

Whitepaper

“BelDIA PRE”

Risikovorhersage für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes



Bereitgestellt als:

Hintergrundinformation

Durch: Prof. Dr. Dr. A. Pfützner; Dr. G. Burgard

BelDIA PRE Point-Of-Care-Testing

Erhöhte intakte Proinsulinspiegel sind ein Indikator für Beta-Zell-Dysfunktion, Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko.

Übersicht:

Proinsulin ist der Prohormon-Vorläufer für Insulin, das in den Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln hergestellt wird, die histologisch abgegrenzte Zellagglomerationen der endokrinen Bauchspeicheldrüse sind. Beim Menschen wird Proinsulin durch das INS-Gen kodiert. Insulinresistenz (IR) und Verschlechterung der Beta-Zellsekretion sind Hauptstörungen bei der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Dies spiegelt sich in einem steigenden Spiegel des intakten Proinsulins im Serum im späteren Krankheitsstadium wider. Die Einführung stabiler Assays, die in der Lage sind, zwischen intaktem Proinsulin und seinen spezifischen und unspezifischen Spaltprodukten zu unterscheiden, hat dazu geführt, dass die Serumkonzentration des intakten Proinsulins als direkter Marker für eine Beta-Zell-Dysfunktion dienen kann.

Erhöhtes intaktes Proinsulin ist ein hochspezifischer indirekter Indikator für die Insulinresistenz, kann die Entwicklung eines Diabetes bei nicht-diabetischen Patienten vorhersagen und kann das kardiovaskuläre Risiko bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten anzeigen.

Die Messung von nüchternem, intaktem Proinsulin kann verwendet werden, um das Stadium der β -Zell-Dysfunktion zu bestimmen und antidiabetische Behandlungsansätze zu überwachen und zu optimieren. Unsere Studiengruppe war an einer Vielzahl von klinischen Studien beteiligt, in denen die Auswirkungen von Medikamenten auf die sekretorische Kapazität der Beta-Zellen, die Insulinresistenz und den Spiegel des intakten Proinsulins untersucht wurden.

Die Behandlung mit Medikamenten, die mit der Pathophysiologie von Typ-2-Diabetes interagieren, wie Insulin, GLP-1-Analoga, Glitazonen und SGLT-2-Hemmer, führte zu signifikanten Verringerungen der erhöhten Proinsulinspiegel bei Typ-2-Diabetes-Patienten. Dieser Effekt war unabhängig von der glykämischen Kontrolle.

Die Messung der Werte des intakten Proinsulins ermöglicht das Staging der Beta-Zell-Dysfunktion und die Bewertung der IR und stellt somit ein interessantes Diagnoseinstrument sowohl für die Auswahl der geeigneten Therapie als auch für die Überwachung des Behandlungserfolgs dar.

Übersicht zur Messung der Werte des intakten Proinsulin

Der Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist zunächst durch eine metabolische Insulinresistenz (IR) und eine genetisch bestimmte Dysfunktion der insulinsezernierenden Beta-Zellen des Pankreas gekennzeichnet. In der klinischen Praxis werden die Patienten nach Labormarkern und Symptomen wie Hämoglobin A1c (HbA1c), Glukose, Lipiden, Blutdruck und BMI (body mass index) klassifiziert. Diese Spezifikation gibt jedoch keinen Einblick in die zugrunde liegenden pathophysiologischen Störungen.

Das Interesse an neuen Methoden zur Bewertung der pankreatischen Beta-Zell-Dysfunktion zur Optimierung therapeutischer Interventionsstrategien ist rasant gestiegen.

Herkömmliche Mittel zur Beurteilung der Beeinträchtigung der Insulinsekretion sind der HOMA-Score (Homeostasis Model Assessment) und die mahlzeitbezogenen Funktionsparameter.

Daneben liegt ein aktueller Schwerpunkt auf der defekten Beta-Zell-Verarbeitung des Proinsulinmoleküls, die direkt den Grad der Beta-Zell-Dysfunktion widerspiegelt.

Eine beeinträchtigte Beta-Zell-Sekretionskapazität induziert einen unverhältnismäßig hohen Serumproinsulinspiegel, wie er bei Patienten mit T2DM und beeinträchtigter Glukosetoleranz zu finden ist.

