

Newsletter Special

für Mitglieder

12.05.2023

Sonderausgabe

Online Fortbildung
Wirtschaftlich verordnen

24. Mai 23, ab 17 Uhr

>> [hier registrieren](#) <<

sanofi

Toujeo®

Insulin glargin 300 E/ml

- Insulintherapie mit starkem Sicherheitsprofil^{1,2}
- EINFACH STABIL
Wirkdauer über 24 Stunden hinaus³
- EINFACH ANWENDBAR
1x täglich mit ±3 Stunden beim Spritzzeitpunkt³
- EINFACH SICHERER
Geringeres Risiko für beständige (≤ 70 mg/dl) oder schwere Hypoglykämien bei insulin-naiven Typ-2-Diabetes-patient*innen vs. Gla-100⁴
- EINFACH WIRTSCHAFTLICH
Sanofi hat mit allen gesetzlichen Krankenkassen Rabattverträge zu Toujeo® **

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit nachfolgendem Artikel möchten wir Sie über die Aussagekraft des C-Peptid/Glukose-Verhältnisses zur praktikablen Abschätzung der Insulinsekretion unserer Patienten informieren.

Wir wünschen Ihnen beim Lesen praxisrelevante Erkenntnisse!

Ihr PD Dr. Klaus Ehlenz

Das C-Peptid/Glukose-Verhältnis (CGR) zur Abschätzung der Sekretionskapazität der β -Zelle und als Orientierungshilfe in der Therapieentscheidung

(Fritsche A. et al, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022 ; 130 : 200-4)

Hintergrund

Insbesondere in der Therapiepraxis stellt sich der Typ-2-Diabetes mit seinen zwei hauptsächlichen pathophysiologischen Aspekten, einem jeweils unterschiedlichen Grad der β -Zell-Dysfunktion und der Insulinresistenz, recht heterogen dar. Erste Ansätze einer Klassifizierung in Subtypen (Ahlqvist E 2018)⁵ unter Einbeziehung der Sekretionskapazität der β -Zelle mittels des HOMA2- β -Index sind vielversprechend und unterstützen die schon empirisch langjährig angewendete Praxis einer individualisierten Therapie. Auch gehört die Messung der Nüchtern-Glukosewerte, deren Steigerung als hauptsächliche erste Auswirkung einer verringerten endogenen Insulin-Sekretionskapazität und damit im Zusammenhang der verminderten frühen bzw. ersten Phase der endogenen Insulinsekretion auf den Mahlzeitenreiz angesehen wird, zur gängigen Praxis. Um die aktuelle Insulin-Restsekretion beim Patienten abschätzen zu können, fehlte es bisher jedoch an einer einfach zu handhabenden Methode. Der oben genannte und über ein im Internet downloadbares Tool bestimmbare HOMA2- β -Index⁶, unterschätzt zudem die Störungen der Beta-Zell Funktion deutlich (Festa 2008).⁷ Auf der Basis einer großen Anzahl von Insulinsekretions-Messungen schlägt nun die Arbeitsgruppe um Prof. Fritsche aus Tübingen das C-Peptid/Glukose-Verhältnis (CGR) als eine adäquate und praktikable Abschätzung zur deutlichen Unterscheidung zwischen Hyper-Insulinsekretion und einem Insulin-Sekretionsdefizit vor (Fritsche A 2022)⁸. Das Instrument CGR kann ebenso am Beginn oder bei Modifikationen der Diabetes-Behandlung insbesondere mittels einer vorgeschlagenen praktikablen 3-Schritt-Folge hilfreich sein. Eine Nicht-Erkennung eines Insulin-Sekretionsdefizits schon in frühen Stadien könnte zu einer verzögerten Glukosekontrolle, einer erhöhten Glukoselast oder auch zu einer erhöhten Inzidenz an Diabetes-bezogenen Folgeerkrankungen führen (Ahlqvist E 2018)⁵. Für die gut in der Praxis nutzbare Bestimmung des C-Peptids aus dem Blutplasma oder – serum spricht auch, dass z.B. im Gegensatz zur Bestimmung des Insulinspiegels die Methode sehr standardisiert und vergleichbar zwischen den Laboren ist (Hörber S 2020)⁹.

