

# $\beta$ -Celdisfunctie bij type 2 diabetes

*Professor André J. Scheen, Afdeling Diabetes, Voeding en Metabole Aandoeningen,  
Departement Geneeskunde, CHU Sart Tilman, Luik, België  
Diabetographia, volume 14 (2004), nummer 1 – pg.2-5*

## Inleiding

De pathofysiologie van type 2 diabetes is complex.<sup>1, 2</sup> Na een lange periode van controverse over het belang van de bijdrage van afwijkingen in de insulinegevoeligheid versus insulinesecretie, wordt nu aangenomen dat een gestoorde werking van de  $\beta$ -cellen van de pancreas het essentiële kenmerk is van type 2 diabetes.<sup>3-5</sup>

$\beta$ -celdisfunctie speelt een cruciale rol in het natuurlijke verloop van type 2 diabetes. In een vroeg stadium is de eerste fase van de insulinesecretie nagenoeg steeds verminderd, vooral na correctie voor de begeleidende insulineresistentie.<sup>6</sup> Dat resulteert in een onvoldoende remming van de hepatische glucoseproductie en speelt een cruciale rol bij de postprandiale hyperglycemie.<sup>7</sup> De gestage achteruitgang van de glycemiecontrole in de loop van de tijd is ongetwijfeld te wijten aan een daling van de  $\beta$ -celfunctie, zoals is aangetoond door de UKPDS-studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study).<sup>8</sup>

## Aantonen van de $\beta$ -celdisfunctie

Het onderzoek naar het tijdsverloop van de ontwikkeling van een abnormale glucosetolerantie wordt bemoeilijkt door de beperkte gevoeligheid van de tests die gebruikt worden voor het opsporen van een vroege  $\beta$ -celdisfunctie.<sup>9</sup> Gevoelige metingen en een correcte evaluatie van de insulinesecretie in verhouding tot de insulinegevoeligheid, die mogelijk verminderd is, zijn cruciaal.<sup>6, 1</sup>

## Nuchtere toestand

De basale insuline- en C-peptideconcentraties bij patiënten met type 2 diabetes kunnen verhoogd, verlaagd of normaal zijn. De nuchtere insulinespiegels zijn echter moeilijk te interpreteren, tenzij ze worden gerelateerd aan de overeenkomstige glucoseconcentratie en de abdominale adipositas (een ruwe merker van insulineresistentie). De populairste manier om de insulinesecretie te analyseren in relatie met de plasmagluucose en de begeleidende insulineresistentie is de HOMA-methode (HOMeostasis Model Assessment), een wiskundige techniek die in de UKPDS-studie werd gebruikt om aan te tonen dat de  $\beta$ -celfunctie geleidelijk verzwakt de eerste 6 tot 10 jaar na de diagnose van type 2 diabetes.<sup>8</sup>

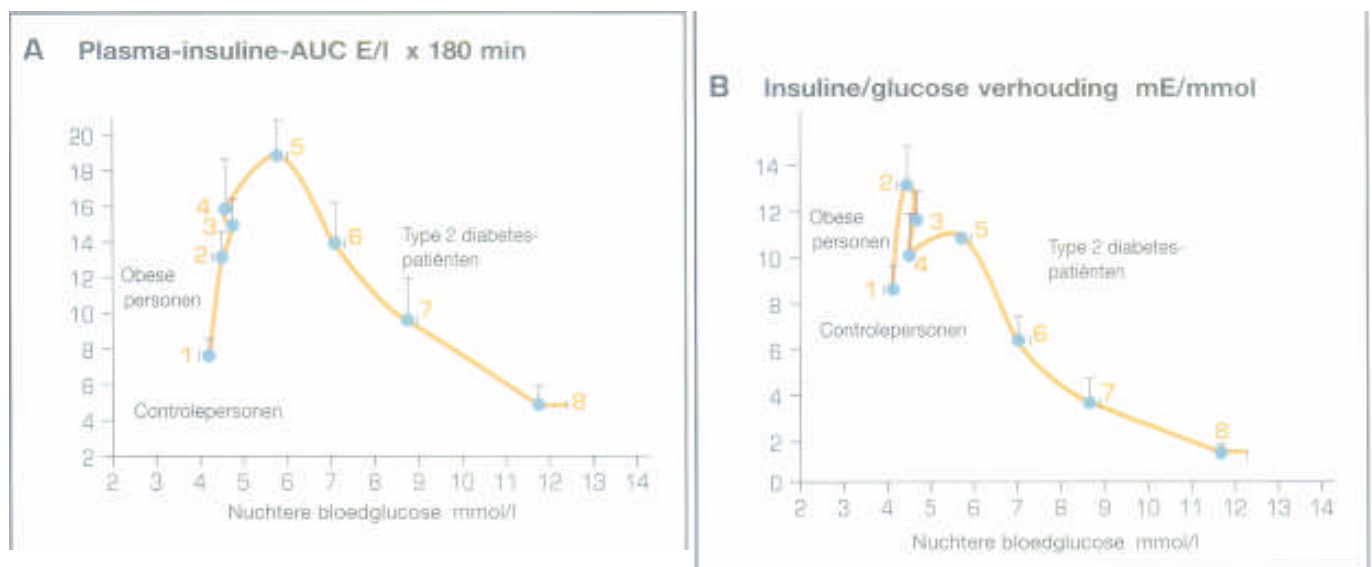
## Gevoeligheid van de $\beta$ -cellen voor glucose