Neben der Rolle als direkter Biomarker für die Beta-Zell-Dysfunktion hat sich die Messung intakter Proinsulinwerte auch als wichtiger indirekter Prädiktor für IR und das individuelle kardiovaskuläre Risiko erwiesen (Abbildung 1). Darüber hinaus ist erhöhtes intaktes Proinsulin ein Indikator für die zukünftige Typ-2-Diabetesentwicklung bei nicht-diabetischen Patienten für bis zu 5-7 Jahre im Voraus.¹⁻⁶

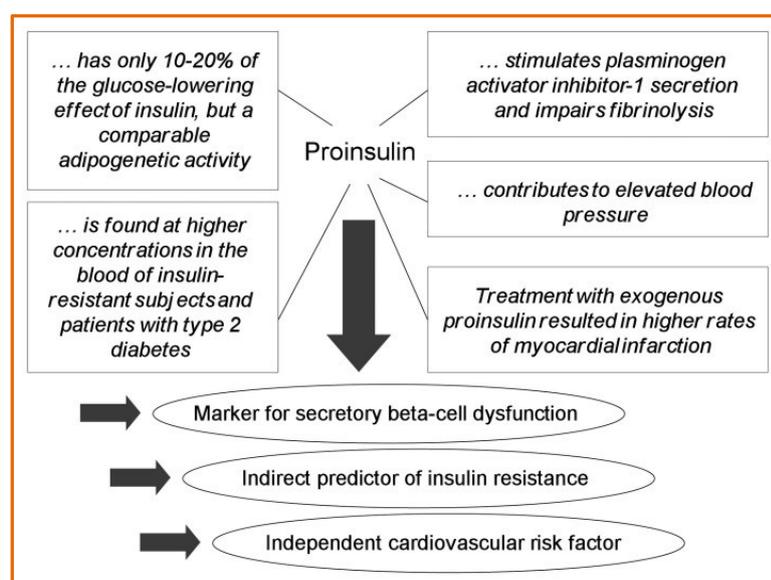


Abb. 1: Eigenschaften von Proinsulin: Seine Rolle als Biomarker

Infolgedessen ist die Bestimmung des intakten Proinsulins oder des Proinsulin-Insulin-Verhältnisses zu einer beliebigen Methode geworden, um die mit der Insulinresistenz verbundene Beta-Zellschädigung und den Einfluss therapeutischer Interventionen auf insulinsezernierende Zellen zu beschreiben.

In der epidemiologischen Querschnittsstudie SETT2D (Study for the Evaluation of Treatment Preference in Type 2 Diabetes) wurden die biochemischen und demographischen Eigenschaften von 532 Personen mit Diät oder oralen Antidiabetika behandeltem, aber unzureichend kontrolliertem T2DM untersucht³.

Sowohl IR, gemessen am HOMA-IR-Score, als auch überproportional erhöhte intakte Proinsulinspiegel waren bei einer großen Anzahl von Patienten vorhanden. Diese Ergebnisse unterstreichen den engen Zusammenhang zwischen der Beta-Zellfunktion und der Insulinempfindlichkeit⁴.

Die routinemäßige Messung von intaktem Proinsulin liefert daher ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsumstände und kann eine Optimierung der antidiabetischen Therapie über die einfache Glukosekontrolle hinaus ermöglichen.

Eine Vielzahl von klinischen Studien wurde durchgeführt, die Veränderungen des intakten Proinsulinspiegels als Biomarker für Beta-Zell-Dysfunktion und IR untersuchten. Es ist auffällig, dass Patienten mit T2DM einen sehr frühen Anstieg der intakten Proinsulinsekretion zeigen können, unabhängig von der Krankheitsdauer oder anderen klinischen Merkmalen.^{2,5}

Proinsulin: Ein pathophysiologischer Hintergrund

Proinsulin wird von der Beta-Zelle der Bauchspeicheldrüse als Vorläufermolekül des Insulins synthetisiert. Physiologisch werden praktisch alle Proinsulinmoleküle durch Carboxypeptidasen intrazellulär in Insulin und C-Peptid gespalten.

Bei gesunden Probanden wird nur ein kleiner Prozentsatz des unprozessierten intakten Proinsulins (postprandial) in den Kreislauf abgegeben.

