen klinisch keine genaue Zuordnung möglich ist. Hierbei ist es sinnvoll bei gefährdeten Jugendlichen, die an einer anderweitigen Autoimmunerkrankung erkrankt sind, die IA2 - AK zu bestimmen, um den eventuellen Progress einer Manifestation eines Typ 1- Diabetes zu erkennen (VERGE et al. 1998).

In verschiedenen Studien (BATSTRA et al. 2000; LUYCKX et al. 2000) konnte dabei nachgewiesen werden, dass sich noch vor der klinischen Symptomatik der Erkrankung des Typ 1 - Diabetes, in 80-90 % der Fälle GAD - AK oder IA2 - AK nachweisen lassen. In der vorliegenden Studie konnte bei 69.8 % der an Typ 1 - Diabetes erkrankten Patienten

und bei 5 % (siehe Tab. 2) der an Typ 2 - Diabetes erkrankten Patienten GAD - AK nachgewiesen werden. Da grundsätzlich jedoch auch bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes, GAD - AK nachgewiesen werden können (SCHLOOT 2008), sollten bei den Patienten weitere klinische Merkmale wie BMI oder Beginn der Erkrankung in die Diagnosestellung einbezogen werden, bevor eine endgültige Diagnose gestellt wird. Dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen vorangegangener Veröffentlichungen decken, weist zum einen auf die Richtigkeit und die Interpretation der gemessenen Werte hin. Zum anderen stellt die Bestimmung der Antikörper eine weitere „gute“ Messmethode dar, um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden und sogar einen frühen Beginn eines Typ 1 - Diabetes zu erkennen.

Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse anderer Studien, dass andere Autoimmunerkrankungen wie z.B. die rheumatoide Arthritis (FUNG et al. 2009), oder eine Autoimmunthyreoiditis (positive thyreoidale - Peroxidase - Antikörpern (TPO - AK)) mit einem Typ 1 - Diabetes vergesellschaftet sein können (TRIOLO et al. 2011). Ein Zusammenhang ließ sich hier ebenfalls zwischen den GAD - AK und den TPO-AK (PARK et al. 2006) feststellen.

Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie zeigen deutliche Parallelen zu vorangegangenen Studien. Vor allem die Bestimmung der GAD - AK sollte zur Klassifizierung des Diabetestyps verwendet werden.

### 4.3.3 Genetische Faktoren

Ein anderes Erklärungsmodell um die verschiedenen Ausprägungen des Diabetes zu erklären, könnte eine Betrachtung der Vererbung bzw. die familiäre Vorbelastung bei Patienten mit Diabetes mellitus liefern (IKEGAMI und OGIHARA 1996; BADENHOOP et al. 2011). In der medizinischen Fachliteratur wird vielfach darauf hingewiesen, dass mehrere verschiedene Gendefekte für die verschiedenartigen klinischen Ausprägungen des Diabetes mellitus verantwortlich sind (KAHN et al. 1996). Hierüber findet sich eine Vielzahl an Untersuchungen in der wissenschaftlichen Literatur. Unter anderem wird dabei auf die Anzahl an *variable Number of Tandem Repeats* (VNTR) im Insulingenpromotor für die Ausprägung eines Typ 1- oder Typ 2 - Diabetes hingewiesen. So ließen sich bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes kurze Allele der Klasse I und bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes

#### 4. Diskussion

---

Allele der Klasse 3 nachweisen (NOMURA et al. 1986). Weiterhin zeigten die Ergebnisse weiterer Studien zu diesem Themenkomplex, dass sich bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes eine signifikante *human leukocyte Antigen* (HLA) - Assoziation nachweisen lässt (CANTOR et al. 1995; HUANG et al. 1995; LI et al. 2000).

Bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes und familiärer Vorbelastung eines Typ 2 - Diabetes kann von einem späteren Krankheitsbeginn und mehr kardiovaskulären Komplikationen ausgegangen werden (BARONE et al. 2008). Konnten bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes ebenfalls ein Typ 2 - Diabetes in der Familiengeschichte festgestellt werden, so zeigten diese mehr  $\beta$ -Zell - Dysfunktionen und häufiger klinische Zeichen des metabolischen Syndroms (LI et al. 2000). Bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes und familiärer Vorbelastung von Typ 1 - Diabetes hingegen zeigten sich kleinere BMI - Werte und weniger kardiovaskuläre Komplikationen (BARONE et al. 2008). Konnte bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes, Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes in der Vorgeschichte gefunden werden, so zeigte sich eine klinische phänotypische Ausprägung beider Formen. Diese Patienten wiesen häufiger positive GAD - AK auf und wiesen eine häufigere HLA - Assoziation mit jedoch weniger kardiovaskulären Komplikationen (LI et al. 2000) auf. Weiterhin konnte in einer Studie von BARNETT (1981) bei monozygoten Zwillingen eine bis zu 90 %-ige Konkordanz auf das Merkmal Typ 2 - Diabetes nachgewiesen werden (BARNETT et al. 1981).

Die Auswertung der Literaturrecherche zu diesem Bereich der Diagnosestellung mittels Genanalyse zeigte, dass sich die klinischen, sehr variabel ausgeprägten Symptome bei Typ 1- und Typ 2 - Diabetes durch die Veränderungen auf verschiedenen Genloci und durch Vererbung erklären lassen könnten.

Eine weitere Hilfe neben der Anzahl der VNTR, um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden, könnte die o.b. Betrachtung des HLA - Chromosom 6 (DQB1) sein. Hier finden sich Veränderung bei einer hohen Anzahl von Patienten mit Typ 1 - Diabetes (CANTOR et al. 1995; HUANG et al.1996; BARONE et al. 2008; LI et al. 2000; FUJISAWA 2004; ZALLOUA et al. 2002). Wohin bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes sich als wahrscheinlichstes Risikoallel ein Polymorphismus des Transkriptionsfaktors TCF7L2 herausgestellt hat (GRANT et al. 2006). Eine familiäre Häufung findet sich jedoch deutlich vermehrt bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes. So erkrankten fast 60 % der Geschwister von

Patienten mit Typ 2 - Diabetes ebenfalls an einem Typ 2 - Diabetes (IKEGAMI und OGIHARA 1996; BADENHOOP et al. 2011). Einerseits könnten also die genetischen Gegebenheiten eine genauere Klassifizierung des Diabetestyps zulassen. Andererseits stellt die genetische Testung aufgrund des doch großen Aufwands jedoch keine Alternative dar, um im normalen Klinikalltag die Diagnose Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes abzusichern.

### 4.3.4 Metabolisches Syndrom

Da der Diabetes mellitus eine Stoffwechselstörung unterschiedlicher Genese ist, kommt es im Rahmen der Erkrankungen zu häufigen Folgeerkrankungen. Als häufigste Folgeerkrankung ist die Neuropathie zu nennen, die in den meisten Fällen bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes (67.8 % in dieser Studie, siehe Tab. 2) diagnostiziert wird. Neben der Neuropathie ist auch das metabolische Syndrom bei diesen Patienten im klinischen Alltag sehr häufig anzutreffen. Nach der World Health Organization (WHO) liegt das metabolische Syndrom, bzw. Insulinresistenzsyndrom vor, wenn eine Insulinresistenz vorliegt, d.h. entweder ein Typ 2 - Diabetes, eine erhöhte Nüchtern – Glukose, oder eine pathologische Glukosetoleranz und zusätzlich zwei der nach folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Blutdruckmedikation oder Blutdruck systolisch  $\geq 140$  mmHg, diastolisch  $\geq 90$  mmHg
2. Plasmatriglyzeride  $> 150$  mg/dl,
3. HDL-Cholesterin für Männer  $< 35$  mg /dl oder  $< 39$  mg/dl bei Frauen,
4. BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> und/oder *Waist-Hip-Ratio*  $> 0.9$  bei Männern oder  $> 0.85$  bei Frauen,
5. Albuminausscheidung im Urin  $\geq 20$   $\mu$ g/min oder Albumin: Kreatinin  $\geq 30$  mg/g (ALBERTI und ZIMMET 1998).

Bei einer manifesten Diagnose des Typ 2 - Diabetes gehen Studien von einer bis zu 85 %-igen Wahrscheinlichkeit des metabolischen Syndroms aus (LEHNERT und MÖSSNER 2007; ISOMAA et al. 2001; LAKKA et al. 2002). Als zentraler und bedeutsamer Punkt, ist als Grundlage für die Diagnose des metabolischen Syndroms, die viszerale Adipositas zu sehen (HANEFELD et al. 2007; LEHNERT und MÖSSNER 2007). Die WHO hingegen misst

der Insulinresistenz eine höhere Bedeutung zu (GRUNDY et al. 2004, NORBERG et al. 2007). Da die oben beschriebene Kriterien, wie Insulinresistenz und Übergewicht, eher bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes zu finden sind, sollte das metabolische Syndrom bzw. einzelne Kriterien überwiegend bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes zu finden sein. Studien, u.a. aus Finnland, weisen jedoch auch bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes bei 38 % der Männer, sowie bei 40 % der Frauen, der insgesamt in der Erhebung untersuchten 2.415 Patienten, Symptome des metabolischen Syndroms auf (THORN et al. 2005).

In der erhobenen Studie lag der durchschnittliche BMI bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes bei  $32.4 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $26.3 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$  bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes (Tab. 2). Somit erfüllte der Mittelwert aller Patienten mit Typ 2 - Diabetes ein wichtiges Merkmal der WHO, für das metabolische Syndrom ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Anhand der vorliegenden Studie überwiegen die klinischen Merkmale des metabolischen Syndroms eher bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes und könnten somit eine Hilfe sein, um die Diagnose des Typ 2 - Diabetes zu sichern.

### **4.3.5 Ketoazidose**

Als schwerwiegende Nebenwirkung kann bei Patienten mit einem Diabetes mellitus eine Ketoazidose auftreten. Hierbei kommt es bei einem Insulinmangel zu einer vermehrten Ausschüttung von Kortisol. Durch den vorliegenden Insulinmangel, und die damit verbundene Inaktivierung des Glukosetransporters GLUT-4, sowie die vermehrte Ausschüttung des Kortisols, ist eine hyperglykämische Stoffwechsellage die Folge (HIEN et al. 2013). Durch das Überangebot an Glukose, folgt bei Überschreiten der Nierenschwelle für Glukose eine osmotische Diuresis, verbunden mit Elektrolytverlust (BERNDT und LEHNERT 2014; RÜCHARDT und LYDTIN 1999). Als klassische Symptome sind Hyperglykämie, Exsikkose und die metabolische Azidose zu nennen. Zur metabolischen Azidose kommt es aufgrund des vorliegenden Insulinmangels und der daraus resultierenden Lipolyse zur Energiebereitstellung.

Physiologisch liegt häufig ein absoluter Insulinmangel, eher bei Typ 1 - Diabetes der Ketoazidose zu Grunde. Weitere Faktoren, die eine Ketoazidose (eher) bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes begünstigen können, sind u.a. große Operationen, Infektionen oder andere physische Stressoren (HIEN et al. 2013).

In bereits durchgeführten Studien zu diesem Themenkomplex zeigten bei 15 -25 % (JOHNSON et al. 1980) bzw. 25 - 40 % (BERNDT UND LEHNERT 2014) neuerkrankter Patienten mit Typ 1 - Diabetes eine Ketoazidose als klinische Erstmanifestationsform des Diabetes mellitus. Der Typ 1 - Diabetes wird klinisch erst bei 80 %-iger Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas durch Autoimmunprozesse manifest. Als Folge der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen kommt es bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes folglich häufiger zu einem Insulinmangel, ergo auch zu ketoazidotischen Zuständen (NEWTON und RASKIN 2004). Hierbei sind fehlerhafte oder unregelmäßige Insulinapplikation die häufigsten Ursache für ketoazidotische Zustände bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes, da diese auf Grund der insuffizienten Sekretion von Insulin auf eine externe Insulinzufuhr angewiesen sind (BARSKI et al. 2013).

Bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes ist eine Ketoazidose zwar grundsätzlich möglich, jedoch sehr viel seltener. Infekte können bei Menschen mit Typ 2 - Diabetes (NEWTON und RASKIN 2004) Ursache für eine Ketoazidose sein, da diese Zustände zu einem relativen Insulinmangel führen.

Patienten mit ketoazidotischen Zuständen und Typ 1 - Diabetes sind jünger (BARSKI et al. 2013) und azidotischer als Patienten mit Typ 2 - Diabetes, wobei Patienten mit Typ 2 - Diabetes einen höheren BMI-Index besitzen als Patienten mit Typ 1 - Diabetes (NEWTON und RASKIN 2004). Aufgrund von Autoimmunprozessen, die die  $\beta$ -Zellen im Pankreas zerstören, die bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes stattfinden, konnte ebenfalls in den zuvor aufgeführten Studien (NEWTON und RASKIN 2004) nachgewiesen werden, dass die Ketoazidose mit einem absolutem Insulinmangel einhergeht und eher bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes zu finden ist. Somit kann die Diagnose einer Ketoazidose zur Unterscheidung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes herangezogen werden.

