

Diplomarbeit

**Validierung der C-Peptid zu Glukose Ratio zur
Entscheidungsunterstützung der Notwendigkeit einer
Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes**

eingereicht von

Alexandra Regina Bürger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer

Univ. Prof. Priv.- Doz. Dr. Harald Sourij, MBA

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Göriach, am 15.08.2025

Alexandra Regina Bürger eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich in den letzten 6 Jahren und besonders während der Entstehung dieser Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ, Dr.scient.med Felix Aberer und Univ. Prof. Priv.- Doz. Dr. Harald Sourij für die großartige fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit. Danke für Ihre Zeit, Ihre Geduld und die stets offenen Türen für meine Fragen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Nici, meiner besten Freundin, für dein offenes Ohr, für deine ehrlichen Worte und die unzähligen Momente, in denen du mich wieder aufgebaut hast. Auch meiner Schwester, Stephanie, danke ich, dass sie meine Launen während des Studiums mit viel Humor, Geduld und Verständnis begleitet hat.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung das Studium erst ermöglicht haben.

Mein Dank gilt ebenso allen Freunden und Freund*innen, die mich während dieser Zeit begleitet, unterstützt und motiviert haben. Danke für die gemeinsamen Kaffeepausen während des Lernens, das gegenseitige Anspornen kurz vor Prüfungen und all die Momente, die den Studienalltag leichter und schöner gemacht haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei allen Patienten und Patient*innen für die Teilnahme an dieser Studie. Durch Ihre Bereitschaft zur Mitwirkung wurde diese Arbeit erst möglich.

Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung:

Der notwendige und optimale Zeitpunkt der Einleitung einer Insulintherapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist generell uneinheitlich definiert und es wird von einer Verzögerung von bis zu 6 Jahren ausgegangen, bis eine eigentlich indizierte Insulintherapie bei Menschen mit T2D initiiert wird. Die Nüchtern- C-Peptid zu Glukose-Ratio (CGR) wurde als Entscheidungshilfe für die Notwendigkeit der Etablierung einer Insulintherapie vorgeschlagen. Diese Registerstudie untersuchte bei Menschen mit T2D den Zusammenhang zwischen der CGR und dem Auftreten eines glykämischen Therapieversagens.

Material und Methoden:

Es wurden Daten von Teilnehmer*innen am Grazer Diabetes Register für Biomarker Forschung untersucht, die einen diagnostizierten T2D aber noch keine Insulintherapie hatten. Es wurde die individuelle Nüchtern C-Peptid (in pmol/L) zu Glukose (in mg/dl) Ratio erhoben. Entsprechend der Einteilung früherer Empfehlungen wurden die Patient*innen in 3 Gruppen (CGR < 2, CGR 2-5, CGR > 5) eingeteilt und prospektiv auf folgende, im Verlauf eintretende primäre Endpunkte untersucht: HbA1c anhaltend > 8%, Zeitpunkt der Insulinisierung oder Hospitalisierung aufgrund einer hyperglykämischen Entgleisung. Zum Vergleich der Gruppen wurden t-Tests und zur Abschätzung von Einflussfaktoren Regressionsanalysen durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte eine Subtypisierung der Patient*innen in 5 Diabetes-Cluster: severe-autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), mild age-related diabetes (MARD).

Ergebnisse:

Die CGR wurde bei 166 Menschen mit T2D (41 % weiblich), einem Alter von $60,6 \pm 11,9$ Jahren, einem HbA1c von $7,2 \pm 1,3$ %, einem BMI von $30,8 \pm 5,8$ kg/m² und einer Diabetesdauer von $11,0 \pm 8,4$ Jahren erhoben. Die CGR Verteilung war wie folgt: CGR < 2 (n = 7), CGR 2 - 5 (n = 32) und CGR > 5 (n = 127). Das mediane Follow-up betrug 53 (IQR: 3 – 87) Monate. Die Gruppe mit einer CGR < 2 wurde als Referenz angenommen: jene Gruppe mit einer CGR von 2-5 hatte eine HR von 0,54 (95 % - KI 0,22 - 1,35) und jene mit

einer CGR > 5 eine HR von 0.33 (95 % - KI 0,13 - 0,71) für ein Therapieversagen im Follow-up in der unadjustierten Analyse.

Die Verteilung in die jeweiligen Diabetes-Cluster war wie folgt: SIDD (n = 51), MOD (n = 24), SIRD (n = 22), MARD (n = 63) und SAID (n = 6). Patient*innen mit SIDD wurden als Referenz genommen. MOD hatte eine HR von 1,78 (95 % - KI 1,02 - 3,11), SIRD hatte ein HR von 0.66 (95 % - KI 0,32 - 1,34), MARD hatte eine HR von 0,49 (95 % - KI 0,28 - 0,84) und SAID hatte eine HR von 0,62 (95 % - KI 0,15 - 2,60) für ein Therapieversagen im Follow-up in der unadjustierten Analyse.

Schlussfolgerung:

Die CGR ist bei Menschen mit T2D ohne Insulintherapie ein Prädiktor für das Auftreten eines glykämischen Therapieversagens und kann bei der Einschätzung bezüglich der Notwendigkeit einer Insulintherapie hilfreich sein.

Zudem kann die Subtypisierung bei Menschen mit T2D in unterschiedliche Diabetes-Cluster als zusätzlicher Prädiktor für die Optimierung der personenzentrierten Therapie verwendet werden.

Abstract

Introduction:

The optimal timing of the initiation of an insulin therapy for people with type 2 diabetes (T2D) is unclear today. It is estimated that, on average, there is a delay of up to six years before insulin therapy is initiated in people with T2D despite it being medically indicated. The fasting C-peptide-to-glucose ratio (CGR) has been proposed as an aid in making decisions about the need for insulin therapy. This registry study examined if the CGR is an appropriate indicator to determine the right time for the initiation of an insulin therapy.

Materials and Methods:

Data were examined from participants in the Graz Diabetes Register for Biomarker Research who had been diagnosed with type 2 diabetes but were not yet receiving insulin therapy. The fasting C-peptide-to-glucose ratio (in pmol/L/mg/dL) was recorded for each individual. According to Fritsche's classification, patients were divided into three groups (CGR < 2, CGR 2–5, and CGR > 5) and examined prospectively for the following primary endpoints that occurred during the study: 1) HbA1c persistently greater than 8 %, 2) insulinization, or 3) hospitalization due to hyperglycemic decompensation. T-tests were performed to compare the groups, and regression analyses were performed to estimate influencing factors. Additionally, patients were categorized into five diabetes subtypes: severe-autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes (MOD), mild age-related diabetes (MARD).

Results:

C-peptide was measured in 166 people with type 2 diabetes (T2D) (41 % female), who were 60.6 ± 11.9 years old on average, had an average HbA1c level of 7.2 ± 1.3 %, an average BMI of 30.8 ± 5.8 kg/m², and had had diabetes for an average of 11.0 ± 8.4 years. The CGR distribution was as follows: CGR < 2 (n = 7), CGR 2 - 5 (n = 32), and CGR > 5 (n = 127). The median follow-up period was 53 months (interquartile range [IQR]: 3 – 87). In the unadjusted analysis, the group with a CGR < 2 was taken as the reference. The group with a CGR of 2 – 5 had an HR of 0,54 (95 % - CI 0,22 - 1,35), and the group with a CGR > 5 had an HR of 0.33 (95 % - CI 0,13 - 0,71) for insulin therapy during follow-up.

The distribution among the diabetes clusters was as follows: SIDD (n = 51), MOD (n = 24), SIRD (n = 22), MARD (n = 63), and SAID (n = 6). Patients with SIDD were used as the reference group. In the unadjusted analysis, MOD had an HR of 1.78 (95% CI, 1.02 – 3.11); SIRD, 0.66 (95 % CI, 0.32 – 1.34); MARD, 0.49 (95 % CI, 0.28 – 0.84); and SAID, 0.62 (95 % CI, 0.15 – 2.60) for insulin therapy in follow-up.

Conclusion:

CGR predicts glycemic therapy failure in people with T2D who are not on insulin therapy and may help assess the need for insulin therapy.

Additionally, classifying people with T2D into different diabetes clusters can serve as an additional predictor for optimizing personalized therapy.

Bereits erfolgte Veröffentlichungen

- Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis (1) – *siehe Anhang*

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Bereits erfolgte Veröffentlichungen.....	vii
Abkürzungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Diabetes Mellitus Typ 2	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Antihyperglykämische Therapie.....	1
1.1.3 C-Peptid	8
1.1.4 Homeostasis Model Assessment (HOMA) Index.....	9
1.1.5 Diabetes Cluster.....	9
1.1.6 C-Peptid zu Glukose Ratio	11
2 Material und Methoden	15
2.1 Ziel der Studie	15
2.2 Zielgrößen	15
2.2.1 Primäre Zielgrößen.....	15
2.2.2 Sekundäre Zielgrößen.....	15
2.3 Studienpopulation	16
2.4 Ausschlusskriterien:	16
2.5 Studiendesign.....	16
2.6 Statistische Auswertung.....	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Baseline-Charakteristika	18

3.2	CGR-Analyse	20
3.3	Clusteranalyse	22
3.4	Therapieversagen CGR-Gruppe.....	24
3.5	Therapieversagen nach Diabetestypen	32
4	Diskussion	36
5	Conclusio.....	39
	Anhang	44

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CGR	C-Peptid zu Glukose Ratio
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GADA-AK	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
HOMA	Homeostasis Model Assessment
MARD	mild age-related diabetes
MOD	mild obesity-related diabetes
SAID	severe autoimmune diabetes
SIDD	severe insulin-deficient diabetes
SIRD	severe insulin-resistance diabetes
T2D	Diabetes Mellitus Typ 2

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baselinecharakteristika	19
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika nach CGR-Gruppe.....	22
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika nach Cluster.....	23
Tabelle 4: Therapieversagen nach CGR-Gruppe.....	24
Tabelle 5: Art des Therapieversagens nach CGR	25
Tabelle 6: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen CGR- Gruppen	27
Tabelle 7: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 2 und CGR 2 – 5.....	28
Tabelle 8: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 2 und CGR > 5.....	29
Tabelle 9: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR 2 - 5 und CGR > 5.....	30
Tabelle 10: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 5 und CGR > 5.....	31
Tabelle 11: Clusterverteilung.....	32
Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test Clusteranalyse.....	33
Tabelle 13: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Diabetescluster.....	34
Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse	35

Abbildungsverzeichnis

Figure 1: Übersicht antihyperglykämische Therapie bei Diabetes Mellitus Typ 2	4
Figure 2: Injektionstherapie bei Diabetes Mellitus Typ 2	6
Figure 3: Clustering bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2	11
Figure 4: Nomogramm zur einfachen Bestimmung der CGR	12
Figure 5: : Notwendigkeit von Insulin in Abhängigkeit der CGR	13
Figure 6: Art des Therapieversagens nach CGR	26
Figure 7: Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen je nach CGR	27
Figure 8: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen $CGR < 2$ vs. $CGR 2 - 5$	28
Figure 9: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen $CGR < 2$ vs. $CGR > 5$	29
Figure 10: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen $CGR 2 - 5$ vs. $CGR > 5$	30
Figure 11: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen $CGR < 5$ vs. $CGR > 5$	31
Figure 12: Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen nach Diabetescluster.....	33

1 Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus Typ 2

1.1.1 Definition

Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch eine verminderte Insulinsekretion und eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet ist (2).

Laut IDF („International Diabetes Federation“) leben stand heute weltweit schätzungsweise 588 Millionen Personen mit Diabetes. 2024 lag die Prävalenz von Diabetes bei 20- bis 75-jährigen in Europa bei 9,8 %. Die höchste Prävalenz mit 16,5 % zeigt sich in der Türkei, gefolgt von Montenegro mit 10,7 % (3).

Im letzten Diabetesbericht aus Österreich aus dem Jahr 2017 wurde die Anzahl der Diabeteserkrankten auf rund 515.000 bis 809.000 geschätzt, was einer Prävalenz von 7 bis 11 % entspricht. (4)

1.1.2 Antihyperglykämische Therapie

Die aktuellen Leitlinien der österreichischen Diabetes Gesellschaft empfehlen, als Grundlage jeder Diabetestherapie, lebensstilmodifizierende Maßnahmen. Diese umfassen eine Ernährungsberatung, körperliche Aktivität und Raucherentwöhnung. Ziel dabei ist eine Gewichtskontrolle, als wichtigste Maßnahme in der Prävention und Behandlung von Diabetes (5, 6).

1.1.2.1 Lifestylemodifikation

Die wichtigsten nicht medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei Diabetes Mellitus Typ 2 sind Ernährungstherapie, körperliche Aktivität und strukturierte Schulungsprogramme.

Die European Association for the Study of Diabetes (EASD) und die American Diabetes Association (ADA) empfehlen eine individualisierte Ernährungstherapie, die auf die einzelnen Patient*innen und ihre Bedürfnisse abgestimmt wird.

Im Allgemeinen sollte auf eine mediterrane, pflanzenbasierte, kohlenhydratreduzierte Diät geachtet werden (6, 7).

Gemäß der Leitlinie der Österreichischen Diabetes Gesellschaft sollten 45 bis 55 % des täglichen Gesamtenergiebedarfs in Form von Kohlenhydraten, maximal 35 % in Form von Fetten und 10 bis 20 % in Form von Proteinen aufgenommen werden (7).

Prinzipiell sollten die Mahlzeiten auf 3 mal täglich aufgeteilt werden, wobei die Frequenz individuell angepasst werden kann (7).

Zusätzlich zur Ernährungstherapie sollte auf gezielte körperliche Aktivität geachtet werden. Die EASD und ADA empfehlen mindestens 150 Minuten pro Woche moderate bis intensive aerobe Aktivität (Schwimmen, schnelles Gehen), sowie 2-3 Einheiten Krafttraining pro Woche (8, 9).

Nicht zuletzt sind auch eine potenzielle Rauchentwöhnung, die Reduktion des Alkoholkonsums und ausreichender Schlaf wichtige Bestandteile im Hyperglykämie-management (6).

1.1.2.2 Orale Antidiabetika und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Metformin wird als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von T2D eingesetzt, sofern keine kardiovaskulären Komorbiditäten, eine Herzinsuffizienz und/oder eine chronische Niereninsuffizienz vorliegen.

Die Wirkungsweise beruht auf einer Hemmung der Gluconeogenese, wodurch es in weiterer Folge zu einer verbesserten Insulinsensitivität kommt (2).

Darüber hinaus kann Metformin die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren, wirkt sich nicht auf das Gewicht aus und verursacht keine Hypoglykämien (5)

Bei Vorliegen von kardiovaskulären oder renalen Komorbiditäten gelten SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin) und GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid) als Mittel der ersten Wahl (5).

SGLT2 ist ein Natrium-Glukose-Cotransporter, der für die Glukoseresorption im Tubulus proximalis der Niere zuständig ist. Die Inhibierung von SGLT2 bewirkt eine erhöhte Ausscheidung von Glukose über die Niere und führt somit zu einer Blutzuckersenkung (2).

GLP-1-Rezeptor-Agonisten bewirken über eine direkte Stimulation am GLP-1-Rezeptor eine glukoseabhängige Insulinausschüttung. Zudem wird die Freisetzung von Glucagon gehemmt und das Sättigungsgefühl aktiviert (10).

Von GLP-1-Rezeptor-Agonisten profitieren vor allem Patient*innen mit Übergewicht, da sie einen gewichtsreduzierenden Effekt haben. Alle GLP-1-Rezeptor-Agonisten müssen subkutan verabreicht werden(5).

Dapagliflozin und Empagliflozin führen zu einer deutlichen Reduktion der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz, weshalb es vor allem bei Patient*innen mit HFpEF und HFrEF eingesetzt wird (2).

Sind atherosklerotische kardiovaskuläre Vorerkrankungen vordergründig, so wird auf SGLT2-Inhibitoren oder die GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid zurückgegriffen. Diese wirken sich positiv auf kardiovaskuläre Endpunkte aus (2).

Beim Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 mL/min/1.73m² werden bevorzugt SGLT2-Inhibitoren eingesetzt. Wenn diese nicht toleriert werden oder Kontraindikationen vorliegen, wird auf GLP-1-Rezeptor-Agonisten zurückgegriffen (4).

SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten werden zusätzlich bei Nichtvorhandensein von kardiovaskulären Vorerkrankungen, NINS und HI nach dem Versagen einer Therapie mit Metformin, eingesetzt. Liegt der HbA1c trotz der eingeleiteten Therapie weiterhin über dem Zielbereich, kann auf DPP4-Inhibitoren (Vildagliptin, Linagliptin, Saxagliptin), Pioglitazone, Sulfonylharnstoffe oder Basalinsulin zurückgegriffen werden (2).

DPP4-Inhibitoren hemmen den Abbau von GLP-1, wodurch in Abhängigkeit der Glukose die Sekretion von Insulin gesteigert wird. Zusätzlich wird die Freisetzung von Glucagon gehemmt. Aufgrund ihrer kardiovaskulären Sicherheit können sie auch bei Versagen der First-Line-Therapie, bei kardiovaskulären Vorerkrankungen, eingesetzt werden. Besonders bei Patient*innen mit erhöhter Neigung zu Hypoglykämien ist diese Wirkstoffklasse indiziert(2).