Fortgeschrittene IR führt zu einem erhöhten Bedarf an Insulin. Dadurch kann die Spaltkapazität der Verarbeitungsenzyme erschöpft sein, und der intakte Vorläufer oder teilprozessiertes Proinsulin wird zusätzlich zu Insulin und C-Peptid^{2,5} sezerniert. Intaktes Proinsulin bindet an den Insulinrezeptor. Es hat jedoch nur 10-20% der glukosesenkenden Wirkung von Insulin, aber eine vergleichbare Adipogenese-Aktivität⁶.

In der Vergangenheit zeigten konventionelle unspezifische Assays eine hohe Kreuzreaktivität mit verschiedenen Fraktionen von proinsulinähnlichen Molekülen. Dies hat zu nur partiellen und manchmal falschen Schlussfolgerungen über die Rolle von Proinsulin bei der Vorhersage und Diagnose von Beta-Zell-Dysfunktion und T2DM-Progression^{7,8} geführt.

Es wurden neue stabile Assays entwickelt, die zwischen intaktem Proinsulin und seinen spezifischen und unspezifischen Spaltprodukten unterscheiden können⁷⁻⁹. Die Verwendung dieser Assays in epidemiologischen und interventionellen Studien hat dazu beigetragen, ein besseres Verständnis über die Beta-Zell-Dysfunktion und ihren Zusammenhang mit IR und

kardiovaskulärem Risiko zu gewinnen. Hervorzuheben ist ein neuer spezifischer intakter Proinsulin Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA), der leicht in Routinelabors eingeführt werden kann und keine weitere spezifische Ausstattung erfordert⁹. Darüber hinaus wurde der neue BelDIA PRE Point-of-Care-Test entwickelt, um einen schnellen und wirtschaftlichen (semi-quantitativen oder quantitativen) intakten Proinsulin-Test ohne zusätzliches Laborequipment zu ermöglichen¹⁰.

Praktische Aspekte bei der Auswertung von Messwerten des intakten Proinsulins in der täglichen therapeutischen Praxis

In späteren Stadien von T2DM werden Proinsulin und proinsulinähnliche Moleküle in zunehmenden Mengen zusammen mit Insulin sezerniert. Basierend auf sehr spezifischen Antikörpern sind Assays nun in der Lage, intaktes Proinsulin spezifisch von anderen Abbauprodukten zu unterscheiden, was ein zuverlässiges Staging der Beta-Zell-Dysfunktion und IR-Bewertung ermöglicht^{2,5}.

Intaktes Proinsulin ist stabil in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)- Vollblutproben, die aus der Routineblutprobe für die HbA1c-Messung gewonnen werden können.

Mit dem Point-of-Care-Proinsulintest der PharmACT AG ist es jedoch möglich, den Proinsulinspiegel mit Kapillarblut aus einem Fingerpiks jederzeit und überall zu messen, ohne teure Laborgeräte.

Zeitpunkt:

1,0 - 1,5 Stunden nach einer Mahlzeit (Zeitpunkt des größten β -Zellstress) oder morgendlicher Nüchternzustand (Zeitpunkt des niedrigsten β -Zellstress)

Probenmaterial:

2 Tropfen kapillares Vollblut aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen.

Ergebnis:

Nüchternwerte des intakten Proinsulins <7 pmol/l bei der Erstbestimmung oder Therapiekontrolle = Normalwerte:

- Keine qualitative Beta-Zell-Dysfunktion
- Beginn oder Fortsetzung der Therapie zur Erreichung des Glukoseziels
- Wiederholung nach 6 Monaten (Sulfonylharnstoffmedikamente) oder 12 Monaten (Ernährung) empfohlen.

Nüchternwerte des intakten Proinsulins >7 pmol/l = erhöhte Werte:

- Beta-Zell-Dysfunktion und IR
- Beta-Zellschutztherapie empfohlen (Bewegung, pharmakologische Insulin-Sensibilisierungsstrategien, GLP-1-Analoga, Insulin)
- Weitere Diagnostik des kardiovaskulären Risikos empfohlen

(z.B. Lipide oder hochempfindliches C-reaktives Protein)

- Kontrollmessung nach 3 Monaten empfohlen
- Ein erhöhter Wert bei gesunden Probanden deutet auf eine Typ-2-Diabetesentwicklung innerhalb der folgenden 5-7 Jahren hin.

Erhöhte intakte Proinsulinwerte deuten auf eine Beta-Zell-Dysfunktion hin

Nüchtermessungen von intakten Proinsulinwerten ermöglichen das pathophysiologische Staging von T2DM basierend auf der Insel-Beta-Zell-Prozessierung^{2,5}.