### **4.4 C-Peptid zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes**

Sowohl die Insulinresistenz als auch ein Mangel an insulinsekretorischer Funktion (auf unterschiedliche Weise diagnostiziert), können das Voranschreiten eines Typs 2 - Diabetes voraussagen. So konnte z.B. im Rahmen einer Follow-Up-Studie, bei der Patienten bis zu 25 Jahre medizinisch begleitet wurden, festgestellt werden, dass Patienten mit beginnender

Insulinresistenz im Verlauf zu 76 % einen Typ 2 - Diabetes entwickelten (MARTIN et al. 1992). Die Insulinresistenz, sowie ein Mangel an insulinsekretorischer Funktion, beeinflussen somit die Entwicklung einer notwendigen Insulintherapie erheblich. Eine andere Erhebung zeigte auf, dass bei 21.8 % der Patienten mit Typ 2 - Diabetes nach fünf Jahre nach der Erstdiagnose, eine Insulintherapie notwendig wurde (BIERWIRTH et al. 2003). Aus den gewonnenen Ergebnissen der Studie ging hervor, dass es in dem Patientenkollektiv mit einem diagnostizierten Typ 2 - Diabetes nicht zu einer wesentlichen Zunahme der Insulinresistenz im Laufe der Zeit kommt. Vielmehr ist eine progressive Verringerung der insulinsekretorischen Funktion typisch, welche auch in vorherigen Studien (PRANDO et al. 1996; KIM et al. 2001; O`RAHILLY et al. 1986) beobachtet und beschrieben wurde.

So könnte es möglich sein, über verschiedene Parameter, die die Insulinsekretion beschreiben, eine eventuelle notwendige Insulintherapie vorauszusagen (KELLER et al. 1987). In der vorliegenden Studie wurde u.a. das C-Peptid untersucht.

Bei der durchgeführten ROC - Kurvenanalyse zeigte sich, dass das C-Peptid allein kein „guter“ Marker für die Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes darstellt (siehe Abb. 4). Bei der Betrachtung der Ergebnisse einer multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab. 5a) zeigte sich aber, dass bestimmte Charakteristika, wie z.B. eine längere Erkrankungsdauer oder ein höherer HbA<sub>1c</sub>, für eine höhere Wahrscheinlichkeit einer evtl. Insulinpflichtigkeit im Verlauf sprechen könnten, und somit bei der Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes betrachtet werden könnten.

### **4.5 Glukose-adaptierte Interpretation des C-Peptids zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes**

#### **4.5.1 C-Peptid/Glukose - Verhältnis**

Da das C-Peptid im klinischen Alltag als „guter“ Marker für die Insulinsekretion und der Nüchtern - Blutglukose-Wert Auskunft über eine evtl. vorliegenden Insulinresistenz geben kann, könnte das C-Peptid/Glukose - Verhältnis zur Vorhersage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes dienen. So könnte ein niedrig gemessenes C-Peptid und ein erhöhter Nüchtern - Blutglukose-Wert auf eine Notwendigkeit einer Insulintherapie



## 4. Diskussion

---

hinweisen (KELLER et al. 1987). Durch die in dieser Studie durchgeführte ROC - Kurvenanalyse (siehe Abb. 4) sowie die multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab. 5b), war es durch die Berechnung des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses jedoch nicht möglich, Aussagen über eine mögliche Insulinpflichtigkeit zu treffen. An dieser Stelle zeigt sich somit weiterer Forschungsbedarf.

### 4.5.2 HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$ - Index

Der HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index beschreibt die  $\beta$  - Zellfunktion des Pankreas. Die Grundlage der von MATTHEWS (1985) beschriebenen Berechnung bilden die Konzentration aus Nüchtern - Plasmaglukose und Plasmainsulin (MATTHEWS et al. 1985). Bei erniedrigten Werten ist die Funktion der vorhandenen  $\beta$ -Zellen defizitär. Auf dieser Grundlage könnte sich eine Insulinpflichtigkeit entwickeln und eine Insulintherapie im Verlauf notwendig machen. Um ein Voranschreiten der Erkrankung, Erhalt der  $\beta$ -Zellen sowie deren Funktion (DAVID 2013) und evtl. Begleiterkrankungen zu verhindern, sollte der richtige Zeitpunkt einer Insulintherapie genau abgepasst werden (NICHOLS et al. 2007; BERMUDEZ et al. 2008). Durch die Berechnung des HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index und eine durchgeführte ROC - Kurvenanalyse (siehe Abb. 4) und multivariaten Regressionsanalyse (siehe Tab. 5c), konnte jedoch in dieser Studie keine Aussage bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes getroffen werden, ob eine Insulintherapie notwendig ist. Neben dem HOMA- $\beta_{C\text{-Peptid}}$  - Index könnte die Berechnung der Insulinresistenz (HOMA-IR) in weiteren Analysen Aufschluss über eine sich entwickelte Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes geben.

## 4.6 Berücksichtigung der Insulinresistenz

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Analysen durchgeführt, um eine sich im Verlauf entwickelnde Insulinpflichtigkeit voraus sagen zu können. In einer weiteren ROC-Analyse (nicht abgebildet) wurde die Insulinresistenz berücksichtigt, um diese Frage evtl. zu beantworten. Die Ergebnisse zeigen hier, dass sich auch mit Hilfe des Dispositionsindex, der die Insulinsekretion und die Insulinsensitivität berücksichtigt (BERGMAN et al. 2002), keine Aussage über eine mögliche Insulinpflichtigkeit treffen lässt. In dieser Studie zeigte sich, dass der Dispositionsindex keine Aussage über eine mögliche Insulintherapie zulässt, ähnlich wie bei der Betrachtung des C-Peptids allein.

### **4.7 Klinische Parameter zur Voraussage einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes**

Auch wenn die vorliegende Studie mit Hilfe von ausgewählten Parametern wie C-Peptid, das C-Peptid/Glukose-Verhältnis und dem HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index keine signifikante Aussage über eine Notwendigkeit einer Insulintherapie machen konnte, ließen sich jedoch bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes und notwendiger Insulintherapie Auffälligkeiten u.a. in der multiplen Regressionsanalyse feststellen. So wiesen diese Patienten eine längere Erkrankungsdauer, einen höheren HbA<sub>1c</sub>, einen höheren BMI und deutlich mehr Folgeerkrankungen auf. Diese Parameter könnten in Betracht gezogen werden, um Hinweise auf eine mögliche Insulinbedürftigkeit im Verlauf zu beschreiben.

Es zeigte sich weiterhin, dass Parameter wie C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, keine signifikante Aussage über eine Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes machen können. Ein Grund dafür könnte sein, dass die vorliegende Analyse eine Querschnittsstudie ist, bei der Patienten untersucht worden sind, die entweder mit oralen Antidiabetika, mit Insulin oder beidem behandelt wurden sind. Nur eine kleine Gruppe von 110 Patienten (siehe Tab. 4) wurde gar nicht mit Insulin behandelt. Um eine bessere Vorhersage treffen zu können, ob eine Insulinbehandlung notwendig ist, wäre in diesem Fall eine prospektive Studie sinnvoll. Sobald Patienten mit oralen Antidiabetika behandelt werden, müssten diese in die Studie aufgenommen werden. Die Studie sollte dabei so angelegt werden, dass sie über mehrere Jahre läuft, bis die Patienten schließlich insulinbedürftig werden würden, um dann ein evtl. Insulinsekretionsproblem, oder eine fehlende Insulinsensitivität als Ursache der Insulinpflichtigkeit zu erheben.

### 4.8 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Studie haben weiteren Aufschluss über die Klassifizierung von Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes gebracht, indem sie aufzeigten, dass eine Unterscheidung zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes anhand des C-Peptids und der abgeleiteten Parameter möglich ist. Diese tragen somit zu einer genaueren Klassifizierung des Diabetestyps im klinischen Alltag bei.

Des Weiteren ermöglichten die Ergebnisse die zuvor aufgestellten Forschungsfragen zu beantworten. Die Ergebnisse zeigen, dass es sinnvoll sein kann, die C-Peptid - Konzentration für eine genaue Diabetesklassifikation zu messen (KATZEFF et al. 1985). Bei C-Peptid - Konzentrationen, kleiner 0.132 nmol/l (siehe Abb.1), weist die Mehrzahl der untersuchten Patienten einen Typ 1 - Diabetes auf. Wurde dagegen eine hohe C-Peptid - Konzentration gemessen, größer 0.495 nmol/l, ist der Typ 2 - Diabetes die vorherrschende Diagnose. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die C-Peptid - Konzentration nicht immer zur Diabetesklassifikation ausreicht. Das trifft vorrangig dann zu, wenn sich die C-Peptid - Konzentrationen in einem Bereich zwischen 0.13 bis 0.36 nmol/l bewegen, wo die *Odds Ratio* nahe 1 ist, und die Konfidenz-Intervalle zu beiden Seiten des *Odds Ratio* = 1 reichen. Hier ergibt sich kein Nutzen aus der Bestimmung des C-Peptids, da in diesem Bereich keine eindeutige Klassifizierung des Diabetestyps mehr möglich ist (siehe Abb. 1). In diesem Fall könnten oben beschriebene Untersuchungen bzw. Merkmale in Betracht gezogen werden (z.B. Ketoazidosen eher bei Typ 1 - Diabetes), um den Diabetestyp genauer klassifizieren zu können. Liegen die Messwerte jedoch unter 0.132 nmol/l bzw. über 0.495 nmol/l, liefern die Messwerte jedoch eine sehr gute Möglichkeit, eine Diabetesklassifikation anhand des C-Peptids vorzunehmen.

Es bleibt somit festzuhalten, dass es für den klinischen Alltag somit von Nutzen sein kann, die C-Peptid - Konzentrationen zu bestimmen, um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu differenzieren. Des Weiteren erscheint es als überaus hilfreich, die Bereiche von C-Peptid - Konzentrationen zu kennen, in denen entweder Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes vorherrschen, um eine Einschätzung des Diabetestyps treffen zu können. Da sich die Therapieregime für Patienten mit Typ 1 - Diabetes deutlich von dem der Patienten mit Typ 2 - Diabetes unterscheiden. Die Ergebnisse anderer Studie (z.B. BERGER et al. 2000;

#### 4. Diskussion

---

WELBORN et al. 1981) bestätigen diesen Sachverhalt ebenfalls und führen ebenfalls zu der Aussage, dass es sinnvoll ist, das C-Peptid zu messen, um die Diagnose Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes absichern zu können. Jedoch umschlossen die vorherigen Studien ein deutliches kleineres Patientenkollektiv (CRAVAREZZA et al. 1986; GJESSING et al. 1989; SERVICE et al. 1997; WELBORN et al. 1981). Ein, wenn auch nur geringer Einfluss, verschiedener Patientencharakteristika (z.B. BMI) um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden, konnten im Rahmen der Studie nachgewiesen werden, sodass hier deutliche Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsarbeiten bestehen.

Da sich manche Patienten sowohl mit den typischen klinischen Zeichen eines Typ 1 - Diabetikers als auch den typischen klinischen Zeichen eines Typ 2 - Diabetikers präsentieren, bleibt die Frage offen, ob solche Beobachtungen die klinische Vielfältigkeit der Diabetes-Erkrankung ganzheitlich darstellen können. Zu berücksichtigen sind hier vor allem auch Patienten mit sowohl einem Typ 2 - Diabetes und einem „aufgepöpfen“ Typ 1 - Diabetes, sowie Patienten, deren klinische Symptome zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes angesiedelt sind.

Ob es in Zukunft noch spezifischere Parameter oder Messmethoden geben wird, die eindeutiger zwischen Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden in der Lage sind, bleibt derzeit ungeklärt. Möglicherweise könnte ein breiterer Einsatz der Messung von multiplen Autoimmun-Parametern (Inselzell-Antikörper mittels Immunfluoreszenz, Anti-IA2-Antikörper, (Pro-) Insulin-Autoantikörper) die Präzision der Differenzial-Diagnose verbessern.

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Studie zusätzliche Charakteristika wie das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der Homa- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, die auf dem C-Peptid basieren, mit in die Analyse einbezogen, - um die Wahrscheinlichkeit der Bestimmung eines Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu erhöhen. Die Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, mit Hilfe des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses, sowie mit dem Homa- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index, eine Vorhersage über den Diabetestyp treffen zu können. Dabei gibt es jedoch keinen signifikanten Vorteil einer Bestimmung des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses oder des Homa- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index gegenüber der alleinigen C-Peptid-Messung, obwohl diese in erweiterten Analysen eine Korrektur für unterschiedliche Glukose-Konzentrationen durchführen. Weiterhin wurde

#### 4. Diskussion

---

überprüft ob ein linearer Zusammenhang zwischen der C-Peptid - Konzentration und der Blutzuckerkonzentration bei Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes besteht. Auf Basis einer Literaturlauswertung kann davon ausgegangen werden, dass eher von einem S-förmigen Kurvenverlauf ausgegangen werden kann (SCHLEICHER und LANDGRAF 2011).

