

Whitepaper

“BelDIA PRE”

**Predicción del riesgo para el
desarrollo de la diabetes tipo 2.**



Realizado por:

Información de fondo

By: Prof. A. Pfützner, MD, PhD; G. Burgard, MD

Revisión de la versión en español: Dr. Miguel Ángel López Aranda

BelDIA PRE – Prueba de detección rápida

Los niveles elevados de proinsulina intacta son indicativos de disfunción de células beta, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular

Resumen:

La proinsulina es el precursor hormonal de la insulina producida en las células beta de los islotes de Langerhans, que son aglomeraciones celulares histológicamente distintas del páncreas endocrino. En los humanos, la proinsulina está codificada por el gen INS. La resistencia a la insulina (IR) y el deterioro de la secreción de células beta, son las principales alteraciones en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Esto se refleja, en el aumento de los niveles séricos de proinsulina intacta en etapas posteriores de la enfermedad. La introducción de ensayos estables que son capaces de distinguir entre la proinsulina intacta y sus productos de clivaje específicos e inespecíficos, ha resultado del hallazgo de los valores séricos de proinsulina intacta que pueden servir como un marcador directo para valorar la disfunción de las células beta. La proinsulina intacta elevada es un indicador indirecto altamente específico de resistencia a la insulina, puede predecir el desarrollo de la diabetes en sujetos no diabéticos, y puede predecir el riesgo cardiovascular en sujetos diabéticos y no diabéticos.

La medición de la proinsulina intacta en ayunas puede utilizarse para determinar el estadio de la disfunción de las células β , también para monitorizar y optimizar los enfoques del tratamiento antidiabético. Nuestro grupo de estudio ha estado involucrado en una variedad de estudios clínicos que investigan los efectos de los medicamentos sobre la capacidad secretora de las células beta, los IR (Insulino Resistentes) y los niveles intactos de proinsulina.

El tratamiento con fármacos que interactúan con la fisiopatología de la diabetes tipo 2, como la insulina, los análogos de GLP-1, las glitazonas y los inhibidores de

SGLT-2, producen una disminución significativa de los niveles elevados de proinsulina en pacientes con diabetes tipo 2. Este efecto fue independiente del control glucémico.

La medición de los valores de proinsulina intacta en ayunas permite la estadificación de la disfunción de las células beta y la evaluación de la IR (Insulina Resistencias), proporcionando así una herramienta de diagnóstico interesante tanto para la selección de la terapia adecuada como para la monitorización del éxito del tratamiento.

Visión general de la medición de los valores de ayuno de la proinsulina intacta

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza inicialmente por una resistencia metabólica a la insulina (IR) y una disfunción genéticamente determinada de las células beta pancreáticas secretoras de insulina. En la práctica clínica, los pacientes se clasifican por marcadores de laboratorio y síntomas como hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa, lípidos, presión arterial e índice de masa corporal. Sin embargo, esta especificación no proporciona información sobre los trastornos fisiopatológicos subyacentes.

Ha habido un rápido y creciente interés en nuevos métodos para la evaluación de la disfunción pancreática de células beta para optimizar las estrategias de intervención terapéutica. Los medios convencionales para evaluar el deterioro de la secreción de insulina incluyen la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) y los parámetros funcionales relacionados con las comidas.

Además de esto, el enfoque actual se centra en el procesamiento defectuoso de las células beta de los islotes de la molécula de proinsulina, que refleja directamente el grado de disfunción de las células beta. El deterioro de la capacidad secretoria de las células beta induce niveles desproporcionadamente elevados de proinsulina sérica, como los que se encuentran en sujetos con DM2 y alteración de la tolerancia a la glucosa.

Más allá de su papel como biomarcador directo de la disfunción de las células beta, la medición de los valores de proinsulina intacta también ha resultado ser un importante predictor indirecto de las IR (Insulino Resistencias) y del riesgo cardiovascular individual (Figura 1). Además, la proinsulina intacta elevada es indicativa para el futuro desarrollo de la diabetes tipo 2 en sujetos no diabéticos hasta con 5-7 años de anticipación.¹⁻⁶.