Pioglitazon ist ein Ligand von PPAR- γ , bei dem es sich um einen Hormonrezeptor handelt, der die Expression von insulinempfindlichen Genen reguliert. Dabei wird die Insulinsensitivität erhöht. Pioglitazone gehen häufig mit einer Gewichtszunahme einher, weshalb bei bereits vorliegendem Übergewicht darauf verzichtet werden sollte (2).

Sulfonylharnstoffe stimulieren glukoseunabhängig die Insulinsekretion, weshalb sie mit einem hohen Risiko für Hypoglykämien vergesellschaftet sind und deshalb nur mit erhöhter Vorsicht eingesetzt werden sollten (4).

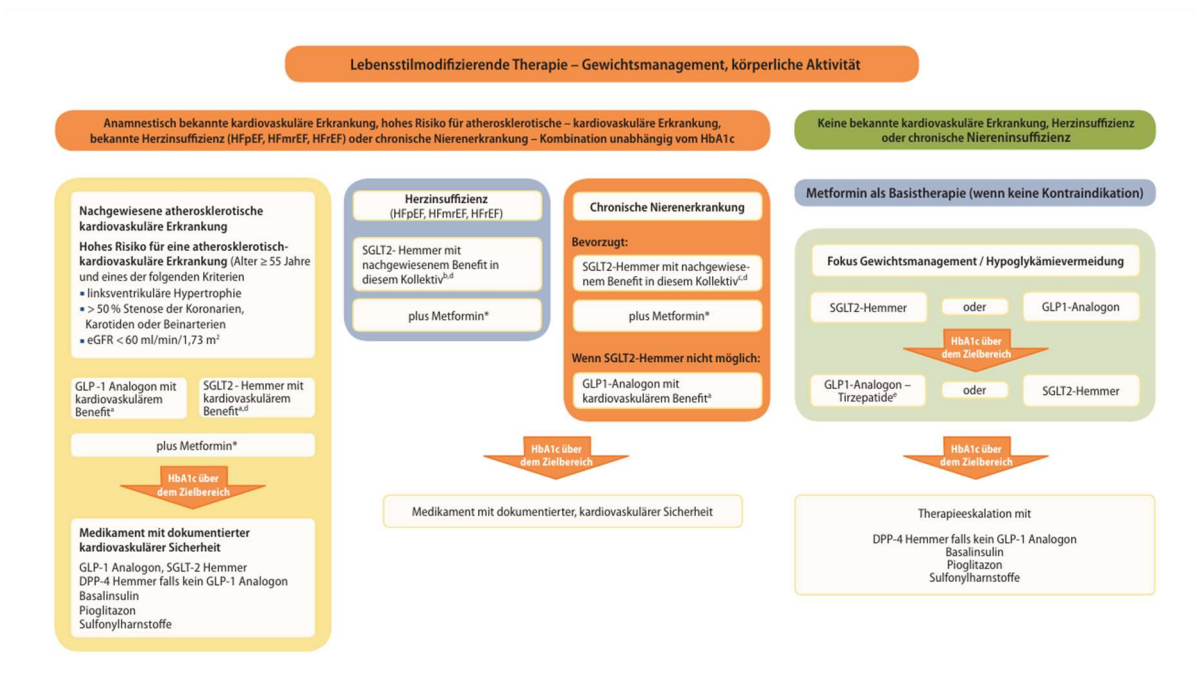


Figure 1: Übersicht antihyperglykämische Therapie bei Diabetes Mellitus Typ 2 (2)

1.1.2.3 Insulintherapie

Besonders bei lang bestehendem T2D kommt es mit Voranschreiten der Erkrankung zu einer Beta-Zell Insuffizienz und einer Insulinresistenz, weshalb man in weiterer Folge auf eine Behandlung mit Insulin angewiesen ist (11).

Bei nicht ausreichender glykämischer Kontrolle durch Lebensstilmodifikation oder orale Antidiabetika wird eine Therapieeskalation mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten und in weiterer Folge mit Insulin empfohlen (12).

Zum derzeitigen Zeitpunkt stehen für die Insulintherapie Normalinsulin, ultrakurzwirksame Insulinanaloge (Ultra Rapid Lispro, ultrakurzwirksames Insulin Aspart), kurzwirksame

Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisine), langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir) und ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U 300 und Degludec) zur Verfügung. Zusätzlich sind NPH-Insuline, eine Kombination aus Insulin mit Protamin, verfügbar, welche sich durch eine längere Wirkungsdauer auszeichnen. Darüber hinaus können NPH-Insuline mit kurzwirksamen Insulinanaloga oder Normalinsulin gemischt werden und als Mischinsulin verabreicht werden (6, 12).

Zunächst sollte mit einem Basalinsulin in individueller, an die Patient*innen angepasster Dosis, begonnen werden. Ziel dabei ist es, die Glukoseproduktion der Leber zu reduzieren und in weiterer Folge Hyperglykämien zwischen den Mahlzeiten und über Nacht zu minimieren(6, 13). Basalinsuline inkludieren NPH-Insulin und langwirksame Insulinanaloga. Sofern dadurch die glykämische Kontrolle weiterhin nicht ausreichend ist, sollte die Therapie mit prandialem Insulin in Form von kurzwirksamen Insulinanaloga erweitert werden(12).

1.1.2.4 Prädiktoren für eine notwendige Insulintherapie bei Menschen mit Typ 2 Diabetes:

In einer groß angelegten Beobachtungsstudie mit über 360.000 Studienteilnehmer*Innen mit T2D wurden Prädiktoren für die Einleitung einer Insulintherapie bei vorbestehender, oraler antidiabetischer Therapie untersucht. Im Allgemeinen zeigte die Studie, dass ein erhöhter HbA1c-Wert, eine längere Krankheitsdauer, niedrige HDL-Cholesterinwerte, Hypertriglyceridämie sowie das Vorhandensein von diabetischen Folgeerkrankungen, wie diabetische Retinopathie oder diabetische Nephropathie, mit einem höheren Risiko für die Notwendigkeit einer Insulintherapie verbunden sind. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Einnahme von Sulfonylharnstoffen mit einem bis zu dreifach erhöhtem Risiko für eine frühere Insulintherapie vergesellschaftet ist. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass Sulfonylharnstoffe über eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den Beta-Zellen wirken. Dies führt auf längere Sicht zu einer Erschöpfung der Beta-Zellen und somit zu einer Insuffizienz der endogenen Insulinproduktion (14-16).

Diabetesdauer: Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es bedingt durch die erhöhte Insulinresistenz zu einer vermehrten metabolischen Belastung der Beta-Zellen. Die Beta-Zellen versuchen den relativen Insulinmangel mit einer kompensatorischen Mehrsekretion von Insulin auszugleichen. Diese chronische Mehrbelastung der Beta-Zellen führt in

weiterer Folge zu einer funktionellen Erschöpfung und resultiert in einer Insuffizienz der endogenen Insulinproduktion (17).

HbA1c: Ein HbA1c-Wert von über 9 % trotz maximaler oraler Therapie deutet auf eine unzureichende Kontrolle der Blutzuckerwerte hin und ist oft ein Zeichen dafür, dass eine Insulintherapie erforderlich wird (3).

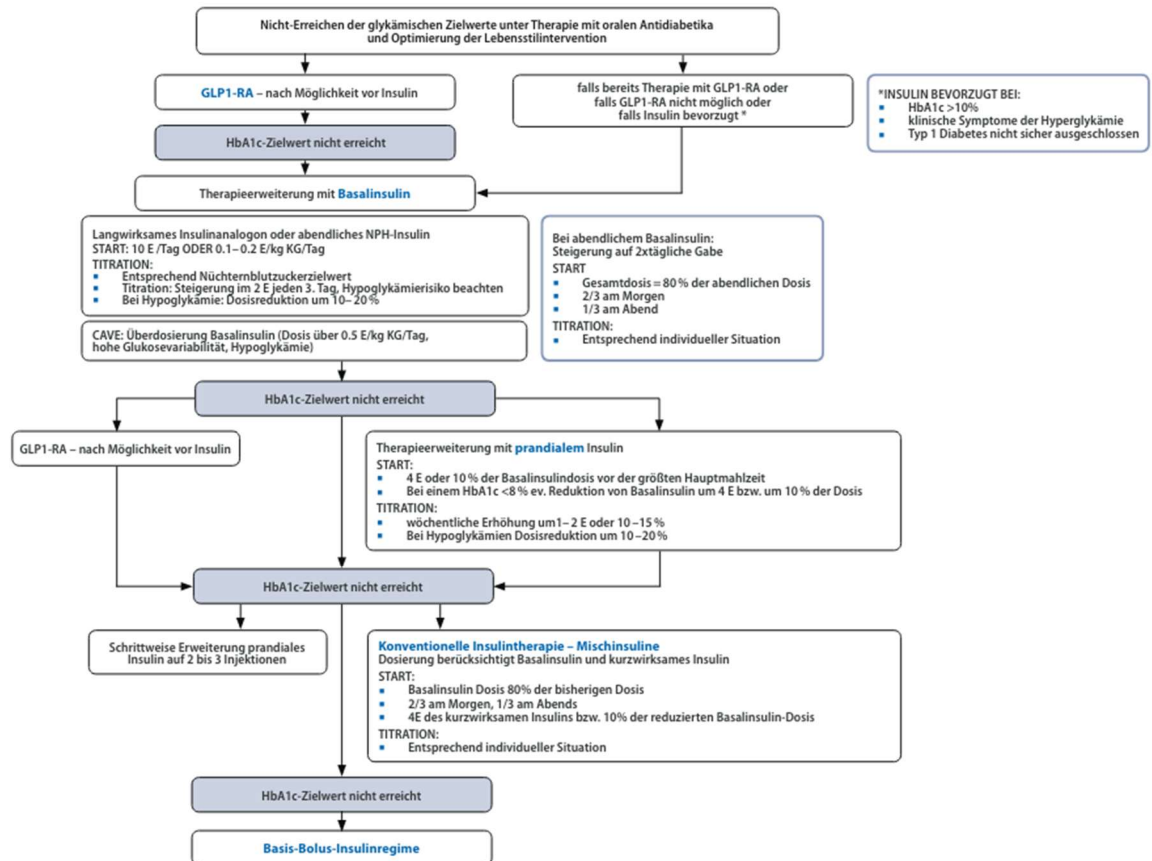


Figure 2: Injektionstherapie bei Diabetes Mellitus Typ 2 (12)

1.1.2.5 Therapieziele

Allgemein gilt, dass mit der antihyperglykämischen Therapie eine Symptomfreiheit bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität erreicht werden soll. Zudem möchte man Akutkomplikationen, sowie Folgekomplikationen weitestgehend vermeiden (5).

Generell gilt für den Großteil der Patient*innen, dass ein HbA1c von zumindest $< 7\%$ notwendig ist, um einen ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz zu gewährleisten. Bei Patient*innen mit kurzer Erkrankungsdauer und langer Lebenserwartung sollte ein HbA1c $< 6,5\%$ angestrebt werden. Bei Patient*innen mit mehreren Spätkomplikationen oder geringer Lebenserwartung ist ein HbA1c $< 8\%$ ausreichend (5).

Neben dem HbA1c können zusätzlich die Nüchtern glukose, sowie die postprandiale Glukose als Richtwert herangezogen werden. Hier gilt:

- Nüchtern glukose < 130 mg/dl (besser < 110 mg/dl)
- Postprandiale Glukose max. 180 mg/dl (5)

1.1.2.6 Bedeutung der Therapie und Prävention von Spätkomplikationen

Ohne adäquate Behandlung führt die anhaltende Hyperglykämie zu mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen, welche mit einer erhöhten Mortalität der Patient*Innen einhergeht (18). Zentrale Mechanismen in der Entstehung von Spätkomplikationen sind die Überproduktion von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und die Bildung von AGEs (advanced glycation end products), wodurch vermehrter oxidativer Stress entsteht, welcher in weiterer Folge die Endothelzellen schädigt. Dadurch werden Entzündungsprozesse gefördert und die Gefäßfunktion beeinträchtigt. Zusätzlich wird durch die chronische Hyperglykämie die Entstehung von Atherosklerose gefördert, welche maßgeblich zur Entstehung von makrovaskulären Komplikationen beiträgt (19-21).

Zu den häufigsten mikrovaskulären Komplikationen zählen die diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie und diabetische Neuropathie. Die häufigsten makrovaskulären Komplikationen sind Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripher arterielle Verschlusskrankheit oder koronare Herzkrankheit (22).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige glykämische Kontrolle einen entscheidenden Einfluss auf die spätere Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen hat. Ein wesentlicher Mechanismus in diesem Zusammenhang ist das metabolische Gedächtnis. Darunter versteht man, dass frühere Phasen erhöhter Blutzuckerwerte persistierende biochemische Veränderungen auslösen können. Dies ist vor allem auf die vermehrte Bildung von ROS und Akkumulation von AGEs zurückzuführen, welche auch nach Normalisierung des Blutglukosespiegels die Endothelfunktion weiterhin beeinträchtigen (21).

1.1.3 C-Peptid

Das C-Peptid ist ein Molekül aus 31 Aminosäuren und wird während der Synthese von Insulin vom Proinsulin im Golgi-Apparat abgespalten. Als Endprodukt liegen Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen vor, weshalb sich die Messung des C-Peptids besonders als Richtwert für die endogene Insulinproduktion bewährt hat (23, 24).

Ein besonderer Vorteil der Bestimmung von C-Peptid liegt darin, dass die endogene Insulinsekretion bei Diabetiker*innen unabhängig von einer Therapie mit Insulin gemessen werden kann (25).

Der Abbau von C-Peptid erfolgt in den Nieren, weshalb der Messwert bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz oder Nierenversagen fälschlicherweise hoch liegen kann und somit bei einer GFR $< 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ als Indikator ungeeignet ist(23, 26).

Während Insulin eine Halbwertszeit von nur 3 - 5 Minuten aufweist, liegt jene von C-Peptid bei 20 - 30 Minuten. Infolgedessen bietet die Messung von C-Peptid ein zuverlässigeres Testfenster für Schwankungen in der Betazellantwort. Im Nüchternzustand liegt die Plasmakonzentration von C-Peptid bei gesunden Personen bei 0,3 - 0,6 nmol/l (27).

In erster Linie dient, Stand heute, die Messung von C-Peptid zur Unterscheidung von Diabetes Typ 1 und T2D (28). Allerdings kann der Messwert in Verhältnis zur Blutglukose gesetzt werden und in weiterer Folge das weitere Therapievorgehen maßgebend beeinflussen(26).

1.1.4 Homeostasis Model Assessment (HOMA) Index

Hierbei handelt es sich um ein mathematisches Modell, sowohl zur quantitativen Abschätzung der Betazellfunktion (HOMA-B), als auch der Insulinresistenz (HOMA-IR). Einflussfaktoren sind dabei die Nüchtern glukose, Insulinwerte und die C-Peptidkonzentration. Der HOMA-Index wurde erstmals 1985 von Matthews et al. beschrieben (29, 30).

Die Berechnung von HOMA-IR erfolgt anhand folgender Formel (31):

$$HOMA - IR = \frac{\text{Nüchterninsulin } (\mu U/ml) \times \text{Nüchternplasmaglukose } (mmol/l)}{22,5}$$

Schließlich wurde 1998 ein aktualisiertes Modell des HOMA-Index (HOMA2) veröffentlicht. Die Berechnung von HOMA2 erfolgt üblicherweise mit Hilfe des „HOMA2-Calculators“, welcher von der University of Oxford zur Verfügung gestellt wird. Der Vorteil am computergestützten Modell ist, dass hier eine Bestimmung des Nüchterninsulins nicht zwingend erforderlich ist(30).

Der Referenzbereich der HOMA-IR variiert je nach Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit und ist abhängig von der verwendeten Insulinmessmethode. In der Regel liegt der Cut-off für das Vorliegen einer Insulinresistenz bei Verwendung der oben beschriebenen Formel bei $HOMA-IR > 2,5$ und bei Verwendung des HOMA-Calculators von Oxford bei $HOMA-IR > 1,4$ (32).

1.1.5 Diabetes Cluster

Im Allgemeinen wird Diabetes in Diabetes Mellitus Typ 1 inklusive latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA), Diabetes Mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes und spezifische Diabetestypen anderer Ursache, unterteilt. Letztere inkludieren medikamentös induzierten Diabetes, monogene Diabetessyndrome und Erkrankungen des exokrinen Pankreas (33, 34).

Da besonders Diabetes mellitus Typ 2 eine sehr heterogene Krankheit darstellt, ist es eine Herausforderung, eine an die Anforderungen der Patient*innen angepasste, adäquate

Therapie zu finden. Um eine solche, patientenspezifische Therapie gewährleisten zu können, wurde T2D nach Ahlqvist et.al (35) in 5 Phänotypen eingeteilt. Die Subtypisierung erfolgt auf Basis von sechs Parametern: GAD-Antikörper, BMI, Alter bei Diabetesbeginn, HOMA2 als Parameter für die Beta-Zellfunktion und HOMA2-IR als Parameter für die Insulinresistenz, sowie HbA1c(35).

