

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Aktuelles: Proinsulin als Marker für Betazell-Stress: Beeinflussbarkeit durch Insulintherapie?

Wascher TC

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (1), 43*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Aktuelles: Proinsulin als Marker für Betazell-Stress: Beeinflussbarkeit durch Insulintherapie?

T. C. Wascher

■ Proinsulin als Marker für sekretorischen Betazell-Stress

Im Rahmen der Sekretion von Insulin aus den Betazellen der Langerhans'schen Inseln muss aus Präproinsulin Proinsulin gebildet werden, welches wiederum in Insulin und c-Peptid gespalten wird. Dieser proteolytische Prozess wird intrazellulär durch spezifische Proteasen vermittelt. Da die Insulinsekretion bei gesunden Personen einer strengen Bedarfsanpassung unterliegt und in den Vesikeln der Betazellen eine Speicherung von Insulin und c-Peptid erfolgt, gelangen unter normalen Umständen auch postprandial nur minimalste Mengen an intaktem Proinsulin in die Zirkulation.

Anders sieht die Situation unter Bedingungen beschleunigter Insulinsekretion aus. Bereits bei nicht-diabetischen, aber insulinresistenten Personen können erhöhte Mengen an Proinsulin in der Zirkulation gemessen werden. Ebenfalls erhöht sich die molare Ratio von Proinsulin zu Insulin. Diese Veränderungen sind Ausdruck der Tatsache, dass Insulin beschleunigt und in gesteigerter Menge sezerniert werden muss und die Speichermenge in den Vesikeln der Betazellen nicht mehr ausreichend ist. Im Rahmen der gesteigerten Biosynthese von Insulin ist nun die Konversion von Proinsulin zu Insulin ein geschwindigkeitslimitierender Schritt. Das Resultat ist wie angemerkt eine im Verhältnis zum verfügbaren Insulin erhöhte Konzentration von Proinsulin.

Daher lässt sich durch Messung des zirkulierenden Proinsulins der „sekretorische Stress“ der Betazellen quantifizieren, welcher durch die Insulinresistenz vermittelt wird.

Zusätzlich von Interesse könnte sein, dass Proinsulin selbst biochemische Effekte hat. So wirkt Proinsulin auf Adipozyten und reduziert dort die Sekretion von Adiponektin. Proinsulin stimuliert die Bildung des prothrombotischen PAI-1 und war in manchen Studien neben seiner Bedeutung im Rahmen der Insulinresistenz ein unabhängiger Prädiktor für Atherosklerose [1–3].

Bei manifestem Diabetes wird dieses Missverhältnis zwischen Proinsulin und Insulin noch stärker ausgeprägt und findet vor allem postprandial seinen deutlichen Niederschlag, da nach einer Mahlzeit der sekretorische Stress besonders hoch ist.

Es scheint nun klar, dass eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen diese Situation noch verstärkt, da diese Substanzen ja die Insulinsekretion noch weiter stimulieren und damit die Betazellen weiter belasten können. Mehrere klinische Studien belegen auch zweifelsfrei, dass Sulfonylharnstoffe sowohl zirkulierendes Proinsulin also auch die Proinsulin-Insulin-Ratio erhöhen [4].

Andererseits darf erwartet werden, dass eine Therapie mit exogenem Insulin den sekretorischen Stress der Betazellen reduziert.

■ Insulintherapie entlastet die Betazellen des Pankreas

In einer rezenten Arbeit haben Forst et al. [5] die Wirkung von NPH-Insulin und Insulin Glargin auf die Insulinfreisetzung bei insulinnaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen. Zum Zeitpunkt der Insulineinstellung und 3 Monate danach sah das Studiendesign vor, die Messung der prä- und postprandialen Blutzuckerwerte, des Gesamtinsulins und des intakten Proinsulins nach 3 standardisierten Hauptmahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendessen) durchzuführen. Die Studie konnte 2 wichtige Befunde liefern: (1) Bei mit Metformin vorbehandelten Patienten führt das Einleiten einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) mit einem 1× täglich verabreichten Basalinsulin (Tagesdosis um 23 Einheiten) zu einer deutlichen Reduktion der Proinsulinspiegel; (2) konnte diese Gruppe zeigen, dass die Reduktion im postprandialen Zustand bei Verwendung eines langwirksamen Analogons (Insulin Glargin, Lantus®) stärker ausgeprägt war als bei Verwendung eines NPH-Insulins. Dieser Unterschied wird von den Autoren auf die längere Wirkdauer und damit höhere Verfügbarkeit exogenen Insulins zurückgeführt.

Die langfristige klinische Bedeutung solcher Befunde ist zwar nach wie vor offen, aber das Potenzial eines längerfristigen Erhaltes der sekretorischen Beta-Zellkapazität wird durch Befunde dieser Art sicherlich unterstützt.

Literatur:

1. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, et al. Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 1998; 29: 1498–503.
2. Yudkin JS, May M, Elwood P, et al. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002; 45: 327–36.
3. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, et al. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke* 2000; 31: 2936–41.
4. Inoguchi T, Umeda F, Kakimoto M, et al. Chronic sulfonylurea treatment and hyperglycemia aggravate disproportionately elevated plasma proinsulin levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2000; 47: 763–70.
5. Forst T, Larbig M, Hohberg C, et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 437–41.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher
I. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien
Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: thomas.wascher@medunigraz.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung