

TECO® Human Intact Proinsulin ELISA

Biomarqueur du dysfonctionnement des cellules β et de la prédiction du diabète de type 2

- Biomarqueur du dysfonctionnement des cellules β et de la résistance à l'insuline.
- Révèle un prédiabète de type 2 avant les modifications du glucose.
- Marqueur de risque indépendant de la maladie cardiovasculaire.
- Prédit un diabète de type 2 jusqu'à 5 ans avant le diagnostic clinique.

TECOmedical Group

www.tecomedical.com



TECO® HUMAN INTACT PROINSULIN ELISA

La Proinsuline est synthétisée par les cellules β du pancréas et clivée en insuline et en C-peptide. L'insulinorésistance (IR) ou hyperglycémie entraîne une augmentation de la sécrétion et finalement un désordre de celle-ci. Les taux de Proinsuline Intacte dans le plasma augmentent alors que les taux d'insuline peuvent diminuer. La Proinsuline Intacte diminue le glucose. Un taux élevé de Proinsuline Intacte à jeun est un biomarqueur spécifique du dysfonctionnement des cellules β et de l'insulinorésistance ainsi qu'un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire. Le taux élevé de Proinsuline Intacte à 2 heures lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale prédit l'apparition d'un diabète de type 2 jusqu'à 5 ans avant sa manifestation clinique.

Intérêt clinique

Un taux élevé de Proinsuline Intacte à jeun est un marqueur très spécifique du dysfonctionnement des cellules β du pancréas.

On observe une augmentation de la Proinsuline Intacte dans trois situations cliniques:

- A. La plus importante d'entre elles est un dysfonctionnement progressif des cellules β et un développement d'un diabète de type 2 (DT2). L'augmentation du taux de Proinsuline Intacte peut survenir à n'importe quel stade de développement du diabète. Elle met particulièrement en évidence la cause sous-jacente du DT2, un dysfonctionnement des cellules β associé à une insulinorésistance.
- B. Peu avant l'apparition du diabète de type 1, les cellules β épuisées sécrètent de l'Insuline et de la Proinsuline Intacte.
- C. Dans les proinsulinomes, une tumeur très rare et bénigne des cellules β du pancréas.

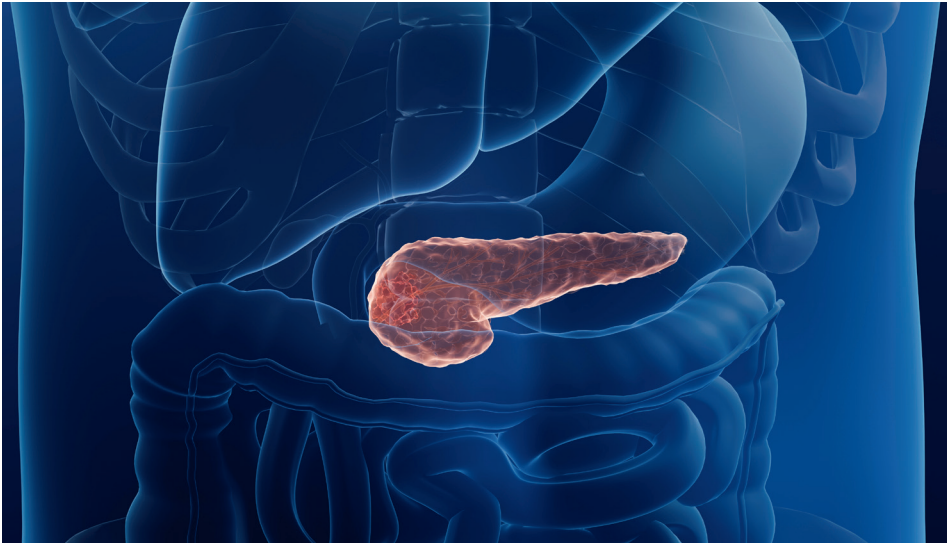
L'augmentation de la Proinsuline Intacte pendant l'HGPO permet de diagnostiquer un prédiabète.

Près de 30% de patients insulinorésistants et (pré)diabétiques ne sont pas diagnostiqués car leurs taux de glucose sanguin et d'HbA1c sont normaux. Une détection précoce de l'insulinorésistance est très importante, car de nombreux patients DT2 montrent déjà des atteintes cardiovasculaires lors de leur premier diagnostic clinique, atteintes en partie irréversibles. De plus, 75 % des patients DT2 meurent des suites d'un accident cardiovasculaire, alors que ce n'est vrai que pour 35 % des patients atteints de diabète de type 1.

Stade	Description	Insuline	Proinsuline Intacte	Glucose
I	Sensible à l'insuline, mais pas de réponse marquée de l'insuline	Normale	Normale	Normale
II	Résistance à l'insuline sans trouble qualitatif de la sécrétion	Elevée	Normale	Normale ou élevé
IIIa	Résistance à l'insuline avec trouble majeur de la sécrétion des cellules β	Elevée à normale, diminuée à la fin	Elevée	Elevé mais normale chez 30% des patients
IIIb	Sécrétion effondrée des cellules β	Faible	Elevée à normale, basse à la fin	Elevé

Tableau 1:

Etapes du développement du dysfonctionnement des cellules β (basées sur des tests effectués à jeun). Au stade IIIa, quand le taux de glucose reste normal, l'insulinorésistance et les dommages cardiovasculaires ne sont pas diagnostiqués.



En cas de prédisposition génétique, l'insulinorésistance peut se traduire par un désordre de la sécrétion des cellules β du pancréas ; les taux de Proinsuline Intacte vont augmenter tandis que les taux d'insuline peuvent diminuer. La Proinsuline ayant pour effet de diminuer le taux de sucre sanguin, les taux de glucose et d'HbA1c peuvent rester normaux pendant des mois ou des années, même pendant une HGPO, malgré un dysfonctionnement sévère et progressif des cellules β du pancréas (stade IIIa, Tableau 1 et Figure 1).

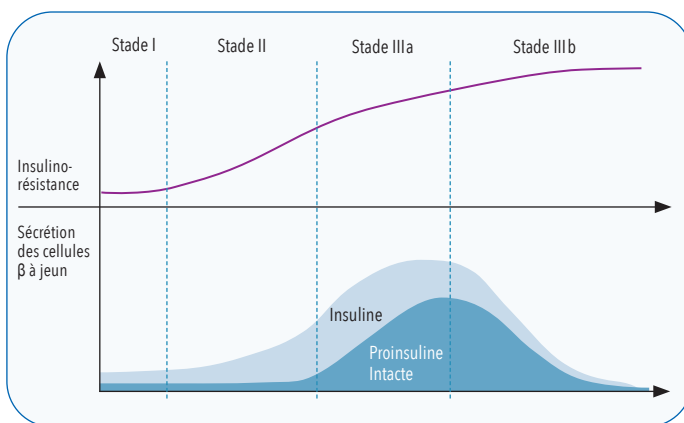


Figure 1: Stades de dysfonctionnement des cellules β sur la base de l'insulinorésistance et de la composition du produit de sécrétion (insuline et Proinsuline Intacte à jeun) indépendamment de la valeur du glucose (Adapté de [2]).

Un taux élevé de Proinsuline Intacte à 2 heures, pendant l'HGPO, met en évidence le prédiabète de type 2, avant même que les changements du glucose ne deviennent détectables. Un taux élevé de Proinsuline Intacte peut prédire le développement du DT2 jusqu'à 5 ans avant le diagnostic clinique. De plus, il peut entraîner des lésions cardiovasculaires irréversibles, indépendamment du contrôle de la glycémie. [1-4]

ETUDES DE CAS

Le dosage de la Proinsuline Intacte au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée prédit le développement du diabète de type 2 jusqu'à 5 ans avant l'apparition des signes cliniques. [3-4]

20 individus normaux (10 hommes, 10 femmes, âgés de 29 à 83 ans) ont été soumis à un test d'HGPO. On a dosé les taux de glucose, d'HbA1c, d'insuline et de Proinsuline Intacte aux temps 0, 1 heure et 2 heures après l'administration orale de 75 grammes de glucose. On a dosé la Proinsuline Intacte à l'aide du test TECO® Human Intact Proinsulin ELISA. La valeur de cut-off de la Proinsuline Intacte est égale à 7 pmol/l.

Quatre patients ont donné des résultats remarquables : les taux de glucose, d'insuline et d'HbA1c étaient normaux aux temps 0 et 2 heures; toutefois, si le taux de Proinsuline Intacte était également normal au temps 0, il était augmenté à 2 heures (> 7 pmol/l). Ces cas sont décrits ci-dessous en détail. Ils ont tous développé cliniquement un DT2, 3-5 ans plus tard. Les autres (16) avaient des valeurs normales pour tous les marqueurs et n'ont pas développé de DT2.

Cas 1

Homme, 83 ans, (IMC : 29,5 kg/m²) hypertension sous contrôle et antécédents familiaux de DT2 (mère). Pendant l'HGPO en 2011, l'HbA1c était normale (5,7 %). Les résultats de l'HGPO étaient les suivants:

	Glucose	Proinsuline Intacte
Valeur normale	80-120 mg/dl	< 7 pmol/l
0 h	104	1,56
2 h	67	11,94

Fin 2014, le DT2 était cliniquement confirmé chez ce patient et, en 2015, il était sous contrôle avec un traitement par la Metformine.

Cas 2

Femme, 83 ans, (IMC : 28,5 kg/m²) dyslipidémie et hypertension sous contrôle, pas d'antécédents familiaux de DT2. Les 2 parents sont décédés d'un infarctus du myocarde, 25 ans plus tôt. Pendant l'HGPO en 2011, l'HbA1c était normale (5,5 %). Les résultats de l'HGPO étaient les suivants:

	Glucose	Proinsuline Intacte
Valeur normale	80-120 mg/dl	< 7 pmol/l
0 h	86	2,36
2 h	126	10,21

La patiente a été suivie tous les 6 mois. Début 2015, la Proinsuline Intacte à jeun a soudain augmenté à 12,3 pmol/l. Le DT2 s'est manifesté au cours d'une autre HGPO (Valeurs de glucose à T0: 123 mg/dl et à T2H: 196 mg/dl). On a traité avec succès le DT2.



Cas 3

Femme, 46 ans, (IMC : 34,2 kg/m²) obésité manifeste. Antécédents familiaux de dyslipidémie, d'hyperuricémie et de DT2 chez les 2 parents vivants. Pendant l'HGPO en 2011, l'HbA1c était normale (5,6 %). Les résultats de l'HGPO étaient les suivants:

	Glucose	Proinsuline Intacte
Valeur normale	80-120 mg/dl	< 7 pmol/l
0 h	94	1,88
2 h	72	12,45

La patiente a été suivie ensuite régulièrement. Bien qu'elle ait réussi à perdre 15 kg, on a diagnostiqué cliniquement un DT2 fin 2013 au cours d'un nouveau test d'HGPO (valeurs de glucose à T0 : 105 mg/dl et à T2 H : 211 mg/dl).