Für den täglich praktischen Gebrauch, kann unter Berücksichtigung der Kosten und des Zeitaufwands, auf die Bestimmung des C-Peptid/Glukose-Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index verzichtet werden, um zwischen Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes zu unterscheiden.

Zuletzt kann festgehalten werden, dass es nicht möglich ist, anhand des bestimmten C-Peptids oder abgeleiteter Parameter (C-Peptid/Glukose - Verhältnis und HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index) eine Aussage über die Notwendigkeit einer Insulintherapie zu treffen. Hier könnten auch wiederum die genannten Patientenparameter, wie der HbA<sub>1c</sub>, längere Erkrankungsdauer oder der BMI Inhalt weiterer Forschungsarbeiten sein, um zu prüfen, ob sich eine evtl. Notwendigkeit einer Insulintherapie durch zusätzliche Parameter voraussagen lässt.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1 Fragestellung

Das C-Peptid wird mit Insulin in äquimolaren Mengen aus den endokrinen  $\beta$ -Zellen des Pankreas sekretiert und ermöglicht eine Schätzung der Insulinsekretion, auch bei Patienten während einer Insulintherapie. Es kann daher geeignet sein, zwischen Typ 1 - Diabetes (niedrige oder abwesend C-Peptid - Konzentration) und Typ 2 - (höhere C-Peptid - Konzentration) Diabetes zu unterscheiden. Darüber hinaus könnte es innerhalb der Patienten mit Typ 2 - Diabetes eine Voraussage treffen, ob bei diesen Patienten eine Insulintherapie notwendig ist bzw. wird. Der gleichzeitig zum C-Peptid gemessene Blutzucker könnte das diagnostische Potential noch verbessern. Die vorliegende Erfassung verfolgte das Ziel zu klären, inwieweit das C-Peptid, das C-Peptid/Glukose - Verhältnis und der HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index eine sichere Unterscheidung von Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes erlauben. Weiter dient die Erfassung der Vorhersagekraft einer Insulinpflichtigkeit bei Patienten mit Typ 2 - Diabetes.

### 5.2 Patienten und Methodik

1.144 Patienten mit Typ 1 - Diabetes (Männer/Frauen: 191/112; Alter:  $50 \pm 18$  J.; HbA<sub>1c</sub>:  $8.4 \pm 2.2$  % ( $68.3 \pm 24.0$  mmol/mol) ; Diabetesdauer:  $13 \pm 13$  J.; BMI:  $26.3 \pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>) und Typ 2 - Diabetes (Männer/Frauen: 495/346; Alter:  $63 \pm 13$  J.; HbA<sub>1c</sub>:  $8.3 \pm 1.8$  % ( $67.2 \pm 19.7$  mmol/mol); Diabetesdauer:  $12 \pm 10$  J.; BMI:  $32.4 \pm 6.5$  kg/m<sup>2</sup>) wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten in die vorliegende retrospektive Analyse eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde (a) das C-Peptid im Nüchternserum zeitgleich mit der Blutglukose (kapillares Vollblut) bestimmt. (b) C-Peptid/Glukose - Verhältnisse und der (c) HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index (basierend auf C-Peptid- und Blutglukose-Messungen) wurden berechnet. Statistische Analysen: Receiver - Operator - Characteristics (ROC), ANOVA, Fisher`s Exacttest (Mehrfeldertafel), multivariate Regressionsanalyse wurden durchgeführt.

### 5.3 Ergebnis

Zusammenfassend werden die Daten aus einer Kohorte von 1.144 Patienten vorgestellt, bei denen das C-Peptid und verwandte Parameter in Betracht gezogen wurden, um die Diagnose Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetes zu sichern. Diese Merkmale erlauben es, eine bestimmte Zuordnung hinsichtlich des Diabetestyps treffen zu können. Dieses gilt jedoch nur für hohe Werte bei Typ 2 – Diabetes bzw. bei niedrigen Werten für Typ 1 - Diabetes.

Bei niedrigen C-Peptid - Konzentrationen, 0.132 nmol/l, überwog ein Typ 1 - Diabetes, bei hohen Werten, 0.495 nmol/l, ein Typ 2 - Diabetes ( $p = 0.0001$ ). Bei Werten die zwischen diesen Bereichen liegen, ist aufgrund von C-Peptid - Messungen keine sichere Diagnosestellung möglich. Die Genauigkeit einer Vorhersage des Diabetes - Typs kann durch die Hinzunahme von klinischen Parametern, z.B. BMI, leicht verbessert werden. Ähnliche Beziehungen bestanden hinsichtlich des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses und des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index. ROC - Analysen ergaben, dass alle drei Parameter einen ähnlichen Vorhersagewert für die Unterscheidung der Diabetestypen haben.

Die Fähigkeit dieser drei Parameter, eine notwendige Insulintherapie bei Typ 2 - Diabetikern vorauszusagen, fiel deutlich geringer aus.

### 5.4 Schlussfolgerung

Es ist möglich anhand des C-Peptids und verwandten Parametern, Patienten als Typ 1 - oder Typ 2 - Diabetiker zu klassifizieren. Das C-Peptid per se hat bei den untersuchten Parametern die beste Aussagekraft und könnte aufgrund seiner Praktikabilität für den klinischen Alltag favorisiert werden. Die Hinzunahme von klinischen Parametern kann die Klassifizierung verbessern.

Zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Typ 2 - Diabetikern ist die Messung des C-Peptids und daraus abgeleiteter Parametern nicht ausreichend. Hier ist allein die klinische Einschätzung entscheidend, ob sich die individuellen Therapieziele durch Diät, Lebensstil-Modifikation oder orale Antidiabetika allein erreichen lassen.

## 6. Anhang

- Tabelle A1:** Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen geordnet
- Tabelle A2:** Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet
- Tabelle A3:** Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  Index geordnet
- Tabelle A4:** Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern - C - Peptid - Konzentrationen geordnet
- Tabelle A5:** Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet
- Tabelle A6:** Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des HOMA- $\beta_{\text{C-Peptid}}$  - Index geordnet



**Tabelle A1: Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern-C-Peptid-Konzentrationen geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		123	103	116	103	122	114	113	120	114	116	
C-peptid Konzentration	[nmol/l]	0.000 - 0.017	0.033 - 0.13	0.165 - 0.264	0.297 - 0.363	0.396 - 0.49	0.528 - 0.59	0.627 - 0.79	0.852 - 1.02	1.056 - 1.386	1.419 - 4.19	
Alter	[Jahre]	57 ± 14	57 ± 15	55 ± 17	57 ± 19	62 ± 14	60 ± 16	60 ± 13	62 ± 13	61 ± 13	62 ± 15	0.0021
Geschlecht	[w/m (% w)]	46/77 (37.4)	42/61 (40.8)	52/64 (44.8)	52/51(50.5)	41/81 (33.6)	42/72 (36.8)	41/72 (36.3)	48/72 (40.0)	42/72 (36.8)	52/64 (44.8)	0.37
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.7 ± 1.4	7.9 ± 1.5	8.9 ± 2.2	8.4 ± 1.9	8.3 ± 1.8	8.4 ± 1.9	8.6 ± 1.8	8.4 ± 2.0	8.4 ± 1.8	8.6 ± 2.2	0.0002
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	60.7 ± 15.3	62.8 ± 16.4	73.8 ± 24.1	68.3 ± 20.8	67.2 ± 19.7	68.3 ± 21.8	70.5 ± 19.7	68.3 ± 21.8	68 ± 3.8	68 ± 0.5	0.002
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	27.8 ± 4.9	27.2 ± 5.4	29.9 ± 7.2	28.4 ± 6.1	31.1 ± 6.3	31.0 ± 6.0	31.1 ± 7.0	31.7 ± 5.6	34.3 ± 6.8	34.5 ± 7.7	0.0001
Erkrankungsalter	[Jahre]	36 ± 15	41 ± 14	42 ± 14	45 ± 15	48 ± 12	48 ± 14	50 ± 12	52 ± 13	52 ± 14	56 ± 15	< 0.0001
eGFR	[ml/min]	97 ± 25	101 ± 25	97 ± 25	95 ± 31	89 ± 28	94 ± 26	91 ± 26	92 ± 29	85 ± 26	78 ± 30	0.002
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos.)]	11/3 (78.6)	10/7 (58.8)	17/14 (54.8)	10/10 (50.0)	9/11 (45.0)	4/12 (25.0)	2/14 (12.5)	1/9 (10.0)	0/9 (0.0)	0/13 (0.0)	< 0.0001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	17/106 (13.8)	12/91 (11.7)	7/109 (5.9)	2/101 (1.9)	8/114 (6.6)	4/110 (3.5)	2/111 (1.8)	1/119 (0.8)	2/112 (1.8)	0/116 (0.0)	0.001
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	0/117 (0.0)	2/101 (1.9)	0/122 (0.0)	1/113 (0.9)	3/110 (2.7)	2/118 (1.7)	0/114 (0.0)	3/113 (2.6)	0.054
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	6/97 (5.8)	16/100(13.8)	8/95 (7.8)	24/98 (19.7)	36/78 (31.6)	40/73 (35.4)	57/63 (47.5)	48/66 (42.1)	56/60 (48.3)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	2/114 (1.7)	0/103 (0.0)	4/118 (3.3)	10/104 (8.8)	10/103 (8.8)	27/93 (22.5)	23/91 (20.2)	22/94 (19.0)	0.054
Metformin	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	6/97 (5.8)	15/101 (12.9)	6/97 (5.8)	21/101 (17.2)	33/81 (28.9)	36/77 (31.9)	46/74 (38.3)	30/84 (26.3)	79/37 (31.9)	
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	0/116 (0.0)	0/103 (0.0)	1/121 (0.8)	1/113 (0.9)	5/108 (4.4)	4/116 (3.3)	6/108 (5.3)	3/113 (2.6)	0.0040
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	0/116 (0.0)	1/102(1.0)	1/121 (0.8)	0/114 (0.0)	1/112 (0.9)	2/118 (1.7)	3/111 (2.6)	1/115 (0.9)	0.36
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	1/115 (0.9)	1/102 (1.0)	4/118 (3.3)	4/110 (3.5)	4/109 (3.5)	8/112 (6.7)	12/102 (10.5)	19/97 (16.4)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	0/116 (0.0)	0/103 (0.0)	0/122 (0.0)	1/113 (0.9)	2/111 (1.8)	2/118 (1.7)	0/114 (0.0)	0/116 (0.0)	0.17
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	0/116 (0.0)	0/103 (0.0)	1/121 (0.8)	1/113 (0.9)	1/112 (0.9)	6/114 (5.0)	1/113 (0.9)	3/113 (2.6)	0.0050
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	123/0 (100)	103/0 (100)	113/3 (97.4)	101/2 (98.1)	118/4 (96.7)	103/11 (90.4)	100/13 (88.5)	91/29 (75.8)	91/23 (79.8)	91/25 (78.4)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	32/114 (1.7)	7/96 (6.8)	12/110 (9.8)	14/100 (12.3)	19/94 (16.8)	26/94 (21.7)	22/92 (19.3)	32/84 (27.6)	0.054
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	2/101 (1.9)	5/112 (4.3)	1/102 (1.0)	7/115 (5.7)	8/106 (7.0)	5/108 (4.4)	6/114 (5.0)	7/107 (6.1)	5/111 (4.3)	0.1195
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	114/9 (92.6)	95/8 (92.2)	103/13 (88.8)	92/11 (89.4)	96/26 (78.7)	81/33 (71.1)	75/38 (65.4)	59/61 (49.2)	62/62 (50.0)	54/62 (46.6)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	9/114 (7.3)	6/97 (5.8)	2/114 (1.7)	1/102 (1.0)	2/120 (1.6)	0/114 (0.0)	1/112 (0.9)	0/120 (0.0)	0/114 (0.0)	0/116 (0.0)	< 0.0001
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	0/103 (0.0)	1/115 (0.9)	0/103 (0.0)	1/121 (0.8)	2/112 (1.8)	2/111 (1.8)	9/111 (7.5)	4/110 (3.5)	7/109 (6.0)	< 0.0001
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	86/73 (69.9)	65/38 (63.1)	87/29 (75.0)	70/33 (68.0)	92/30 (75.4)	85/29 (74.6)	93/20 (82.3)	98/22 (81.7)	92/22 (80.7)	102/14 (87.9)	< 0.0001
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	51/72 (41.5)	21/82 (20.4)	38/78 (32.8)	30/73 (29.1)	43/79 (35.2)	32/82 (28.0)	27/86 (23.9)	22/98 (18.3)	15/99 (13.2)	16/100 (13.8)	< 0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	67/56 (54.5)	53/50 (51.5)	70/46 (60.3)	60/43 (58.3)	66/56 (54.1)	65/49 (57.0)	76/37 (67.3)	86/34 (71.7)	68/46 (59.6)	77/39 (66.4)	0.028
KHK	[ja/nein (% ja)]	14/109 (11.4)	3/100 (2.9)	7/109 (6.0)	11/92 (10.7)	14/108 (11.5)	15/99 (13.2)	17/96 (15.0)	18/102 (15.0)	23/91 (20.2)	28/88 (24.1)	< 0.0001
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	11/112 (8.9)	20/83 (19.4)	35/81 (30.1)	20/83 (19.4)	37/85 (30.2)	28/86 (24.6)	33/80 (29.3)	29/91 (24.2)	33/81 (28.9)	43/73 (37.1)	< 0.0001
PAVK	[ja/nein (% ja)]	7/116 (5.7)	6/97 (5.8)	8/108 (6.9)	10/93 (9.7)	11/111 (9.0)	10/104 (8.8)	8/105 (7.1)	7/113 (5.8)	11/103(9.6)	9/107 (7.8)	0.93
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	5/117 (4.1)	3/100 (2.9)	8/108 (6.9)	13/90 (12.6)	19/103 (15.8)	16/98 (14.0)	20/93 (17.7)	21/99 (17.5)	23/91 (20.1)	33/83 (28.5)	< 0.0001
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	0/123 (0.0)	1/102 (1.0)	4/112 (3.5)	2/101 (1.9)	0/122 (0.0)	2/112 (1.8)	1/112 (0.9)	2/118 (1.7)	3/111 (2.6)	2/114 (1.7)	0.49
Diabetes Typ 1 / Typ 2	[1/2 (% 1)]	113/10 (91.9)	70/33 (68.0)	44/72 (37.9)	29/74 (28.2)	16/106 (13.1)	11/103 (9.6)	11/102 (10.6)	4/116 (3.3)	5/109 (4.4)	0/116 (0.0)	< 0.0001