- *Severe autoimmune diabetes (SAID)*

Dieser Subtyp zeichnet sich in erster Linie durch das Vorhandensein von GAD-Antikörpern und frühem Krankheitsbeginn aus. Zudem haben Personen dieser Subgruppe zumeist einen geringen BMI, einen niedrigen HOMA2-Index und einen hohen HbA1c, als Zeichen einer schlechten glykämischen Kontrolle(36).

- *Severe insulin-deficient diabetes (SIDD)*

SIDD zeigt viele Ähnlichkeiten mit SAID, wobei hier keine GAD-Antikörper nachweisbar sind (36).

- *Severe insulin-resistant diabetes (SIRD)*

Charakteristisch für SIRD ist der hohe HOMA2 und HOMA2-IR-Index. Zusätzlich ist dieser Subtyp durch einen im Durchschnitt zu hohen BMI bei guter glykämischer Kontrolle gekennzeichnet (36).

- *Mild obesity-related diabetes (MOD)*

Zu dieser Subgruppe werden alle Personen mit hohem BMI, aber fehlender Insulinresistenz gezählt (36).

- *Mild age-related diabetes (MARD)*

Die größte Subgruppe bilden die Patient*innen mit spätem Krankheitsbeginn, welche zudem das niedrigste Risiko für Komplikationen aufweisen (33)

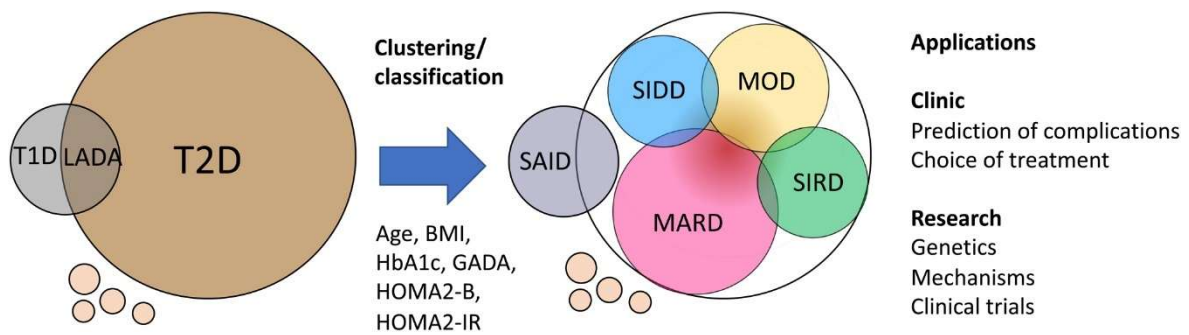


Figure 3: Clustering bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 (27)

Da die Verfügbarkeit von HOMA2-B und HOMA-IR in der klinischen Praxis nicht standardmäßig ist, hat ein Forschungsteam aus Japan ein Machine-Learning-Modell basierend auf KI entwickelt um Personen mit T2D in die Subtypen nach Ahlqvist et al. (35) einzuteilen. Die Studie umfasste insgesamt rund 1200 Teilnehmer*innen, wobei die Einteilung in die Cluster ohne HOMA2 Indizes erfolgen kann (37).

Zuletzt entwickelte das Deutsche Diabetes-Zentrum das DDZ Diabetes-Cluster-Tool, um dem medizinischen Personal ein Online-Tool zur Verfügung zu stellen, welche eine benutzerfreundliche Einteilung in die Cluster nach Ahlqvist et al. (35) ermöglicht. Für die Zuordnung zu den Clustern werden folgende Werte benötigt: GADA, Diagnosealter, BMI, Nüchternplasmaglukose, Nüchtern -C-Peptid, HbA1c und das Geschlecht. Am Ende erhalten die Nutzer*innen den Diabetes-Subtyp und eine graphische Darstellung für Ähnlichkeit zu den anderen Clustern(38).

1.1.6 C-Peptid zu Glukose Ratio

Aufgrund der Tatsache, dass Glukose selbst ein wichtiger Stimulus für die Betazellen des Pankreas und somit die Insulinproduktion ist, sollte der C-Peptid-Spiegel mit der Blutglukose in Verhältnis gesetzt werden. So haben Patient*innen mit T2D einen höheren Glukosespiegel, was in weiterer Folge zu einer verstärkten Insulinsekretion führt(39).

Die Berechnung erfolgt üblicherweise anhand von Nüchtern-C-Peptid in ng/mL und Nüchterplasmaglukose in mg/dL. Folgende Formel kommt zur Berechnung der CGR zur Anwendung (26):

$$CGR = \frac{C - Peptid \text{ ng/ml}}{Plasmaglukose \text{ (mg/dl)}}$$

Die Messung kann auch postprandial erfolgen, wodurch sich die maximale Beta-Zell-Sekretionsfunktion besser darstellen lässt(25).

Evidenzbasierte Grenzwerte und Interpretation:

Die Gruppeneinteilung erfolgt gemäß der Publikation von Fritsche et. al (26).

In der Publikation wird postuliert, dass die CGR ein geeigneter Parameter sein könnte, um die Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Patient*innen mit bereits diagnostizierten T2D beurteilen zu können (26).

Sinngemäß erfolgt eine Einteilung in drei Gruppen, die dabei helfen soll zu beurteilen, ob und in welcher Intensität eine Therapie mit Insulin erforderlich sein könnte. Da von unterschiedlichen Laboren unterschiedliche Maßeinheiten angegeben werden, wurde ein Nomogramm entwickelt, um die Bestimmung der CGR zu erleichtern (26, 40).

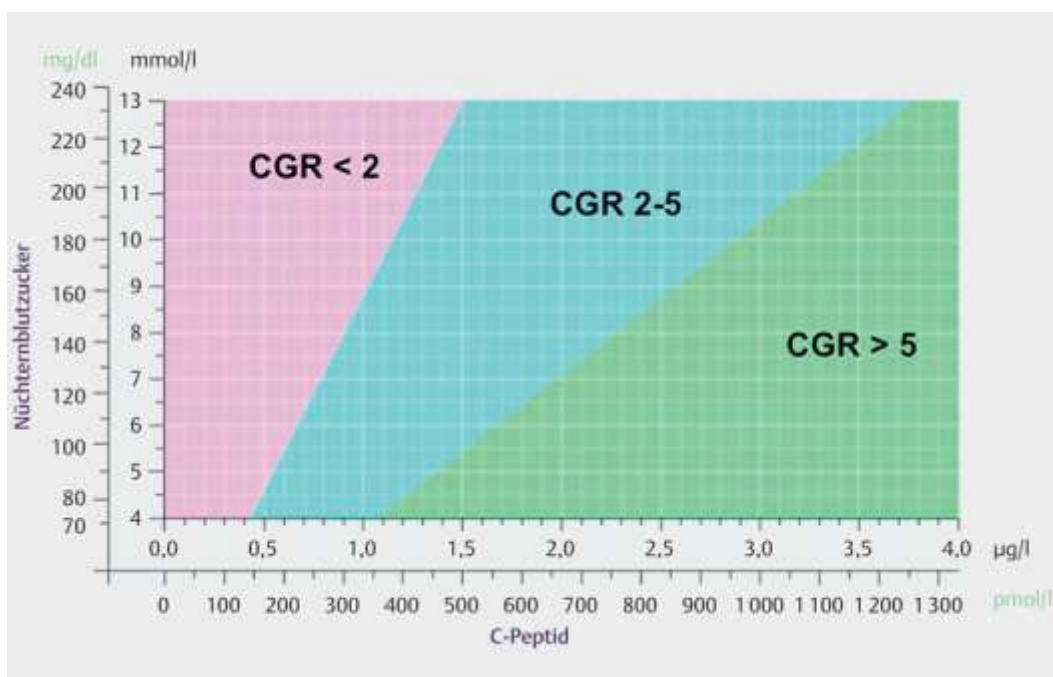


Figure 4: Nomogramm zur einfachen Bestimmung der CGR (40)

Eine CGR < 2 deutet auf einen Insulinmangel hin und sollte mit einer Basal-Bolus-Insulintherapie behandelt werden.

Liegt die CGR zwischen 2 - 5, wird vorgeschlagen eine Therapie mit Basalinsulin in Betracht zu ziehen und mit anderen nicht insulinbasierten Antidiabetika zu kombinieren. Bei einer CGR > 5 wird keine Therapie mit Insulin empfohlen(26).

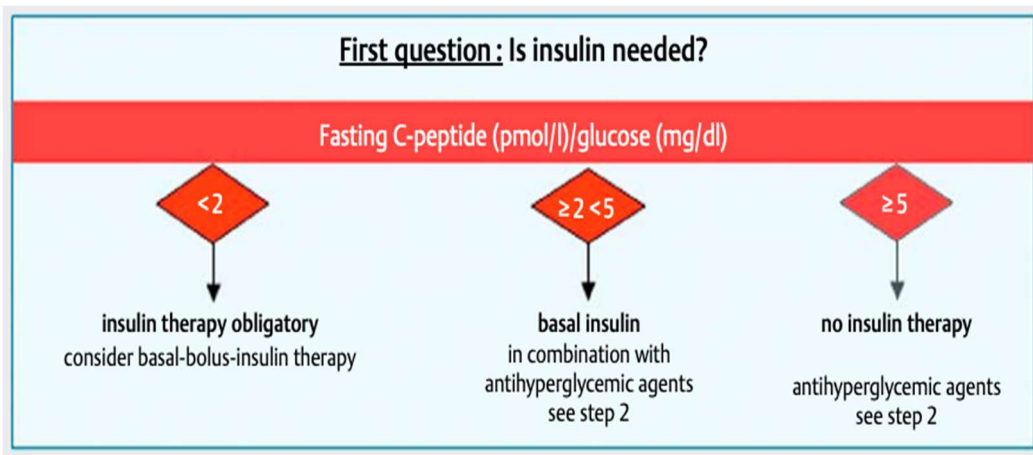


Figure 5: : Notwendigkeit von Insulin in Abhängigkeit der CGR (1)

Praktische Anwendung

Die endogene Insulinsekretion ist die entscheidende pathophysiologische Komponente bei T1D. Als praktikabler Parameter zur Bestimmung der endogenen Insulinsekretionskapazität kann die CGR zur Differentialdiagnostik bei Diabetes zur Unterscheidung zwischen T2D und T1D herangezogen werden. Ein aktuelles Consensus Statement der ADA/EASD empfiehlt die Bestimmung der CGR beim Screening auf einen möglichen T1D bei neu mit Diabetes diagnostizierten Erwachsenen. Allerdings soll dabei darauf geachtet werden, dass besonders bei neu diagnostizierten Patient*innen mit T1D eine Restfunktion der Beta-Zellen vorhanden ist, weshalb eine wiederholte Bestimmung der CGR zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen wird.

Der Hauptzweck der Bestimmung der CGR liegt jedoch darin den Bedarf einer Insulintherapie vorherzusagen. Eine kürzlich durchgeführte Studie dazu zeigte, dass vor allem bei neu diagnostiziertem T2D mit einer CGR über 6,2 die Nicht-Notwendigkeit einer

Insulintherapie innerhalb der nächsten 4 Jahre mit einer Spezifität von 76% vorhergesagt werden kann. Diese Studie legt nahe, dass die klinische Anwendung der CGR einen Mehrwert darstellt.

Zusätzlich konnte in derselben Studie gezeigt werden, dass die CGR als Prädiktor für den erwarteten HbA1c geeignet ist (40, 41).

Zuletzt sollte bei der Bestimmung der CGR auf Limitationen geachtet werden. Wie bereits erwähnt wird C-Peptid über die Niere abgebaut, weshalb die CGR bei Patient*innen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht zu verwenden ist. Zusätzlich können auch Antidiabetika (z.B. Inkretin) die C-Peptid-Konzentration beeinflussen und so das Ergebnis verfälschen (23).

2 Material und Methoden

2.1 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist es zu überprüfen, ob die C-Peptid zu Glukose Ratio (CGR) dazu geeignet ist, die Notwendigkeit einer Insulintherapie bei Menschen mit T2D-Diabetes vorauszusagen. Dadurch könnten unerwünschte Nebenwirkungen von oralen Antidiabetika und Komplikationen der Grunderkrankung reduziert werden.

2.2 Zielgrößen

2.2.1 Primäre Zielgrößen

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin, das Auftreten eines glykämischen Therapieversagens in Bezug auf die CGR bei Patient*innen mit T2D zu ermitteln. Die Endpunkte des Therapieversagens wurden wie folgt definiert:

- Beginn einer Behandlung mit Insulin
- Erreichen eines HbA1c > 8 % nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten nach Aufnahme in das Register
- Hospitalisierung aufgrund einer hyperglykämischen Entgleisung oder diätetischen Ketoazidose

2.2.2 Sekundäre Zielgrößen

Zusätzlich sollten die Glykämieverläufe hinsichtlich der Subtypen von T2D nach Ahlqvist et. al (35) beurteilt werden. Diese Einteilung soll die Grundlage für eine individuelle personenbezogene Therapie sein. Im Rahmen der Studie soll gezeigt werden, inwiefern die Cluster mit therapeutischen Maßnahmen, sowie Therapieversagen und der klinischen Praxis korrelieren.

2.3 Studienpopulation

In die Studie werden 166 Patient*innen aus dem Grazer Diabetes Register für Biomarker Forschung (GIRO) eingeschlossen, die über 18 Jahre alt sind und einen diagnostizierten T2D haben. Für eine Berücksichtigung in vorliegender Untersuchung darf die jeweilige Person zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register noch keine Therapie mit Insulin aufweisen.

2.4 Ausschlusskriterien:

- Patient*innen mit Typ-1-Diabetes
- Erwachsene mit latentem Autoimmundiabetes
- Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in das GIRO mit Insulin therapiert wurden
- $GFR < 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$
- Patient*innen mit akuter hyperglykämischer Entgleisung (definiert als Nüchtern-Plasmaglukose $>250\text{mg/dL}$)

Die Studienpopulation wird hinsichtlich der CGR in folgende 3 Gruppen eingeteilt:

- $CGR < 2$
- $CGR 2 - 5$
- $CGR > 5$

Da T2D ein sehr heterogenes Krankheitsbild darstellt wird die Studienpopulation zusätzlich in 5 Subgruppen nach Ahlqvist et. al (35) eingeteilt. Die Subgruppeneinteilung stützt sich auf 6 Parameter (GAD-Antikörper, Alter der Diagnose, HbA1c, BMI, HOMA2-IR und HOMA2-B).

2.5 Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive, monozentrische Registeranalyse, welche von der Ethikkommission Graz (EK-Nr.: 28-025) genehmigt wurde. Alle Patient*innen haben der Teilnahme zugestimmt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des EDV-Programms IBM SPSS Statistics Version 30 durchgeführt.

Die allgemeinen Charakteristika der Studienteilnehmer*innen wurden mittels deskriptiver Statistik, einschließlich Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst. Zusätzlich erfolgte die deskriptive Analyse der Baseline-Charakteristika getrennt nach den CGR Gruppen, sowie nach den Diabetesclustern in Bezug auf die Ahlqvist et. al (35) - Klassifikation.

Zur Überprüfung signifikanter Unterschiede in den Baseline-Charakteristika hinsichtlich einem Therapieversagen wurden je nach Variable der Chi-Quadrat-Test oder der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Die Diabetes Cluster wurden mittels k-means Clustering in Anlehnung an Ahlqvist et. al (35) zugeordnet.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der CGR bzw. dem Clustertyp und der Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Etwaige Unterschiede zwischen den CGR-Gruppen bzw. den verschiedenen Diabetesclustern wurden mittels log-rank-test auf Signifikanz überprüft.

Des Weiteren wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um das Risiko für ein Therapieversagen in Abhängigkeit der CGR und auch der Diabetessubtypen abzuschätzen. Ergänzend wurde die multivariate Cox-Regressionsanalyse angewendet, um zu überprüfen, ob der beobachtete Zusammenhang auch nach Adjustierung relevanter Kovariablen (hier eGFR, Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und BMI) innerhalb des Beobachtungszeitraums bestehen bleibt.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Die Baselinecharakteristika der gesamten Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt.

Insgesamt wurden 166 Personen mit Diabetes Mellitus Typ 2 ohne vorausgegangene Insulintherapie in die Analyse eingeschlossen, 41 % (n = 68) davon sind weiblich. Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei 61 ± 12 Jahren, wobei der/die jüngste Patient*in 28 Jahre alt war und der/die älteste Patient*in 97 Jahre alt. Im Schnitt waren die Patient*innen bei Diagnosestellung 51 ± 12 Jahre alt.

In der Gesamtkohorte betrug die Glukosekonzentration im Mittel 151 ± 44 mg/dl, der durchschnittliche C-Peptid-Wert lag bei $3,38 \pm 1,98$ ng/ml. Der BMI betrug im Durchschnitt 31 ± 6 kg/m² was den Zusammenhang zwischen Adipositas und T2D bekräftigt. Zum Erhebungszeitpunkt betrug der mittlere HbA1c $7,23 \pm 1,23$ %, die mittlere eGFR $82,26 \pm 17,33$ ml/min und das Kreatinin durchschnittlich $0,96 \pm 0,66$ mg/dl.

