



## Insulin

<b>Material</b>	<u>Serum</u> , 2 mL, gekühlt (4 - 8 °C) oder tiefgefroren (-20 °C)
<b>Referenzbereich</b>	3 - 25 mU/L
<b>Methode</b>	<u>ILMA</u>
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u>
<b>Funktionsstests</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <u>Oraler Glukosetoleranztest</u></li><li>▶ <u>Glucagon-Test</u> (Insulin-Stimulation)</li><li>▶ <u>Hungerversuch</u></li></ul>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Endokrinologie / RIA-Labor</u>
<b>Analysenkosten</b>	<u>EBM</u> , <u>GOÄ</u>

**Indikationen** Beurteilung der  $\beta$ -Zellfunktion bei Prädiabetes und Diabetes mellitus (im Rahmen von Funktionstesten). DD Hypoglykämie. Zu korrekter Beurteilung der Insulinsekretion müssen Insulin und Blutzucker zum gleichen Zeitpunkt gemessen werden. Der Nüchtern-Insulinspiegel gibt Auskunft über die Insulinsensitivität einer Person, nicht aber über die Reduktion der  $\beta$ -Zellmasse oder deren Funktion. V. a. Insulinresistenz (Acanthosis nigricans, polyzystische Ovarien, Lipodystrophie, Wachstumsanomalien, Muskelkrämpfe).

**Erhöhte Werte** Hyperinsulinämie bei Normoglykämie, Insulinresistenz. Insulinom, diagnostisch aussagekräftig nach Stimulation (Glukose-Belastung, Glucagon-Test, Tolbutamid-Test oder Hungerversuch). Bei Verdacht auf eine Hypoglycämia factitia wird die Untersuchung des C-Peptids empfohlen. Autoimmune Insulinhypoglykämie.

**Erniedrigte Werte** Hypoinsulinämie bei Normoglykämie (Prädiabetes), oder Hyperglykämie (Diabetes mellitus).

**Pathophysiologie** Das aus zwei Peptidketten aufgebaute Insulin wird als Vorläufermolekül (Mr 12,0 kDa; Chromosom 11p15.5) synthetisiert und nach Abspaltung eines Signalpeptids von 24 Aminosäuren (aa) im endoplasmatischen Retikulum als Proinsulin an den Golgi-Apparat weitergeleitet. Auf diesem Transportweg erfolgt die Synthese der die A- und B-Kette (A-Kette 21 aa, Mr 2,4 kDa; B-Kette 31 aa, Mr 3,4 kDa) des Insulins verknüpfenden Disulfidbrücken und die hydrolytische Abspaltung des C-Peptids. Insulin, C-Peptid und geringe Anteile von Proinsulin werden zusammen über den Golgi-Apparat an die sekretorischen Granula der  $\beta$ -Zellen weitergegeben, wo Insulin in Form von Zink-Insulin-Hexameren gespeichert wird. Insulin und C-Peptid werden in äquimolaren Mengen zusammen mit geringen Anteilen (3 %) an Proinsulin (letzteres vermehrt bei Diabetes mellitus Typ 2, Insulinom, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose) in den sekretorischen Granula gespeichert und nach Stimulation zusammen durch Exozytose der Granula freigesetzt. Das in die Venolen der Pankreasinseln sezernierte Insulin gelangt über den Pfortaderkreislauf in die Leber, wo etwa 50 - 70 % aus dem Blut extrahiert werden, der Rest erreicht über die systemische Zirkulation die Zielorgane.

Die basale, nicht stimulierte Insulinsekretion erfolgt pulsativ in schnellen 9 bis 14-minütigen Pulsen, die von ultradianen 80 bis 150-minütigen Oszillationen überlagert werden. Eine Verminderung der Amplitude der Oszillationen ist eines der frühesten Zeichen einer  $\beta$ -Zelldysfunktion.

Die Insulinsekretion wird im Wesentlichen von der Konzentration der Blutglucose reguliert. Weitere Stimulatoren sind Fructose, Aminosäuren (Arginin, Leucin), Fettsäuren und Ketone. Da bei gleichen Ausgangswerten der Blutglucose die Insulinsekretion nach oraler Glucoseaufnahme deutlich stärker ist als nach parenteraler Glucosezufuhr, beeinflussen auch die bei der Nah-



## Insulin

rungsaufnahme beteiligten Hormone wie Gastrin, Sekretin, GIP (Glucose-dependend Insulin-releasing Peptid) und GLP1 (Glucagon like peptide, Enteroglucagon) die Insulinsekretion. GLP1 entstammt dem enteralen Proglucagon; es stellt unter diesen Faktoren den stärksten endogenen Stimulator der Insulinsekretion dar. Auch das autonome Nervensystem moduliert die Insulinsekretion.