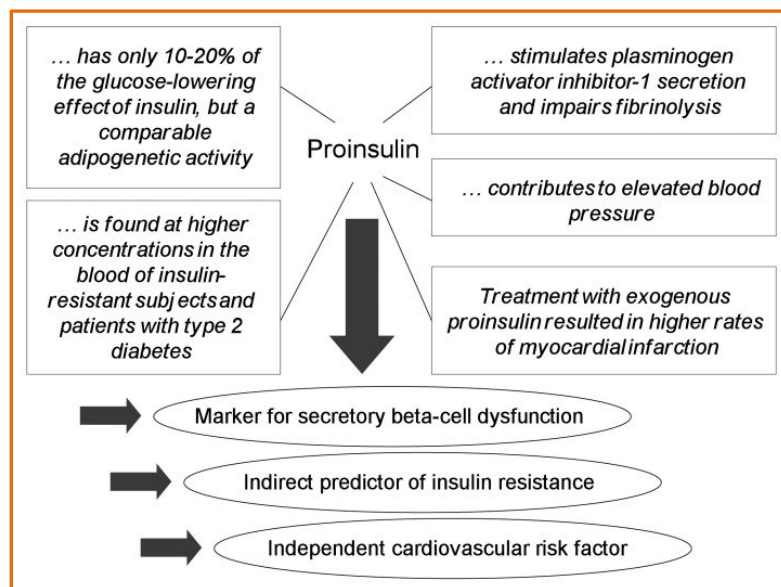


Figure 1: Characteristics of proinsulin: Its role as a biomarker.

Como resultado, la determinación de la proinsulina intacta en ayunas o la proporción de proinsulina a insulina se ha convertido en un método popular para describir el deterioro de las células beta asociadas con la resistencia a la insulina y el impacto de las intervenciones terapéuticas sobre las células secretoras de insulina.

En el estudio epidemiológico transversal SETT2D (Study for the Evaluation of Treatment Preference in Type 2 Diabetes), se investigaron las características bioquímicas y demográficas de 532 individuos con dieta o tratados por vía oral pero insuficientemente controlados con DM2³.

Tanto los IR (Insulino Resistentes), según la evaluación de la puntuación HOMA-IR, como el aumento desproporcionado de los niveles de proinsulina intacta fueron prevalentes en el gran número de pacientes. Estos resultados subrayan la estrecha relación entre la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina.

Por lo tanto, la evaluación rutinaria de la proinsulina intacta proporciona una mejor comprensión de las condiciones subyacentes de la enfermedad y puede permitir la optimización del tratamiento antidiabético más allá del simple control glucémico.

Se realizaron diversos estudios clínicos que investigaron los cambios en los niveles de proinsulina intacta como biomarcador de la disfunción de las células beta y las IR. Es notable que los pacientes con DM2 pueden mostrar un aumento muy temprano en la secreción de proinsulina intacta en ayunas, independientemente de la duración de la enfermedad u otra característica clínica.^{2,5}

Proinsulina: Antecedentes fisio-patológicos

La proinsulina es sintetizada por la célula beta del páncreas como una molécula precursora de la insulina. Fisiológicamente, prácticamente todas las moléculas de proinsulina son intracelularmente divididas por las carboxipeptidasas en insulina y péptido C.

En sujetos sanos, sólo un porcentaje menor de proinsulina intacta sin guardar se libera (postprandialmente) a la circulación.

Los Insulino Resistentes progresivos, llevan a un aumento de la demanda de insulina. Así, la capacidad de división de las enzimas de procesamiento puede agotarse, y el precursor intacto o la proinsulina parcialmente procesada es secretada además de la insulina y el péptido C^{2,5}. La proinsulina intacta se une al receptor de insulina. Sin embargo, sólo tiene un 10-20% del efecto hipoglucemiante de la insulina, pero una actividad adipogénica comparable⁶.

En el pasado, los ensayos inespecíficos convencionales mostraron una alta reactividad cruzada con varias fracciones de moléculas similares a la proinsulina. Esto ha llevado a conclusiones parciales y a veces incorrectas sobre el papel de la proinsulina en la predicción y el diagnóstico de la disfunción de las células beta y la progresión de la DM2^{7,8}.