Patient*innen, welche den primären Endpunkt erreichten, hatten durchschnittlich ein höheres HbA1c (7,8 % vs. 6,7 %, $p < 0,001$), eine längere Diabetesdauer (12 vs. 9 Jahre, $p = 0,032$), eine höhere mittlere Glukose (167 vs. 134 mg/dl, $p < 0,001$), sowie niedrigere HOMA2-B-Werte (69 vs. 81 %, $p < 0,001$), als jene, die während der Beobachtungsdauer kein Therapieversagen hatten. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines Therapieversagens ($p = 0,605$).

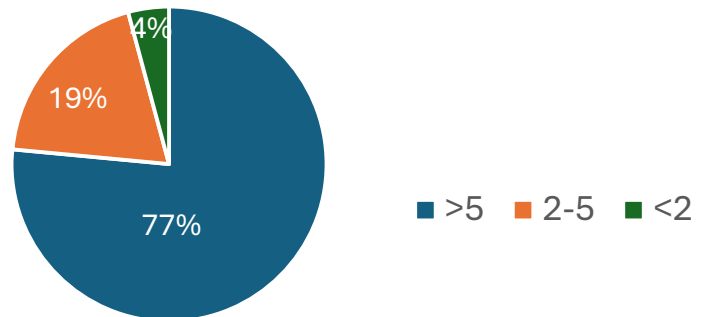
Variable	Therapieversagen			
	Gesamtpopulation	Ja	Nein	p-Wert
Alter, Jahre	60,62 ± 11,87	59,23 ± 12,82	62,16 ± 10,59	0,109
Alter bei Diagnose, Jahre	51,32 ± 11,54	49,66 ± 11,47	53,15 ± 11,09	0,051
Diabetesdauer, Jahre	10,88 ± 8,22	12,44 ± 8,91	9,48 ± 7,32	0,032
Geschlecht, n				0,605
Weiblich	68 (40,96)	34 (39,10)	34 (43,00)	
Männlich	98 (59,04)	53 (60,92)	45 (56,69)	
BMI, kg/m²	30,82 ± 5,85	31,10 ± 6,25	30,52 ± 5,39	0,520
Kreatinin, mg/dl	0,96 ± 0,66	1,01 ± 0,89	0,91 ± 0,21	0,331
eGFR, ml/min	82,26 ± 17,33	83,13 ± 18	81,30 ± 16,63	0,498
Glukose, mg/dl	151,22 ± 43,90	166,53 ± 47,56	134,37 ± 32,16	<0,001
HbA1c, %	7,23 ± 1,27	7,79 ± 1,39	6,62 ± 0,74	<0,001
HbA1c, mmol/l	55,54 ± 13,83	61,59 ± 15,15	48,89 ± 8,12	<0,001
C-Peptid, ng/ml	3,38 ± 1,98	3,43 ± 2,27	3,33 ± 1,61	0,757
HOMA2-B	93,14 ± 43,02	69,26 ± 43,47	80,62 ± 44,75	<0,001
HOMA-IR	2,77 ± 1,39	3,06 ± 1,96	2,92 ± 1,71	0,280

Tabelle 1: Baselinecharakteristika; BMI, Body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HOMA2-B, Homeostasis Model Assessment - Betazellen.; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment – Insulinresistenz;

3.2 CGR-Analyse

Die C-Peptid zu Glukose Ratio (CGR) wurde als Maß für die endogene Insulinsekretion untersucht. Die Patient*innen wurden basierend auf ihrer CGR entsprechend der Einteilung nach Fritsche et al.(26) in drei Gruppen eingeteilt.

- CGR < 2 (n = 7)
- CGR 2 - 5 (n = 32)
- CGR > 5 (n = 127)



Alter Baseline: Patient*innen mit einer CGR < 2 waren durchschnittlich älter (63 ± 18 Jahre), als jene mit einer CGR 2 - 5 (59 ± 14 Jahre) und einer CGR > 5 (61 ± 11 Jahre). Es konnte dennoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,656$) hinsichtlich des medianen Alters zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Alter bei Diagnose: Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,09$) zwischen den CGR-Gruppen festgestellt werden. Patient*innen mit einer CGR 2 - 5 waren verglichen mit den anderen Gruppen bei Erstdiagnose im Mittel am jüngsten (48 ± 11 Jahre).

Diabetesdauer: Zwischen den Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) in der Dauer der Erkrankung. Patient*innen in der Gruppe CGR < 2 hatten im Mittel eine deutlich längere Erkrankungsdauer als jene in den anderen beiden Gruppen. Während in der Gruppe CGR < 2 die durchschnittliche Krankheitsdauer 20 ± 11 Jahre betrug, so betrug sich in der Gruppe CGR < 5 im Schnitt 10 ± 7 Jahre.

BMI: Es konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen BMI festgestellt werden. Patient*innen mit einer CGR > 5 hatten durchschnittlich den höchsten BMI mit 32 ± 6 kg/m², wobei in der Gruppe CGR < 2 der BMI im Mittel 25 ± 2 kg/m² betrug.

HbA1c, HOMA-IR und HOMA2-B:

In der Gruppe CGR < 2 lag der HbA1c mit durchschnittlich $8,0 \pm 1,3$ % höher als in den beiden anderen Gruppen. Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des HbA1c signifikant voneinander.

Die Beta-Zell-Funktion, gemessen am HOMA2-B - Index, war in der Gruppe CGR > 5 mit 93 ± 43 signifikant höher, als in den anderen Gruppen ($p < 0,001$). Patient*innen mit CGR > 5 zeigten eine signifikant höhere Insulinresistenz (HOMA-IR $3,3 \pm 1,7$; $p < 0,001$), als Patient*innen mit einer niedrigeren CGR.

C-Peptid und Glucose:

Erwartungsgemäß war das C-Peptid in der Gruppe CGR > 5 mit $3,87 \pm 1,99$ ng/ml am höchsten, während die Gruppe mit CGR < 2 ein deutlich niedrigeres C-Peptid ($0,91 \pm 0,19$ ng/ml) aufwies ($p < 0,001$).

Die Nüchtern glukose unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,003$), wobei die höchsten Werte ($192,14 \pm 51,60$ mg/dl) in der Gruppe CGR < 2 verzeichnet wurden.

Kreatinin und eGFR:

Sowohl die durchschnittlichen Kreatininwerte als auch die durchschnittlich berechnete eGFR zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den CGR-Gruppen ($p = 0,573$; $p = 0,099$). Die höchsten Kreatininwerte ($0,99 \pm 0,74$ mg/dl) und gleichzeitig die niedrigste eGFR ($80,81 \pm 16,77$ ml/min/1,73m²) wurde in der Gruppe mit einer CGR > 5 verzeichnet.

	CGR Gruppe			Signifikanz
	CGR < 2	CGR 2 - 5	CGR > 5	
Alter Baseline	$62,74 \pm 18,49$	$59,05 \pm 14,39$	$60,90 \pm 10,79$	0,656
Alter bei Diagnose (Jahre)	$48,47 \pm 22,65$	$47,64 \pm 11,46$	$52,40 \pm 10,61$	0,090
Diabetesdauer (Jahre)	$20,04 \pm 11,34$	$13,52 \pm 9,38$	$9,81 \pm 7,41$	0,004
BMI	$24,57 \pm 1,74$	$29,41 \pm 5,66$	$31,54 \pm 5,79$	0,002

HbA1c (mmol/mol)	64,71 ± 14,58	59,19 ± 16,51	54,12 ± 12,77	0,035
HbA1c (%)	8,07 ± 1,33	7,56 ± 1,51	7,10 ± 1,17	0,035
C-Peptid (ng/ml)	0,91 ± 0,19	1,99 ± 0,62	3,87 ± 1,99	<0,001
eGFR	81,41 ± 22,16	88,16 ± 17,79	80,82 ± 16,77	0,099
Kreatinin	0,93 ± 0,34	0,86 ± 0,20	0,99 ± 0,74	0,573
Glucose (mg/dl)	192,14 ± 51,60	165,00 ± 47,36	145,50 ± 40,88	0,003
HOMA2_B	18,96 ± 5,59	44,55 ± 13,32	93,11 ± 43,34	<0,001
HOMA_IR	0,89 ± 0,30	1,87 ± 1,02	3,30 ± 1,71	<0,001

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika nach CGR-Gruppe; CGR, C-Peptid zu Glukose Ratio; BMI, Body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HOMA2-B, Homeostasis Model Assessment - Betazellen,; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment – Insulinresistenz;

3.3 Clusteranalyse

Die Einteilung in Diabetes-Cluster erfolgte nach dem von Ahlqvist et al. (35) entwickelten Modell unter Einbezug der Parameter Alter bei Diagnosestellung, BMI, HbA1c, HOMA2-B und HOMA-IR. Der Cluster MARD war mit 63 Personen (38 %) am häufigsten vertreten. Mit insgesamt 52 Personen war der Cluster SIDD am zweithäufigsten vertreten, gefolgt von SIRD (n = 22), MOD (n = 24) und SAID (n = 6).

Eine Übersicht über die zur Clusteranalyse benötigten Baseline-Charakteristika (Mittelwert ± Standardabweichung) findet sich in Tabelle 2.

MARD: Patient*innen in diesem Cluster waren durchschnittlich 58 Jahre alt und wiesen die niedrigsten HbA1c-Werte auf. Der BMI war mit 31,01 kg/m² deutlich erhöht.

MOD: Wie erwartet hatten Patient*innen in diesem Cluster den durchschnittlich höchsten BMI (38,88 ± 6,45 kg/m²) bei gleichzeitig moderater Insulinresistenz (3,85 ± 1,42).

SIRD: Patient*innen in diesem Cluster zeigten deutlich erhöhte HOMA2-IR-Werte (5,57 ± 2,41) bei gleichzeitig hoher Betazellfunktion (HOMA2-B 144,55 ± 52,99), was auf eine

ausgeprägte Insulinresistenz hinweist. Der BMI war ebenfalls deutlich erhöht ($31,82 \pm 4,55$ kg/m²).

SAID: Dieser Cluster ist primär gekennzeichnet durch das Vorhandensein von GADA-AK. Zusätzlich haben diese Patient*innen, wie bereits von Ahlqvist et al. (35) beschrieben, einen geringen durchschnittlichen BMI ($26,36 \pm 2,34$ kg/m²).

SIDD: Patient*innen dieses Clusters waren zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose im Durchschnitt am jüngsten ($41,92 \pm 8,70$ Jahre), bei moderatem BMI ($26,92 \pm 3,43$ kg/m²) und geringer Insulinsekretion ($55,28 \pm 24,32$ %).

	MARD	SIRD	SIDD	MOD	SAID
Alter bei Diagnose (Jahre)	58,13 ± 9,70	55,43 ± 7,81	41,92 ± 8,70	46,72 ± 8,12	63,09 ± 8,97
BMI (kg/m²)	31,01 ± 4,25	31,82 ± 4,55	26,92 ± 3,43	38,88 ± 6,45	26,36 ± 2,34
HbA1c (%)	6,37 ± 0,88	7,07 ± 1,02	7,18 ± 0,94	8,88 ± 1,64	6,91 ± 1,06
HOMA2_B (%)	87,78 ± 35,88	144,55 ± 52,99	55,28 ± 24,32	53,28 ± 18,79	95,87 ± 41,88
HOMA_IR	2,51 ± 0,81	5,57 ± 2,41	1,86 ± 0,73	3,85 ± 1,42	2,77 ± 0,98

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika nach Cluster; BMI, Body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HOMA2-B, Homeostasis Model Assessment - Betazellen.; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment – Insulinresistenz; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes; SAID, sever autoimmune diabetes;

3.4 Therapieversagen CGR-Gruppe

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der C-Peptid zu Glukose Ratio (CGR) und dem Risiko für ein Therapieversagen wurde die Studienpopulation wie bereits erwähnt, gemäß Fritsche et al. (26), in drei Gruppen unterteilt.

Insgesamt erreichten während des Beobachtungszeitraums 87 von 166 Patient*innen (52,4%) den vordefinierten primären Endpunkt. Dabei wurde bei Patient*innen mit einer $CGR < 2$ anteilmäßig die höchste Rate an Therapieversagen verzeichnet (6 von 7). In der Gruppe $CGR 2 - 5$ hatten 21 von 32 Patient*innen ein Therapieversagen und in der Gruppe $CGR > 5$ 60 von 127 Patient*innen.

			Therapieversagen	kein Therapieversagen	Gesamt
CGR-Gruppe	CGR < 2	Anzahl	6	1	7
		Anteil			
		Gesamtzahl	3,6 %	0,6 %	4,2 %
	CGR 2 - 5	Anzahl	21	11	32
		Anteil			
		Gesamtzahl	12,7 %	6,6 %	19,3 %
	CGR > 5	Anzahl	60	67	127
		Anteil			
		Gesamtzahl	36,1 %	40,4 %	76,5 %
Gesamt	Anzahl	87	79	166	
	Anteil				
	Gesamtzahl	52,4 %	47,6 %	100,0 %	

Tabelle 4: Therapieversagen nach CGR-Gruppe; CGR, C-Peptid zu Glukose Ratio

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	6,712 ^a	2	0,035
Likelihood-Quotient	7,141	2	0,028
Zusammenhang linear-mit-linear	6,668	1	0,010
Anzahl der gültigen Fälle	166		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,33.

In der Gruppe CGR < 2 wurde der Endpunkt am häufigsten durch ein HbA1c > 8 % erreicht. Ein geringer Anteil erreichte den Endpunkt durch den Beginn einer Insulintherapie und das Erreichen eines HbA1c > 8 %.

Auch in der Gruppe CGR 2 - 5 war ein HbA1c > 8 % die häufigste Ursache für ein Therapieversagen.

CGR	Insulinisierung ¹	HbA1c > 8% ¹	Hospitalisierung & HbA1c > 8% ¹	Insulinisierung & HbA1c > 8% ¹
CGR < 2	0	4	0	2
CGR 2 - 5	0	17	0	4
CGR > 5	6	46	1	8

Tabelle 5: Art des Therapieversagens nach CGR; CGR, C-Peptid zu Glukose Ratio; ¹ Anzahl n

In der Gruppe CGR > 5 dominierten ein HbA1c > 8 %, gefolgt von Insulinisierung in Kombination mit einem HbA1c > 8 %. Sechs Personen erreichten den primären Endpunkt durch den alleinigen Beginn einer Insulintherapie und eine Person musste aufgrund einer hyperglykämien Entgleisung in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

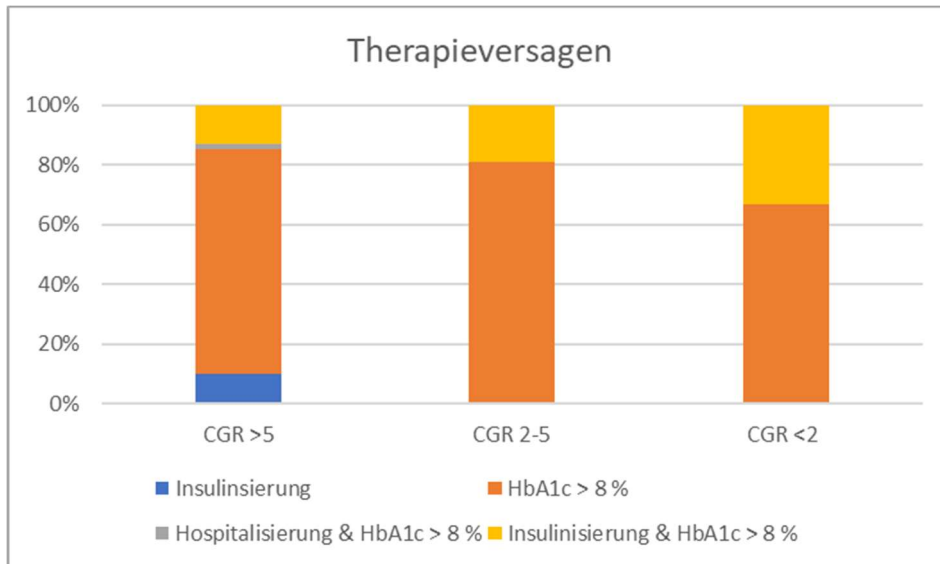
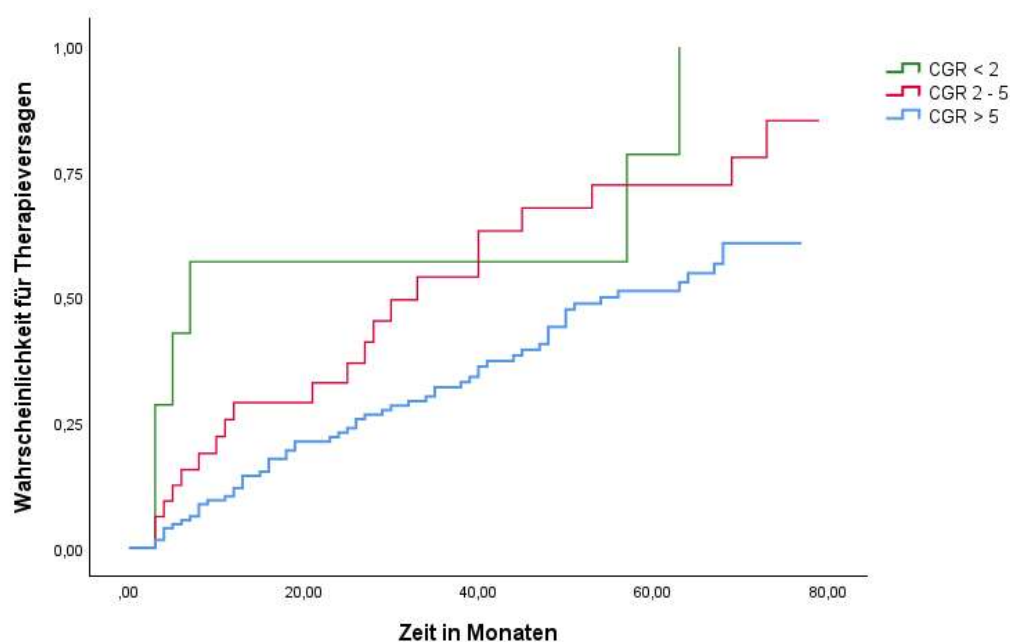


Figure 6: Art des Therapieversagens nach CGR; CGR, C-Peptid zu Glukose Ratio

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wird deutlich, dass sich das Risiko für ein früheres Therapieversagen zwischen den Gruppen signifikant voneinander unterscheidet. Es zeigt sich, dass das Risiko für ein frühes Therapieversagen in der CGR < 2-Gruppe am höchsten ist. Bereits innerhalb des ersten Jahres nach Studieneinschluss trat bei einem großen Teil dieser Gruppe der Endpunkt ein. Im Gegensatz dazu zeigte die CGR > 5-Gruppe eine deutlich flachere Kurve mit späterem Therapieversagen. Der Log-rank Test ergab eine signifikante Differenz ($p = 0,002$) zwischen den drei Gruppen.