Die Beta-Zell-Dysfunktion besteht aus drei Komponenten: (1) Sekretions-Zeitpunkt- Störung, (2) quantitative Störung und (3) qualitative Störung. Eine Verringerung der Insulinantwort in der ersten Phase, einem wichtigen hemmenden Signal für die Freisetzung von hepatischer Glukose, zeigt die Störung des Sekretionstimings in frühen Stadien des T2DM.

Das Fortschreiten der Erkrankung kann dann zu einem Rückgang der pulsierenden Insulinfreisetzung führen, was einen zusätzlichen Fehler im Sekretionstiming darstellt. Die quantitative Störung beginnt, wenn die Beta-Zellen ihre Insulinausschüttung aufgrund der fortschreitenden externen Nachfrage erhöhen.

In späteren Phasen kann die Erschöpfung der Produktionskapazität zu einem fast vollständigen Verlust der Insulinsekretion führen. Die quantitative Zunahme der Proinsulinsekretion wird schließlich zu einer Verschlechterung der Zusammensetzung der Sekretionsprodukte führen.^{2,5} (Figure 2).

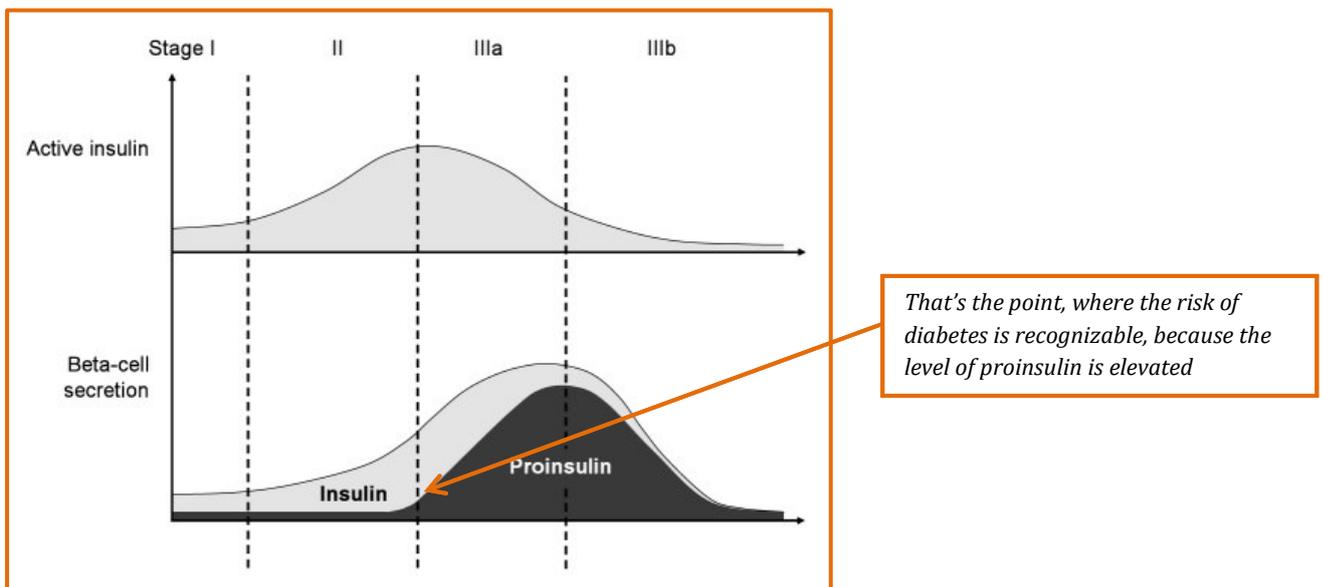


Abb. 2: Klassifizierung des Typ-2-Diabetes basierend auf der Pathophysiologie der Beta-Zellsekretion

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

Insulinempfindliche Patienten mit normaler quantitativer Insulinsekretion, aber fehlender erste-Phase-Insulinantwort, würden als Stufe I (Timing-Störung) eingestuft. Zu Beginn von "Stufe IIIa" kann das erhöhte Proinsulin lange vor dem Anstieg des Blutzuckerspiegels erkennbar sein. Der

Point-of-Care-Test "BelDIA PRE" kann daher als Selbsttest zu einer sehr frühzeitigen Erkennung einer Diabetesentwicklung eingesetzt werden, die Prävention von Diabetes durch die Veränderung von Lebensstil und Ernährung kann dadurch noch möglich sein¹¹.