Se han desarrollado nuevos ensayos estables que pueden distinguir entre la proinsulina intacta y sus productos de clivaje específicos e inespecíficos^{7,9}. El uso de estos ensayos en estudios epidemiológicos e intervencionistas han ayudado a comprender mejor la disfunción de las células beta y su relación con los IR (Insulino Resistentes) y el riesgo cardiovascular.

Cabe destacar una nueva prueba inmunoenzimática específica intacta de proinsulina intacta (ELISA) que puede introducirse fácilmente en los laboratorios de rutina y no requiere ningún otro

tipo de instrumentación específica⁹. Además, el nuevo test de punto de atención BelDIAPRE ha sido desarrollado para permitir un análisis rápido y económico (semicuantitativo o cuantitativo) de la proinsulina intacta sin necesidad de ningún equipo de laboratorio adicional¹⁰.

Aspectos prácticos para el uso de los valores de proinsulina intacta en ayunas en la práctica terapéutica diaria

En las etapas posteriores de la DM2, la proinsulina y las moléculas similares a la proinsulina se secretan en cantidades cada vez mayores con la insulina. Basados en anticuerpos muy específicos, los ensayos son ahora capaces de diferenciar específicamente la proinsulina intacta de otros productos de degradación, permitiendo así una estadificación fiable de la disfunción de las células beta y la evaluación de los IR^{2,5}.

La proinsulina intacta es estable en muestras de sangre entera de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que pueden obtenerse de la muestra de rutina para la medición de HbA1c.

Sin embargo, la prueba de proinsulina en el punto de atención de PharmACT AG permite a las personas medir su nivel de proinsulina de sangre capilar obtenida con un pinchazo en el dedo en cualquier momento y en cualquier lugar, sin necesidad de costosos equipos de laboratorio.

Elección del momento:

1.0 - 1.5 horas después de la comida (punto de tiempo del mayor estrés de las células β), o Estado de ayuno matutino (punto de tiempo del menor estrés celular β)

Modo de hacerlo:

2 gotas de sangre capilar total obtenidas de la yema del dedo o del lóbulo de la oreja

Resultado

Proinsulina intacta en ayunas <7 pmol/litro en el momento de la manifestación o control de la terapia = valor normal:

- Sin disfunción cualitativa de las células beta
- Iniciar o continuar la terapia para alcanzar el objetivo de glucosa
- Se recomienda repetir después de 6 meses (tratamiento con sulfonilurea) o 12 meses (dieta).

Proinsulina intacta en ayunas >7 pmol/litro = valor elevado:

- Disfunción de células beta e IR (Insulino Resistencia)
- Terapia protectora de células beta recomendada (ejercicio, estrategias farmacológicas de sensibilización a la insulina, análogo del péptido-1 similar al glucagón, insulina)
- Se recomienda un diagnóstico adicional del riesgo cardiovascular (por ejemplo, lípidos o proteína C reactiva de alta sensibilidad)
- Medición de control después de 3 meses recomendado
- Un valor positivo en el caso de sujetos sanos indica un desarrollo de diabetes tipo 2 de hasta 5-7 años.

Valores elevados de proinsulina intacta revelan disfunción de células beta

Las medidas de ayuno de los valores de proinsulina intactos permiten una estadificación fisiopatológica de la DM2 basada en el procesamiento de células beta de los islotes^{2,5}.

La disfunción de las células beta se compone de tres componentes: (1) trastorno del tiempo de secreción, (2) trastorno cuantitativo y (3) trastorno cualitativo. La pérdida de la respuesta de la insulina en la primera fase, una señal inhibitoria importante para la liberación hepática de glucosa, muestra el trastorno de la sincronización de la secreción en las primeras etapas de la DM2.

La progresión de la enfermedad puede conducir a una disminución de la liberación de insulina pulsátil, lo que refleja un fallo adicional en el momento de la secreción. El trastorno cuantitativo comienza cuando las células beta aumentan el volumen de liberación de insulina en función de la demanda externa progresiva.

En etapas posteriores, el agotamiento de la capacidad de producción puede resultar en una pérdida casi completa de la secreción de insulina. El aumento cuantitativo de la secreción de proinsulina provocará finalmente un deterioro de la composición del producto de secreción.^{2,5} (Figure 2).

