

Intaktes Proinsulin

Biomarker für β -Zell-Dysfunktion und
Vorhersage von Typ-2-Diabetes

- Biomarker für β -Zell-Dysfunktion und Insulinresistenz.
- Hinweis auf Prädiabetes (Typ 2), bevor Veränderungen des Glukosespiegels nachweisbar sind.
- Vorhersage der Entwicklung des Typ-2-Diabetes bis zu 4 Jahre vor der klinischen Diagnose.
- Unabhängiger Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



*Clinical
Bulletin*

always your partner

INTAKTES PROINSULIN

Proinsulin wird in pankreatischen β -Zellen synthetisiert und als Insulin sekretiert. Insulinresistenz oder Hyperglykämie verursacht eine erhöhte Sekretion und letztendlich eine Sekretionsstörung. Der Plasmaspiegel des intakten Proinsulins steigt dann an, während der Insulinspiegel sinkt. Ein erhöhter Nüchternwert für intaktes Proinsulin ist ein spezifischer Biomarker für β -Zell-Dysfunktion und Insulinresistenz sowie ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der während des oralen Glukosetoleranztests (oGTT) gemessene 2-Stunden-Wert für intaktes Proinsulin sagt einen Typ-2-Diabetes bis zu 4 Jahre vor der klinischen Manifestation vorher.

Klinische Anwendung

Erhöhte Nüchternspiegel des intakten Proinsulins als hochspezifischer Biomarker für β -Zell-Dysfunktion.

Erhöhtes intaktes Proinsulin wird in drei klinischen Situationen beobachtet:

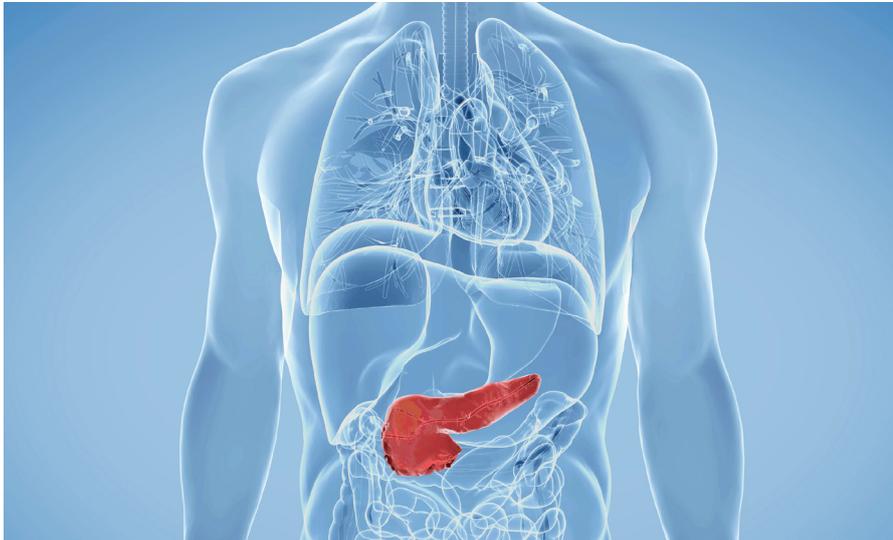
- Die wichtigste klinische Situation ist die fortschreitende β -Zell-Dysfunktion und die Entwicklung des Typ-2-Diabetes (T2D). Erhöhtes intaktes Proinsulin kann in jedem Stadium der Diabetesentwicklung auftreten. Es zeigt spezifisch die zugrundeliegende Ursache des T2D, die β -Zell-Dysfunktion und die damit einhergehende Insulinresistenz, an.
- Kurz vor der Manifestation des Typ-1-Diabetes sekretieren erschöpfte β -Zellen Insulin und intaktes Proinsulin.
- Bei Insulinom, einem benignen Tumor der pankreatischen β -Zellen.

Erhöhtes intaktes Proinsulin während des oGTT zur Diagnose von Prädiabetes.