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$ -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

**Tabelle A2: Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		109	116	120	119	111	124	114	116	117	98	
C-Peptid/Glukose	[(nmol/l/mmol/l	0.001 - 0.003	0.004 - 0.018	0.019 - 0.032	0.033 - 0.047	0.048 - 0.057	0.058 - 0.073	0.074 - 0.091	0.092 - 0.118	0.119 - 0.170	0.172 - 0.591	
Alter	[Jahre]	58 ± 14	54 ± 16	55 ± 19	60 ± 15	62 ± 15	59 ± 16	62 ± 13	62 ± 12	63±13	60 ± 15	< 0.0001
Geschlecht	[w/m (% w)]	40/69 (36.7)	47/69 (40.5)	60/60 (50.0)	45/74 (37.8)	45/66 (40.5)	43/81 (34.7)	37/77 (32.5)	49/67 (42.2)	51/66 (43.6)	41/57 (41.8)	0.2841
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.8 ± 1.4	8.3 ± 2.0	9.1 ± 2.3	8.9 ± 2.1	8.6 ± 1.7	8.3 ± 1.6	8.4 ± 1.8	8.2 ± 1.7	8.1±2.0	7.6 ± 1.6	< 0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	61.8 ± 15.8	67.2 ± 21.9	76.0 ± 25.2	73.8 ± 23.0	70.5 ± 18.6	67.2 ± 17.5	68.3 ± 19.7	66 ± 18.6	65.0 ± 21.9	59.6 ± 17.5	< 0.0001
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	27.8 ± 4.8	27.0 ± 5.5	28.4 ± 7.4	31.1 ± 6.3	30.6 ± 6.6	31.9 ± 5.9	31.2 ± 6.1	32.9 ± 6.2	33.9±7.2	32.8 ± 7.8	< 0.0001
Erkrankungsalter	[Jahre]	37 ± 15	37 ± 14	42 ± 16	47 ± 13	49 ± 14	46 ± 15	52 ± 12	52 ± 12	54 ±13	52 ± 16	< 0.0001
eGFR	[ml/min]	96 ± 25	102 ± 26	97 ± 27	93 ± 27	88 ± 32	94 ± 27	91 ± 27	87 ± 26	85±27	82 ± 30	< 0.0001
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pc	10/3 (76.9)	14/8 (63.6)	16/18 (47.1)	8/12 (40.0)	6/8 (42.9)	5/18 (21.7)	5/11 (31.3)	0/6 (0.0)	0/10 (0.0)	0/8 (0.0)	< 0.0001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	14/95 (12.8)	16/100 (13.8)	8/112 (6.7)	2/117 (1.7)	3/108 (2.7)	4/120 (3.2)	4/110 (3.5)	3/113 (2.6)	0/117 (0.0)	1/97 (1.0)	< 0.0001
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	1/118 (0.8)	0/111 (0.0)	2/122 (1.6)	1/113 (0.9)	0/116 (0.0)	2/115 (1.7)	5/93 (6.1)	0.0006
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	8/108 (6.9)	11/109 (9.2)	11/108 (9.2)	26/85 (23.4)	30/94 (24.2)	46/68 (40.4)	45/71 (38.8)	65/52 (55.6)	49/49 (50.0)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	2/118 (1.7)	1/118 (0.8)	5/106 (4.5)	5/119 (4.0)	17/97 (14.9)	16/100 (13.8)	26/91 (22.2)	27/71 (27.6)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	8/108 (6.9)	11/109 (9.2)	11/108 (9.2)	25/86 (22.5)	27/97 (21.8)	38/76 (33.3)	35/81 (30.2)	46/71 (39.3)	29/69 (29.6)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	1/118 (0.8)	0/111 (0.0)	0/124 (0.0)	6/108 (5.3)	4/112 (3.4)	7/110 (6.0)	2/96 (2.0)	< 0.0001
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	0/119 (0.0)	5/106 (4.5)	4/120 (3.2)	5/109 (4.4)	8/108 (6.9)	14/103 (12.0)	17/81 (17.2)	< 0.0001
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	0/119 (0.0)	0/111 (0.0)	2/122 (1.6)	1/113 (0.9)	0/116 (0.0)	4/113 (3.4)	2/96 (2.0)	0.026
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	0/119 (0.0)	1/110 (0.9)	0/124 (0.0)	4/110 (3.5)	0/116 (0.0)	0/117 (0.0)	0/98 (0.0)	0.0006
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	0/119 (0.0)	1/110 (0.9)	1/123 (0.8)	2/112 (1.8)	1/115 (0.9)	5/112 (4.3)	3/95 (3.0)	0.022
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	109/0 (100)	116/0 (100)	118/2 (98.3)	117/2 (98.3)	106/5 (95.5)	117/7 (94.4)	96/18 (84.2)	100/16 (86.2)	89/28 (76.1)	66/32 (66.7)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	3/117 (2.5)	3/116 (2.5)	15/96 (13.5)	17/107 (13.7)	17/97 (14.9)	26/90 (22.4)	32/85 (27.4)	22/76 (22.4)	< 0.0001
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	2/114 (1.7)	3/117 (2.5)	4/115 (3.4)	6/105 (5.4)	7/117 (5.6)	11/103 (9.6)	5/111 (4.3)	3/114 (2.6)	4/94 (4.1)	0.027
Intensivierte Insulintherapie CSII	[ja/nein (% ja)]	101/8 (92.6)	107/9 (92.2)	110/10 (91.7)	109/10 (91.6)	85/26 (76.6)	93/31 (75.0)	67/47 (58.8)	69/47 (59.5)	53/64 (45.3)	39/59 (39.8)	< 0.0001
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	8/101 (7.3)	7/109 (6.0)	2/118 (1.7)	1/118 (0.8)	0/111 (0.0)	0/124 (0.0)	1/113 (0.9)	0/116 (0.0)	1/116 (0.9)	1/97 (1.0)	< 0.0001
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	0/109 (0.0)	0/116 (0.0)	0/120 (0.0)	1/118 (0.8)	2/109 (1.8)	1/123 (0.8)	2/112 (1.8)	10/106 (8.6)	5/112 (4.3)	5/93 (5.1)	< 0.0001
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	75/34 (68.8)	72/44 (62.1)	82/38 (68.3)	98/21 (82.4)	87/24 (78.4)	93/31 (75.0)	91/23 (79.8)	95/21 (81.9)	97/20 (82.9)	80/18 (81.6)	0.0004
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	42/67 (38.5)	28/88 (24.1)	33/87 (27.5)	50/69 (42.0)	33/78 (29.7)	29/95 (23.4)	25/89 (21.9)	23/93 (19.8)	17/99 (14.7)	15/83 (15.3)	< 0.0001
KHK	[ja/nein (% ja)]	60/49 (55.0)	56/60 (48.3)	68/52 (56.7)	85/34 (71.4)	66/45 (59.5)	67/57 (54.0)	73/41 (64.0)	77/39 (66.4)	77/40 (65.8)	59/39 (60.2)	0.0120
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	12/97 (11.0)	7/109 (6.0)	7/113 (5.8)	18/101 (15.1)	16/95 (14.4)	12/112 (9.7)	11/103 (9.6)	18/98 (15.5)	27/90 (23.1)	22/76 (22.4)	0.0002
PAVK	[ja/nein (% ja)]	12/97 (11.0)	18/98 (15.5)	28/92 (23.3)	44/75 (37.0)	38/73 (34.2)	28/96 (22.6)	32/82 (28.1)	32/84 (27.6)	28/89 (23.9)	29/69 (29.6)	< 0.0001
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	4/105 (3.7)	4/112 (3.4)	9/111 (7.5)	11/108 (9.2)	15/96 (13.5)	26/98 (21.0)	24/90 (21.1)	19/97 (16.4)	26/91 (22.2)	23/75 (23.5)	< 0.0001
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	4/105 (3.7)	4/112 (3.4)	9/111 (7.5)	11/108 (9.2)	15/96 (13.5)	26/98 (21.0)	24/90 (21.1)	19/97 (16.4)	26/91 (22.2)	23/75 (23.5)	< 0.0001
Diabetes Typ 1 / Typ 2	[1/2 (% 1)]	0/109 (0.0)	1/115 (0.9)	3/117 (2.5)	3/116 (2.5)	0/111 (0.0)	2/122 (1.6)	2/112 (1.8)	1/115 (0.9)	0/117 (0.0)	5/93 (5.1)	0.065
		101/8 (92.7)	87/29 (75.0)	52/68 (43.3)	19/100 (16.0)	10/101 (9.0)	12/112 (9.7)	12/102 (10.5)	5/111 (4.3)	2/115 (1.7)	3/95 (4.0)	< 0.0001

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$ -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