### Orale glucosetolerantietest

Studies die gebruikmaken van een orale glucosetolerantietest (OGTT) zijn moeilijk te interpreteren gezien de lage gevoeligheid en specificiteit van de insulinespiegels in respons op glucose per os als surrogaatmerker van de  $\beta$ -celfunctie van de pancreas. Transversale studies die de plasma-insulinerespons tijdens een OGTT hebben onderzocht, hebben een omgekeerde-U-relatie vastgesteld tussen de plasma-insulinespiegel na 2 uur (als merker van insulinesecretie) en de plasmaglucozespiegel na 2 uur (de beste merker van glucosetolerantie). Wij hebben ook een omgekeerde-U-relatie vastgesteld tussen de oppervlakte onder de curve (AUC, Area Under the Curve) van de plasma-insulinespiegel (AUC als totaalmerker van de  $\beta$ -celfunctie) en de nuchtere glycemie (als merker van de ernst van de ziekte) (figuur 1).<sup>11</sup> Volgens Ons wijst dat patroon erop dat insulineresistentie, eerder dan insulinetekort, verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van een gestoorde glucosetolerantie (IGT, Impaired Glucose Tolerance).<sup>4</sup>

Maar na correctie van de insuline-AUC voor de glucose-AUC bleek de  $\beta$ -celdisfunctie een zeer vroeg fenomeen te zijn, zelfs bij patiënten met een IGT. Bovendien kunnen we vragen stellen bij een dergelijke interpretatie van OGTT-gegevens aangezien ze geen rekening houdt met de kinetiek van de insulinesecretie. De vroege (30 minuten) plasma-insulinerespons en de zogenaamde insulinogene index (verhouding tussen de stijging van insuline en die van glucose tussen 0 en 30 minuten) nemen duidelijk af zodra de glucosetolerantie verslechtert.<sup>5, 12</sup>

Figuur 1: Relatie tussen de insulinerespons gemeten tijdens een orale glucosetolerantietest en de nuchtere bloedglucosespiegels. De insulinerespons wordt gemeten als de absolute  $AUC_{0-180}$  min van de plasma-insulinespiegels (A) of de  $AUC_{0-180}$  min van de plasma-insulinespiegels gedeeld door de overeenstemmende AUC van de bloedglucose-concentraties (B) bij slanke controlepersonen (1), bij obese patiënten met een normale (2) of gestoorde (3) glucosetolerantie en bij obese patiënten met een progressief toenemende type 2 diabetes (van 4 tot 8) (gemiddelde  $\pm$  SEM van 12 tot 30 patiënten). Als de insulinerespons wordt geëvalueerd in verhouding tot de plasmaglucosespiegel en het lichaamsgewicht, blijkt het defect van de insulinesecretie even vroeg op te treden als de gestoorde glucosetolerantie (aangepast naar referentie 5).



De belangrijkste determinanten van de  $\beta$ -celfunctie (glucosegevoeligheid, "race sensitivity", potentiëring) werden bepaald door een wiskundig model gebaseerd op de plasma-C-peptidespiegels tijdens een OGTT bij een groot aantal proefpersonen met een breed spectrum van glucosetolerantie gaande van normaal tot duidelijke diabetes. Die studie heeft bevestigd dat een abnormale gevoeligheid van de  $\beta$ -cellen voor glucose een kenmerkende eigenschap is, zelfs bij een minimale IGT.<sup>13</sup> De late hyperinsulinemie die gewoonlijk wordt gezien bij een OGTT, zou dus secundair kunnen zijn aan de hyperglycemie na belasting ten gevolge van een inadequate respons van de  $\beta$ -cellen (d.w.z. gestoorde vroege insulinesecretie) en hoeft daarom nog niet te wijzen op insulineresistentie.