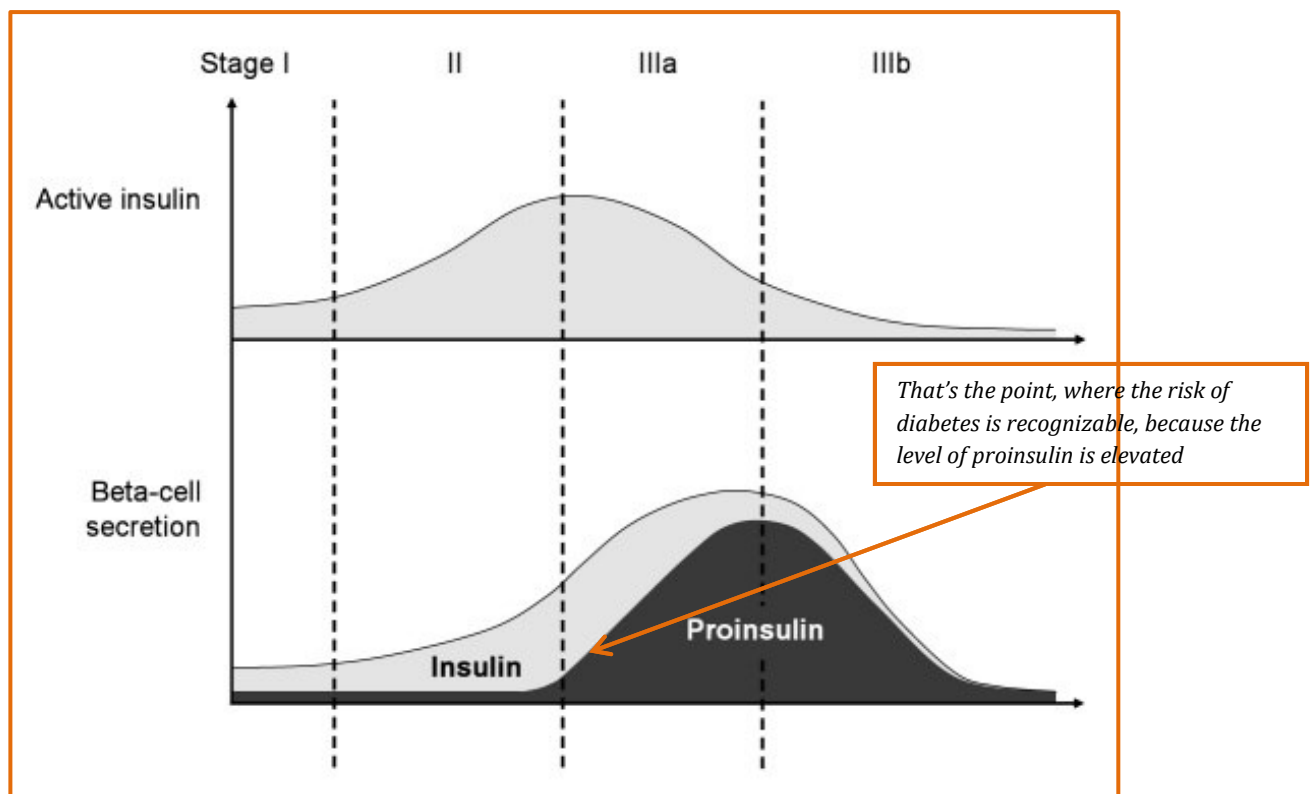


Figure 2: Classification of type 2 diabetes based on the pathophysiology of beta-cell secretion.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192645/#b16>

Los pacientes sensibles a la insulina, con una secreción de insulina cuantitativa normal pero con una falta de respuesta insulínica de primera fase, se clasificarían en la fase I (trastorno del tiempo).

En el comienzo de la "etapa IIa", la proinsulina elevada puede ser reconocible mucho antes de que la glucosa en la sangre sea elevada. Por lo tanto, el test de diagnóstico precoz "BelDIA PRE"

puede utilizarse para la detección muy temprana de la autocomprobación del desarrollo de la diabetes y la prevención de la misma, mediante el cambio de estilo de vida y de la nutrición, lo cual todavía podría ser posible¹¹.

Debido al efecto menor pero evidente de la disminución de la glucosa⁶, los pacientes con disfunción severa de las células beta y alta producción de proinsulina pueden tener suficiente capacidad de disminución de la glucosa para evitar el diagnóstico de diabetes mellitus en un experimento de prueba oral de tolerancia a la glucosa¹¹.