**Tabelle A3: Charakteristika der Patienten mit Typ 1 - und Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des HOMA-β<sub>C-Peptid</sub> - Index geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		114	115	115	115	115	116	116	115	116	107	
Homa-β-Index	[% normal]	0.6 - 6.5	6.6 - 15.3	15.6 - 22.8	23.0 - 30.8	30.9 - 37.6	37.7 - 44.7	44.8 - 55.6	55.7 - 70.8	71.1 - 104.1	104.9 - 300.0	
Alter	[Jahre]	58 ± 15	51 ± 18	59 ± 16	59 ± 15	62 ± 15	60 ± 15	60 ± 13	64 ± 14	61 ± 12	61 ± 16	< 0.0001
Geschlecht	[w/m (% w)]	40/74 (35.1)	49/66 (42.6)	47/68 (40.9)	46/69 (40.0)	49/66 (42.6)	40/76 (34.5)	45/71 (38.8)	56/59 (48.7)	44/72 (37.9)	42/65 (39.25)	0.61
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.9 ± 1.4	9.2 ± 2.6	9.2 ± 2.2	8.7 ± 1.5	8.4 ± 1.6	8.4 ± 1.7	8.3 ± 1.7	8.0 ± 1.7	7.7 ± 1.6	7.8 ± 2.0	< 0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	62.8 ± 15.3	77.1 ± 28.5	77.1 ± 24.1	71.6 ± 16.4	68.3 ± 17.5	68.3 ± 18.6	67.2 ± 18.6	63.9 ± 18.6	60.7 ± 17.5	61.8 ± 21.8	< 0.0001
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	28.0 ± 4.6	26.9 ± 7.1	29.0 ± 6.9	31.4 ± 6.3	31.1 ± 6.1	32.3 ± 6.1	32.5 ± 6.4	32.1 ± 6.6	32.3 ± 7.1	32.0 ± 7.4	< 0.0001
Erkrankungsalter	[Jahre]	38 ± 15	38 ± 15	46 ± 15	45 ± 13	47 ± 14	47 ± 14	49 ± 12	53 ± 12	53 ± 12	52 ± 16	< 0.0001
eGFR	[ml/min]	98 ± 25	102 ± 26	95 ± 28	94 ± 26	89 ± 28	88 ± 28	94 ± 23	87 ± 29	91 ± 24	79 ± 35	< 0.0001
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos)]	10/5 (66.7)	21/12 (63.6)	9/12 (42.9)	5/14 (26.3)	8/9 (47.1)	2/12 (14.3)	3/11 (21.4)	3/5 (37.5)	3/12 (20.0)	0/10 (0.0)	< 0.0001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	15/99 (13.2)	7/108 (6.1)	12/103 (10.4)	5/110 (4.3)	3/112 (2.6)	2/114 (1.7)	3/113 (2.6)	3/112 (2.6)	4/112 (3.4)	1/106 (1.1)	< 0.0001
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	0/115 (0.0)	1/115 (0.9)	1/115 (0.9)	0/115 (0.0)	2/114 (1.7)	6/101 (5.6)	< 0.0001
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	1/113 (0.9)	8/107 (7.0)	12/103 (10.4)	26/89 (21.7)	21/94 (18.3)	28/88 (24.1)	45/71 (38.8)	49/66 (42.6)	53/63 (45.7)	48/59 (44.9)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	5/110 (4.3)	6/109 (5.2)	7/109 (6.0)	14/102 (12.1)	19/96 (16.5)	22/94 (19.0)	25/82 (23.4)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	1/113 (0.9)	8/107 (7.0)	12/103 (10.4)	26/89 (22.6)	20/95 (17.4)	25/91 (21.6)	36/80 (31.0)	36/79 (31.3)	39/77 (33.6)	27/80 (25.2)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	1/114 (0.9)	0/116 (0.0)	7/109 (6.0)	4/111 (3.5)	4/112 (3.4)	3/104 (2.8)	0.0018
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/115 (0.9)	1/115 (0.9)	4/111 (3.5)	2/114 (1.7)	1/106 (0.9)	0.056
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	4/111 (3.5)	3/112 (2.6)	3/113 (2.6)	6/110 (5.2)	7/108 (6.1)	11/105 (9.5)	19/88 (21.6)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/115 (0.9)	3/113 (2.6)	0/115 (0.0)	0/116 (0.0)	0/107 (0.0)	0.054
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	2/113 (1.7)	1/115 (0.9)	1/115 (0.9)	1/114 (0.9)	3/113 (2.6)	4/103 (3.7)	0.13
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	114/0 (100)	115/0 (100)	114/1 (99.1)	109/6 (94.8)	109/6 (94.8)	108/8 (93.1)	101/15 (87.1)	96/19 (83.5)	92/24 (79.3)	76/31 (71.0)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	1/114 (0.9)	4/111 (3.5)	12/103 (10.4)	8/107 (7.0)	14/102 (12.1)	24/92 (20.7)	25/90 (21.7)	26/80 (22.4)	21/86 (19.6)	< 0.0001
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	1/113 (0.9)	0/115 (0.0)	5/110 (4.3)	3/112 (2.6)	10/105 (8.7)	4/112 (3.4)	6/110 (5.2)	6/109 (5.2)	6/110 (5.2)	5/102 (4.7)	0.052
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	105/9 (92.1)	109/6 (94.8)	104/11 (90.4)	95/20 (80.9)	91/24 (79.2)	88/28 (75.8)	71/45 (61.2)	65/50 (56.5)	59/57 (50.9)	48/59 (44.9)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	8/106 (7.0)	5/110 (4.3)	2/113 (1.7)	1/114 (0.9)	0/115 (0.0)	2/114 (1.7)	0/116 (0.0)	0/115 (0.0)	1/115 (0.9)	2/105 (1.9)	0.0022
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	0/115 (0.0)	0/115 (0.0)	1/114 (0.9)	1/114 (0.9)	2/114 (1.7)	7/109 (6.0)	8/107 (7.0)	4/112 (3.4)	3/104 (2.8)	0.0005
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	9/105 (7.9)	12/103 (10.4)	17/98 (14.8)	18/97 (15.7)	10/105 (8.7)	17/99 (14.7)	9/107 (7.8)	12/103 (10.4)	25/91 (21.6)	21/86 (19.6)	0.0107
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	15/99 (13.2)	25/90 (21.7)	39/76 (33.9)	33/82 (28.7)	42/73 (36.5)	31/85 (26.7)	21/95 (18.1)	27/88 (22.8)	21/95 (18.1)	15/92 (14.0)	< 0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	62/52 (54.4)	51/64 (44.3)	71/44 (61.7)	77/38 (67.0)	47/41 (40.9)	43/73 (37.1)	70/46 (60.3)	76/39 (66.1)	66/50 (56.9)	39/68 (36.5)	< 0.0001
KHK	[ja/nein (% ja)]	9/105 (7.9)	12/103 (10.4)	17/98 (14.8)	18/57 (15.7)	10/105 (8.7)	17/99 (16.0)	9/107 (7.8)	12/103 (10.4)	25/91 (21.6)	21/86 (19.6)	< 0.0001
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	15/99 (13.2)	14/101 (12.2)	39/76 (33.9)	35/80 (30.4)	37/78 (32.2)	39/77 (33.6)	24/92 (20.7)	30/85 (26.1)	20/96 (17.2)	36/71 (33.6)	< 0.0001
PAVK	[ja/nein (% ja)]	9/105 (7.9)	3/112 (2.6)	10/105 (8.7)	8/107 (7.0)	11/104 (9.6)	4/112 (3.4)	15/101 (12.9)	12/103 (10.4)	4/112 (3.4)	11/96 (10.3)	0.034
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	5/109 (4.4)	5/110 (4.4)	12/103 (10.4)	15/100 (13.0)	20/95 (17.4)	18/98 (15.5)	21/95 (18.1)	19/96 (16.5)	21/95 (18.1)	25/82 (23.4)	< 0.0001
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	0/114 (0.0)	3/112 (2.6)	0/115 (0.0)	3/112 (2.6)	2/113 (1.7)	2/114 (1.7)	1/115 (0.9)	1/114 (0.9)	1/115 (0.9)	4/103 (3.8)	0.30
Diabetes Typ 1 / Typ 2	[1/2 (% 1)]	102/12 (89.2)	83/32 (72.2)	36/79 (31.3)	13/102 (11.3)	21/94 (18.3)	12/104 (10.3)	10/106 (8.6)	12/103 (10.4)	10/106 (8.6)	4/103 (3.8)	< 0.0001

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw. χ<sup>2</sup>-Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

## Anhang

**Tabelle A4: Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen der Nüchtern-C-Peptid-Konzentrationen geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		10	33	73	74	106	77	127	117	109	115	
C-peptid Konzentration	[nmol/l]	0.01 - 0.05	0.051 - 0.40	0.41 - 0.80	0.81 - 1.10	1.11 - 1.50	1.51 - 1.80	1.81 - 2.40	2.41 - 3.10	3.11 - 4.20	4.21 - 14.9	
Alter	[Jahre]	66 ± 9	64 ± 9	62 ± 9	65 ± 12	66 ± 11	62 ± 14	61 ± 13	62 ± 13	61 ± 13	62 ± 15	0.095
Geschlecht	[w/m (% w)]	3/7 (30.0)	16/17 (48.5)	38/35 (52.1)	36/38 (48.6)	39/67 (36.8)	29/48 (37.7)	45/82 (35.4)	47/70 (40.2)	42/67 (38.5)	51/64 (44.3)	0.23
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.5 ± 1.0	8.2 ± 1.6	8.5 ± 1.7	8.0 ± 1.5	8.1 ± 1.5	8.2 ± 1.7	8.5 ± 1.8	8.3 ± 2.0	8.4 ± 1.8	8.6 ± 2.2	0.31
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	58.5 ± 11.0	66.1 ± 17.5	69.4 ± 18.6	63.9 ± 16.4	65.0 ± 16.4	66.1 ± 18.6	69.4 ± 19.7	67.2 ± 21.8	68.3 ± 19.7	70.5 ± 24.1	0.31
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	28.5 ± 4.2	30.4 ± 6.1	33.7 ± 6.2	30.3 ± 5.3	31.8 ± 6.1	31.8 ± 6.6	31.2 ± 6.6	31.6 ± 5.4	34.6 ± 6.7	34.6 ± 7.7	0.0001
Erkrankungsalter	[Jahre]	42 ± 12	46 ± 9	45 ± 12	49 ± 12	50 ± 10	49 ± 13	50 ± 13	52 ± 13	53 ± 13	56 ± 15	0.0001
eGFR	[ml/min]	93 ± 21	88 ± 27	91 ± 20	85 ± 25	85 ± 27	90 ± 26	91 ± 26	91 ± 29	85 ± 25	77 ± 30	0.0021
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos)]	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/11 (8.3)	0/8 (0.0)	3/6 (33.3)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)	0/7 (0.0)	0/8 (0.0)	0/12 (0.0)	< 0.0001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	3/7(30.0)	3/30 (9.1)	4/69 (5.5)	2/72 (2.7)	7/99 (6.6)	3/74 (3.9)	2/125 (1.6)	1/116 (0.9)	2/107 (1.8)	0/115 (0.0)	< 0.0001
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	2/72 (2.7)	0/106 (0.0)	1/76 (1.3)	3/124 (2.4)	2/115 (1.7)	0/109 (0.0)	3/112 (2.6)	0.51
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	6/27 (18.2)	16/57 (21.9)	9/65 (12.2)	24/82 (22.6)	25/52 (32.5)	49/78 (38.6)	57/60 (48.7)	48/61 (44.0)	55/60 (47.8)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	1/32 (3.0)	3/70 (4.1)	0/74 (0.0)	4/102 (3.8)	8/69 (10.4)	11/116 (8.7)	27/90 (23.1)	24/85 (22.0)	21/94 (18.3)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	6/27 (18.2)	15/58 (20.5)	7/67 (9.5)	21/85 (19.8)	22/55 (28.6)	45/82 (35.4)	46/71 (39.3)	31/78 (28.4)	36/79 (31.3)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	0/74 (0.0)	1/105 (0.9)	1/76 (1.3)	5/122 (3.9)	4/113 (3.4)	6/103 (5.5)	3/112 (2.6)	0.283
Glitide	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	1/73 (1.4)	1/105 (0.9)	0/77 (0.0)	1/126 (0.8)	2/115 (1.7)	3/106 (2.8)	1/114 (0.9)	0.75
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	1/72 (1.4)	1/73 (1.4)	4/102 (3.8)	3/74 (3.9)	5/122 (3.9)	8/109 (6.8)	11/98 (10.1)	19/96 (16.5)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	0/74 (0.0)	0/106 (0.0)	0/77 (0.0)	3/124 (2.4)	2/115 (1.7)	0/109 (0.0)	0/115 (0.0)	0.34
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	0/74 (0.0)	1/105 (0.6)	0/77 (0.0)	2/125 (1.6)	6/111 (5.1)	85/24 (78.0)	3/112 (2.6)	0.08
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	10/0 (100)	32/1 (97.0)	70/3 (95.9)	72/2 (97.3)	102/4 (96.2)	68/9 (88.3)	113/14 (89.0)	87/30 (74.4)	21/88 (19.3)	91/24 (79.1)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	3/70 (4.1)	6/68 (8.1)	13/93 (12.3)	10/67 (13.0)	22/105 (17.3)	26/91 (22.2)	6/103 (5.5)	32/83 (27.8)	< 0.0001
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	2/31 (6.1)	5/68 (6.8)	1/73 (1.4)	7/99 (6.6)	6/71 (7.8)	6/121 (4.7)	5/112 (4.3)	58/51 (54.2)	5/110 (4.3)	0.81
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	10/0(100)	30/3 (90.9)	62/11 (85.0)	65/9 (87.8)	81/25 (76.4)	52/25 (67.5)	85/42 (66.9)	57/60 (48.8)	0/109 (0.0)	54/61 (46.9)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	0/73 (0.0)	0/74 (0.0)	1/105 (0.9)	0/77 (0.0)	0/127 (0.0)	0/117 (0.0)	85/24 (78.0)	0/115 (0.0)	0.75
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	0/33 (0.0)	1/72 (1.4)	0/74 (0.0)	1/105 (0.9)	2/75 (2.6)	2/125 (1.6)	9/108 (7.7)	4/105 (3.6)	7/108 (6.1)	0.026
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	7/3 (70.0)	30/3 (90.9)	66/7 (90.4)	64/10 (86.5)	91/15 (85.8)	64/13 (85.1)	107/20 (84.3)	96/21 (82.1)	90/19 (82.6)	101/14 (87.8)	0.68
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	3/7 (30.0)	10/23 (30.3)	31/42 (42.5)	29/45 (39.2)	43/63 (40.6)	21/56 (27.3)	36/91 (28.3)	22/95 (18.8)	14/95 (12.7)	16/99 (13.9)	< 0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	7/3 (70.0)	25/8 (75.8)	55/18 (75.3)	55/19 (74.3)	65/41 (61.3)	49/28 (63.6)	86/41 (67.7)	85/32 (72.6)	67/42 (61.0)	76/39 (66.1)	0.304
KHK	[ja/nein (% ja)]	1/9 (10.0)	2/31 (6.1)	5/68 (6.8)	11/63 (14.9)	14/92 (13.2)	13/64 (16.9)	18/109 (14.2)	18/99 (15.4)	23/86 (20.9)	28/87 (24.3)	0.05
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	1/9 (10.0)	14/19 (42.4)	26/47 (35.6)	19/55 (25.7)	38/68 (35.8)	18/59 (23.4)	41/86 (32.3)	30/87 (25.6)	32/77 (29.1)	43/72 (37.4)	0.17
PAVK	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	4/29 (12.1)	6/67 (8.2)	10/64 (13.5)	11/95 (10.4)	9/68 (11.7)	8/119 (6.3)	7/110 (6.1)	11/98 (10.1)	9/106 (7.8)	0.63
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	1/32 (3.0)	6/67 (8.2)	11/63 (14.9)	20/86 (18.9)	10/67 (13.0)	23/104 (18.1)	19/98 (16.2)	24/85 (21.8)	32/83 (27.8)	0.056
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	0/10 (0.0)	1/32 (3.0)	2/71 (2.7)	2/72 (2.7)	0/106 (0.0)	2/75 (2.7)	0/127 (0.0)	2/115 (1.7)	3/106 (2.7)	2/113 (1.7)	0.66