Figure 7: Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen je nach CGR



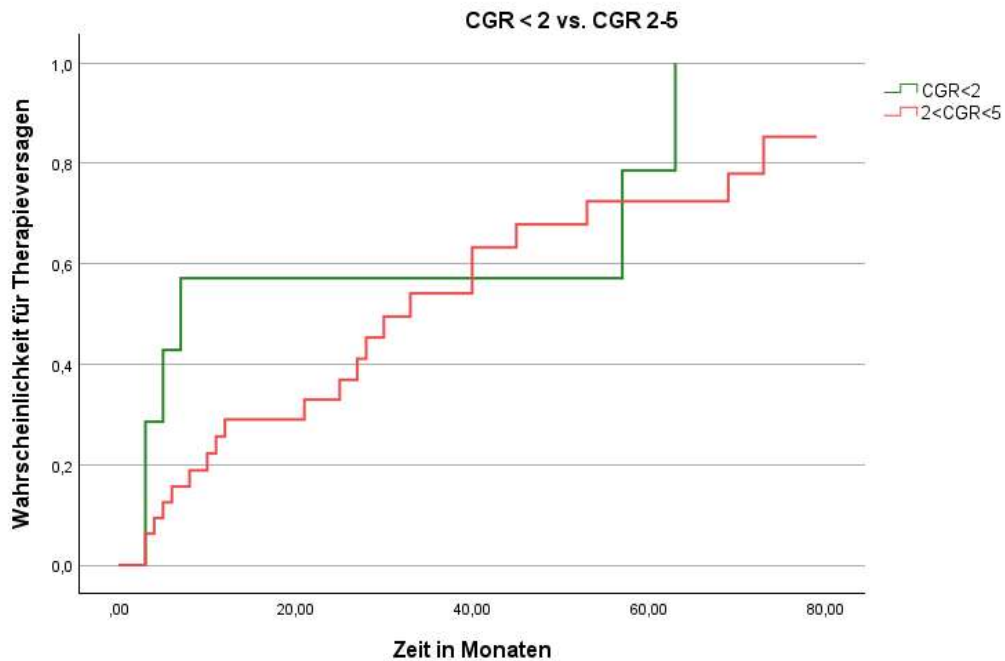
Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,157	2	0,002

Tabelle 6: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen CGR-Gruppen

Um die Gruppen differenzierter zu betrachten, wurde im Anschluss ein paarweiser Vergleich durchgeführt. Zwischen den Gruppen CGR < 2 und CGR 2 - 5 konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,198$) hinsichtlich des Therapieversagens festgestellt werden.

Figure 8: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen CGR < 2 vs. CGR 2 - 5

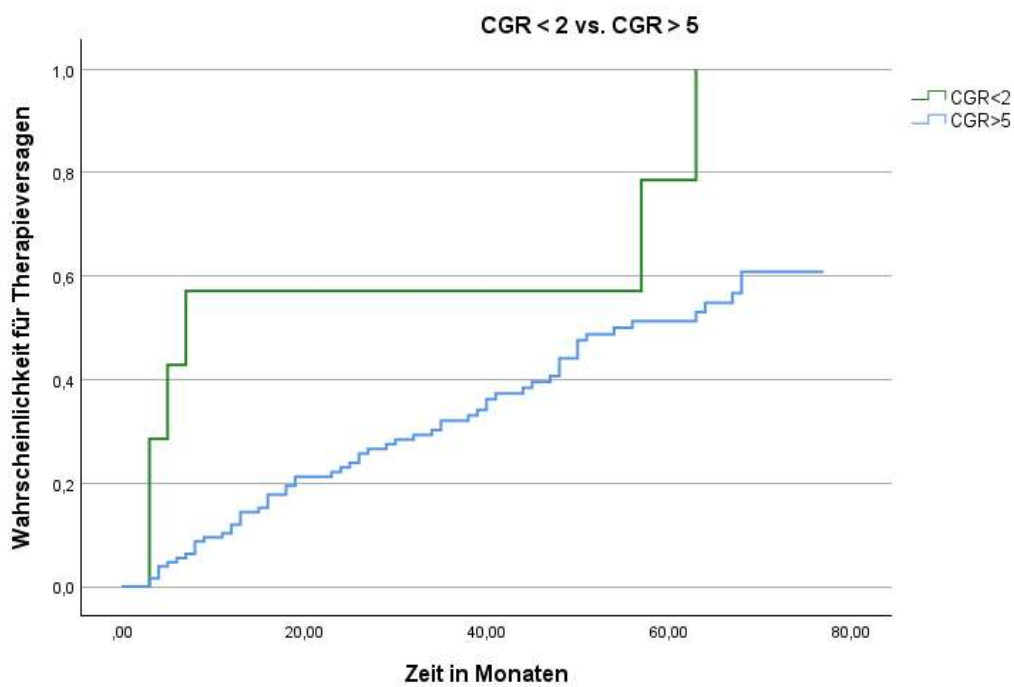


	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,653	1	0,198

Tabelle 7: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 2 und CGR 2 - 5

Beim Vergleich der Gruppe CGR < 2 und CGR > 5 zeigt sich hingegen der größte Unterschied ($p = 0,003$).

Figure 9: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen CGR < 2 vs. CGR > 5

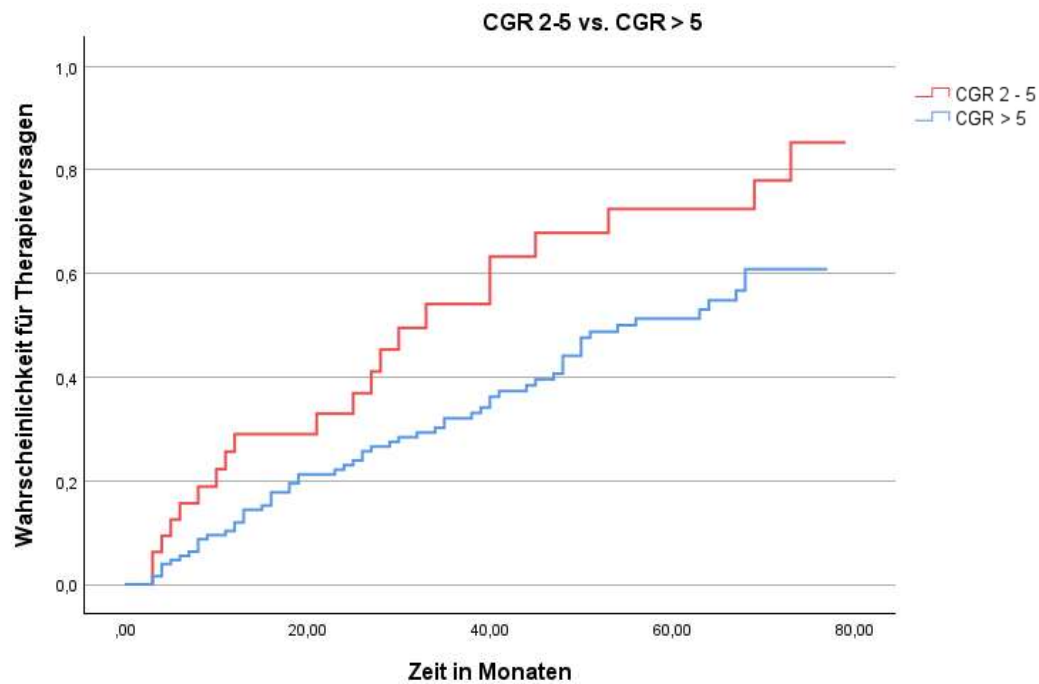


	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,768	1	0,003

Tabelle 8: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 2 und CGR > 5

Schließlich wurden die Gruppen CGR 2-5 und CGR > 5 miteinander verglichen. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede ($p = 0,019$) hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts.

Figure 10: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen CGR 2 - 5 vs. CGR > 5



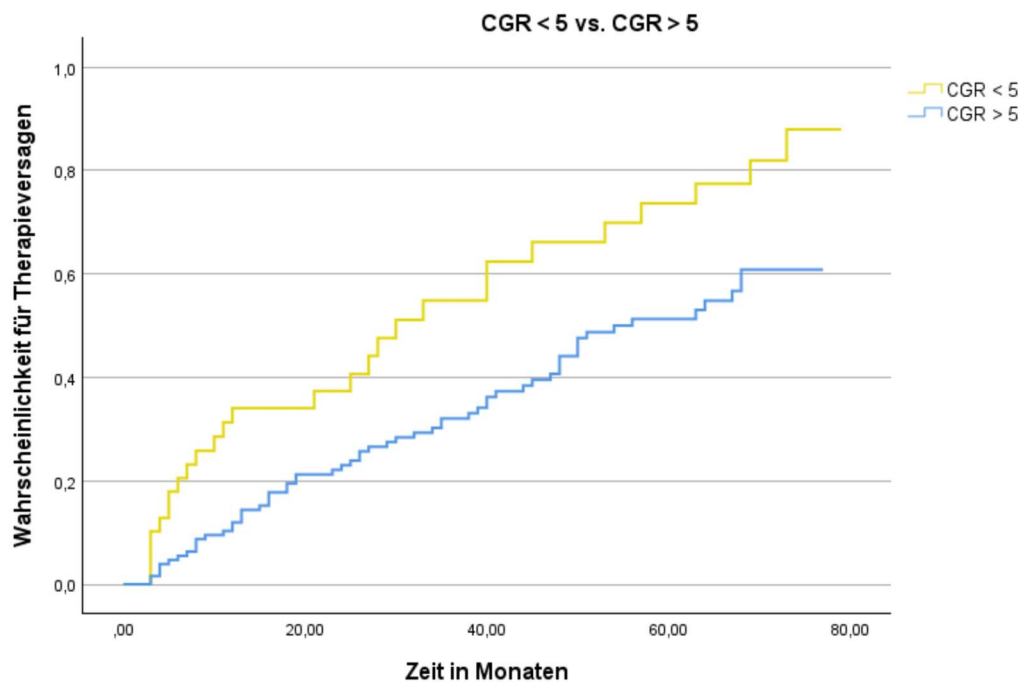
Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,485	1	0,019

Tabelle 9: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR 2 - 5 und CGR > 5

Für die weitere Analyse wurden die Gruppen CGR < 2 und CGR 2 - 5 zu einer Gruppe CGR < 5 zusammengefasst und im Anschluss mit der Gruppe CGR > 5 verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen ($p = 0,003$).

Figure 11: Vergleich der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen CGR < 5 vs. CGR > 5



	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,070	1	0,003

Tabelle 10: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die Gruppen CGR < 5 und CGR > 5

3.5 Therapieversagen nach Diabetessubtypen

Insgesamt erreichten 87 von 166 Patient*innen (52,41 %) im Beobachtungszeitraum den primären Endpunkt. Am häufigsten wurde ein Therapieversagen bei Patient*innen mit SIDD (n = 31), gefolgt von MARD (n = 23), MOD (n = 21), SIRD (n = 10) und SAID (n = 2) verzeichnet.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Unterschied in der Clusterverteilung zwischen Patient*innen mit und ohne Therapieversagen ($p < 0,001$).

Cluster		Therapieversagen	kein Therapieversagen	Gesamt
SIDD	Anzahl (n)	31	20	51
	Anteil Therapieversagen (%)	35,60%	25,30%	30,70%
MOD	Anzahl (n)	21	3	24
	Anteil Therapieversagen (%)	24,10%	3,80%	14,50%
SIRD	Anzahl (n)	10	12	22
	Anteil Therapieversagen (%)	11,50%	15,20%	13,30%
MARD	Anzahl (n)	23	40	63
	Anteil Therapieversagen (%)	26,40%	50,60%	38,00%
SAID	Anzahl (n)	2	4	6
	Anteil Therapieversagen (%)	2,30%	5,10%	3,60%
Gesamt	Anteil Therapieversagen (%)	100,00%	100,00%	100,00%

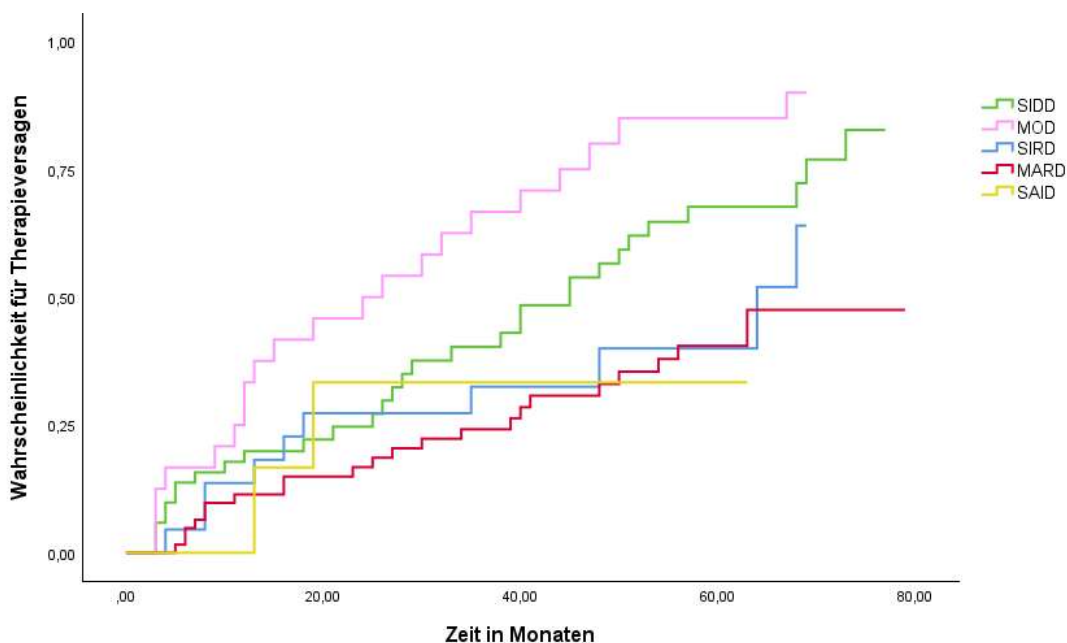
Tabelle 11: Clusterverteilung; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes; SAID, sever autoimmune diabetes;

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	20,972	4	<,001
Likelihood-Quotient	22,698	4	<,001
Zusammenhang linear	linear-mit-11,407	1	<,001
Anzahl der gültigen Fälle	166		

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test Clusteranalyse

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wird deutlich, dass sich das Risiko für ein früheres Therapieversagen zwischen den Diabetes-Clustern signifikant ($p < 0,001$) voneinander unterscheidet. Die höchste Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen haben Patient*innen im Cluster MOD, gefolgt von SIDD, SIRD, MARD und SAID.

Figure 12: Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen nach Diabetescluster; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes; SAID, sever autoimmune diabetes;



	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	21,934	4	<,001

Tabelle 13: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Diabetescluster

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der logarithmierten CGR (log CGR) und dem Risiko für das Auftreten eines Therapieversagens. Eine höhere log CGR geht mit einem deutlich niedrigeren Risiko für ein Therapieversagen einher (HR = 0,23; 95 % KI = 0,09 - 0,59). Adjustiert auf das Alter, Geschlecht, eGFR, BMI und Diabetesdauer blieb ein signifikanter Zusammenhang bestehen (HR = 0,09; 95 % KI: 0,2 - 0,35).

Beim Vergleich der CGR-Gruppen diente die Gruppe mit einer CGR < 2 als Indikator. Patient*innen mit einer CGR 2 - 5 hatten ein um 46 % reduziertes Risiko (HR = 0,54; 95 % KI: 0,22 - 1,35), jene der Gruppe CGR > 5 ein um 70 % reduziertes Risiko (HR = 0,3; 95 % KI: 0,13 - 0,71) für ein Therapieversagen während der Beobachtungsdauer. Nach Adjustierung bestand weiterhin ein verringertes Risiko in den Gruppen mit höherer CGR (CGR 2 - 5: HR = 0,47; 95 % KI: 0,14 - 1,53) (CGR > 5: HR = 0,22; 95 % KI: 0,07 - 0,73), wobei die Unterschiede in der Gruppe CGR > 5 signifikant waren.