Cas 4

Homme, 29 ans, (IMC : 38,3 kg/m²) obésité morbide. Père décédé d'un infarctus du myocarde à 48 ans, pas d'antécédent chez la mère. Pendant l'HGPO en 2011, l'HbA1c était normale (5,6 %). Les résultats de l'HGPO étaient les suivants:

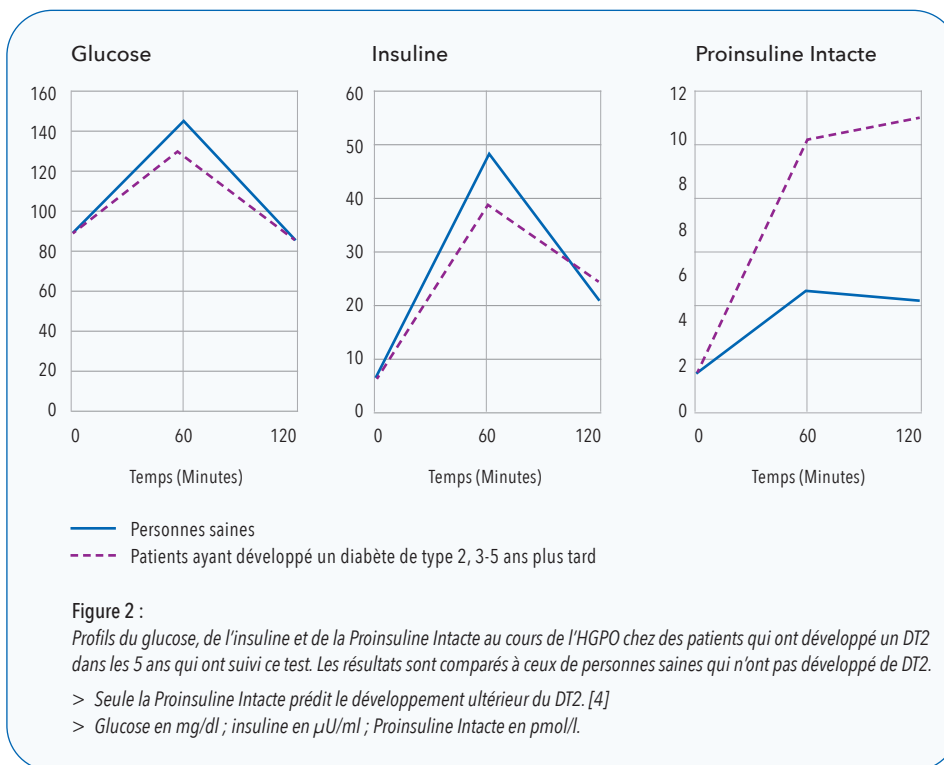
	Glucose	Proinsuline Intacte
Valeur normale	80-120 mg/dl	< 7 pmol/l
0 h	86	3,55
2 h	92	11,94

Le patient a été suivi ensuite régulièrement. Les tentatives de perte de poids ont été infructueuses. On a diagnostiqué cliniquement un DT2 au cours d'un nouveau test d'HGPO fin 2014 (Valeurs de glucose à T0: 117 mg/dl et à T2H : 243 mg/dl). Après consultation, le patient a donné son accord pour une chirurgie bariatrique et un anneau gastrique. Perte de poids de plus de 30 kg en 6 mois (IMC: 26,2 kg/m²).

CONCLUSIONS

Dans ces 4 cas, le développement ultérieur du DT2 a été prédit 5 ans plus tôt par l'augmentation du taux de Proinsuline Intacte à 2 heures pendant l'HGPO. Les 16 autres patients ont été suivis pendant 6 autres années, sans diagnostic de DT2. La Figure 2 montre les résultats des HGPO pour les 2 groupes de patients en 2011.

La Proinsuline Intacte prédit le prédiabète de type 2 avant que le changement des taux de glucose ne soit détectable. Elle peut prédire le développement du diabète de type 2 jusqu'à 5 ans avant le diagnostic clinique. Le glucose, l'insuline et l'HbA1c ne peuvent pas détecter le prédiabète et prédire le développement ultérieur en DT2.



Détection précoce d'un risque élevé de complications macrovasculaires et cardiovasculaires.

L'insulinorésistance et le prédiabète sont étroitement liés aux complications macrovasculaires et à un taux de mortalité accru. Une inflammation systémique chronique associée à l'insulinorésistance et à un dysfonctionnement des cellules β peut entraîner une athérosclérose, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque. La Proinsuline Intacte à jeun met en évidence un risque accru de complications macrovasculaires pour les patients, ce qui permet des interventions précoces et une diminution du risque de mortalité.