De hecho, la disfunción de las células beta y la secreción de proinsulina no están correlacionadas con la duración de la diabetes y la secreción de proinsulina, que puede preceder al inicio de la DM2 clínicamente manifiesta.^{2,5,11-13}.

La Proinsulina Intacta es un Factor de Riesgo Cardiovascular Independiente

La evidencia actual sugiere que la proinsulina contribuye a la incidencia excesiva de enfermedades cardiovasculares en la DM2 al estimular la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la inhibición consecutiva de la fibrinólisis (Figura 1)^{2,5,14}. Las concentraciones elevadas de proinsulina predijeron un aumento del 200% del riesgo de muerte y morbilidad cardiovascular en un periodo de 2-7 años, independientemente de otros factores de riesgo cardiovasculares importantes en pacientes varones sin diabetes¹⁴.

En el estudio Hoorn, los niveles de proinsulina en ayunas demostraron estar significativamente asociados con la mortalidad por todas las causas, entre ellas la cardiovascular, independientemente del estado de tolerancia a la glucosa y de los IR (insulino resistentes) y en gran medida de otros factores de riesgo cardiovascular^{15,16}.

Muchos otros ensayos clínicos proporcionan resultados similares, apoyando una asociación independiente entre el aumento de los niveles de proinsulina y las enfermedades cardiovasculares¹⁴⁻¹⁹.

La Proinsulina Intacta predice la progresión de la Resistencia a la Insulina

La resistencia a la insulina es un sello distintivo de la DM2 y se ha propuesto como el vínculo común entre el trastorno del metabolismo de la glucosa y las enfermedades cardiovasculares²¹.

La progresión de la IR (Insulino Resistencia) en el curso de la DM2 conduce a un aumento de la demanda de insulina y, finalmente, a un deterioro de la función de las células beta en las últimas etapas de la enfermedad. Los niveles desproporcionadamente elevados de proinsulina intacta en la sangre periférica sirven como un marcador de laboratorio apropiado para este fenómeno al revelar la capacidad de división agotada de las enzimas de procesamiento intracelular²².

Haffner y colegas⁴ examinaron la relación entre la proporción de proinsulina e insulina en ayunas y una serie de trastornos metabólicos que se cree que están asociados con el síndrome IR. En 423 sujetos sin diabetes, una mayor proporción se asoció significativamente con hipertensión, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, altos niveles de triglicéridos y alteración de la tolerancia a la glucosa²³.

Estos resultados sugieren que incluso los individuos no diabéticos con el síndrome IR no sólo exhiben hiperinsulinemia como un marcador de IR, sino que también muestran valores elevados

de proinsulina, lo que puede reflejar una falla o mal funcionamiento relativo de las células beta. Nuestro grupo llevó a cabo más investigaciones, incluyendo pacientes con DM2. Datos de IRIS-II (estudio sobre resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina - IR)] un gran estudio epidemiológico con 4.270 personas con diabetes reveló una especificidad calculada del 93,2% (sensibilidad 46,9%) para niveles elevados de proinsulina intacta (>10 pmol/litro en el ensayo de quimioluminiscencia) como un marcador indirecto de IR. Además, los pacientes que presentaban valores elevados de proinsulina demostraron una mayor prevalencia de enfermedades micro y macrovasculares¹.

El aumento desproporcionado de las concentraciones de proinsulina en ayunas parece ser incluso un marcador más específico de IR y un mayor riesgo cardiovascular que la supresión de la adiponectina en ayunas²⁴.

Otra investigación exploró el valor predictivo de la proinsulina intacta en 48 pacientes con DM2 como un indicador altamente específico de la resistencia a la insulina clínicamente relevante (Figura 3).