In der Regressionsanalyse der Diabetes-Cluster diente SIDD als Indikator. In der einfachen Regression zeigte sich für MOD verglichen mit SIDD ein signifikant höheres Risiko (HR = 1,78; 95 % KI: 1,02 - 3,11) für ein Therapieversagen. Für die übrigen Cluster zeigte sich jeweils ein reduziertes Risiko:

SIRD: (HR = 0,66; 95 % KI: 0,32 - 1,34) – Risiko für Therapieversagen um 44 % geringer als bei SIDD

MARD: (HR = 0,49; 95 % KI: 0,28 - 0,84) – Risiko um 51 % reduziert

SAID: (HR = 0,62; 95 % KI: 0,15 - 2,60) – Risiko um 48 % reduziert

VARIABLE	EINFACHE REGRESSION			MULTIPLE REGRESSION		
	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p
LOG CGR	0,23	0,09; 0,59	0,002	0,09	0,2;0,35	<0,001
CGR-GRUPPE						
CGR <2	Indikator			Indikator		
CGR 2-5	0,54	0,22; 1,35	0,19	0,47	0,14; 1,53	0,21
CGR > 5	0,3	0,13; 0,71	0,01	0,22	0,07; 0,73	0,01
DIABETES CLUSTER						
SIDD	Indikator					
MOD	1,78	1,02; 3,11	0,04			
SIRD	0,66	0,32; 1,34	0,25			
MARD	0,49	0,28; 0,84	0,01			
SAID	0,62	0,15; 2,60	0,51			

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse; *MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes; SAID, sever autoimmune diabetes; CGR, C-Peptid zu Glukose Ratio; log CGR, logarithmierte C-Peptid zu Glukose Ratio*

4 Diskussion

Vordergründiges Ziel dieser Arbeit war es, die C-Peptid zu Glukose Ratio als prädiktiven Marker zur Entscheidungsunterstützung der Notwendigkeit einer zukünftigen Insulintherapie bei Menschen mit T2D-Diabetes zu validieren. Anknüpfend daran sollte, im Anschluss an eine Clusterbildung nach Ahlqvist in fünf Gruppen zur besseren Differenzierung des sehr heterogenen Krankheitsbildes, untersucht werden inwieweit diese Subgruppen mit einem eintretenden Therapieversagen korrelieren. Damit soll das Potential für eine personenbezogene Therapie evaluiert werden.

Ziel dieser Studie war es zu zeigen, inwiefern die verschiedenen Subgruppen mit einem Therapieversagen korrelieren.

In der Arbeit von Fritsche et al. (26) wurde eine $CGR < 2$ als kritischer Grenzwert für das Einleiten einer Insulintherapie vorgeschlagen. Durch die in dieser Arbeit vorgestellte Analyse konnte dies bestätigt werden, da nachgewiesen werden konnte, dass eine niedrigere CGR signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen des primären Endpunkts verbunden war.

Die CGR ist ein etablierter Surrogatmarker für die insulinsekretorische Kapazität (26).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die C-Peptid zu Glukose Ration ein signifikanter Prädiktor für das Versagen einer nicht-insulinbasierten Therapie bei Menschen mit T2D ist. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass eine reduzierte Funktion der Beta-Zellen des Pankreas ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus bei Progression und konsekutiv notwendiger Therapieeskalation ist (23).

Ein klarer Vorteil der CGR ist die leichte Verfügbarkeit in der klinischen Praxis. Lediglich zwei Laborparameter werden für die Berechnung benötigt, wodurch eine kostengünstige Abschätzung der Beta-Zellfunktion und somit eine Einschätzung über die prognostische Therapie der Erkrankung möglich ist (28, 39). Ausgehend davon kann die Therapie individuell auf die Patient*innen abgestimmt werden und es ergibt sich das Potential, das Entstehen von Komplikationen zu reduzieren bzw. zu verzögern.

Die CGR ist zudem nützlich, eine Verzögerung bis zur Insulinisierung zu vermeiden. Ein prospektive Beobachtungsstudie aus Korea zeigt einen Delay von 6 Jahren bis Patient*innen mit $HbA1c > 8\%$, trotz zweifacher oraler Antidiabetikatherapie, eine eigentlich notwendige Insulintherapie erhalten haben. Die Einleitung einer Insulintherapie ist oft mit einer

Verzögerung einhergehend, da Insulin fälschlich als „letzte Option“ wahrgenommen wird. Einerseits lehnen viele Patient*innen eine Insulintherapie ab. Auch die Angst vor Gewichtszunahme, Unterzuckerungen oder Injektionen spielt eine Rolle. Dadurch wird der Zeitpunkt, an dem Insulin tatsächlich nötig wäre, oft um Jahre verzögert, und das Risiko für Spätkomplikationen bereits im frühen Phasen der Erkrankung potenziert (42).

In einer weiteren Analyse konnte bestätigt werden, dass die rechtzeitige Einleitung einer Insulintherapie zu einer besseren glykämischen Kontrolle mit geringerer Insulindosis und geringerer Häufigkeit von Hypoglykämien bei Patient*innen mit T2D führt (43).

Diabetes-Cluster und Risiko für Therapieversagen

Neben der Validierung der CGR erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine Einteilung der Studienteilnehmer*innen in fünf Diabetescluster, anlehnend an das Modell von Ahlqvist et al. (35).

Die statistische Analyse zeigte, dass insbesondere Personen im Cluster SIRD, gefolgt von Personen im Cluster SIDD mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Therapieversagen assoziiert waren. Dies lässt sich durch das pathophysiologische Verständnis gut erklären, da SIRD besonders durch die Insulinresistenz gekennzeichnet ist. Im Verlauf führt eine dauerhafte Insulinresistenz zu einer Zerstörung der Betazellen des Pankreas, woraufhin auf lange Sicht die endogene Insulinproduktion versagt und Patient*innen auf eine Therapie mit Insulin angewiesen sind (17, 44). Ähnlich verhält es sich mit dem Subtyp SIDD, welcher vor allem durch mangelnde Insulinsekretion gekennzeichnet ist und im Verlauf sehr wahrscheinlich auf eine Therapie mit Insulin angewiesen ist (36).

Die Cluster MOD und MARD zeigten geringere Raten an Therapieversagen, was sich durch den typischerweise milderen Verlauf dieser Subtypen erklären lässt. Die niedrigste Rate bei gleichzeitig kleinster Studienpopulation an Therapieversagen konnte im Cluster SAID verzeichnet werden. Verglichen mit der Originalstudie von Ahlqvist et al. (35) erscheint die niedrige Rate an Therapieversagen im SAID-Cluster unerwartet, da in der Originalstudie gerade in diesem Cluster aufgrund der Autoimmunität mit einem sehr frühen Insulinbedarf gerechnet wird. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Patient*innen mit bereits vorhandener Insulintherapie nicht in die Analyse eingeschlossen wurden und daher mit einer Anzahl von nur 6 identifizierten Studienteilnehmer*innen die Zahl deutlich zu klein war, um hier ausreichende Schlüsse zu ziehen. (35).

Die restlichen Ergebnisse stimmen weitestgehend mit jenen der Originalpublikation überein, wenn auch dort der frühzeitige Insulinbedarf besonders im Cluster SIDD sehr ausgeprägt ist. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass in der vorliegenden Arbeit ein Therapieversagen nicht nur durch die Initiierung von Insulin gekennzeichnet ist, sondern auch ein Therapieversagen bei anhaltendem HbA1c > 8% über mindestens 3 Monate oder eine Hospitalisierung aufgrund hyperglykämischer Entgleisung vorlag (35).

Zusammengefasst verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Einteilung von T2D in Subtypen nach Ahlqvist et al. (35) eine relevante prognostische Aussagekraft hinsichtlich des weiteren Therapieverlaufs haben, wenn auch weitere prospektive Studien mit größerer Studienpopulation zur Validierung notwendig sind.

Limitationen

Prinzipiell scheint die Verwendung der CGR als prädiktiver Parameter vielversprechend, allerdings soll an dieser Stelle ausdrücklich angemerkt sein, dass die vorliegende Studie einiger Einschränkungen unterliegt.

Im Allgemeinen war die Fallzahl der Studie sehr klein. Besonders in der Gruppe CGR < 2 waren nur 7 Teilnehmer*innen eingeschlossen, weshalb die Aussagekraft trotz hohen Anteils an Therapieversagen nur unter Vorbehalt zu beurteilen ist. Dies ist wohl unter anderem dem geschuldet, dass die behandelnden Ärzte die CGR bereits in ihre Therapieentscheidungen miteinfließen ließen bevor diese Analyse gestartet wurde. Generell wiesen die CGR-Gruppen sehr unterschiedliche Fallzahlen auf, wodurch bei geringen Fallzahlen das Ergebnis durch ein einzelnes Ereignis bereits überproportional beeinflusst werden kann.

Die Bestimmung der CGR basiert auf einzelnen Nüchternblutabnahmen von Routineparametern. Dennoch wurden Einflussfaktoren wie beispielsweise Stress, Medikamente oder körperliche Aktivität nicht berücksichtigt, da dies im klinischen Alltag mit erheblichen Hürden verbunden wäre.

Da die Studienteilnehmer*innen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in das GIRO-Register aufgenommen wurden, war die Nachbeobachtungszeit nicht einheitlich. Insbesondere bei kleinen Fallzahlen, kann dies auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Nicht zu vernachlässigen ist außerdem der Einfluss der eGFR auf die CGR. Patient*innen mit einer eGFR < 50 ml/min/1,73m² wurden zwar aus der Studie ausgeschlossen, jedoch

kann eine leichte Niereninsuffizienz die CGR geringgradig beeinflussen und sollte nicht außer Acht gelassen werden.

Außerdem ist zu beachten, dass der kombinierte Endpunkt auch ärztlich getroffene Therapieentscheidungen (z.B. die Einleitung einer Insulintherapie) beinhaltet. Dabei kann man nicht sicher beurteilen, ob die Einleitung leitliniengetreu erfolgt ist oder eine subjektive Entscheidung zugrunde lag.

Wie auch bei der CGR zeigte sich in den einzelnen Clustern eine Ungleichverteilung der Fallzahlen, wodurch statistische Bias entstehen können. Zusätzlich ist nicht auszuschließen, dass es, trotz gewissenhafter, formal korrekter Durchführung der Clusteranalyse zu Fehlklassifikationen durch phänotypische Überschneidungen gekommen ist.

5 Conclusio

Die CGR ist ein klinisch bedeutsamer Prädiktor für das Auftreten eines glykämischen Therapieversagens bei Menschen mit DM2 sowohl bei Erstdiagnose als auch bei bereits länger bestehendem DM2 und kann bei der Einschätzung bezüglich Notwendigkeit einer Insulintherapie zukünftig aufgrund in dieser Arbeit vorgebrachter Argumente eine maßgebende Rolle spielen.

Durch die ergänzende Einteilung in Diabetessubtypen nach Ahlqvist et al. (35) schafft man einen vielversprechenden Ansatz zur personenzentrierten Diabetesbehandlung.

Dennoch sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und prospektiver Beobachtung notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zusätzlich zu untermauern.

Literaturverzeichnis

1. Aziz F, Sternad C, Sourij C, Knoll L, Kojzar H, Schranz A, et al. Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(3):1082-9.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
3. Magliano D, Boyko EJ. *IDF diabetes atlas. 10th edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
4. Schmutterer I, DJ, Griebler R. . *Österreichischer Diabetesbericht 2017.* 2017.
5. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Schernthaner G, Brix J, Ludvik B, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2023;135(1):32-44.
6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925-66.
7. Klammer C, Schindler K, Bugl R, Plazek D, Vötter M, Kirchner T, et al. Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Diabetes (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2023;135(1):62-77.
8. Lewis C, Rafi E, Dobbs B, Barton T, Hatipoglu B, Malin SK. Tailoring Exercise Prescription for Effective Diabetes Glucose Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2025;110(Supplement_2):S118-S30.
9. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Moser O, Weitgasser R, Lackinger C. Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2023;135(1):78-83.
10. Ng E, Shaw JE, Wood A, Maple-Brown LJ, Hare MJ. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA) therapy in type 2 diabetes. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(7):513-8.
11. Galdón Sanz-Pastor A, Justel Enríquez A, Sánchez Bao A, Ampudia-Blasco FJ. Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1366368.



12. Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P, Hoppichler F, et al. Injektionstherapie (GLP1-Rezeptor Agonisten und Insulin) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;135(1):45-52.
13. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(8):638-52.
14. Gentile S, Strollo F, Viazzi F, Russo G, Piscitelli P, Ceriello A, et al. Five-Year Predictors of Insulin Initiation in People with Type 2 Diabetes under Real-Life Conditions. *J Diabetes Res*. 2018;2018:7153087.
15. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):501-6.
16. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
17. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
18. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. *JAMA*. 2025.
19. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus - A comprehensive review. *J Diabetes Complications*. 2020;34(8):107613.
20. Babel RA, Dandekar MP. A Review on Cellular and Molecular Mechanisms Linked to the Development of Diabetes Complications. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(4):457-73.
21. Islam K, Islam R, Nguyen I, Malik H, Pirzadah H, Shrestha B, et al. Diabetes Mellitus and Associated Vascular Disease: Pathogenesis, Complications, and Evolving Treatments. *Adv Ther*. 2025;42(6):2659-78.
22. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(3).
23. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803-17.
24. Vejrazkova D, Vankova M, Lukasova P, Vcelak J, Bendlova B. Insights into the physiology of C-peptide. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 2):S237-s43.

25. Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of β Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5).
26. Fritsche A, Heni M, Peter A, Gallwitz B, Kellner M, Birkenfeld AL, et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130(3):200-4.
27. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):475-87.
28. Hörber S, Orth M, Fritsche A, Peter A. Comparability of C-Peptide Measurements – Current Status and Clinical Relevance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2023;131(03):173-8.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
30. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.
31. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1747-52.
32. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Effect of homeostasis model assessment computational method on the definition and associations of insulin resistance. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1629-34.
33. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021;252(3):R59-r70.
34. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia.* 2022;65(11):1758-69.
35. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
36. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes.* 2020;69(10):2086-93.
37. Tanabe H, Sato M, Miyake A, Shimajiri Y, Ojima T, Narita A, et al. Machine learning-based reproducible prediction of type 2 diabetes subtypes. *Diabetologia.* 2024;67(11):2446-58.

38. Mori T, Prystupa K, Straßburger K, Bonn M, Zaharia OP, Spörkel O, et al. A web-based application for diabetes subtyping: The DDZ Diabetes-Cluster-Tool. *Acta Diabetol.* 2025;62(2):281-3.
39. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med.* 2020;132(8):676-86.
40. Fritsche A. Insulin Secretion Capacity as a Crucial Feature to Distinguish Type 1 From Type 2 Diabetes and to Indicate the Need for Insulin Therapy - A Critical Discussion of the ADA/EASD Consensus Statement on the Management of Type 1 Diabetes in Adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2023;131(9):500-3.
41. von Schwarzenberg RJ, Bódis K, Martin J, Sandforth A, Sandforth L, Kantartzis K, et al. C-Peptid-Glukose Ratio als Marker für zukünftige Insulinbehandlung und Glykämieverlauf bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2023;18(S 01):P 071.
42. Kim SG, Kim NH, Ku BJ, Shon HS, Kim DM, Park TS, et al. Delay of insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral hypoglycemic agents (analysis of patient- and physician-related factors): A prospective observational DIPP-FACTOR study in Korea. *J Diabetes Investig.* 2017;8(3):346-53.
43. Kim SS, Kim IJ, Kim YK, Yoon KH, Son HY, Park SW, et al. Duration of diabetes and effectiveness of insulin in the management of insulin-naïve Korean patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: a sub-analysis of the MODaliTy of Insulin treatment eValuation (MOTIV) registry results. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):655-61.
44. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37.

Anhang

Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis

Faisal Aziz PhD^{1,2}  | Christoph Sternad MD¹ | Caren Sourij MD³ |
Lisa Knoll MPH^{1,2} | Harald Kojzar BSc^{1,2} | Anna Schranz¹ | Alexandra Bürger¹ |
Harald Sourij MBA^{1,2}  | Felix Aberer MD^{1,2} 

¹Interdisciplinary Metabolic Medicine Trials Unit, Medical University of Graz, Graz, Austria

²Division of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Graz, Austria

³Division of Cardiology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Correspondence

Harald Sourij, MBA, Auenbruggerplatz 2/9,
8010 Graz, Austria.

Email: ha.sourij@medunigraz.at

Funding information

Sanofi-Aventis Deutschland

Abstract

Aim: Some people with type 2 diabetes mellitus (T2D) and declining β -cell function do require insulin over time. Various laboratory parameters, indices of glucose metabolism or phenotypes of T2D (clusters) have been suggested, which might predict future therapy failure (TF), indicating the need for insulin therapy initiation. This analysis evaluated glycated haemoglobin (HbA1c), homeostatic model assessment (HOMA)2-B, C-peptide to glucose ratio (CGR) and diabetes clusters as predictive parameters for the occurrence of glycaemic TF in individuals diagnosed with T2D without previous insulin therapy.