TECO® HUMAN INTACT PROINSULIN ELISA

Proinsuline Intacte versus Proinsuline Totale - Standardisation et Valeurs de référence

Le dosage TECO® Human Intact Proinsulin ELISA mesure seulement la Proinsuline Intacte active. En revanche, les tests de Proinsuline Totale mesurent également des produits de dégradation inactifs et stables. C'est pourquoi, seule la Proinsuline Intacte permet une mesure directe de la fonction des cellules β du pancréas.

Important pour un usage clinique: seule la Proinsuline Intacte peut être standardisée contre le standard WHO 09/296 (International WHO-Standard for Intact Proinsulin)

VALEURS SEUILS POUR LA PROINSULINE INTACTE

A jeun:

- Valeurs ≤ 7 pmol/l (WHO 09/296): considérées comme normales.
- Valeurs > 7 pmol/l (WHO 09/296): suggèrent un dysfonctionnement progressif des cellules β , une insulino-résistance et un éventuel (pré)diabète de type 2. C'est aussi un indicateur de risque élevé de maladie cardiovasculaire.

Hyperglycémie provoquée par voie orale:

- Valeurs ≤ 7 pmol/l (WHO 09/296): considérées comme normales, elles suggèrent un fonctionnement normal des cellules β et une absence de risque de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire.
- Valeurs > 7 pmol/l (WHO 09/296): indiquent un dysfonctionnement progressif des cellules β , une insulino-résistance et ont une valeur prédictive élevée de développement d'un diabète de type 2 dans les 5 ans.

Intact Proinsulin ELISA - Cat. Nr: TE1012 - UDI-DI : 7640146270016



Type d'échantillon	Sérum, Plasma EDTA / Héparine
Préparation des échantillons	Prélèvement de sang à jeun. Pour des raisons de stabilité, il est préférable d'utiliser des échantillons de Plasma (EDTA ou Héparine) On peut faire les prélèvements sur tubes HbA1c. Ces échantillons sont stables à température ambiante et doivent être centrifugés sous 48 heures.

RÉFÉRENCES:

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, Sachsenheimer D, Lier A. Erhöhtes intaktes Proinsulin als früher Hinweis auf einen zukünftigen Typ-2-Diabetes. Diabetes, Stoffwechsel und Herz Band 27, Feb 2018
5. Zethelius B1, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin and acute insulin response independently predict Type 2 diabetes mellitus in men--report from 27 years of follow-up study. Diabetologia. 2003 Jan;46(1):20-6
6. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN: Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. Diabetes Care 223:262-270, 1999
7. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin levels predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Japanese-American men. Diabet Med. 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S63-6
8. Pfützner A, Sachsenheimer D, Larbig M, Forst T. 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. 2015;9(4):764-9.
9. Pfützner A, Sachsenheimer D, Forst T. Monitoring intact proinsulin levels during an oral glucose tolerance test identifies individuals with high risk to develop type 2 diabetes. Clin Lab. 2020;66(5). doi:10.7754/Clin.Lab.2019.191006
10. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation. 2000;101(9):975-80. doi:10.1161/01.CIR.101.9.975
11. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Serum proinsulin levels are disproportionately increased in elderly prediabetic subjects. Diabetologia. 1995;38(10):1176-82. doi:10.1007/BF00400660

TECOmedical Group

 **TECOmedical AG**
Gewerbestrasse 10
4450 Sissach
Switzerland
Phone: +41 61 985 81 00
Fax: +41 61 985 81 09
Mail: info@tecomedical.com

Germany
TECOmedical GmbH
Marie-Curie-Str. 1
53359 Rheinbach
Hotline: 0800 985 99 99
Phone: +49 2226 87 24 55
Fax: +49 2226 87 24 58
Mail: info@tecomedical.com

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