Una vez más, hubo una correlación significativa entre los valores de proinsulina intacta y las mediciones IR estándar de oro (por ejemplo, la prueba de desafío de glucosa con un análisis mínimo del modelo, $p < 0,05$; HOMA, $p < 0,01$). La elevación de los valores de proinsulina intacta por encima del rango de referencia (>10 pmol/litro en el ensayo de quimioluminiscencia) mostró una especificidad muy alta (análisis mínimo del modelo, 100%; HOMA, 92,9%) y una sensibilidad moderada (análisis mínimo del modelo, 48,6%; HOMA, 47,1%) como marcador de IR.²⁵

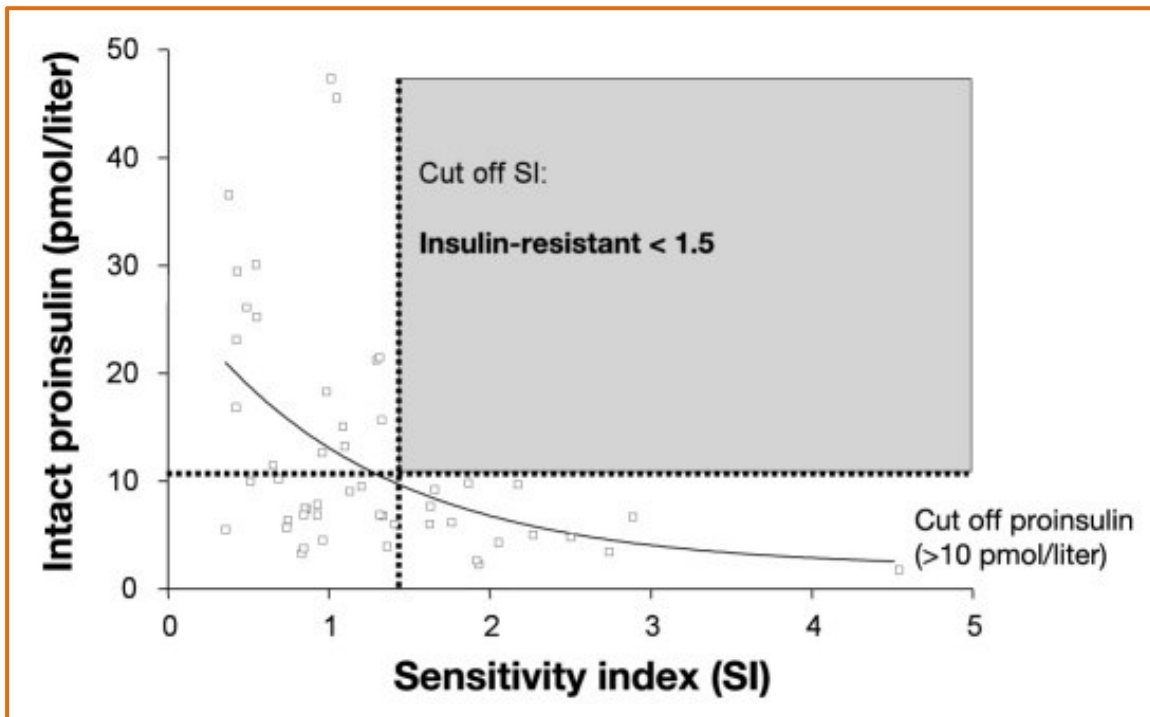


Figure 3: Intact proinsulin is a highly specific marker for IR

Conclusión

En conclusión, la evaluación de la proinsulina intacta por medio de una prueba rápida (semi) cuantitativa en el punto de atención puede ser una herramienta útil para identificar a sujetos que, de otro modo, serían sanos y que están en proceso de desarrollar diabetes tipo 2. En pacientes con diabetes, esta prueba se puede utilizar para identificar a los sujetos con un riesgo cardiovascular particularmente elevado. Un resultado positivo de la prueba debe conducir a una mayor evaluación clínica y de laboratorio de estos sujetos y a la introducción de medidas preventivas adecuadas una vez que se confirmen las pruebas de cribado.