Materials and Methods: In total, 159 individuals with T2D [41% female, median age 50 (IQR: 53-69) years, diabetes duration 9 (5-15) years], without insulin therapy were prospectively evaluated for the occurrence of a composite primary endpoint, including HbA1c increasing or remaining $>8.0\%$ (64 mmol/mol) 3 months after baseline on non-insulin glucose-lowering agents, insulin initiation or hospital admissions because of acute hyperglycaemic events. Diabetes clusters were formed according to previously described characteristics. Only severe autoimmune diabetes clusters were excluded because of a small amount of glutamate decarboxylase antibody-positive participants. The other clusters were distributed as mild age-related diabetes 33%; severe insulin-deficient diabetes 31%; mild obesity-related diabetes 20%; and severe insulin-resistant diabetes 15%.

Results: During a median observation of 57 months, higher tertiles of HbA1c at baseline, HOMA2-B, as well as a lower CGR were significantly predictive for the occurrence of the primary endpoint. The probability of meeting the primary endpoint was

Faisal Aziz and Christoph Sternad contributed equally.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

the highest for mild obesity-related diabetes [hazard ratio 3.28 (95% confidence interval 1.75-6.2)], followed by severe insulin-deficient diabetes [hazard ratio 2.03 (95% confidence interval 1.1-3.7)], mild age-related diabetes and the lowest for severe insulin-resistant diabetes. The best performance to predict TF with an area under the curve (AUC) of 0.77 was HbA1c at baseline, followed by HOMA2-B (AUC 0.69) and CGR (AUC 0.64).

Conclusion: HbA1c, indices of insulin secretion capacity (HOMA2-B and CGR) and T2D clusters might be applicable tools to guide practitioners in the decision of whether insulin is required in people already diagnosed with T2D. These findings need to be validated in prospective studies.

KEYWORDS

insulin therapy, glycaemic control, real-world evidence, type 2 diabetes

1 | INTRODUCTION

Type 2 diabetes (T2D) is characterized by a natural progression associated with a decline in β -cell mass and function, implicating the importance of constantly re-evaluating patients' current antidiabetic therapy and glycaemic control.¹ Guidelines for good glycaemic control recommend a glycated haemoglobin (HbA1c) goal of <7.0% (53 mmol/mol) for most adults with T2D and stress the importance of therapy intensification if the HbA1c target is not met within 3 months to reduce the risk of long-term complications.^{2,3}

Alarming, only 40% of people with T2D reach these glycaemic targets, and >38% remain at HbA1c levels >8.0% (64 mmol/mol). Furthermore, glycaemic control deteriorates over time, with only 25% of patients achieving the recommended HbA1c goal after 9 years of disease.^{4,5} Data show that the average time to initiate insulin treatment after intensified oral therapy is 5-7 years, with a mean HbA1c value of >9.5% (80 mmol/mol) at the time of insulin initiation.^{4,6,7}

Current guidelines recommend the introduction of insulin if there is evidence of ongoing catabolism (weight loss), if symptoms of hyperglycaemia are present, if HbA1c levels are >9.0% (86 mmol/mol) or blood glucose levels are high (300 mg/dl or 16.7 mmol/mol).³ However, the optimal timing for initiating insulin therapy remains challenging and at the discretion of the treating health care professionals.

With the increasing incidence of T2D, an individualized approach to treating this highly heterogeneous disease is necessary. Various methods have been established to identify patients who might benefit earlier from insulin therapy. Ahlqvist et al. proposed novel subgroups of adult-onset diabetes to tailor future treatment of patients, which is based on six variables, including the positivity of glutamate decarboxylase antibodies (GAD-AB), age at diagnosis, body mass index (BMI), HbA1c and homeostatic model assessment (HOMA) 2 estimating β -cell function and insulin resistance.⁸ Likewise, Fritsche et al. postulated fasting C-peptide to glucose ratio (CGR) as a practical and easy-to-calculate estimate to discriminate insulin deficiency from hypersecretion. It has been suggested that this ratio could offer an essential input for therapeutic decision-making at the beginning or modification

of diabetes treatment, particularly re-evaluating the need for insulin therapy.⁹

The homeostatic model assessment (HOMA) provides estimates of β -cell function (HOMA-%B) and insulin sensitivity (HOMA-%S) during a stable state, calculated from fasting plasma glucose and insulin levels.¹⁰ The updated HOMA model (HOMA2) accommodates variations of hepatic and peripheral glucose sensitivity, plasma glucose-insulin relationship, plasma glucose values >180 mg/dl (10 mmol/L) and plasma proinsulin levels.¹¹ HOMA2 can be calculated using fasting C-peptide levels instead of insulin and has been shown to perform better than the original model.^{12,13} HOMA2 models have also been recommended in clinical practice to assess when insulin therapy should be started in patients with T2D.¹⁴ Nevertheless, clinical data supporting the efficacy of these parameters to predict non-insulin agent treatment failure is largely lacking.

Hence, the objective of this study was to assess different methods, including cluster analysis, the CGR, HOMA2-B and HbA1c and their value in predicting treatment failure of non-insulin treated outpatients with T2D.

2 | MATERIALS AND METHODS

This study is an analysis of the Graz Diabetes Registry for Biomarker Research (GIRO), performed as a prospective, mono-centric cohort study, which was approved by the Ethics Committee of Graz, Austria (EK-Nr: 28-025). All participants gave informed consent.

Data on simultaneous measurements of fasting glucose (mg/dl) and C-peptide (ng/ml) were assessed in people with T2DM who have not received insulin therapy yet. Furthermore, we evaluated the following parameters: HbA1c, GAD-AB, renal parameters, BMI, diabetes duration and age of diabetes onset, comorbidities, including cardiovascular disease, microvascular disease and fatty/fibrotic liver disease.

The main objective of this analysis was to evaluate the predictive value of the previously suggested diabetes clusters,⁸ CGR, HOMA2-B and HbA1c for non-insulin therapy failure in people with T2D treated

with oral glucose-lowering drugs and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

The selected population was observed for the occurrence of a composite endpoint of non-insulin therapy failure, including: initiation of insulin treatment in routine care; sustainably increased HbA1c >8.0% (64 mmol/mol) for at least two subsequent follow-up visits; and acute admission to the hospital because of hyperglycaemic events, including diabetic ketoacidosis.

We excluded patients with signs of acute hyperglycaemic derailments at baseline, defined as fasting plasma glucose >250 mg/dl. Furthermore, an estimated glomerular filtration rate of >50 ml/min/1.73 m² was a precondition to applying the CGR model.⁹

2.1 | Statistical analysis

All statistical analyses were performed in R-studio (version 2023.06.0+421). The continuous variables were summarized as median with interquartile range (IQR) and categorical variables as frequency and percentage. Wilcoxon rank-sum test was applied to compare continuous variables with meeting the endpoint status. The chi-squared or Fischer exact test was used to compare categorical variables with the endpoint-occurrence status.

Diabetes clusters were identified by performing the K-means cluster analysis using the methodology adopted by Ahlqvist et al.⁸ The diabetes clusters such as mild age-related diabetes (MARD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), severe insulin-deficient diabetes (SIDD) and mild obesity-related diabetes (MOD) were determined from the following variables: age at diabetes diagnosis, BMI, HbA1c, HOMA2-B and HOMA2-insulin resistance (IR). However, the fifth diabetes cluster, severe autoimmune diabetes (SAID), was not included in the current analysis because only an unrepresentative number of people had positive GAD-AB ($n = 7$). The distribution of clinical characteristics was plotted by diabetes clusters to validate the accuracy of clusters, and the Kruskal-Wallis test was applied to determine the global statistical significance.

Time-to-endpoint was compared with CGR groups, HbA1c and HOMA2-B tertiles, and diabetes clusters using the Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests were applied to compare survival curves. The Cox-proportional hazard regression model was applied to estimate the association of each marker both as a continuous variable and its tertiles and diabetes clusters with time-to-endpoint. The values of CGR and HOMA2-B were log-transformed for the Cox regression.¹¹ In multiple Cox regression, each marker, except diabetes clusters, was adjusted for baseline age, sex, diabetes duration, BMI and estimated glomerular filtration rate. The results of simple and multiple Cox regression analyses were reported as hazard ratios (HR) and adjusted HR with corresponding 95% confidence intervals and p -values.

The predictive performance of markers was evaluated by estimating the time-dependent receiver operating characteristics (ROC) curve and the AUC using the Kaplan-Meier function of 'survivalROC' and

'timeROC' packages. The optimal cut-off values of markers were identified using methods from Youden and Liu.

3 | RESULTS

Of the total 159 participants included in this analysis, 82 (52%) met the primary endpoint of non-insulin treatment failure during a median follow-up period of 53 months (IQR 25-75). The median age of participants at baseline was 50 years (IQR 53-69), BMI was 30 kg/m² (27-34), HbA1c was 6.9% (IQR 6.5-7.7) [52 mmol/mol (IQR 47-61)], C-peptide was 3.06 ng/ml (IQR 2.28-3.87), HOMA2-B was 59% (IQR 42-95) and HOMA2-IR was 4.35 (IQR 3.37-5.51). Three per cent of participants had a CGR <2, 20% had a CGR of 2-5 and 77% had a CGR >5 at baseline. The highest tertile of HbA1c was from 7.6 to 13.3% (59-122 mmol/mol), the intermediate one from 6.7% to 7.5% (50-58 mmol/mol) and the lowest from 5.2% to 6.6% (33-49 mmol/mol). The most frequent diabetes cluster was MARD (33%), followed by SIDD (31%), MOD (20%) and SIRD (15%), respectively. Clinical characteristics such as age when diabetes was diagnosed, BMI, HbA1c, HOMA2-B and HOMA2-IR significantly differed between diabetes clusters as expected (Figure S1). The participants who met the predefined endpoint were diagnosed with diabetes at a younger age (47 vs. 53 years, $p < .001$) and had higher median glucose (160 vs. 125 mg/dl, $p < .001$) and HbA1c (7.5 vs. 6.5%, $p < 0.001$) levels and lower median HOMA2-B (50 vs. 70%, $p < .001$) than those not having a primary outcome event during the follow-up period (see Table 1 for details). Table S1 indicates the specific endpoint reached.

Kaplan-Meier plots showed (Figure 1) that the probability of meeting the primary endpoint was significantly higher in people within the lowest CGR ($p = .023$) and HOMA2-B ($p < .001$), respectively. The probability of reaching non-insulin treatment failure increased with increasing HbA1c levels ($p < .001$) at baseline. With regard to the diabetes clusters, the possibility for the primary outcome was the highest for MOD, followed by SIDD, MARD, and the lowest for SIRD ($p < .001$).

The unadjusted and adjusted Cox regression analysis (Table 2) shows that a decrease in log-CGR and log-HOMA2-B and an increase in log-HbA1c were associated with an increased hazard of non-insulin treatment failure. For diabetes clusters, the hazard for treatment failure was 2.03 times higher for SIDD ($p = .019$) and 3.28 times higher for MOD ($p < .002$) clusters compared with the MARD.

Figure 2 shows that HbA1c showed the best performance for predicting the occurrence of the primary endpoint with an area under the curve (AUC) of 0.77, the HOMA2-B was at second with an AUC of 0.69, and CGR had the lowest predictive performance with an AUC of 0.64 for the time up to 87 months. The AUCs of HbA1c and HOMA2-B were significantly different ($p < .001$ at each time-point for each marker) from that of CGR at each 12-month time interval. The optimal cut-off values identified from ROC curves were 6.8 for CGR, 51 mmol/mol for HbA1c and 54 for HOMA2-B.

TABLE 1 Baseline characteristics of study participants, overall and by occurrence of the primary endpoint.

Variables	Overall	Meeting the primary endpoint		p-Value
		Yes	No	
All	159	82 (51.75)	77 (48.43)	-
Age, years; median (IQR)	61.30 (52.89, 68.64)	59.06 (49.60, 67.81)	62.51 (56.91, 69.28)	.067
Age at diabetes diagnosis, years, median (IQR)	49.46 (43.38, 56.25)	47.11 (41.19, 53.33)	53.41 (46.88, 59.53)	<.001
Sex, n (%)				
Female	66 (41.51)	33 (40.24)	33 (42.86)	.738
Male	93 (58.49)	49 (59.76)	44 (57.14)	
Ethnicity, n (%)				
Caucasian	153 (96.23)	80 (97.56)	73 (94.81)	.432
Other	6 (3.7)	2 (2.44)	4 (5.19)	
Diabetes duration, years, median (IQR)	9 (5,15)	11 (5,16)	7 (5,14)	.111
BMI, kg/m ² , median (IQR)	29.75 (26.83, 33.50)	29.70 (26.30, 34.50)	29.80 (27.40, 32.30)	.852
Smoking status, n (%)				
Current smokers	10 (6.29)	7 (8.54)	3 (3.90)	
Ex-smokers	23 (14.47)	12 (12.20)	16 (16.88)	.400
Non-smokers	126 (79.25)	68 (79.27)	62 (79.22)	
Alcohol intake, n (%)				
Once a month	26 (16.35)	11 (13.41)	15 (19.48)	.301
2-4 times a month	46 (28.93)	23 (28.05)	23 (29.87)	.800
2-3 times a week	16 (10.06)	12 (14.63)	4 (5.19)	.064
≥4 times a week	7 (4.40)	2 (2.44)	5 (6.49)	
Family history for type 2 diabetes, n (%)	37 (23.27)	21 (25.61)	16 (2.78)	.471
Family history for any cancer, n (%)	69 (43.40)	32 (39.02)	37 (48.05)	.267
Family history for CVD, n (%)	77 (48.43)	44 (53.66)	33 (42.86)	.173
Creatinine, mg/dl; median (IQR)	0.90 (0.77, 1.03)	0.90 (0.77, 1.04)	0.91 (.77, 1.00)	.966
eGFR, ml/min/1.73 m ² ; median (IQR)	83.34 (72.67, 94.97)	86.43 (72.88, 97.11)	82.60 (72.55, 91.05)	.160
Glucose (mg/dl), median (IQR)	146.00 (117.00, 175.00)	160.00 (136.00, 182.50)	125.00 (112.00, 148.00)	<.001
HbA1c, %; median (IQR)	6.91 (6.45, 7.78)	7.64 (6.91, 8.35)	6.54 (6.08, 7.18)	<.001
HbA1c, mmol/mol; median (IQR)	52.00 (47.00, 61.00)	59.00 (52.00, 66.75)	48.00 (43.00, 55.00)	<.001
C-peptide, ng/ml; median (IQR)	3.06 (2.28, 3.87)	2.97 (2.14, 3.95)	3.12 (2.29, 3.66)	.973
CGR, median (IQR)	6.65 (5.20, 9.40)	5.93 (4.61, 7.82)	7.43 (5.73, 1.29)	.008
CGR categories, n (%)				
<2	5 (3.14)	4 (4.88)	1 (1.30)	.115
2-5	31 (19.50)	20 (24.39)	11 (14.29)	
>5	123 (77.36)	58 (70.73)	65 (84.42)	
HOMA2-B, %, median (IQR)	58.58 (41.78, 95.43)	50.16 (37.29, 74.12)	70.10 (48.77, 109.64)	<.001
HOMA2 IR, median (IQR)	4.35 (3.37, 5.51)	4.86 (3.35, 5.80)	4.13 (3.37, 5.09)	.062
Diabetes clusters, n (%) ^a				
MARD	48 (33.33)	18 (25.00)	30 (41.67)	<.001
MOD	29 (20.14)	22 (30.56)	7 (9.72)	
SIRD	22 (15.28)	4 (5.56)	18 (25.00)	
SIDD	45 (31.25)	28 (38.89)	17 (23.61)	

Abbreviations: BMI, body mass index; CGR, C-peptide-to-glucose ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA, homeostatic model assessment; IQR, interquartile range; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes.

^an = 144 for Diabetes clusters.