### Intraveneuze glucosetolerantietest

De frequent afgenomen intraveneuze glucosetolerantie-test evalueert zowel de acute insulinerespons (AIR = eerste fase) als de insulinesecretie tijdens de tweede fase, en meet tegelijkertijd de insulinegevoeligheid." Die test wordt veel gebruikt om een relatief defect van de AIR op glucose aan te tonen bij patiënten die kans lopen om type 2 diabetes te krijgen, zoals eerstegraads verwanten, vrouwen met antecedenten van zwangerschapsdiabetes en patiënten met een IGT.<sup>6</sup> Als beide parameters worden uitgezet op de hyperbole curve die de AIR relateert aan de insulinegevoeligheidsindex, worden de meeste patiënten met type 2 diabetes gekenmerkt door een sterk verminderde insulinesecretie.<sup>6, 19</sup>

## Hyperglycemische clamp

De hyperglycemische clamp is de gouden standaard voor een directe meting van de  $\beta$ -cel functie, omdat men zo de insulinesecretie bij een gestandaardiseerde (en dus vergelijkbare) glucosespiegel meet bij alle proefpersonen. Bovendien kan op die manier mooi het onderscheid worden gemaakt tussen de insulinerespons van de eerste fase en die van de tweede fase.<sup>9</sup> Opnieuw blijkt de vroege insulinesecretie verminderd te zijn bij bijna alle patiënten met type 2 diabetes, terwijl de amplitude van de late respons geleidelijk vermindert naarmate de ziekte ernstiger wordt.

## Stapsgewijze glucose-infuus

Met een stapsgewijze glucose-infuus en meting van de kinetiek van de C-peptide kan de gevoeligheid van de B-cellen voor glucose worden getest. Daarvoor meten we de helling van de respons van de insulinesecretie in verhouding tot de glucosespiegel.<sup>9</sup> Met die test kan een lichte  $\beta$ -cel disfunctie worden vastgesteld en kan in een vroeg stadium van de ziekte een defect worden aangetoond, dat metertijd geleidelijk zal verslechteren.<sup>5</sup>

## Respons van de $\beta$ -cellen op andere stimuli dan glucose

### Glucagon

Glucagon stimuleert de insulinesecretie. De glucagontest wordt veel gebruikt om de residuele insulinesecretie te meten bij patiënten met type 2 diabetes.<sup>14</sup> De progressieve achteruitgang van de insulinesecretie (zoals gemeten tijdens een intraveneuze glucagontest) in aanwezigheid van insulineresistentie (zoals gemeten tijdens een euglycemische hyperinsulinemische clamp) verklaart voor een groot stuk het natuurlijke verloop van type 2 diabetes en de progressieve behoefte aan insuline (figuur 2).<sup>4</sup>

### Arginine

Terwijl de  $\beta$ -cellen vrijwel ongevoelig worden voor glucose, kan de insulinesecretie nog steeds worden gestimuleerd door een aminozuur zoals arginine. Naast andere stimuli wordt doorgaans een intraveneuze injectie van arginine gebruikt om de helling van de glycemische potentiëring te onderzoeken of om de maximale acute insulinerespons ( $AIR_{max}$ ) te evalueren. Bij type 2 diabetes is het maximale vermogen tot insulinesecretie sterk verminderd, hoewel de gevoeligheid van de  $\beta$ -cellen voor de potentiërende effecten van glucose normaal blijft.<sup>5,9</sup>

### Glucagon-like peptide 1

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is een incretinehormoon dat de insulinesecretie potentieert. Een gestoorde GLP-1-secretie door de darmcellen en/of mogelijke resistentie van de  $\beta$ -cellen voor GLP-1 dragen mogelijk bij tot de gestoorde insulinesecretie en de glucose-intolerantie bij type 2 diabetes. Eén en ander heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe therapeutische middelen om de insulinesecretie te stimuleren bij patiënten met type 2 diabetes.<sup>15</sup>