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$ -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

**Tabelle A5: Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, in Dezilen des C-Peptid/Glukose - Verhältnisses geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		8	29	68	100	101	112	102	111	105	95	
C-peptid/Glukose	[(nmol/l/mmol/l)]	0.001 - 0.003	0.004 - 0.018	0.019 - 0.032	0.033 - 0.047	0.048 - 0.057	0.058 - 0.073	0.074 - 0.091	0.092 - 0.118	0.119 - 0.170	0.172 - 0.590	
Alter	[Jahre]	66 ± 8	62 ± 11	64 ± 10	64 ± 11	63 ± 14	61 ± 14	64 ± 12	63 ± 12	62 ± 13	62 ± 15	0.70
Geschlecht	[w/m (% w)]	3/5 (37.5)	13/16 (44.8)	37/31 (54.4)	41/59 (41.0)	42/59 (41.6)	39/73 (34.8)	34/68 (33.3)	47/64 (42.3)	51/64 (44.3)	39/56 (41.1)	0.033
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.6 ± 1.1	9.0 ± 2.2	8.4 ± 1.5	8.8 ± 1.8	8.6 ± 1.8	8.3 ± 1.5	8.4 ± 1.8	8.2 ± 1.7	8.1 ± 2.0	7.6 ± 1.6	< 0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	59.6 ± 12.1	74.9 ± 24.1	68.3 ± 16.4	72.7 ± 19.7	70.5 ± 19.7	67.2 ± 16.4	68.3 ± 19.7	66.1 ± 18.6	65.0 ± 21.8	59.6 ± 17.5	< 0.0001
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	28.5 ± 4.5	30.5 ± 6.5	31.9 ± 7.2	32.0 ± 5.9	31.1 ± 6.5	32.4 ± 5.5	31.6 ± 6.1	33.1 ± 6.2	34.0 ± 7.2	33.6 ± 7.2	0.02
Erkrankungsalter	[Jahre]	44 ± 14	44 ± 9	45 ± 13	49 ± 11	50 ± 13	48 ± 13	53 ± 1	53 ± 12	54 ± 13	55 ± 12	0.70
eGFR	[ml/min]	91 ± 23	90 ± 24	87 ± 23	90 ± 25	84 ± 29	90 ± 25	88 ± 27	87 ± 26	86 ± 27	82 ± 30	0.46
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos)]	0/0 (0.0)	0/1 (0.0)	0/10 (0.0)	1/9 (10.0)	1/8 (11.0)	2/15 (12.0)	0/11 (0.0)	0/5 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0.001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	2/6 (25.0)	4/25 (13.8)	5/63 (7.4)	2/98 (2.0)	3/98 (3.0)	1/108 (3.6)	3/99 (2.9)	3/108 (2.7)	0/115 (0.0)	1/94 (1.1)	< 0.0001
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	1/99 (1.0)	0/101 (0.0)	2/110 (1.8)	1/101 (1.0)	0/111 (0.0)	2/113 (1.7)	5/90 (5.3)	0.062
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	8/21 (27.6)	11/57 (16.2)	11/89 (11.0)	26/75 (25.7)	30/82 (26.8)	57/45 (44.1)	45/66 (40.5)	64/51 (55.7)	49/46 (51.6)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	1/28 (3.4)	2/66 (2.9)	1/99 (1.0)	5/96 (5.0)	5/107 (4.5)	16/86 (15.7)	16/95 (14.4)	26/89 (22.6)	27/68 (28.4)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	8/21 (27.6)	11/57 (16.2)	11/89 (11.0)	25/76 (24.8)	27/85 (24.1)	37/65 (36.3)	35/76 (31.5)	46/69 (40.0)	29/66 (30.5)	< 0.0001
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	1/99 (1.0)	0/101 (0.0)	0/112 (0.0)	6/96 (5.9)	4/107 (3.6)	7/108 (6.7)	2/93 (2.1)	0.019
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	0/100 (0.0)	0/101 (0.0)	2/110 (1.8)	1/101 (1.0)	0/111 (0.0)	4/111 (3.5)	2/93 (2.1)	0.19
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	0/100 (0.0)	5/96 (5.0)	4/108 (3.6)	5/97 (4.9)	8/103 (7.2)	13/102 (11.3)	17/78 (17.9)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	0/100 (0.0)	1/100 (1.0)	0/112 (0.0)	4/98 (3.9)	0/111 (0.0)	0/115 (0.0)	0/95 (0.0)	0.0059
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	0/100 (0.0)	1/100 (1.0)	1/111 (0.9)	2/100 (2.0)	1/110 (0.9)	5/110 (4.4)	3/92 (3.2)	0.224
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	8/0 (100)	28/1 (96.6)	66/2 (97.1)	98/2 (98.0)	95/6 (94.1)	105/7 (93.8)	85/17 (83.3)	95/16 (85.6)	87/28 (75.7)	63/32 (66.3)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	2/66 (2.9)	3/97 (3.0)	15/86 (14.9)	17/95 (15.2)	17/85 (16.7)	26/85 (23.4)	31/84 (30.0)	22/73 (23.2)	< 0.0001
Konventionelle Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	2/27 (6.9)	3/65 (4.4)	4/96 (4.0)	6/95 (5.9)	7/105 (6.3)	11/91 (10.8)	4/107 (3.6)	3/112 (2.6)	3/92 (3.2)	0.29
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	0/100 (0.0)	0/101 (0.0)	0/112 (0.0)	0/102 (0.0)	0/111 (0.0)	1/114 (0.9)	0/95 (0.0)	0.70
CSII	[ja/nein (% ja)]	8/0 (100)	26/3 (89.7)	51/17 (89.8)	91/9 (91.0)	75/26 (74.3)	71/41 (72.3)	57/45 (55.9)	65/46 (58.8)	52/63 (45.2)	38/57 (39.6)	< 0.0001
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	0/29 (0.0)	0/68 (0.0)	1/99 (1.0)	2/99 (2.0)	1/111 (0.9)	2/100 (2.0)	10/101 (9.0)	5/110 (4.4)	5/90 (5.3)	0.0073
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	5/3 (62.5)	26/3 (89.7)	60/8 (88.2)	92/8 (92.0)	87/14 (86.1)	91/21 (81.3)	88/14 (86.3)	92/19 (82.9)	97/18 (84.3)	79/16 (83.2)	0.32
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	2/6 (25.0)	7/22 (24.1)	27/41 (39.7)	48/52 (48.0)	33/68 (32.7)	29/83 (25.9)	25/77 (24.5)	23/88 (20.7)	17/98 (14.8)	14/81 (14.7)	< 0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	5/3 (62.5)	23/6 (79.3)	50/18 (73.5)	80/20 (80.0)	66/35 (65.3)	66/46 (58.9)	71/31 (69.6)	74/37 (66.7)	77/38 (66.9)	58/37 (61.1)	0.062
KHK	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	3/26 (10.3)	7/61 (10.3)	18/82 (18.0)	16/85 (15.8)	12/100 (10.7)	11/91 (10.8)	17/94 (15.3)	27/88 (23.5)	22/73 (23.2)	0.044
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	1/7 (12.5)	11/18 (37.9)	22/46 (32.4)	41/59 (41.0)	38/63 (37.6)	28/84 (25.0)	32/70 (31.4)	32/79 (28.8)	28/87 (24.4)	29/66 (30.5)	0.16
PAVK	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	1/28 (3.4)	8/60 (1.8)	9/91 (9.0)	12/89 (11.9)	12/100 (10.7)	8/94 (7.8)	7/104 (6.3)	9/106 (7.8)	9/86 (9.5)	0.81
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	1/28 (3.4)	5/63 (7.4)	9/91 (9.0)	15/86 (14.9)	26/86 (23.2)	23/79 (22.5)	18/93 (16.2)	26/89 (22.6)	23/72 (24.2)	0.0022
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	0/8 (0.0)	1/28 (3.4)	1/67 (1.5)	3/97 (3.0)	0/101 (0.0)	1/111 (0.9)	2/100 (2.0)	1/110 (0.9)	0/115 (0.0)	5/90 (5.3)	0.13

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw.  $\chi^2$ -Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

**Tabelle A6: Charakteristika der Patienten mit Typ 2 - Diabetes, die in Dezilen des HOMA-β<sub>C-Peptide</sub> - Index geordnet**