Bei erhöhten Blutzuckerwerten wird Glucose mit Hilfe der Glucosetransporter GLUT2 und GLUT1 in die  $\beta$ -Zellen aufgenommen. Glucosetransporter vermitteln den Glucosetransport durch die Zellmembranen. Die Mitglieder dieser mit GLUT1 bis GLUT5 bezeichneten Proteinfamilie bestehen aus einer einzelnen etwa 500 Aminosäuren langen Peptidkette mit einem gemeinsamen Strukturmotiv von 12 Transmembransegmenten, die einen hydrophoben Zylinder um einen hydrophilen Kanal bilden durch den die Glucose je nach dem Konzentrationsgefälle in beiden Richtungen transportiert werden kann. Das Glucosemolekül wird auf der einen Seite der Membran an das Transporterprotein gebunden, es folgt eine Konformationsänderung bei der sich die eine Seite schließt, die andere sich öffnet. Die durch die Zellmembran transportierte Glucose diffundiert von dem Transporter ab, der wieder seine Ausgangskonformation einnimmt. Die Zellen speichern den Glucosetransporter in intrazellulären Membranvesikeln. Nach der Stimulierung durch Insulin fusionieren die Vesikel in einem exozytotischen Prozess mit der Plasmamembran wodurch sich dort die Anzahl der Transporter erhöht. GLUT1 und GLUT3 finden sich in nahezu allen Zellen und stellen deren Grundversorgung mit Glukose sicher. GLUT5 transportiert die Glucose aus den Dünndarmzellen in die Pfortader, GLUT2 wird in der Leber und den Nieren exprimiert. Die Glucosetransporter der  $\beta$ -Zellen und der Leber zeichnen sich durch einen besonders hohen KM-Wert für Glucose aus (15 - 20 mM). Die Eintrittsgeschwindigkeit der Glukose in die Zellen ist dann proportional zu dem Blutglucosespiegel. Die  $\beta$ -Zellen sind daher in der Lage, den Blutglucosespiegel zu messen und die Insulinsekretion entsprechend anzupassen. Der hohe KM-Wert stellt auch sicher, dass Glucose nur bei Überschuss in die Hepatozyten gelangt und bei niedrigerem Blutzuckerspiegel bevorzugt Gehirn und andere Organe versorgt werden, deren Glucosetransporter einen niedrigeren KM-Wert aufweisen. GLUT4 (KM 5 mM) vermittelt die Aufnahme von Glucose in Muskel- und Fettzellen.

Die in die  $\beta$ -Zellen aufgenommene Glucose wird durch die inselzellspezifische Glucokinase zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Die Glucokinase wirkt möglicherweise als Glukosesensor. Mutationen in dem Glucokinase-Gen führen zu einer Form des maturity onset diabetes of the young (MODY 2). Die Deletion eines der Glucokinase kodierenden Gene führt bei Mäusen zu einer Reduktion der Insulinsekretion, die Deletion beider Gene zum perinatalem Tod infolge einer schweren Hyperglykämie. Die Verstoffwechslung der aufgenommenen Glucose führt zu einer Erhöhung der intrazellulären ATP-Konzentration was den Verschluss ATP-sensitiver Kaliumkanäle der  $\beta$ -Zellen und eine Depolarisation der Zelle zur Folge hat. Die Depolarisation aktiviert spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ, was einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle auslöst mit folgendem Anstieg des zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ , der wiederum zur Anlagerung der Sekretgranula an die Zellmembran und zur Exozytose ihres Inhaltes führt. Auf den extrazellulären Domänen der ATP-sensitiven Kaliumkanäle liegen Rezeptoren, die Sulfonylharnstoff (oder andere die Insulinsekretion stimulierende Substanzen) binden, die ebenfalls die Kanalfunktion hemmen und dadurch die Insulinsekretion stimulieren können.