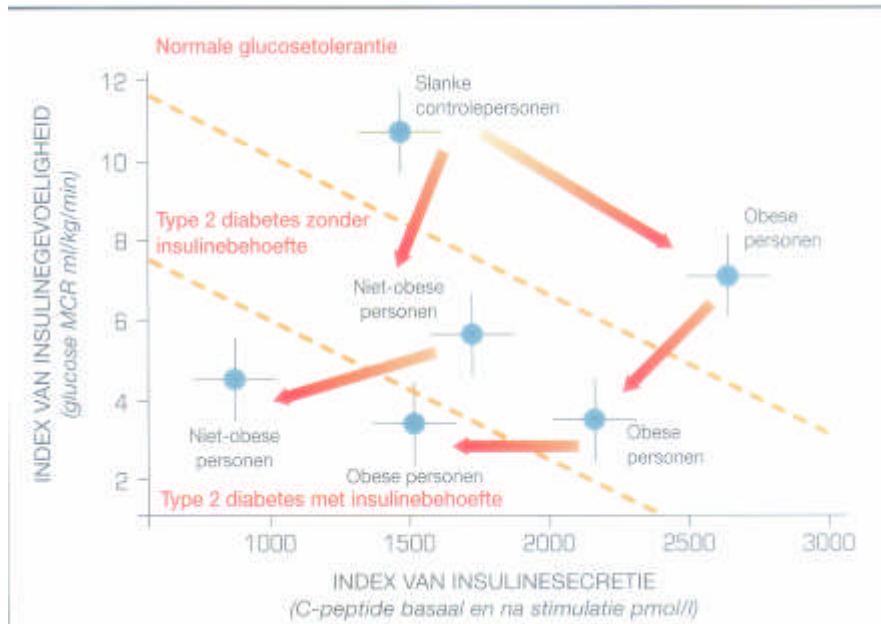
### Sulfonylureumderivaten

Hoewel de  $\beta$ -cellen steeds minder reageren op glucose bij patiënten met type 2 diabetes, kunnen ze toch nog worden gestimuleerd door geneesmiddelen zoals sulfonylureumderivaten, die de ATP-K-kanalen van de  $\beta$ -cellen sluiten.<sup>5</sup> Om de postprandiale hyperglycemie beter te controleren en het risico op hypoglycemie bij patiënten met type 2 diabetes te verkleinen, zou de voorkeur moeten worden gegeven aan middelen die vooral de vroege insulinesecretie stimuleren.<sup>7</sup>

## Indirecte merkers van $\beta$ -celdisfunctie

### Verhoogde pro-insuline/ insulineverhouding

Een ondoeltreffende verwerking van pro-insuline tot insuline leidt tot een stijging van de pro-insuline/insulineverhouding. Die afwijking lijkt niet het gevolg te zijn van de hogere behoefte aan secretie, maar weerspiegelt eerder een nog nader te omschrijven  $\beta$ -celdisfunctie bij het proces van insulinesecretie. Herhaaldelijk werd een abnormaal hoge pro-insuline/insulineverhouding gerapporteerd bij patiënten met type 2 diabetes en die verhouding stijgt met de ernst van de hyperglycemie.<sup>5</sup>



Figuur 2 : Hypothetisch schema van het natuurlijke verloop van type 2 diabetes: veranderingen van de insulinesecretie en de insulinegevoeligheid (via de metabole klaring (MCR, metabolic clearance rate) van glucose) in zes groepen proefpersonen: drie zonder obesitas ("slanke") en drie met obesitas ("obese"). De bovenste stippelijijn scheidt de proefpersonen zonder diabetes (met een normale glucosetolerantie) van diabetespatiënten zonder insulinebehoefte. De onderste stippelijijn scheidt diabetespatiënten zonder insulinebehoefte van diabetespatiënten met insulinebehoefte. Resultaten worden uitgedrukt als gemiddelde  $\pm$  SEM (met toestemming overgenomen van Scheen AJ. From obesity to diabetes: why, when and who? Acta Clinica Belg 2000;55:9-15).

### Afwijkingen in de insulinepulsatiliteit

Patiënten met type 2 diabetes vertonen afwijkingen in de glucose gemedieerde pulsatiele insulinesecretie en de ultradiane schommelingen van de insulinesecretie.<sup>4, 5</sup> Dergelijke afwijkingen kunnen bijdragen tot de verdere verslechtering van het glucosemetabolisme.