Bis zu 30 % der insulinresistenten und (prä-)diabetischen Patienten bleiben aufgrund von normalen Blutzucker- und HbA1c-Spiegeln undiagnostiziert. Die Früherkennung der Insulinresistenz ist sehr wichtig, da viele T2D-Patienten bereits bei der ersten klinischen Diagnose ihrer Erkrankung kardiovaskuläre Schäden aufweisen und diese zum Teil nicht reversibel sind. Immer noch sterben 75 % der T2D-Patienten an kardiovaskulären Ereignissen, während dies nur bei 35 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes der Fall ist.

Stadium	Beschreibung	Insulin	Intaktes Proinsulin	Glukose
I	insulinsensitiv, aber mangelnde akute Insulinantwort	normal	normal	normal
II	Insulinresistenz ohne qualitative Sekretionsstörung	erhöht	normal	normal oder erhöht
IIIa	Insulinresistenz mit schwerer β -Zell-Sekretionsstörung	erhöht bis normal, am Ende vermindert	erhöht	erhöht, jedoch bei 30 % der Patienten normal
IIIb	Zusammenbruch der β -Zell-Sekretion	niedrig	erhöht bis normal, am Ende niedrig	erhöht

Table 1: Stadien der Entwicklung der β -Zell-Dysfunktion. In Stadium IIIa bleiben Insulinresistenz und kardiovaskuläre Schäden undiagnostiziert, wenn die Glukosespiegel normal bleiben.



Insulinresistenz kann zu einer Störung der β -Zell-Sekretion führen; der Spiegel des intakten Proinsulins steigt, während der Insulinspiegel sinkt. Aufgrund der blutzuckersenkenden Wirkung von Proinsulin können die Glukose- und HbA1c-Spiegel über Monate oder Jahre selbst während des oGTT normal bleiben, trotz einer schweren und fortschreitenden Dysfunktion der β -Zellen (Stadium IIIa, Tabelle 1 und Abbildung 1).

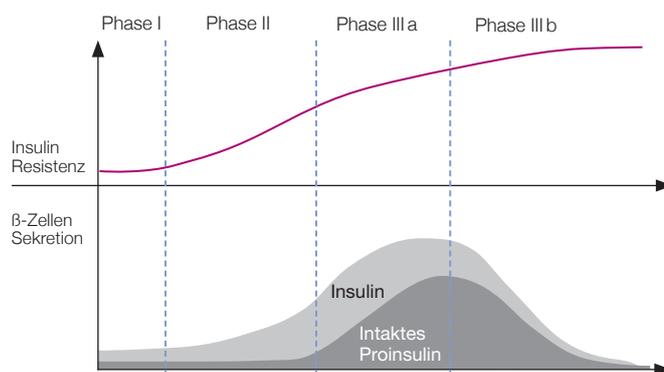


Abbildung 1: Stadieneinteilung der β -Zell-Dysfunktion anhand der Insulinresistenz und Zusammensetzung des Sekretionsproduktes (Insulin und intaktes Proinsulin) unabhängig vom Glukosewert (übernommen von [2]).

Der während des oGTT gemessene 2-Stunden-Wert für intaktes Proinsulin weist auf Prädiabetes (Typ 2) hin, noch bevor Glukoseveränderungen nachweisbar sind. Er kann die Entwicklung des T2D bis zu 4 Jahre vor der klinischen Diagnose vorhersagen und dadurch irreversible kardiovaskuläre Schäden vorbeugen. [1-4]

Fallstudien

Messungen des intakten Proinsulins während des oralen Glukosetoleranztests sagen die Entwicklung von Typ-2-Diabetes bis zu 4 Jahre vor der klinischen Manifestation voraus. [3-4]

2011 unterzogen sich 20 normale Personen (10 männlich, 10 weiblich, Alter zwischen 29 und 83 Jahren) einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Glukose, HbA1c, Insulin und intaktes Proinsulin wurden im Nüchternzustand (Zeitpunkt 0), 1 Stunde und 2 Stunden nach oraler Gabe von 75 Gramm Glukose gemessen. Intaktes Proinsulin wurde mit dem TECOmedical Intact Proinsulin ELISA bestimmt. Der Cut-off-Wert für Intact Proinsulin ist 7 pmol/l.