Publications

1. Pfützner A, Standl E, Hohberg C, Konrad T, Strotmann HJ, Lübben G, Langenfeld MR, Schulze J, Forst T. IRIS II study: intact proinsulin is confirmed as a highly specific indicator for insulin resistance in a large cross-sectional study design. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(3):478–486.
2. Pfützner A, Pfützner AH, Larbig M, Forst T. Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(3):405–412.
3. Pfützner A, Pfützner AH, Stridde E, Huppertz E, Reimer T, Derwahl M, Forst T, Petrak F. Insulin resistance and b-cell-dysfunction in insufficiently controlled type 2 diabetes: the SETT2D Trial. *Diabetes Stoffwechsel Herz.* 2007;2:91–97.
4. Pfützner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübben G, Forst T. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):682–687.
5. Pfützner A, Kann PH, Pfützner AH, Kunt T, Larbig M, Weber MM, Forst T. Intact and total proinsulin - new aspects for diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Clin Lab.* 2004;50(9-10):567–573.
6. Galloway JA, Hooper SA, Spradlin CT, Howey DC, Frank BH, Bowsher RR, Anderson JH. Biosynthetic human proinsulin. Review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience. *Diabetes Care.* 1992;15(5):666–692.
7. Pfützner A, Kunt T, Langenfeld M, Löbig M, Knesovic M, Forst T. Clinical and laboratory evaluation of specific chemiluminescence assays for intact and total proinsulin. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(9):1234–1238.
8. Pfützner A, Pfützner AH, Kann PH, Stute R, Löbig M, Yang JW, Mistry J, Forst T. Clinical and laboratory evaluation of a new specific ELISA for intact proinsulin. *Clin Lab.* 2005;51(5-6):243–249.
9. Siebenhaar R, Weise A, Safinowski M, Reisinger K, Musholt PB, Reimer T, Pfützner A, Forst T. Clinical and laboratory evaluation of a new specific ELISA for intact proinsulin. *Diabetes Stoffwechsel Herz.* 2008; 2:275–281.
10. Pfützner A., Pfützner AH., Kann PH, Burgard G. Clinical and laboratory evaluation of a new specific point-of-care test for intact proinsulin. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2017;11(2):278-283
11. Pfützner A, Hermanns I, Ramljak S, Demircik F, Pfützner AH, Kann PH, Weber MM. Elevated intact proinsulin during an oral glucose challenge indicate progressive β -cell dysfunction and may be predictive for development of type 2 diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2015; 9(6):1307-1312
12. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1996;39(1):113–118.
13. Alsema M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ; Hoorn Study. Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2005;28(4):860–865.
14. Nordt TK, Bode C, Sobel BE. Stimulation in vivo of expression of intra-abdominal adipose tissue plasminogen activator inhibitor type I by proinsulin. *Diabetologia.* 2001;44:1121-1124
15. Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin is an independent predictor of coronary heart disease: report from a 27-year follow-up study. *Circulation.* 2002;105:2153-2158
16. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation.* 1995;92(6):1422–1429
17. Wareham NJ, Byrne CD, Hales CN. Role of insulin and proinsulin in diabetic vascular disease. *Metabolism.* 1995;44(10 Suppl 4):76–82.
18. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Røder M, Jansson JH, Huhtasaari F, Hallmans G. High proinsulin concentration precedes acute myocardial infarction in a nondiabetic population. *Metabolism.* 1999;48(9):1197–1202.
19. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Røder M, Hallmans G, Stegmayr B. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke.* 2000;31(12):2936–2941.
20. Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JW, Greenwood R, Davey Smith G; Caerphilly Study. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin - prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia.* 2002;45(3):327–336.
21. Katz RJ, Ratner RE, Cohen RM, Eisenhower E, Verme D. Are insulin and proinsulin independent risk markers for premature coronary artery disease *Diabetes.* 1996;45(6):736–741.
22. Røder ME, Porte D, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired β -cell secretory capacity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:604-608.

23. Haffner SM, Mykkänen L, Stern MP, Valdez RA, Heisserman JA, Bowsher RR. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1993;42:1297-1302.
24. Langenfeld MR, Forst T, Standl E, Strotmann HJ, Lübben G, Pahler S, Kann P, Pfützner A; IRIS II study. IRIS II Study: sensitivity and specificity of intact proinsulin, adiponectin, and the proinsulin/adiponectin ratio as markers for insulin resistance. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):836–843. [[PubMed](#)]
25. Pfützner A, Kunt T, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübben G, Forst T. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ;27:682-687.

Contact

- PharmACT AG for BelDIA PRE, Dr. med. Gunther Burgard
- Prof. Dr. Dr. med. Andreas Pfützner, PHSI Institute, Mainz, Germany.
- Mailto: customer@pharmact.eu

//END//