Die glucosestimulierte oder postprandiale Insulinsekretion verläuft in drei Phasen. Ein schneller Anstieg der Blutglukose führt zu einem schnellen Anstieg der Insulinsekretion, der seinen Höhepunkt nach bereits 2 Minuten erreicht und während der nächsten 10 Minuten wieder abfällt. Dieser schnelle Ausstoß erfolgt möglicherweise durch das Ausschleußen von Insulin aus den bereits membranahen Granula. Bleibt der Blutzucker weiter erhöht, kommt es zu einer zweiten, konzentrationsabhängigen verlängerten Insulinsekretion. In dieser zweiten Phase wird sowohl gespeichertes als auch neu synthetisiertes Insulin freigesetzt. Ihr folgt die Desensibilisie-



## Insulin

rungsphase. Eine verminderte Insulinsekretion in der ersten Phase nach einer intravenösen Glucosestimulation ist ein Frühzeichen einer  $\beta$ -Zelldysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Insulin ist ein anaboles Hormon. Es fördert alle Vorgänge im Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Lipidstoffwechsel, die zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Dies erfolgt durch eine erhöhte Glucoseaufnahme in die Zelle und durch die Stimulierung der Synthese von Speichersubstanzen wie Glykogen, Triglyzeriden und Eiweiß. Etwa 50 - 70 % des während einer Mahlzeit sezernierten Insulins werden bei der ersten Passage durch die Leber extrahiert. Bei Glucoseüberschuss stimuliert Insulin die Glykogensynthese durch die Dephosphorylierung und Aktivierung der Glykogensynthase. Gleichzeitig werden die Phosphorylase-Kinase und die Phosphorylase  $\alpha$  gehemmt, wodurch der Glykogenabbau unterbunden wird. Insulin beschleunigt die Glykolyse in der Leber, was wiederum die Fettsäuresynthese steigert. Der Überschuss von Glucose und Fettsäuren im Fettgewebe führt zur Speicherung von Triacylglycerinen. Die Insulinwirkung erstreckt sich auch auf den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel. Es fördert die Aufnahme verzweigtkettiger Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) in den Muskel, begünstigt dadurch den Proteinaufbau und hemmt den intrazellulären Proteinabbau. Insulin wirkt antilipolytisch und hemmt die Proteolyse. Langzeiteffekte sind Wirkungen auf die DNA- und Proteinsynthese, die Genexpression und das Zellwachstum.

Die Wirkung des Insulin auf die Zielorgane (Hauptziele sind Leber, Skelettmuskel, Herzmuskel, Fettzellen) wird über die Insulinrezeptoren vermittelt (siehe auch [Insulin-Rezeptor-Autoantikörper](#)). Die Signalübertragung von der Insulinbindungsstelle ( $\alpha$ -Untereinheit) in das Zellinnere erfolgt nach einer Konformationsänderung des tetrameren Insulinrezeptors. Nach der Autophosphorylierung der intrazellulären  $\beta$ -Untereinheit des Rezeptors wird deren Tyrosinkinase aktiviert was zu einer Phosphorylierung weiterer Tyrosinreste führt. Ein physiologisches Substrat der Tyrosinkinase des Insulinrezeptors ist das Insulinrezeptor-Substrat (IRS-1). Die Aktivität der Tyrosinkinase kann bei einer Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ 2, Hunger, Adrenalin) stark vermindert sein. Der Insulinrezeptor ist auch mit dem Glucosetransportsystem gekoppelt. Insulin bewirkt eine Translokation von Glucosetransportern von den intrazellulären Membranen zur Plasmamembran. Die bei Diabetes mellitus Typ 2 vorhandene zelluläre Insulinresistenz kann durch Störungen auf mehreren verschiedenen Stufen der Signaltransduktion entstehen.

Die Anzahl der auf der Zelloberfläche exprimierten Insulinrezeptoren wird von der Insulinkonzentration mitbestimmt. Eine langdauernde Hyperinsulinämie vermindert die Rezeptoren (Herabregulierung) was eine eingeschränkte Insulinsensitivität der Gewebe nach sich zieht (Ausbildung einer Insulinresistenz). Weitere seltene Ursachen, welche die Insulinbindung beeinträchtigen können sind Autoantikörper gegen den Insulinrezeptor und genetische Defekte, die ebenfalls eine Insulinresistenz verursachen können.

Die Plasmahalbwertszeit von Insulin beträgt 4 - 6 Minuten. Alle insulinpflichtigen Gewebe können Insulin aufnehmen und degradieren. Die Clearance erfolgt zu 50 - 70 % in der Leber, 20 - 30 % in Muskel- und Fettgewebe, 10 - 20 % in den Nieren. Insulin bindet an die Insulinrezeptoren, wird mit diesen internalisiert in endozytotische Vesikel wo es vom Rezeptor abdissoziiert. Der Rezeptor zirkuliert zurück zur Plasmamembran, Insulin wird in den Endosomen oder im Zytoplasma degradiert.

H.-P. Seelig