Diese Studie wurde mit einer vorherigen Version des Intact Proinsulin Assays, kalibriert mit dem WHO Standard 84/611 (dieser ist abgelaufen und nicht mehr gültig), durchgeführt und ergab einen cut-off Wert von 11 pmol/L.

Vier Patienten wiesen auffällige Ergebnisse auf, ihre Glukose, Insulin und HbA1c Spiegel waren im Nüchternzustand und nach 2 Stunden normal, auch der Wert für intaktes Proinsulin war im Nüchternzustand normal, jedoch nach 2 Stunden erhöht (> 7 pmol/l). Diese Patientenfälle werden nachfolgend ausführlicher beschrieben, sie alle entwickelten einen klinisch manifesten T2D nach 3 bis 4 Jahren. Alle anderen Personen (16) zeigten normale Werte für alle Marker und entwickelten keinen T2D.

Fall 1

Mann, 83 Jahre alt, (BMI: 29,5 kg/m²) mit kontrollierter Hypertonie und Typ-2-Diabetes in der Familienanamnese (Mutter). Während des oGTT im Jahr 2011 war HbA1c normal (5,7 %). Die oGTT-Ergebnisse waren wie folgt:

	Glukose	Intact Proinsulin
Normalwert	80-120 mg/dL	< 7 pmol/L
0 h	104	1.56
2 h	67	11.94

Ende 2014 wurde T2D bei diesem Patienten klinisch bestätigt, 2015 war die Erkrankung durch Metformin-Medikation unter Kontrolle.

Fall 2

Frau, 83 Jahre alt, (BMI: 28,5 kg/m²) mit kontrollierter Dyslipidämie und Hypertonie, kein Typ-2-Diabetes in der Familienanamnese. Beide Elternteile waren 25 Jahre zuvor an Myokardinfarkt gestorben. Während des oGTT im Jahr 2011 war HbA1c normal (5,5 %). Die oGTT-Ergebnisse lauteten wie folgt:

	Glukose	Intact Proinsulin
Normalwert	80-120 mg/dL	< 7 pmol/L
0 h	86	2.36
2 h	126	10.21

Die Patientin wurde anschließend halbjährlich untersucht. Anfang 2015 stieg der Nüchternwert für intaktes Proinsulin plötzlich auf 12,3 pmol/l. T2D manifestierte sich bei einem weiteren oGTT (Glukosewerte: Nüchternwert 123 mg/dl, 2-Stunden-Wert 196 mg/dl). Der T2D wurde medikamentös erfolgreich behandelt.



Fall 3

Frau, 46 Jahre alt, (BMI: 34,2 kg/m²) mit manifester Adipositas. Dyslipidämie und Hyperurikämie in der Familienanamnese und T2D bei beiden lebenden Elternteilen. Während des oGTT im Jahr 2011 war HbA1c normal (5,6 %). Die oGTT-Ergebnisse waren wie folgt:

	Glukose	Intact Proinsulin
Normalwert	80-120 mg/dL	< 7 pmol/L
0 h	94	1.88
2 h	72	12.45

Die Patientin wurde anschließend regelmäßig untersucht. Obwohl die Patientin 15 kg an Gewicht abnehmen konnte, wurde Ende 2013 während eines weiteren oGTT ein klinisch manifester T2D diagnostiziert (Glukosewerte: Nüchternwert 105 mg/dl, 2-Stunden-Wert 211 mg/dl).

Fall 4

Mann, 29 Jahre alt, (BMI: 38,3 kg/m²) mit morbidem Adipositas. Vater war mit 48 Jahren an Myokardinfarkt gestorben, keine Krankengeschichte bei der Mutter. Während des oGTT im Jahr 2011 war HbA1c normal (5,6 %). Die oGTT-Ergebnisse lauteten wie folgt:

	Glukose	Intact Proinsulin
Normalwert	80-120 mg/dL	< 7 pmol/L
0 h	86	3.55
2 h	92	11.94

Der Patient wurde anschließend regelmäßig untersucht. Versuche, das Gewicht zu reduzieren, blieben erfolglos. Ein klinisch manifester Typ-2-Diabetes wurde Ende 2014 bei einem weiteren oGTT diagnostiziert (Glukosewerte: Nüchternwert 117 mg/dl, 2-Stunden-Wert 243 mg/dl). Nach Konsultation stimmte der Patient einer bariatrischen Operation und einem Magenband zu. Der Gewichtsverlust betrug mehr als 30 kg in 6 Monaten (BMI: 26,2 kg/m²).