Aufgrund des geringen, aber offensichtlichen glukosesenkenden Effekts⁶ können Patienten mit schwerer Beta-Zell-Dysfunktion und hoher Proinsulinproduktion noch über eine ausreichende glukosesenkende Kapazität verfügen, um die Diagnose von Diabetes mellitus in einem oralen Glukosetoleranztest zu verhindern¹¹.

Tatsächlich sind Beta-Zell-Dysfunktion und Proinsulin-Sekretion nicht konsequent mit der Diabetes-Dauer korreliert und die Proinsulin-Hypersekretion kann dem Einsetzen des klinisch offensichtlichen T2DM vorausgehen^{2,5,11-13}.

Intaktes Proinsulin ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor

Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Proinsulin zur übermäßigen Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei T2DM beiträgt, indem es die Sekretion des Plasminogenaktivator-Inhibitors-1 und die nachfolgende Hemmung der Fibrinolyse stimuliert (Abb. 1)^{2,5,14}. Erhöhte Proinsulin-Konzentrationen prognostizierten ein um 200% erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod und Morbidität über einen Zeitraum von 27 Jahren, unabhängig von anderen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren bei männlichen Patienten ohne Diabetes¹⁴.

In der Hoorn-Studie korrelierten die Nüchternproinsulin-Spiegel signifikant mit der Gesamtursachen- und kardiovaskulären Mortalität, unabhängig vom Ergebnis des Glukosetoleranztestes und IR und weitgehend unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren^{15,16}.

Zahlreiche andere klinische Studien liefern ähnliche Ergebnisse und unterstützen einen unabhängigen Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Proinsulinspiegels und Herz-Kreislauf-Erkrankungen¹⁴⁻¹⁹.

Intaktes Proinsulin sagt das Fortschreiten der Insulinresistenz voraus

Die Insulinresistenz ist ein Markenzeichen des T2DM und wurde als gemeinsamer Link zwischen einer Störung des Glukosestoffwechsels und Herz-Kreislauf-Erkrankungen²¹ vorgeschlagen.

Das Fortschreiten der IR im Verlauf des T2DM führt zu einem erhöhten Insulinbedarf und schließlich zu einer Beeinträchtigung der Beta-Zellfunktion in späteren Stadien der Erkrankung. Überproportional erhöhte intakte Proinsulinspiegel im peripheren Blut dienen als geeigneter Labormarker für dieses Phänomen, indem sie die erschöpfte Spaltkapazität intrazellulärer Prozessierungsenzyme offenlegen²².

Haffner und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen dem nüchternen Proinsulin-Insulin-Verhältnis und einer Reihe von Stoffwechselstörungen, von denen angenommen wird, dass sie mit dem IR-Syndrom zusammenhängen. Bei 423 Patienten ohne Diabetes war ein erhöhtes Verhältnis signifikant mit Bluthochdruck, niedrigem hochdichtem Lipoproteincholesterin, hohem Triglyceridspiegel und beeinträchtigter Glukosetoleranz verbunden²³.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass selbst nicht-diabetische Personen mit dem IR-Syndrom nicht nur eine Hyperinsulinämie als Marker für IR aufweisen, sondern auch erhöhte

Proinsulinwerte, die ein relatives Beta-Zellversagen oder eine Fehlfunktion widerspiegeln können. Unsere Gruppe führte weitere Untersuchungen an T2DM-Patienten durch. Daten von IRIS-II (Studie über Insulinresistenz und Insulinempfindlichkeit - II)], einer großen epidemiologischen Studie mit 4270 Menschen mit Diabetes, zeigten eine berechnete Spezifität von 93,2% (Sensitivität 46,9%) für erhöhte intakte Proinsulinwerte (>10 pmol/Liter im Chemilumineszenztest) als indirekten Marker von IR. Darüber hinaus zeigten Patienten, die erhöhte Proinsulinwerte aufwiesen, eine höhere Prävalenz von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen¹.

Der überproportionale Anstieg des Nüchternspiegels des intakten Proinsulins schien sogar ein spezifischerer Marker für IR und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu sein als die Abschwächung des Nüchternspiegels von Adiponectin²⁴.

Eine weitere Studie erforschte den prädiktiven Wert von intaktem Proinsulin bei 48 T2DM-Patienten als hochspezifischen Indikator für klinisch relevante Insulinresistenz (Abb. 3).

