

Intaktes Proinsulin ein Marker für die Insulinresistenz nicht nur bei Typ-2-Diabetes

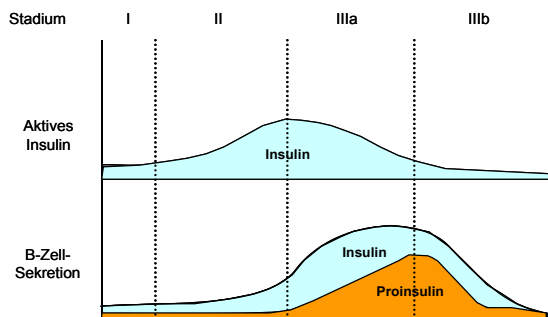
Die Möglichkeit der Diagnostik einer Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus fördert :

- die Klassifizierung der Insulinresistenz
- die Therapiefindung
- die Therapieverlaufskontrolle
- die Identifikation von Hochrisikopatienten (KHK)

Intaktes Proinsulin und Diabetes mellitus Typ 2

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist durch eine genetisch determinierte Insulinresistenz und eine Fehlsekretion der Bauchspeicheldrüse charakterisiert. Dabei steht insbesondere die Insulinresistenz im engen Zusammenhang mit dem Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall und anderen vaskulären Erkrankungen (Balvenholm et al. 1995; Haffner et al. 1994; Yudkin et al. 1997).

Klinische Studien haben das intakte Proinsulin als hochspezifischen Marker für die Diagnostik der Insulinresistenz identifiziert (Pfützner et al. 2004; Forst et al. 2003). Bei steigendem Bedarf wird Insulin zunächst in ausreichenden Mengen von den β -Zellen des Pankreas durch Abspaltung des C-Peptids aus intaktem Proinsulin hergestellt (s. Graphik, Phase II). Nimmt die Insulinresistenz zu, wird die Spaltungskapazität überschritten. Dadurch steigt der Anteil an Proinsulin und seinen partiellen Spaltprodukten im Plasma (s. Graphik, Phase IIIa; Csorba et al. 1991; Yudkin et al. 1993). Dieses Sekretionsmuster bleibt auch beim Sekundärversagen der β -Zellen erhalten (s. Graphik, Phase IIIb).



Stadieneinteilung des Typ-2-Diabetes auf der Basis der β -Zell-Sekretionsleistung (Pfützner et al. 2004)

Intaktes Proinsulin als kardiovaskulärer Risikofaktor

Erhöhte Spiegel von intaktem Proinsulin und dem Spaltprodukt Des-31,32-Proinsulin sind eindeutig mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose (KHK) korreliert (Yudkin et al. 2002). Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte an Proinsulin und dessen unspezifischen Abbauprodukten im Plasma eine Hemmung der Fibrinolyse verursachen. Im Falle einer Infarktentwicklung ist die Auflösung von Thromben somit behindert und das Risiko eines Infarktes steigt (Nordt et al. 2000).

Insulinresistenz und PCO

Die Insulinresistenz wird in der Pathogenese des Syndroms polyzystischer Ovarien als bedeutend diskutiert. Die

Insulinresistenz des PCO's führt kompensatorisch zu einer verstärkten Insulinfreisetzung. Die sich hieraus entwickelnde Hyperinsulinämie bewirkt eine Verstärkung der vorbestehenden Hyperandrogenämie.

Niedrige SHBG-Spiegel (Insulin supprimiert die SHBG-Synthese in der Leber) könnten erste Hinweise auf das Vorliegen einer Insulinresistenz sein und sollten bei entsprechender Klinik die Bestimmung des intakten Proinsulins generieren.

Nur etwa 15 % des Proinsulins (Basalwert 2-6 pmol/l) zirkulieren im Blut, wobei die biologische Aktivität des Proinsulins nur ca. 10% der Aktivität des Insulins beträgt. Da die biologische Halbwertszeit von Proinsulin dreimal länger als die des Insulins ist, empfiehlt sich hier die Bestimmung des Intakten Proinsulins.

Genetik des Typ-2-Diabetes

Auch genetische Faktoren tragen zur Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes bei. So ist das Risiko bei Vorliegen einer Variante des PPAR γ -Gens leicht erniedrigt (Altshuler et al., 2000), leicht erhöht hingegen bei Vorliegen einer häufigen Variante des KCNJ-11-Gens (Prävalenz 40%; Gloyn et al., 2003). Darüber hinaus prädisponiert eine Variante des FTO-Gens für Übergewicht und damit für einen wichtigen Risikofaktor für Typ-2-Diabetes (Frayling et al., 2007). Etwa 16% der Bevölkerung sind homozygote Träger. Etwa 1% der Typ-2-Diabetes-Fälle werden autosomaldominant vererbt und werden als „Maturity onset diabetes of the young (MODY)“ bezeichnet. MODY geht zu 90% auf Mutationen in sechs bekannten Genen zurück (Frayling et al., 2001).

Referenzbereich

Nicht adipöse, nüchterne Patienten (BMI < 30)	< 7,31 pmol/l
Nüchterne Patienten (IDDM-Insulinabhängiger Diabetes-mell.)	< 16,01 pmol/l
Nicht nüchterne IDDM-Patienten	< 63,27 pmol/l

Material

Intaktes Proinsulin:	EDTA-Plasma, nüchtern
Genetik:	EDTA-Blut

Literatur

- Altshuler et al., 2000. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 26:76-80.
- Gloyn et al., 2003. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 52:568-572.
- Frayling et al., 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889-894.
- Frayling et al., 2001. beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 50: S94-S100.