Schlussfolgerungen

In allen 4 Fällen wurde die spätere Entwicklung des T2D bereits bis zu 4 Jahre zuvor anhand der erhöhten 2-Stunden-Werte für intaktes Proinsulin während des oGTT vorhergesagt. Alle anderen 16 Patienten wurden ebenfalls über weitere 6 Jahre beobachtet, es wurde kein T2D diagnostiziert. In Abbildung 2 sind die oGTT-Ergebnisse für beide Patientengruppen im Jahr 2011 aufgeführt.

Intaktes Proinsulin zeigt Prädiabetes (Typ 2) an, bevor Veränderungen in den Glukosewerten nachweisbar sind. Es kann die Entwicklung des Typ-2-Diabetes bis zu 4 Jahre vor der klinischen Diagnose vorhersagen. Glukose, Insulin und HbA1c können Prädiabetes nicht erkennen und eine spätere T2D-Entwicklung nicht vorhersagen.

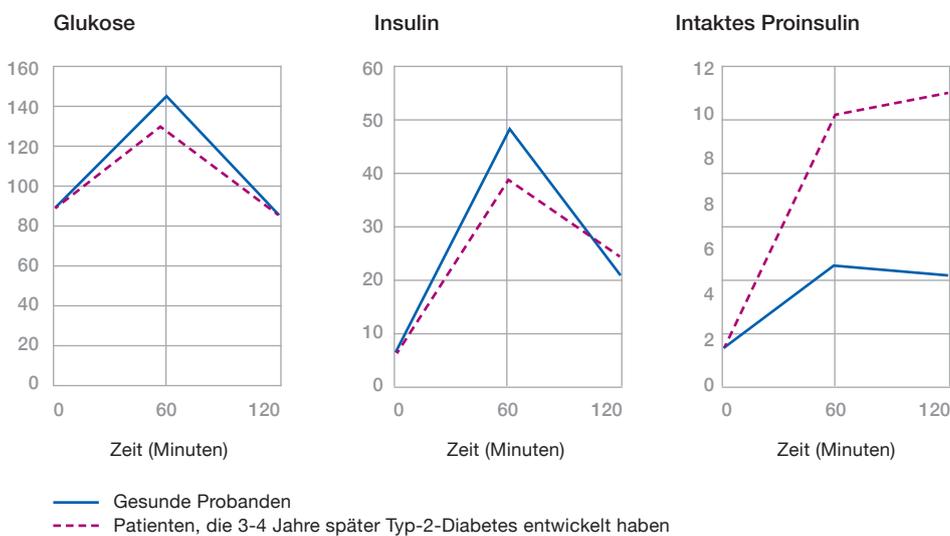


Abb. 2: Profile für Glukose, Insulin und intaktes Proinsulin im oGTT von Patienten, die innerhalb von 4 Jahren nach diesem Test T2D entwickelten. Die Ergebnisse werden mit gesunden Personen, die keinen T2D entwickelten, verglichen.

> Ausschließlich intaktes Proinsulin sagt eine spätere T2D-Entwicklung vorher. [4]
> (Glukose in mg/dl; Insulin in µU/ml); intaktes Proinsulin in pmol/l.

Früherkennung eines erhöhten Risikos für makrovaskuläre Komplikationen und kardiovaskuläre Ereignisse.

Insulinresistenz und Prädiabetes stehen in engem Zusammenhang mit makrovaskulären Komplikationen und erhöhter Mortalität. Chronische systemische Entzündungen, die mit Insulinresistenz und β -Zell-Dysfunktion einhergehen, können zu Atherosklerose, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz führen. Der Nüchternwert für intaktes Proinsulin zeigt das erhöhte Risiko von Patienten für makrovaskuläre Komplikationen an, was ein frühzeitiges Eingreifen und eine Verringerung des Mortalitätsrisikos ermöglicht.