Auch hier gab es eine signifikante Korrelation zwischen intakten Proinsulinwerten und Goldstandard IR-Messungen (i.v. Glukose-Belastungstest mit minimaler Modellanalyse, $p < .05$; HOMA, $p < .01$). Die Erhöhung der intakten Proinsulinwerte über den Referenzbereich (>10 pmol/Liter im Chemilumineszenztest) zeigte eine sehr hohe Spezifität (Minimalmodellanalyse, 100%; HOMA, 92,9%) und eine moderate Sensitivität (Minimalmodellanalyse, 48,6%; HOMA, 47,1%) als Marker für IR²⁵.

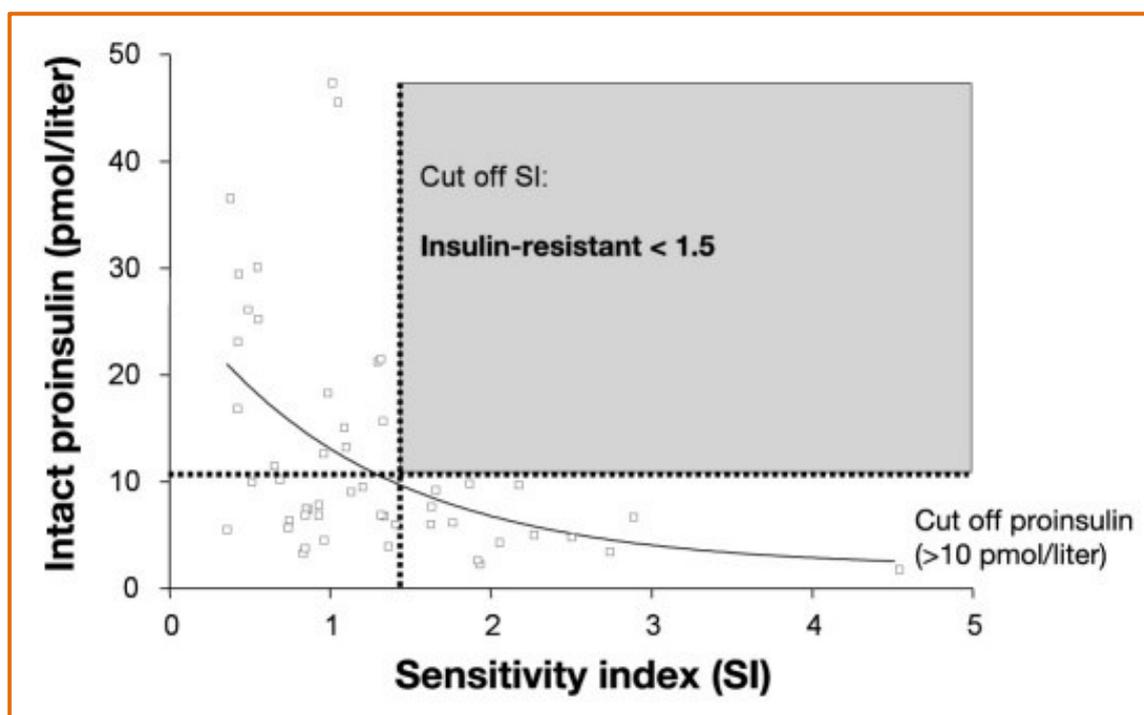


Abb. 3: Intaktes Proinsulin ist ein hochspezifischer Marker für IR

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Messung von intaktem Proinsulin mittels eines (semiquantitativen) Point-of-Care-Schnelltests ein nützliches Instrument sein kann, eine(n) ansonsten gesunden Probandin/en zu identifizieren, die/der auf dem Weg ist, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln.

Mit diesem Test können Diabetespatienten mit einem besonders erhöhten kardiovaskulären Risiko identifiziert werden.

Ein positives Testergebnis sollte zu einer weiteren klinischen und labortechnischen Bewertung dieser/s Probandin/en und zum Ergreifen geeigneter Präventivmaßnahmen führen, sobald die Screening-Tests bestätigt sind.

Quellen, Publikationen

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, Lübber 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, Lübber 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

Prof. Dr. Dr. med. Andreas Pfützner, PHSI Institute, Mainz, Germany.

Mailto: customer@pharmact.eu

//ENDE//