Parameter	Einheit	Dezile 1	Dezile 2	Dezile 3	Dezile 4	Dezile 5	Dezile 6	Dezile 7	Dezile 8	Dezile 9	Dezile 10	p-Wert
Anzahl Patienten		12	32	79	102	94	104	106	103	106	103	
Homa-β-Index	[% normal]	0.6 - 6.5	6.6 - 15.3	15.6 - 22.8	23.0 - 30.8	30.9 - 37.6	37.7 - 44.7	44.8 - 55.6	55.7 - 70.8	71.1 - 104.1	104.9 - 300.0	
Alter	[Jahre]	64 ± 10	63 ± 12	63 ± 13	60 ± 14	66 ± 10	63 ± 11	60 ± 13	65 ± 11	63 ± 11	61 ± 15	0.003
Geschlecht	[w/m (% w)]	4/8 (33.3)	16/16 (50.0)	32/47 (40.5)	43/59 (42.2)	42/52 (44.7)	34/70 (32.7)	44/62 (41.5)	51/52 (49.5)	41/65 (38.7)	39/64 (37.9)	0.45
HbA <sub>1c</sub>	[%]	7.9 ± 1.3	9.5 ± 2.0	9.3 ± 2.0	8.8 ± 1.4	8.4 ± 1.6	8.4 ± 1.6	8.3 ± 1.7	8.0 ± 1.8	7.7 ± 1.5	7.5 ± 1.7	< 0.0001
HbA <sub>1c</sub>	[mmol/mol]	62.8 ± 14.3	80.3 ± 21.8	78.1 ± 21.8	72.7 ± 15.3	68.3 ± 17.5	68.3 ± 17.5	67.2 ± 18.6	63.9 ± 19.7	60.7 ± 16.4	58.5 ± 18.6	< 0.0001
Body-Maß-Index	[kg/m <sup>2</sup> ]	28.3 ± 5.2	32.0 ± 8.3	30.7 ± 7.1	32.2 ± 6.1	32.4 ± 5.5	33.0 ± 5.6	32.8 ± 6.3	32.9 ± 6.6	32.8 ± 7.1	32.5 ± 7.4	0.21
Erkrankungsalter	[Jahre]	44 ± 12	45 ± 11	48 ± 13	46 ± 14	50 ± 12	50 ± 12	49 ± 13	55 ± 12	54 ± 11	53 ± 13	< 0.0001
eGFR	[ml/min]	85 ± 28	89 ± 23	87 ± 26	94 ± 25	84 ± 26	86 ± 27	92 ± 22	84 ± 26	89 ± 24	83 ± 33	0.004
GAD-antikörper	[pos./neg. (% pos.)]	0/0 (0.0)	0/4(0.0)	0/8 (0.0)	1/14 (6.7)	2/5 (28.6)	0/11 (0.0)	1/8 (11.1)	0/5 (0.0)	0/11 (0.0)	0/7 (0.0)	0.001
Hypoglykämie	[ja/nein (% ja)]	3/9 (25.0)	2/30(6.3)	6/73(7.6)	4/98(3.9)	1/93 (1.1)	1/103 (1.0)	3/103 (2.8)	2/101 (1.9)	4/102 (3.8)	1/102 (1.0)	0.0006
Diabetestherapie												
Keine medikamentöse Th.	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	1/101 (1.0)	0/94 (0.0)	1/103 (1.0)	1/105 (0.9)	0/103 (0.0)	2/104 (1.9)	6/97 (5.8)	0.0075
OAD (auch Kombination)	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	8/24 (25.0)	12/67 (15.2)	26/76 (25.5)	21/73 (22.3)	28/76 (26.9)	45/61 (42.5)	47/56 (45.6)	53/53 (50.0)	48/55 (46.6)	< 0.0001
Ausschließlich OAD	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	2/77 (2.5)	5/97 (4.9)	6/88 (6.4)	7/97 (6.7)	14/92 (13.2)	18/85 (17.5)	22/84 (20.8)	25/78 (24.3)	< 0.0001
Metformin	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	8/24 (25.0)	12/67 (15.2)	26/76 (25.5)	20/74 (21.3)	25/79 (24.0)	36/70 (34.0)	35/68 (34.0)	39/67 (36.8)	27/76 (26.2)	0.0168
Sulfonylharnstoffe	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	0/102 (0.0)	0/94 (0.0)	1/103 (1.0)	1/105 (0.9)	4/99 (3.9)	2/104 (1.9)	1/102 (1.0)	0.22
Glinide	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	1/101 (1.0)	1/93 (1.1)	0/104 (0.0)	7/99 (6.6)	4/99 (3.9)	4/102 (3.8)	3/100 (2.9)	0.05
α-Glucosidasehemmer	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	4/98 (3.9)	3/91 (3.2)	3/101 (2.9)	6/100 (5.7)	6/97 (5.8)	11/95 (10.4)	19/84 (18.4)	< 0.0001
Glitazone	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	1/78 (1.3)	0/102 (0.0)	0/94 (0.0)	1/103 (1.0)	3/103 (2.8)	0/103 (0.0)	0/106 (0.0)	0/103 (0.0)	0.16
DPP-4-Hemmer	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	1/101 (1.0)	2/92 (2.1)	1/103 (1.0)	1/105 (0.9)	1/102 (1.0)	3/103 (2.8)	4/99 (3.9)	0.49
Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	12/0 (100)	32/0 (100)	76/3 (96.2)	96/6 (94.1)	88/6 (93.6)	96/8 (92.3)	91/15 (85.8)	85/18 (82.5)	82/24 (77.4)	72/31 (69.9)	< 0.0001
Basalinsulin/OAD	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	4/75 (5.1)	12/90 (11.8)	8/86 (8.5)	14/90 (13.5)	24/82 (22.6)	24/79 (23.3)	26/80 (24.5)	21/82 (20.3)	< 0.0001
Konventionelle	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	0/32 (0.0)	4/75 (5.1)	3/99 (2.9)	10/84 (10.6)	4/100 (3.8)	6/100 (5.7)	6/97 (5.8)	5/101 (4.7)	4/99 (3.9)	0.31
Insulintherapie												
Intensivierte Insulintherapie	[ja/nein (% ja)]	11/1 (91.7)	32/0 (100)	69/10 (87.4)	81/21 (79.4)	70/24 (74.4)	78/26 (75.0)	61/45 (57.5)	55/48 (53.4)	51/55 (48.1)	46/57 (44.6)	< 0.0001
CSII	[ja/nein (% ja)]	3/9 (25.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	0/102 (0.0)	0/94 (0.0)	0/104 (0.0)	0/106 (0.0)	0/103 (0.0)	0/106 (0.0)	1/102 (1.0)	< 0.0001
Inkretin Mimetika	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	0/32 (0.0)	0/79 (0.0)	1/101 (1.0)	1/93 (1.1)	2/102 (1.9)	7/99 (6.6)	8/95 (7.8)	4/102 (3.8)	3/100 (2.9)	0.023
Folgeerkrankungen (alle)	[ja/nein (% ja)]	9/3 (75.0)	27/5 (84.4)	70/9 (88.6)	87/15 (85.3)	85/9 (90.4)	92/12 (88.5)	86/20 (81.1)	89/14 (86.4)	87/19 (82.1)	85/18 (82.5)	< 0.0001
Retinopathie	[ja/nein (% ja)]	3/9 (25.0)	8/24 (25.0)	33/46 (41.8)	29/73 (28.4)	40/54 (42.6)	31/73 (29.8)	21/85 (19.8)	25/78 (24.3)	21/85 (19.8)	14/89 (13.6)	< 0.0001
Neuropathie	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	4/28 (12.5)	17/62 (21.5)	18/84 (17.6)	10/84 (10.6)	17/87 (16.3)	9/97 (8.5)	12/91 (11.7)	24/82 (22.6)	21/82 (20.4)	0.072
KHK	[ja/nein (% ja)]	9/3 (75.0)	23/9 (71.9)	58/21 (73.4)	73/29 (71.6)	67/27 (71.3)	70/34 (67.3)	67/39 (63.2)	73/30 (70.9)	64/42 (60.4)	66/37 (64.1)	0.114
Nephropathie	[ja/nein (% ja)]	4/8 (33.3)	7/25 (21.9)	37/42 (46.8)	33/69 (32.4)	34/60 (36.2)	39/65 (37.5)	24/82 (22.6)	29/74 (28.1)	20/86 (18.9)	35/68 (33.9)	0.003
PAVK	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	2/30 (6.3)	10/69 (12.7)	7/95 (6.9)	10/84 (10.6)	4/100 (3.8)	14/92 (13.2)	12/91 (11.7)	4/102 (3.8)	11/92 (10.7)	0.15
Fettleber	[ja/nein (% ja)]	1/11 (8.3)	2/30 (6.3)	8/71 (10.1)	15/87 (14.7)	19/75 (20.2)	17/87 (16.3)	20/86 (18.9)	19/84 (18.4)	20/86 (18.9)	25/78 (24.3)	0.1833
Diabetisches Fussyndrom	[ja/nein (% ja)]	0/12 (0.0)	2/30 (6.3)	0/79 (0.0)	2/100 (2.0)	1/93 (1.1)	2/102 (1.9)	1/105 (0.9)	1/102 (1.0)	1/105 (0.9)	4/99 (3.9)	0.32

Mittelwerte ± Standardabweichung; Anzahl (%); Statistik: ANOVA (kontinuierliche Variablen) bzw. χ<sup>2</sup>-Test (Fisher's exakter Test); GraphPadPrism (bei kategorischen Variablen).

## 7. Literaturverzeichnis

ALBERTI KGMM, ZIMMET PF (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 15(7), 539-553

BADENHOOP K, RAMOS-LOPEZ E, WEYRICH P: Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011, 51-60

BARNETT AH, EFF C, LESLIE RD, PYKE DA (1981): Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20(2), 87-93

BARONE B, RODACKI M, ZAJDENVERG L, ALMEIDA MH, CABIZUCA CA, BARRETO D, DE ARAÚJO LF, KUPFER R, MILECH A, OLIVEIRA JEP (2008): Family history of type 2 diabetes is increased in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 82(1), 1-4

BARSKI L, NEVZOROV R, HARMAN-BOEHM I, JOTKOWITZ A, RABAEV E, ZEKTSER M, ZELLER L, SHLEYFER E, ALMOG Y (2013): Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 345(4), 326-330

BATSTRA MR, AANSTOOT HJ, HERBRINK P (2000): Prediction and diagnosis of type 1 diabetes using beta-cell autoantibodies. *Clin Lab* 47, 497-507

BECHT FS, WALTHER K, EKKEHARD M, NAUCK M (2012): Nüchtern-C-Peptide , daraus abgeleitete Parameter zur Charakterisierung der Insulinsekretion - Kapazität zwecks korrekter Klassifizierung von Patienten als Typ 1 - , Typ 2 - Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 7(1), 60

BERGER B, STENTSTRÖM G, SUNDKVIST G (2000): Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 60, 687-694

BERGMAN RN, FINEGOOD DT, KAHN SE (2002): The evolution of  $\beta$ - cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 32, 35-45

BERMUDEZ V, CANO R, CANO C, BERMUDEZ F, LEAL E, ACOSTA K, MENGUAL E, ARRAIZ N, BRICENO N, HERNANDEZ R (2008): Homeostasis model assessment (HOMA) as surrogate insulinization criteria in patients with type 2 diabetes. *Am J Ther* 15(4), 409-416

BERNDT M, LEHNERT H (2014): Diabetische Ketoazidose. *Diabetologe*. 10, 638-644

BONORA E, TARGHER G, ALBERICHE M, BONADONNA RC, SAGGIANI F, ZENERE MB, MONAUNI T, MUGGEO M (2000): Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23, 57-63

BRUDERER SG, BODMER M, JICK SS, BADER G, SCHLIENGER RG, MEIER CR (2014): Incidence of and risk factors for severe hypoglycaemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in the UK-a nested case-control analysis. *Diabetes Obes Metab* 16(9), 801-811

CANTOR AB, KRISCHER JP, CUTHBERTSON DD, SCHATZ DA, RILEY WJ, MALONE J, SCHWARTZ S, QUATTRIN T, MACLAREN NK (1995): Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 80(12), 3739-3743

CHEVENNE D1, LETAILLEUR A, TRIVIN F, PORQUET D (1995): Determination of plasma proinsulins, insulin and C-peptide. *Ann Biol Clin* 53, 3-9

CRAVAREZZA P, RADAELI E, TOFFOLI C, RIGOSA C (1986): Discrimination of type I from insulin-treated type II diabetic patients by C-peptide measurement. *Acta Diabetol Lat* 23, 345-350

DEFRONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237(3), 214-223

DUKE FR, WEIBEL M, PAGE DS, BULGRIN VG, LUTHY J (1969): The Glucose Oxidase Mechanism. Enzyme Activation by Substrate. *J Am Chem Soc* 91(14), 3904



FEINKOHL I, AUNG PP, KELLER M, ROBERTSON CM, MORLING JR, MCLACHLAN S, DEARY IJ, FRIER BM, STRACHAN MWJ, PRICE JF (2014): Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 37(2), 507-515

FUJISAWA T, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y, NOJIMA K, KAWABATA Y, ONO M, NISHINO M, NOSO S, TANIGUCHI H, HORIKI M, ITOI-BABAYA M, BABAYA N, INOUE K, OGIHARA T (2004): Common genetic basis between type 1 and type 2 diabetes mellitus indicated by interview-based assessment of family history. *Diabetes Res Clin Pract* 66, 91-95

FUNG EYMG, SMYTH DJ, HOWSON JMM, COOPER JD, WALKER NM, STEVENS H, WICKER LS, TODD JA (2009): Analysis of 17 autoimmune disease-associated variants in type 1 diabetes identifies 6q23/TNFAIP3 as a susceptibility locus. *Genes Immun* 10(2), 188-191

GJESSING HJ, MATZEN LE, FABER OK, FROLAND A (1989): Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia* 32, 305-311

GRANT SF, THORLEIFSSON G, REYNISDOTTIR I, BENEDIKTSSON R, MANOLESCU A, SAINZ J, HELGASON A, STEFANSSON H, EMILSSON V, STEFANSSON K (2006): Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Genet* 38(3), 320-323

GRILL V, BJORKLUND A (2002): Type 2 diabetes-effect of compensatory oversecretion as a reason for beta-cell collapse. *Int J Exp Diabetes Res* 3, 153-158

GRUNDY SM, BREWER HB, CLEEMAN JI, SMITH SC, LENFANT C (2004): Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109(3), 433-438

GÜRLEK A, ERBAŞ T, GEDIK O (1998): Frequency of severe hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes during conventional insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107(3), 220-224

HANEFELD M, SCHAPER F, CERIELLO A (2007): Geschichte und Definition (en) des metabolischen Syndroms. *Internist* 48(2), 117-125

HIEN P, BÖHM B, CLAUDI-BÖHM S, KRÄMER C, KOHLHAS K (2013): Diabetische Ketoazidose. In: Hien P, Böhm B, Claudi-Böhm S, Kohlhas K (Hrsg.): *Diabetes-Handbuch*. 7. Auflage; Springer, Heidelberg 2013, 65-80

HORWITZ DL, STARR JI, MAKO ME, BLACKARD WG, RUBENSTEIN AH (1975): Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 55, 1278-1283

HORWITZ DL, KUZUYA H, RUBENSTEIN AH (1976): Circulating serum C-peptide A brief review of diagnostics implications. *N Engl J Med* 295, 207-209

HOTHER-NIELSEN O, FABER O, SCHWARTZ-SÖRENSEN N, BECK-NIELSEN H (1988): Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin - requiring or non - insulin - requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 11, 531-537

HUANG, HS, PENG JT, SHE JY, ZHANG LP, CHAO CC, LIU KH, SHE JX (1995): HLA-encoded susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus is determined by DR and DQ genes as well as their linkage disequilibria in a Chinese population. *Hum Immunol* 44(4), 210-219

IKEGAMI H, OGIHARA T (1996): Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 43(6), 605-613