### Mechanismen van de $\beta$ -celdefecten

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het defect in de regeling van de insulinesecretie door glucose bij patiënten met type 2 diabetes is nog niet goed bekend. Recente observaties hebben aangetoond dat de daling van de  $\beta$ -celmassa bij type 2 diabetes te wijten kan zijn aan een verhoogde apoptose.<sup>16</sup> De daling is echter niet voldoende om de uitgesproken afwijking in de insulinesecretie te verklaren. Het verlies van  $\beta$ -celfunctie kan gedeeltelijk worden uitgelegd door afzetting van amyloïde in de eilandjes. Amyloïde is een product van de amyloïdpolypeptide van humane eilandjes, die normaal in de  $\beta$ -cellen wordt geproduceerd en samen met insuline wordt afgescheiden. Bij een bestaande diabetes kunnen de chronische hyperglycemie en de hyperlipidemie negatieve effecten uitoefenen op de  $\beta$ -celfunctie. Die effecten worden respectievelijk glucotoxiciteit en lipotoxiciteit genoemd.<sup>17</sup> Men zou zich kunnen voorstellen dat glucotoxiciteit en lipotoxiciteit resulteren in de vorming van effectoren die de  $\beta$ -celfunctie aantasten.

## Conclusies

De insulinegevoeligheid is één van de belangrijkste determinanten van de graad van  $\beta$ -celfunctie. Die laatste dient dan ook te worden geïnterpreteerd in functie van de graad van insulinegevoeligheid. Bijgevolg is het dan ook duidelijk dat defecten in de  $\beta$ -celfunctie van de eilandjes absoluut kritisch zijn in de ontwikkeling van type 2 diabetes. Gezien de hyperbole

relatie tussen de  $\beta$ -celfunctie en de insulinegevoeligheid, is aangetoond dat er een  $\beta$ -celdisfunctie optreedt lang voor er diagnostische criteria van diabetes zijn, en dat die relatieve afwijkingen in de insulinesecretie kunnen worden gebruikt om personen op te sporen die kans lopen om type 2 diabetes te ontwikkelen.

De  $\beta$ -celdisfunctie en de gestoorde glucosegevoeligheid hebben tal van fysiologische gevolgen. Zonder de acute piek in de eerste fase van de insulinesecretie, de normale verwerking van pro-insuline tot insuline en de fysiologische pulsatiliteit van de insulinesecretie loopt het glucosemetabolisme in de lever en de perifere weefsels spaak, wat eerst leidt tot een IGT, vervolgens tot een postprandiale hyperglycemie en tot slot een verhoogde nuchtere glycemie. Momenteel worden veel inspanningen verricht om de  $\beta$ -celmassa en/of -functie bij type 2 diabetes te vrijwaren.

## Referenties

1. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg.* 2003;58:335-341.
2. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am.* 2004;88:787-835.
3. Scheen Af, Lefèbvre PJ. Insulin resistance versus insulin deficiency: which one comes first? The old question revisited. In: Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, et al, eds. *Diabetes in the New Millennium*. New York, NY Wiley & Sons; 2000:101-113.
4. Scheen Af. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab.* 2005;31:5S27-S34.
5. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris).* 2004;65:29-36.
6. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:3-19.
7. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17:164-174.
8. UK. Prospective Diabetes Study Group. UK. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.
9. Scheen Af. Evaluation de l'insulino-sécrétion. In: A Grimaldi, ed. *Traité de Diabétologie*. Paris, France: Médecine-Sciences Flammarion; 2005:98-109.
10. Bergman RN, Ader M, Huecking K, et al. Accurate assessment of  $\beta$ -cell function. *Diabetes.* 2002;51(1 suppl):S212-S220.
11. Scheen Af, Paquot N, Letiexhe MR, et al. Glucose metabolism in obese subjects: lessons from OGTT, IVGTT and clamp studies. *Int Obesity Relat Metab Disord.* 1995;19(3 suppl):S14-S20.
12. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, et al. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia.* 2004;47:31-39.
13. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al.  $\beta$ -cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:493-500.
14. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre Pf. Glucagon-induced plasma C-peptide response in diabetic patients. Influence of body weight and relationship to insulin requirement. *Diabetes Metab.* 1996;22:455-458.
15. Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2005;31:233-242.
16. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al.  $\beta$ -Cell deficit and increased  $\alpha$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102-110.
17. Poirout V, Robertson BP. Minireview: Secondary  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes-A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002;143:339-342.