

## Intaktes Proinsulin

Proinsulin, ein Vorläufermolekül des Insulins, wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet. Über verschiedene Reaktionsschritte (Proteasen) wird Proinsulin in zwei Dipeptide und äquimolar in die Peptidhormone C-Peptid (= connecting peptide) und aktives Insulin gespalten. Normalerweise erfolgt diese proteolytische Spaltung nahezu komplett. Es gelangen nur Spuren an intaktem Proinsulin in die Zirkulation und können dort mit sensitiven Immunoassays detektiert und quantifiziert werden. Bei (chronischer) Steigerung der Sekretionsleistung des Pankreas, wie z.B. bei Insulinresistenz, Hyperglykämie oder durch sekretionsstimulierende Medikamente (z.B. Sulfonylharnstoffe), kommt es nach einiger Zeit zur unvollständigen Prozessierung von Proinsulin. Dies geschieht wegen der begrenzten oder erschöpften katalytischen Kapazität der Proteasen. Daraus folgt eine vermehrte Sekretion von unprozessiertem Proinsulin in die Zirkulation mit Abnahme der wirksamen Insulinspiegel. Somit können erhöhte intakte Proinsulinspiegel als Zeichen der funktionell beeinträchtigten  $\beta$ -Zelle angesehen werden.

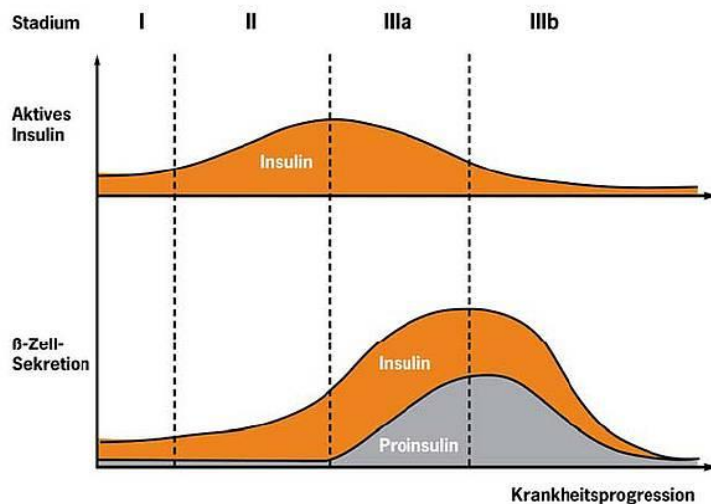
## Intaktes Proinsulin und Typ 2 Diabetes

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 makrovaskulären Erkrankungen.

Der klinischen Diagnose und Klassifizierung der Insulinresistenz kommt daher eine große Bedeutung zu. War bisher die Diagnosestellung "Insulinresistenz" nur mit sehr aufwändigen, zeit- und personalintensiven Goldstandardmethoden möglich, konnte mittlerweile in klinischen Studien das intakte Proinsulin als hoch spezifischer Marker für die Diagnosestellung identifiziert werden.

## Intaktes Proinsulin als kardiovaskulärer Risikofaktor

Erhöhte Serumspiegel an intaktem Proinsulin und dem Spaltprodukt Des-31,32 Proinsulin sind eindeutig mit der Entstehung einer Arteriosklerose oder KHK korreliert.



Stadieneinteilung des Typ 2 Diabetes auf der Basis der  $\beta$ -Zell-Sekretionsleistung (Pfützner et. al., 2004)

Stadium I: Insulinsensitiv (normales intaktes Proinsulin)

Stadium II: Insulinresistent ohne Sekretionsstörung (normales intaktes Proinsulin)

Stadium IIIa: Insulinresistent mit Sekretionsstörung (erhöhtes intaktes Proinsulin)

Stadium IIIb: Zusammenbruch der  $\beta$ -Zellsekretion

## **Intaktes Proinsulin als diagnostischer Marker**

Durch die Bestimmung des intakten Proinsulins wird spezifisch der Sekretionszustand der  $\beta$ -Zelle beschrieben und klassifiziert. Eine Entscheidung bezüglich spezifischer Therapiekonzepte kann getroffen und die Qualität der therapeutischen Maßnahmen überprüft werden.

### **Ergebnisbeurteilung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes**

» **Intaktes Proinsulin < 11 pmol/l** (fragliche Insulinresistenz)

Bei Werten im oberen Normbereich (7-11 pmol/l) ist eine Wiederholung nach 3- 6 Monaten und Umstellung einer insulinotropen Therapie auf eine sensitivierende Therapie (z.B. vermehrte körperliche Bewegung, Metformin, Sensitizer oder Insulin) empfohlen.

» **Intaktes Proinsulin > 11 pmol/l** (Vorliegen einer Sekretionsstörung)

Bei den Patienten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Insulinresistenz mit Sekretionsstörung vor. Therapeutisch wird die effiziente Behandlung der Insulinresistenz empfohlen. Im Verlauf (nach ca. 3 Monaten) sollte unter erfolgreicher Therapie eine Abnahme der intakten Proinsulinwerte zu beobachten sein.

## **Ergebnisbeurteilung bei Patienten ohne Diabetes mellitus**

» **Intaktes Proinsulin > 11 pmol/l**

Es wird die Abklärung eines Diabetes mellitus oder eines Insulinoms sowie die Erhebung eines kardiovaskulären Risikostatus empfohlen.

### **Probengewinnung und Probenmaterial**

Morgendliche Nüchternentnahme von EDTA-Blut. Obwohl Proinsulin im EDTA-Blut ohne Aktivitätsverlust 48 Stunden stabil ist, wird empfohlen, nach Durchmischung die Probe zu zentrifugieren. Danach mindestens 0.5 ml EDTA-Plasma in ein neutrales Röhrchen überführen und tiefrieren.

### **Literatur**

Pfützner A, Forst T., Intaktes Proinsulin als kardiovaskulärer Risikofaktor und prädikativer diagnostischer Marker für die Insulinresistenz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Diabetes und Stoffwechsel 2004;13;193-200.

Pfützner A. et al., Clinical and Laboratory Evaluation of a New Specific ELISA for Intact Proinsulin. Clin Lab 2005;51;243-249