Studiendesign und Population

- Es wurden 3751 Personen mit Diabetes, Prädiabetes oder normaler Glukosetoleranz aus der Tübingen-Familienstudie oder dem Tübingen Life-Style-Programm mit mittlerem Alter von 46 Jahren eingeschlossen (Herzberg-Schäfer A 2010)¹⁰. Bei diesen wurden 7349 fünf-Punkt-oGTT mit Messung der Glukose und des C-Peptids durchgeführt.
- Bei 330 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit durchschnittlich 58 Jahren und einem HbA_{1c}-Wert im Mittel von 8,7% wurde das C-Peptid-Glukose-Verhältnis (CGR) für den Nüchtern-Status bestimmt.
- Da das C-Peptid von der renalen Clearance und der metabolischen Dekompensation beeinflusst wird, wurden keine Analysen bei einer GFR < 50 ml/min/1,73m² bzw. einer Nüchtern-Glukose >250 mg/dl (>13,9 mmol/l) durchgeführt.
- Das C-Peptid sollte am besten bei Glukose-Werten zwischen 100-200 mg/dl (5,6-11,1 mmol/l) bestimmt werden.

Ergebnisse

- In den fünf-Punkt-oGTT korrelierte das C-Peptid/Glukose-Verhältnis (CGR) mit dem HOMA2-B-Index sehr gut ($r^2 = 0.74$, $p < 0.0001$) über die gesamte Population. Bei den neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes Patienten war die Korrelation noch stärker ($r^2 = 0.80$, $p < 0.0001$). Die Korrelation war höher als bei einer alleinigen Messung des C-Peptids ($r^2 = 0.47$).
- Die Analysen des CGR im Nüchtern-Stadium ergab bei den Typ-1-Diabetikern einen Wert von 0,4 und bei den Typ-2-Diabetikern einen Wert von 3,6.

Diskussion

- Aus den Analysen können der Beginn einer Insulintherapie oder deren Modifizierung abgeleitet werden. Besonders für die Insulin-insuffizienten Formen des Diabetes (entsprechend SAID bzw. SIDD bei Ahlqvist E 2018)⁵ ist die Frage der Notwendigkeit einer raschen Insulin-Therapie sehr wichtig. Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert über Ziel und einem CGR <2 zeigen ein solches Insulindefizit und sollten mit Insulin behandelt werden.

Je geringer das CGR ist, umso wichtiger ist eine Insulin-Substitution. Ein anderer Grenzwert ist ein CGR ≥ 5 , welches eine ausreichende endogene Insulinsekretion kennzeichnet.

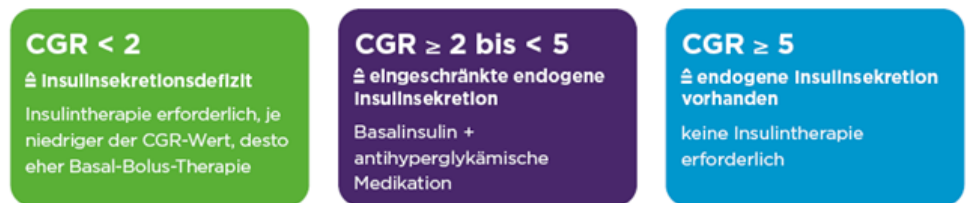
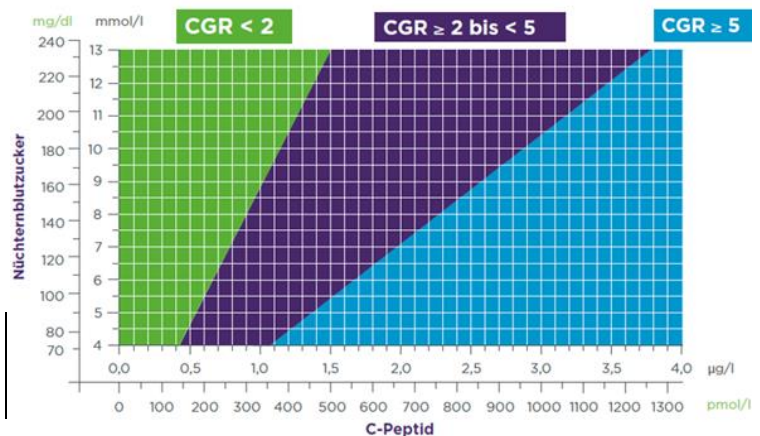


Fig 1. CGR-Grenzwerte zur Bestimmung der Insulinsekretions-kapazität (mod. nach Fritsche 2022)⁸

- In der Gesamtschau (siehe Fig. 1) ergibt sich, dass eine Insulin-therapie bei einem CGR <2 unbedingt nötig ist, eine Insulingabe in Kombination mit anderen Antidiabetika zwischen einem CGR zwischen 2 und 5 sinnvoll ist und bei einem CGR ≥ 5 nicht erforderlich ist. Diese Grenzwerte gelten für eine CGR-Bestimmung mit dem Laborsystem Siemens ADVIA Centaur® – bei Verwendung des ebenfalls gängigen Roche Cobas® gelten <3, 3-<7,5 und $\geq 7,5$.

Fig 2. Mithilfe von nüchtern C-Peptid und Nüchternblutzucker lässt sich der CGR-Wert auf der CGR-Orientierungshilfe für das Labor-system Siemens ADVIA Centaur® schnell ablesen (mod. nach Fritsche 2022)⁸

Siemens ADVIA Centaur® CGR-Orientierungshilfe



Roche Cobas® CGR-Orientierungshilfe

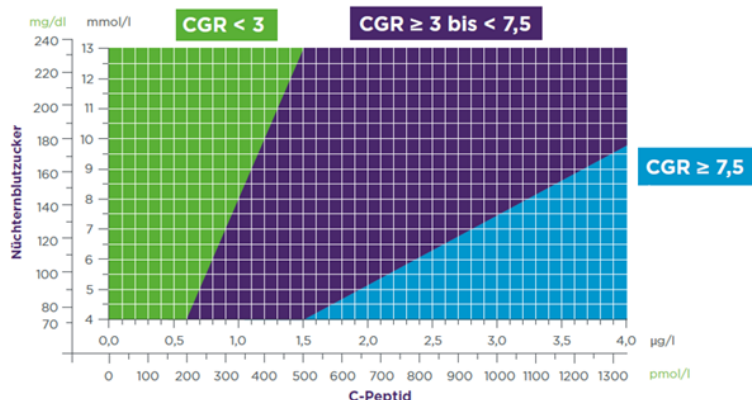
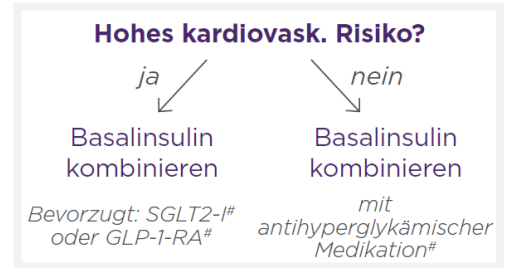


Fig 3. Mithilfe von nüchtern C-Peptid und Nüchternblutzucker lässt sich der CGR-Wert auf der CGR-Orientierungshilfe für das Labor-system Roche Cobas® schnell ablesen (mod. nach Fritsche 2022)⁸

- Ab einem CGR-Wert von ≥ 2 sollten zusätzlich folgende Patienten-merkmale beachtet werden:

Fig 4. Vorgehen bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (mod. nach Fritsche 2022)⁸

[#]Auswahl unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, HbA_{1c}-Ziel, Risiko für Hypoglykämien, Nierenfunktion, Alter, Diabetesdauer, Bedarf der Gewichtsreduktion usw.



- Das Vorgehen bei **Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko**: Entsprechend der aktuellen Leitlinien wird das kardio-vaskuläre Risiko nach Ausschöpfung der Basistherapie für den nächsten Therapieschritt vorrangig betrachtet. Dabei wird nach den vorliegenden Untersuchungen ein CGR ≥ 2 angenommen. In diesen Fällen sollten SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten wegen des nachgewiesenen Nutzens zur Senkung der kardio-vaskulären Mortalität und der Morbidität bevorzugt angewendet werden. Diese Empfehlung gilt jedoch weitestgehend ohne Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes. Nach Meinung der Autoren sollte jedoch auch das CGR mit betrachtet werden, da bei einem CGR < 1 ein absolutes Insulindefizit und die Gefahr einer Ketoazidose besteht. Gerade SGLT2-Hemmer sollten bei dieser Konstellation nicht ohne eine Kombination mit Insulin angewendet werden.



Fig 5. Vorgehen bei Patienten über ca. 80 Jahre bzw. bei HbA_{1c} $< 7\%$ (mod. nach Fritsche 2022)⁸

[#]Auswahl unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, HbA_{1c}-Ziel, Risiko für Hypoglykämien, Nierenfunktion, Alter, Diabetesdauer, Bedarf der Gewichtsreduktion usw.