ISOMAA BO, ALMGREN P, TUOMI T, FORSÉN B, LAHTI K, NISSÉN M, TASKINEN MR, GROOP L (2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24(4), 683-689

JOHNSON DD, PALUMBO PJ, CHU CP (1980): Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 55(2), 83-88

KAHN CR, VICENT D, DORIA A (1996): Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 47(1), 509-531

KATZEFF HL, SAVAGE PJ, BARCLAY-WHITE B, NAGULESPARAN M, BENNETT PH (1985): C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 28, 264-268

KELLER U, PASQUEL M, BERGER W (1987): C-Peptid-Bestimmung bei Diabetikern zur Beurteilung der Insulinbedürftigkeit. *Schweiz Med Wschr* 117, 187-192

KIM DJ, LEE MS, KIM KW, LEE MK (2001): Insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of Korean type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 50(5), 590-593

KLINKE DJ (2011): Age-corrected beta cell mass following onset of type 1 diabetes mellitus correlates with plasma C-peptide in humans. *PloS one*, 6(11), e26873

LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, SALONEN JT (2002): The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 288(21), 2709-2716

LANDIN-OLSSON M, NILSSON KO, LERNMARK A, SUNDKVIST G (1990): Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 33, 561-568

LARSEN S (1993): Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 40, 153-162

LEESE, GP, WANG J, BROOMHALL J, KELLY P, MARSDEN A, MORRISON W, FRIER BM, MORRIS AD (2003): Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 26(4), 1176-1180

LEHNERT H, MÖSSNER J (2007): Das metabolische Syndrom. *Internist* 48, 115-116

LEVY JC, MATTHEWS DR, HERMANS MP (1998): Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer programm. *Diabetes Care* 21, 2191-2192

LI H, ISOMAA B, TASKINEN MR, GROOP L, TUOMI T (2000): Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23(5), 589-594

LOBMANN R, LEHNERT H. (2003): Hypoglykämie. *Internist* 44(10), 1275-1282

LUYCKX FH, DELCOUR S, PHILIPS JC, SCHEEN AJ (2000): The dosage of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies: an aid to the early diagnosis of type 1 diabetes. *Rev Med Liege* 55(3), 169-175

LÜHDER F, WOLTANSKI KP, MAUCH L, HAUBRUCK H, KOHNERT KD, RJSANOWSKI I, MICHAELIS D, ZIEGLER M (1994): Detection of autoantibodies to the 65-kD isoform of glutamate decarboxylase by radioimmunoassay. *Eur J Endocrinol* 130(6), 575-580

MALKA D, HAMMEL P, SAUVANET A, RUFAT P, O'TOOLE D, BARDET P, BELGHITI J, BERNADES P, RUSZNIEWSKI P, LEVY P (2000): Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 119, 1324-1332

MARCOVINA SM, LANDIN-OLSSON M, ESSEN-MÖLLER A, PALMER JP, LERNMARK A (2000): Evaluation of a novel radioimmunoassay using 125I-labelled human recombinant GAD65 for the determination of glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies. *Int J Clin Lab Res.* 30(1), 21-26

MARTIN BC, WARRAM JH, KROLEWSKI AS, SOELDNER JS, KAHN CR, BERGMAN RN (1992): Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340(8825), 925-929

MARTIN S , KOLB H (1998): Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetes und Stoffwechsel* 7, 17-24

MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419

MEIER JJ, MENGE BA, BREUER TG, MULLER CA, TANNAPFEL A, UHL W, SCHMIDT WE, SCHRADER H (2009): Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes* 58, 1595-1603

MELANI F, RUBENSTEIN AH, OYE PE, STEINER DF (1970): Identification of proinsulin and C-peptide in human serum by a specific immunoassay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 67, 148-155

NEUPANE S, EVANS ML (2015): Predicting risk of severe hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia* 58(6), 1143-1145

NEWTON CA, RASKIN P (2004): Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Internal Med* 164(17), 1925-1931

NICHOLS GA, KOO YH, SHAH SN (2007): Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control. *J Gen Intern Med* 22(4), 453-458

NOMURA M, IWAMA N, MUKAI M, SAITO Y, KAWAMORI R, SHICHIRI M, KAMADA T (1986): High frequency of class 3 allele in the human insulin gene in Japanese type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with a family history of diabetes. *Diabetologia* 29(6), 402-404

NORBERG M, STENLUND H, LINDAHL B, ANDERSSON C, WEINEHALL L, HALLMANS G, ERIKSSON JW (2007): Components of metabolic syndrome predicting diabetes: no role of inflammation or dyslipidemia. *Obesity* 15(7), 1875-1885

O'RAHILLY SP, RUDENSKI AS, BURNETT MA, NUGENT Z, HOSKER JP, DARLING P, TURNER RC (1986): Beta-cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. *Lancet* 328(8503), 360-364

PARK H, YU L, KIM T, CHO B, KANG J, PARK Y (2006): Antigenic determinants to GAD autoantibodies in patients with type 1 diabetes with and without autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1079(1), 213-219

POLONSKY KS, FRANK B, PUGH W, ADDIS A, KARRISON T, MEIER P (1986): The limitations to and valid use of C-peptide as a marker of the secretion of insulin. *Diabetes* 35(4), 379-386

POLONSKY KS, STURIS J, BELL GI (1996): Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 334, 777-783

PRANDO R, ODETTI P, MELGA P, GIUSTI R, CIUCHI E, CHELI V (1996): Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes Metab* 22(3), 185-191

REACH G (2001): Which threshold to detect hypoglycemia? Value of receiver-operator curve analysis to find a compromise between sensitivity and specificity. *Diabetes Care* 24(5), 803-804

RELIMPIO F, LOSADA F, PUMAR A, GARCIA DE PESQUERA F, MORALES F, ACOSTA D, ASTORGA R (1997): Relationships of C-peptide levels and the C-peptide/bloodsugar ratio with clinical/biochemical variables associated with insulin resistance in orally-treated, well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 36, 173-180

RUBENSTEIN AH, BLOCK MB, STARR J, MELANI F, STEINER DF (1972): Proinsulin and C-peptide in blood. *Diabetes* 21, 661-672

RÜCHARDT A, LYDTIN H (1999): Störungen des Natrium-und Wasserhaushaltes Diagnostik und Therapie. *Internist* 40(8), 861-871

SACK U, CONRAD K, CSERNOK E, FRANK I, HIEPE F, KRIEGER T, KROMMINGA A, VON LANDENBERG P, MESSER G, WITTE T, MIERAU R (2012): Autoantikörpernachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen1)/Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. *Laboratoriumsmedizin* 36(3), 135-141

SCHLEICHER E , LANDGRAF R: Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011, 86-122

SCHLOOT PDN (2008): Der latent autoimmune Diabetes im Erwachsenenalter (LADA): Eine Sonderform des Diabetes? *Diabetologie* 4(7), 563-572

SERVICE FJ, RIZZA RA, ZIMMERMAN BR, DYCK PJ, O'BRIEN PC , MELTON LJ (1997): The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria A prospective population-based study. *Diabetes Care* 20, 198-201

STEINER DF (1978): On the role of the proinsulin C - peptide. *Diabetes* 27, 145 - 148

STEINER DF, OYER PE (1967): The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 57, 473- 480

STEINER DF, CHO S, OYER PE, TERRIS S, PETERSON JD, RUBENSTEIN AH (1971): Isolation and characterization of proinsulin C-peptide from bovine pancreas. *J Biol Chem* 246, 1365-1374

STEVENSON T (1999): GLYCOSAL: the first rapid, point-of-care test for the determination of hemoglobin A1c in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 1(4), 425-431

THORN LM, FORSBLOM C, FAGERUDD J, THOMAS MC, PETERSSON-FERNHOLM K, SARAHEIMO M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, Björkesten CG, Taskinen MR GROOP PH (2005): Metabolic syndrome in type 1 diabetes association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane Study). *Diabetes Care* 28(8), 2019-2024

TRIOLO, TM, ARMSTRONG TK, MCFANN K, YU L, REWERS MJ, KLINGENSMITH GJ, EISENBARTH GS, BARKER JM (2011): Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 34(5), 1211-1213

VAHLKAMP T, LÜTJENS, A, NAUTA EH (1990): The glucagon-stimulated C-peptide test: an aid in classification of patients with diabetes mellitus. *Neth J Med* 36, 196-199

VERGE CF, STENGER D, BONIFACIO E, COLMAN PG, PILCHER C, BINGLEY PJ, EISENBARTH GS (1998): Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 47(12), 1857-1866

WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR (2004): Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 27, 1487-1495

WELBORN TA, GARCIA-WEBB P, BONSER AM (1981): Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 4, 616-619

WEYER C, BOGARDUS C, MOTT DM, PRATLEY RE (1999): The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104, 787-794

ZALLOUA PA, SHBAKLO H, HALABY G, TERWEDOW H, XU X, AZAR ST (2002): Type-2 diabetes family history delays the onset of type-1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7), 3192-3196



## 8. Publikationsverzeichnis

Auszüge der Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden publiziert in:

BECHT FS, WALTHER K, EKKEHARD M, NAUCK M (2012): Nüchtern-C-Peptide, daraus abgeleitete Parameter zur Charakterisierung der Insulinsekretion - Kapazität zwecks korrekter Klassifizierung von Patienten als Typ 1 - , Typ 2 - Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 7(1), 60

BECHT FS, WALTHER K, EKKEHARD M, NAUCK M (2016): Fasting C-peptide and related parameters characterizing insulin secretory capacity classifying diabetes type and for predicting insulin requirement in patients with type 2 diabetes.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 124(03), 148-156

## **Danksagung**

Im Laufe meiner Promotionszeit haben viele Personen einen wichtigen Beitrag zum Entstehen dieser Arbeit geleistet, denen ich an dieser Stelle sehr herzlich danken möchte.

Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Michael A. Nauck, der mir während der Promotionszeit stets prompt mit Rat und Tat zur Seite stand und entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Mein Dank gilt für die hervorragende Betreuung und Erarbeitung des Themas dieser Dissertation sowie für die Korrektur meiner Arbeit.

Frau Männel und dem gesamten Team des Diabeteszentrums in Bad Lauterberg danke ich für die stets prompte und zielführende Unterstützung sowie die stete freundliche Kommunikation. Dem gesamten Laborteam danke ich für die Bereitstellung der Daten.

Dr. Sc. agr. Christian Schaper danke ich für die konstruktive Kritik, Optimierung der Tabellen und seine stetige Motivation.

Für die fundamentale Unterstützung danke ich Herrn Dipl. Physiker Dr. med. Thomas Fassbender.

Ein weiterer ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Meike für die Korrektur der vorliegenden Dissertation. Darüber hinaus danke ich ihr für die mentale Unterstützung, nicht nur während der Fertigstellung meiner Arbeit.

## Curriculum Vitae

Ich, Florian Sebastian Becht wurde am 21.08.1981 als zweites von drei Kindern (Zwillingsbruder Jonas Christian (Kiel) und Matthias Lorenz (Hamburg)) in Niebüll als Sohn von Gudrun Becht geb. Lorenz, Hebamme, sowie von Friedrich Karl Becht, Elektromeister und Künstler, geboren.

Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Grundschule in Niebüll, um dann von 1992 bis 1994 auf der Friedrich-Paulsen Schule zu lernen. Die Mittlere Reife erlangte ich im Schulzentrum Niebüll.

1998 begann ich meine Ausbildung als Radiologieassistent (MTRA) an der Dr. Gillmeister Schule in Heide (Holstein). 2001 begann ich meine berufliche Laufbahn zunächst in der radiologischen Gemeinschaftspraxis von Herrn Dipl. Physiker Dr. med. Thomas Fassbender in Pinneberg. Nach dreijähriger Tätigkeit in der dortigen Strahlentherapie motivierte mich Dr. Fassbender, meine allgemeine Hochschulreife an der Hermann Nohl Schule von 2004 bis 2006 in Hildesheim nachzuholen. Aus diesem Anlass zog ich 2004 von Hamburg (St.Pauli) zu meiner jetzigen Frau, Meike, nach Delligsen.

Meine schulische Laufbahn beendete ich mit der allgemeinen Hochschulreife (Numerus clausus 1,6) und begann das Medizinstudium zum Wintersemester 2006 an der Georg-August Universität zu Göttingen. Mein erstes Staatsexamen absolvierte ich im Jahr 2006.

Meine Dissertation begann ich 2009 bei Herrn Professor Dr. med. Michael A. Nauck im Diabeteszentrum Bad Lauterberg.

Mein zweites Staatsexamen absolvierte ich 2012 unter strenger Beobachtung meiner Kinder Tim (geb. 2001), Bennet Karl Lorenz (geb. 2008) und Lolle Lousia (geb. 2011).

Meine ärztliche Laufbahn begann ich 2013 als Assistenzarzt in der Psychiatrie im AMEOS Klinikum Hildesheim. Seit 2015 arbeite ich in der Kinder - und Jugendpsychiatrie Hildesheim bzw. Alfeld.