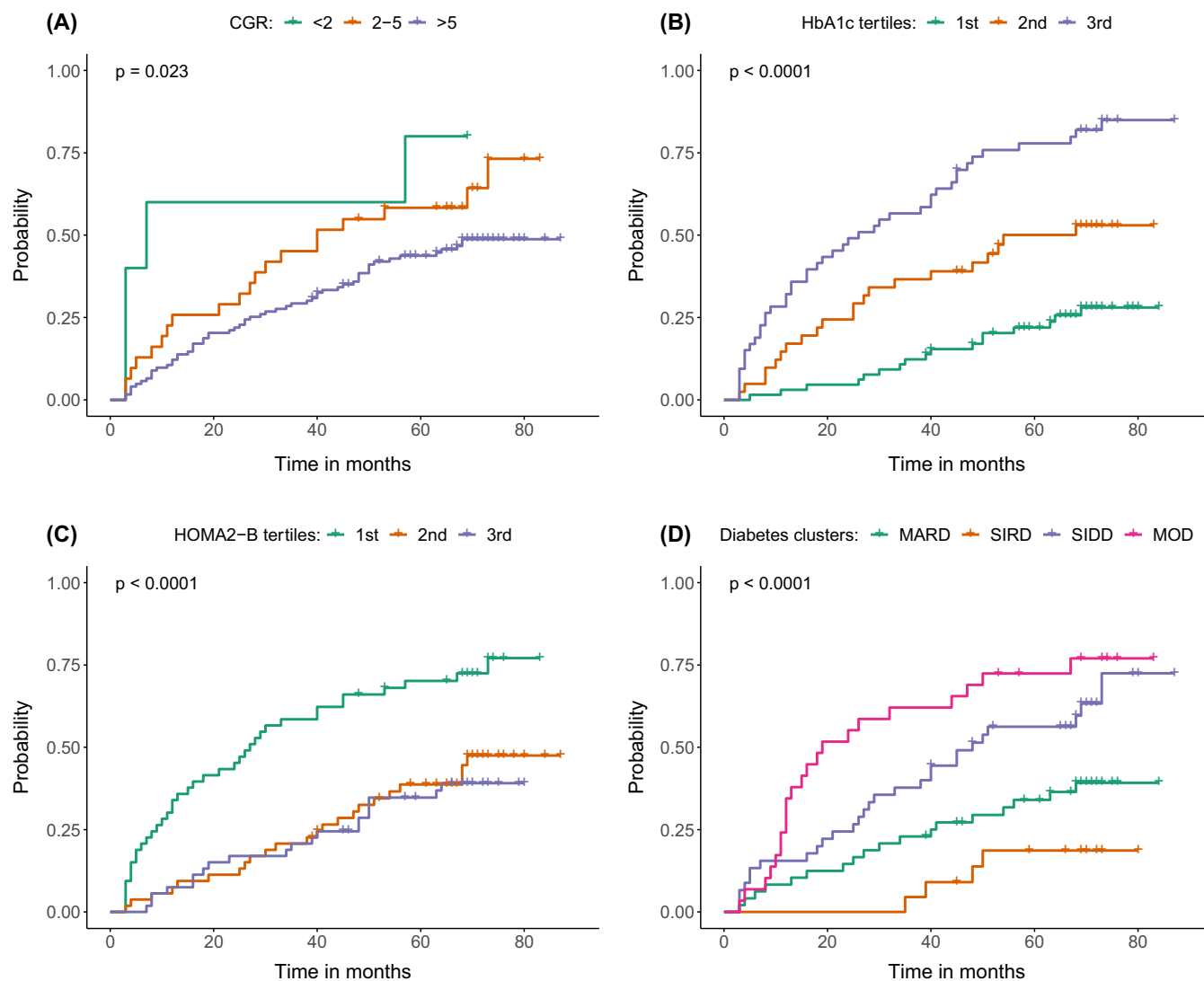


FIGURE 1 Kaplan-Meier plots of time-to-primary outcome by (A) CGR groups, (B) HbA1c tertiles, (C) HOMA2-B tertiles, and (D) diabetes clusters. *p*-values are reported for log-rank tests. CGR, C-peptide-to-glucose ratio; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA, homeostatic model assessment; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes.

4 | DISCUSSION

This registry analysis investigated the incidence of therapy failure on non-insulin glucose-lowering agents in routine care and the performance of previously suggested measures of β -cell function, glycaemic control and diabetes clusters to predict this incidence in people with T2D without previous insulin therapy.

In our analysis, higher HbA1c at baseline was the strongest predictor for non-insulin therapy failure, followed by HOMA2-B and the CGR in a prospective cohort study of people with T2D treated with oral glucose-lowering drugs or glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

It has been shown previously that T2D represents a progressive disease with a continuous decline in β -cell function over time¹⁵ leading ultimately to the need to use insulin as a therapeutic agent to

control blood glucose. Current treatment guidelines do recommend antihyperglycaemic treatment algorithms that focus on comorbidities, which is appropriate as there are outcome data available.³ Insulin treatment is listed as a treatment option later in the treatment escalation cascade, commenced when the individualized treatment target cannot be achieved with other non-insulin glucose-lowering agents. However, for clinicians and patients, the question arises of how probably the need for insulin treatment in the near future is. It is assumed that about a quarter of people diagnosed with T2D can be considered insulin deficient already at diagnosis, and later stages of T2D disease are well-known to increase the risk of secondary insulin deficiency.⁸ Failure to recognize insulin deficiency contributes to long-lasting insufficient glucose control, cardiovascular burden and multiplies the risk for acute hyperglycaemic derailments, including potentially fatal diabetic ketoacidosis.^{16,17}

TABLE 2 Cox proportional hazard regression analysis of time to insulin therapy initiation with markers.

Variables	Simple regression			Multiple regression		
	HR	95% CI	p-Value	AHR	95% CI	p-Value
CGR						
Log-CGR	0.55	0.36, 0.84	.006	0.57	0.33, 0.96	.033
CGR categories						
<2	Reference			Reference		
2-5	0.55	0.19, 1.60	.300	0.51	0.16, 1.60	.200
>5	0.33	0.12, 0.92	.034	0.35	0.11, 1.13	.079
HbA1c						
HbA1c	1.51	1.34, 1.70	<.001	1.51	1.31, 1.75	<.001
HbA1c tertiles						
1st tertile	Reference			Reference		
2nd tertile	2.50	1.32, 4.75	.005	2.52	1.28, 4.96	.008
3rd tertile	5.85	3.32, 10.3	<.001	5.72	3.17, 10.3	<.001
HOMA2-B						
Log-HOMA2-B	0.48	0.33, 0.68	<.001	0.49	0.32, 0.73	<.001
HOMA2-B tertiles						
First tertile	Reference			Reference		
Second tertile	0.38	0.23, 0.64	<.001	0.41	0.24, 0.71	.001
Third tertile	0.32	0.19, 0.56	<.001	0.34	0.19, 0.62	<.001
Diabetes clusters						
MARD	Reference					
SIRD	0.40	0.14, 1.19	0.100	-	-	-
SIDD	2.03	1.12, 3.68	.019	-	-	-
MOD	3.28	1.75, 6.15	<.001	-	-	-

Note: In multiple Cox regression, each marker is adjusted for age, sex, diabetes duration, body mass index and estimated glomerular filtration rate.

Abbreviations: AHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA, homeostatic model assessment; HR, hazard ratio; MARD, mild age-related diabetes; MOD, mild obesity-related diabetes; SIDD, severe insulin-deficient diabetes; SIRD, severe insulin-resistant diabetes.

Hence, in clinical practice, easily available laboratory parameters such as glucose, insulin and C-peptide and the respective ratios of these parameters are utilized to estimate the need for insulin treatment. C-peptide status assessment has been proposed as a measurement that could predict the potential response to non-insulin-based antihyperglycaemic agents or insulin requirement.¹⁸ However, data on C-peptide levels and future insulin needs are scarce.^{19,20} As C-peptide levels are dependent on the actual glucose levels being a stimulus for insulin/C-peptide secretion, various ratios and models have been proposed taking both, glucose and insulin or C-peptide into account.^{9,21} Low HOMA2-B ratios have been identified as predictors of glycaemic deterioration in people with prediabetes and overt T2D also including the requirement of insulin. Recent data obtained from a young and middle-aged Chinese population with T2D suggested the need for insulin after 6.7 years in 50% of people who were classified as insulin deficient according to lower HOMA2-B values. Utilizing high HOMA2-B plus low HOMA2-IR as reference, the HR for insulin requirement rose with low HOMA2-B [2.18 (1.47-3.23)], high HOMA2-IR [2.45

(1.64, 3.64)] and low HOMA2-B plus high HOMA2-IR [4.25 (2.82, 6.41)] adjusted for sex, age and disease.²¹ In addition, in people at risk of type 1 diabetes development (positive autoantibodies without overt hyperglycaemia), HOMA2-B has been suggested as a risk predictor for the need of insulin therapy.²² The CGR (glucose in mg/dl divided through C-peptide in ng/ml) was suggested by Fritsche et al. to predict the need for insulin.⁹ The authors proposed that if CGR was <2, an insulin treatment should be initiated; basal insulin therapy in combination with other antihyperglycaemic agents is recommended in those with CGR of 2-5, while in those having a CGR >5 it is assumed that insulin is not necessary at this stage and oral agents should be sufficient to control glycaemia.⁹ Recently the same research group published a validation of this approach, showing that a CGR of 6.2 has a specificity of 76% for not requiring insulin within the next 4 years.²³ Our analysis confirmed that higher CGR was associated with a decreased risk of non-insulin treatment failure, but in contrast to the mentioned analysis, our population consisted of people with T2D at any stage of diabetes with any non-insulin glucose-lowering treatment.

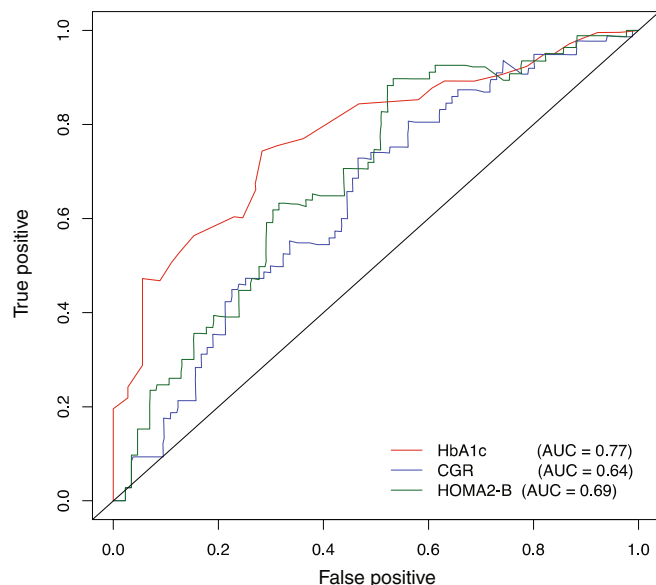


FIGURE 2 ROC curves and AUC at time = 87 months. The *p*-value for AUCs comparison between each marker <.001. AUC, area under the curve; CGR, C-peptide-to-glucose ratio; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA2-B, homeostatic model assessment; ROC, receiver operating characteristics.

However, when comparing the AUCs for the primary outcome of the CGR and HOMA2-B, they were comparable in our analysis.

The highest AUC for the primary outcome was achieved in our analyses for HbA1c at baseline. Previous studies showed that baseline HbA1c in newly diagnosed people with T2D strongly predicts therapy failure^{24–29} supporting our data. We need to acknowledge that our composite endpoint included sustainably increased HbA1c as one component, which might have favoured the predictive performance of baseline HbA1c. Older observational data from the United Kingdom describe a time of 3.8 years of insufficient glycaemic control until the first line of oral monotherapy becomes intensified by a second or further oral antidiabetic agent. Despite still inadequate glucose control, it takes an additional 7.7 years until insulin therapy is initiated indicating a median delay of >11 years until insulin therapy is initiated.^{30,31} More recent data, also from the United Kingdom, reported an improved but still insufficient time to treatment intensification after monotherapy of about 20 months which may be justified by better-developed disease management programmes and the availability of modern non-insulin-based glycaemic agents, which potentially delay the need for early insulinization.³²

We also analysed our data by applying the cluster analyses proposed by Ahlqvist et al.⁸ to investigate which cluster performed best as a predictor for non-insulin treatment failure. Only seven participants of our population were GAD-AK positive; thus, we have not further analysed this group and the SAID cluster was not further mentioned in the analysis. People allocated to the SIDD group and the MOD group had the lowest HOMA2-B levels, resulting in the highest risk of achieving non-insulin treatment failure during the follow-up period. In our study, the HR for the primary outcome

was highest in the MOD group, in contrast to the original Ahlqvist publication, where the SIDD cluster had the highest risk for sustainable insulin treatment (following the SAID cluster).⁸

Indeed, our analysis is not without limitations. As this is an analysis of a cohort study, the primary outcome has been defined during the ongoing research. There was neither a protocol predefined treat to target approach throughout the study nor were the criteria for initiating insulin therapy predefined; therefore, we are hesitant to advocate for certain cut-offs for the parameters investigated. Hence, the results reflect common practice in routine care rather than a clinical trial setting. In addition, the primary endpoint was a composite endpoint, mainly driven by sustainably high HbA1c measurements. A study, only analysing the initiation of insulin treatment would be needed to focus more specific on the insulin-deficient state. Furthermore, people with T2D are enrolled in the cohort study, irrespective of the ongoing glucose-lowering treatment. However, we have excluded people already on an insulin treatment at baseline for the current analysis. In addition, the population was rather small, and given the heterogeneity of the cohort and the glucose-lowering treatment, statistical power is not sufficient to perform further subgroup analyses. However, the study reflects the real-world setting that clinicians are confronted with in daily clinical practice. Furthermore, our endpoints chosen to indicate therapy failure do not replicate all eventualities why for instance, insulin therapy has been started.

5 | CONCLUSION

In conclusion, our study showed that different parameters, including HbA1c, HOMA2-B, CGR or diabetes clusters, might be used as predictors for non-insulin treatment failure in routine care with no clear superiority of one measure. Analyses in larger datasets might help to elucidate further the advantages of single predictors in specific patient subgroups.

ACKNOWLEDGMENTS

All authors sufficiently contributed to this work.

FUNDING INFORMATION

This investigator-initiated study was supported by Sanofi-Aventis. HS received research support paid to the Medical University of Graz from Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, NovoNordisk and Sanofi.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to declare.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://www.webofscience.com/api/gateway/wos/peer-review/10.1111/dom.15409>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Raw data can be provided if reasonable.

ORCID

Faisal Aziz  <https://orcid.org/0000-0002-0109-2969>

Harald Sourij  <https://orcid.org/0000-0003-3510-9594>

Felix Aberer  <https://orcid.org/0000-0002-9947-1413>

REFERENCES

- Sasaki H, Saisho Y, Inaishi J, et al. Reduced beta cell number rather than size is a major contributor to beta cell loss in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(8):1816-1821.
- American Diabetes. Glycemic targets: standards of medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(suppl 1):S73-S84.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl 1):S140-S157.
- Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137-148.
- Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(3):403-408.
- Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med*. 2007;22(4):453-458.
- Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med*. 2007;24(12):1412-1418.
- Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-369.
- Fritsche A, Heni M, Peter A, et al. Considering insulin secretory capacity as measured by a fasting C-peptide/glucose ratio in selecting glucose-lowering medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(3):200-204.
- Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979;28(11):1086-1096.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2192.
- Song YS, Hwang YC, Ahn HY, Park CY. Comparison of the usefulness of the updated homeostasis model assessment (HOMA2) with the original HOMA1 in the prediction of type 2 Diabetes mellitus in Koreans. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):318-325.
- Caumo A, Perseghin G, Brunani A, Luzi L. New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and beta-cell function with the HOMA2 method. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2733-2734.
- Bermudez V, Cano R, Cano C, et al. Homeostasis model assessment (HOMA) as surrogate insulinization criteria in patients with type 2 diabetes. *Am J Ther*. 2008;15(4):409-416.
- Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK prospective Diabetes study (UKPDS) group. *Diabet Med*. 1998;15(4):297-303.
- Zhu B, Bu L, Zhang M, et al. HbA(1c) as a screening tool for ketosis in patients with type 2 Diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2016;6:39687.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100.
- Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-487.
- Madsbad S, Krarup T, McNair P, et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1981;210(3):153-156.
- Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33(9):561-568.
- Fan B, Wu H, Shi M, et al. Associations of the HOMA2-%B and HOMA2-IR with progression to diabetes and glycaemic deterioration in young and middle-aged Chinese. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(5):e3525.
- Felton JL, Cuthbertson D, Warnock M, et al. HOMA2-B enhances assessment of type 1 diabetes risk among TrialNet pathway to prevention participants. *Diabetologia*. 2022;65(1):88-100.
- Schwarzenberg RJBK, Martin J, Sandforth A, et al. C-Peptid-Glukose Ratio als Marker für zukünftige Insulinbehandlung und Glykämieverlauf bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*. 2023;18:3-77.
- Svensson E, Baggesen LM, Thomsen RW, et al. Patient-level predictors of achieving early glycaemic control in type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Diabet Med*. 2016;33(11):1516-1523.
- Cai X, Hu D, Pan C, et al. The risk factors of glycemic control, blood pressure control, lipid control in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes _ a nationwide prospective cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):7709.
- Hertroijs DFL, Elissen AMJ, Brouwers M, et al. A risk score including body mass index, glycated haemoglobin and triglycerides predicts future glycaemic control in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):681-688.
- Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, et al. Ten-year hemoglobin A1c trajectories and outcomes in type 2 diabetes mellitus: the Diabetes & Aging Study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):94-100.
- Walraven I, Mast MR, Hoekstra T, et al. Distinct HbA1c trajectories in a type 2 diabetes cohort. *Acta Diabetol*. 2015;52(2):267-275.
- Sia HK, Kor CT, Tu ST, Liao PY, Chang YC. Predictors of treatment failure during the first year in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a retrospective, observational study. *PeerJ*. 2021;9:e11005.
- Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. The management of people with type 2 diabetes with hypoglycaemic agents in primary care: retrospective cohort study. *Fam Pract*. 2007;24(3):224-229.
- Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2007;57(539):455-460.
- Desai U, Kirson NY, Kim J, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its Association with subsequent glycaemic control among 93,515 patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2096-2104.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Aziz F, Sternad C, Sourij C, et al.

Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: A registry analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(3):1082-1089. doi:10.1111/dom.15409