- Bei eingeleiteter antidiabetischer Therapie und einer ausreichenden endogenen Insulinsekretion (CGR ≥ 2) sollte nach Meinung der Autoren **bei Patienten über ca. 80 Jahre bzw. mit einem niedrigen HbA_{1c} ($< 7\%$)** eine Deeskalation der antihyperglykämischen Therapie in Erwägung gezogen werden.
- Trotzdem sollten auch in diesen Fällen das kardiovaskuläre Risiko und die HbA_{1c}-Werte in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Ein HbA_{1c}-Wert $> 8\%$ sollte auch hier nur in Ausnahmefällen akzeptiert werden. Insofern ist eine Deeskalation einer bestehenden Insulintherapie bei CGR < 2 nur wegen des Alters nicht empfohlen.

Zusammenfassung

Die Bestimmung des nüchtern C-Peptid/Glukose-Verhältnisses (CGR) stellt eine praktische Methode für eine individualisierte und den Subtypen angepasste Therapieentscheidung dar, so wie sie auch in den aktuellen Leitlinien gefordert wird. Dabei ist das bestehende endogene Insulindefizit beim Patienten ein wichtiger determinierender Faktor. Insofern sollte dieses beim Start der Therapie und bei Modifizierungen immer berücksichtigt werden.

Der CGR-Wert ist nicht geeignet bei Patient*innen mit GFR < 50 ml/min/1,73 m² oder bei schwerer Stoffwechseldekompensation mit NBZ > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) oder bei NBZ < 90 mg/dl (5 mmol/l).

Verweise

** Damit wird die Versorgung von 100 % aller gesetzlich Krankenversicherten seit Inkrafttreten des GBA-Beschlusses vom 18. März 2010 durch rechtsgültige Verträge geregelt. Stand: 12/20.

1 Danne T et al. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1880–5; 2 Ritzel R et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;9:859–67; 3 Toujeo® Fachinformation, Stand Juli 2020; 4 Bolli GB et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386–94; 5 Ahlqvist E et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361–9. 6 <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>; 7 Festa A et al. *Diabetes* 2008;57: 1638–44. 8 Fritsche A et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130:200–4. 9 Hörber S et al. *Biotechnol Adv* 2020;39:107359. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.015. 10 Herzberg-Schäfer SA et al. *PLoS One*. 2010;5:e14194. doi: 10.1371/journal.pone.0014194.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Sitz: Frankfurt am Main; Handelsregister: Frankfurt am Main, Abt. B Nr. 40661

Vorsitzender des Aufsichtsrates: Brandon O'Callaghan; Geschäftsführer: Dr. Fabrizio Guidi (Vorsitzender), Oliver Coenenberg, Marcus Lueger, Prof. Dr. Jochen Maas, Anne Reuschenbach; **Kontakt: Director BU Communications General Medicines GSA; presse@sanofi.com**

Für die dargestellten Inhalte ist der genannte Unternehmer verantwortlich.

Sollten Sie unser Newsletterformat künftig nicht mehr nutzen wollen, so senden Sie uns einfach eine Nachricht an info@diabetologen-hessen.de

Download: [CGR-Orientierungshilfe für Laborsystem Siemens ADVIA Centaur®](#)

url.sanofi.de/CGR-Orientierungshilfe

MAT-DE-2301063v1.0 3/2023

Toujeo® 300 Einheiten/ml SoloStar®, Injektionslösung in einem Fertigpen · Toujeo® 300 Einheiten/ml DoubleStar™, Injektionslösung in einem Fertigpen
 Wirkstoff: Insulin glargin. Zusammens.: 300 Einheiten Insulin glargin/ml (entsprechend 10,91 mg) SoloStar-Pen: Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten. DoubleStar-Pen: Ein Pen enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 900 Einheiten. Sonst. Bestand.: Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Anw.-Geb.: Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen u. Kindern ab 6 Jahren. Gegenanz.: Überempfindlichk. gegen d. Wirkstoff/sonstige Bestand. Warnhinw. u. Vorsichtsm.: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Nur in diesem Pen anwenden, sonst kann schwere Überdosierung auftreten. Nur klare und farblose Lösungen verwenden. Nebenwirk.: Immunsyst.: Selten allerg. Reaktionen. Stoffwechsel/Ernährungsstör.: Sehr häufig Hypoglykämie. Nervensyst.: Sehr selten Geschmacksstör. Augen: Selten Sehstörungen, Retinopathie. Haut/ Unterhautzellgeweb.: Häufig Lipohypertrophie, gelegentl. Lipoatrophie, nicht bekannt kutane Amyloidose. Skelettmusk./Bindegew./Knochen: Sehr selten Myalgie. Allg./Verabr.ort: Häufig Reakt. a. d. Einstichstelle, selten Ödeme. Verschreibungspflichtig. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D 65926 Frankfurt am Main, Deutschland. Stand: Juli 2020