INTACT PROINSULIN ELISA

Intaktes gegenüber Gesamt-Proinsulin - Standardisierung und Referenzbereiche

Der TECOmedical Intact Proinsulin ELISA misst ausschließlich aktives intaktes Proinsulin. Im Gegensatz dazu messen Gesamt-Proinsulin-Teste auch inaktive und stabile Abbauprodukte. Daher ist nur das intakte Proinsulin ein direktes Maß für die β -Zell-Funktion.

Wichtig für die klinische Routine: Ausschließlich der Intact Proinsulin ELISA kann nach WHO standardisiert werden (Internationaler WHO-Standard für intaktes Proinsulin).

Cut-off-Werte für Intact Proinsulin

Nüchternwerte:

- Werte ≤ 7 pmol/l (WHO 09/296) werden als normal eingestuft.
- Werte > 7 pmol/l (WHO 09/296) deuten auf progressive β -Zell-Dysfunktion, Insulinresistenz und möglicherweise Typ-2-(Prä-)Diabetes hin. Ein solcher Wert ist auch ein Hochrisikoindikator für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Oraler Glukosetoleranztest:

- Werte ≤ 7 pmol/l (WHO 09/296) werden als normal eingestuft und deuten auf normale β -Zell-Funktion und kein Risiko für Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen hin.
- Werte > 7 pmol/l (WHO 09/296) weisen auf progressive β -Zell-Dysfunktion und Insulinresistenz hin und sind hochgradig prädiktiv für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes innerhalb von 4 Jahren.

Intact Proinsulin ELISA - Kat.-Nr.: TE1012 (CE) / TE1011 (RUO)

Probentyp	Serum, EDTA- / Heparin-Plasma, Zellkultur
Probenvorbereitung	Blutentnahme im Nüchternzustand. Aufgrund der besseren Probenstabilität sind EDTA-Plasma und Heparin-Plasma das bevorzugte Probenmaterial. Die Probenahme kann in HbA1C-Röhrchen erfolgen. Diese Proben sind bei Raumtemperatur stabil und sollten innerhalb von 48 Stunden zentrifugiert werden.

Literaturverweise

- 1: Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T, Kuusisto J, Laakso M. Both fasting and glucose-stimulated proinsulin levels predict hyperglycemia and incident type 2 diabetes: a population-based study of 9,396 finnish men. PLoS One 2015; 10:e0124028
- 2: Pfützner A, Hermanns I, Ramljak FS, Demircik F, Pfützner AH, Kann PH, Weber MM. Elevated Intact Proinsulin Levels During an Oral Glucose Challenge Indicate Progressive β -Cell Dysfunction and may be Predictive for Development of Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol J Diabetes Sci Technol. 2015; 9:1307-12
- 3: Pfützner A, Forst T. Elevated intact proinsulin levels are indicative of Beta-cell dysfunction, insulin resistance, and cardiovascular risk: impact of the antidiabetic agent pioglitazone. J Diabetes Sci Technol. 2011 May 1;5(3):784-93. Review.
- 4: Pfützner A, Sachenheimer D, Lier A. Erhöhtes intaktes Proinsulin als früher Hinweis auf einen zukünftigen Typ-2-Diabetes. Diabetes, Stoffwechsel und Herz Band 27, Feb 2018

www.tecomedical.com



A EUROBIO SCIENTIFIC COMPANY

■ Switzerland / Headquarters
TECOmedical AG
Gewerbstrasse 10
4450 Sissach
Phone +41 61 985 81 00
Fax +41 61 985 81 09
Mail info@tecomedical.com

Germany
TECOmedical GmbH
Wasserbreite 57
32257 Bünde
Phone +49 52 23 985 99 99
Fax +49 52 23 985 99 98
Mail info@tecomedical.com

Austria
TECOmedical AG
Phone 0800 20 40 66
Fax 0800 20 40 55
Mail info@tecomedical.com