

Uitvoering en interpretatie van een gecombineerde meting van de insulinegevoeligheid en de secretiefunctie van de β -cellen in de praktijk

Michel P Hermans

Keywords: diabetes mellitus – β -cell function – insulin sensitivity – glucose metabolism – HOMA evaluation

Het fenotype dat het vaakst geassocieerd is met insulineresistentie, is het metabool syndroom, zelf een belangrijke oorzaak van atheromateuze cardiovasculaire aandoeningen. Om historische redenen was het vroeger niet mogelijk routinematig de gevoeligheid voor insuline kwantitatief te meten. De diagnose van insulineresistentie werd daarom gesteld op grond van het fenotype van het MS, dat gemakkelijker op de raadpleging kon worden bepaald. Dat is echter een surrogaat van de reële onderliggende continue variabele en de behaalde scores zijn helaas onnauwkeurig en onveranderlijk in de tijd. Aan de Cliniques St-Luc wordt het HOMA2-programma (*Homeostatic Model Assessment*) gebruikt om routinematig tegelijk de gevoeligheid voor insuline (%S) en de functie van de β -cellen (% β) te meten.

Dat model is intrinsiek beter dan andere niet-invasieve methoden omdat het tegelijkertijd de 2 determinanten van de glucosehomeostase meet. Routinegebruik van het HOMA-model biedt tal van voordelen. Gelijktijdige meting van het %S en het % β bij type 2-diabetes geeft epidemiologische informatie en informatie over het stadium van het natuurlijke ziekteverloop en kan helpen bij het kiezen van de behandeling, hetzij bij de diagnose (klasse van de initiële monotherapie) hetzij bij overschakeling op insuline bij primair of secundair falen van orale antidiabetica (ambulant of na een tijdelijke intraveneuze intensifiëring tijdens een opname in het ziekenhuis).

Men kan zo ook de respons op de geneesmiddelen volgen, vooral dan geneesmiddelen die ontworpen zijn om de resistentie te verminderen, zijnde de glitazonen, of op niet-farmacologische maatregelen of in de secundaire en de tertiaire preventie.

Deze tekst werd gepresenteerd op het 3^e congres voor endocrino-diabetologie van de UCL (maart 2006, Louvain Médical 2006;125(3):S46-S119) en op het symposium "Metaboolsyndroom" dat werd gehouden door het *Unilever Health Institute*.

Het concept van insulinegevoeligheid

De term insulinegevoeligheid is een noodzakelijke afkorting waarmee we eigenlijk willen zeggen: "... de respons van het spierweefsel, de lever en de vetcellen op de insuline in de bloedbaan (basale of na stimulatie, al dan niet bij de eerste passage door de vena portae) waardoor glucose sneller door de cellen wordt opgenomen via de induceerbare GLUT₄-transporters (vooral in de skeletspieren) en via niet-oxidatieve metabole wegen wordt verwerkt (bijvoorbeeld: glycogeensynthese) en waarbij de glucoseproductie in de lever wordt afgeremd...".

De metabole effecten van insuline op de doelweefsels volgen twee grote pathways van intracellulaire signalisatie: een voor **snelle** metabole effecten (regeling van de glykemie en van het intermediaire metabolisme) die wordt gemedieerd door de weg van de *insulin receptor substrates* (IRS) en fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-kinase), en een andere voor de **trage** effecten (weefselgroei en mitogenese) die wordt gemedieerd door de weg van de *mitogen activated protein kinases* (MAP-K). De insulineresistentie verandert gewoonlijk parallel in de verschillende organen (spieren, lever en vetweefsel).

De term insulinegevoeligheid dekt niet per se de gevoeligheid van een cel voor de vele andere effecten van insuline (anabole, proliferatieve, effect op de ionen enz.). Sommige weefsels blijven gevoelig voor insuline ondanks duidelijke resistentie van de spieren (ovariumweefsel en ontwikkeling van polycystische ovaria in geval van hyperinsulinemie) en sommige weefsels zoals de hepatocyten kunnen resistent zijn voor bepaalde metabole wegen (**gluconeogenese**: onvoldoende remming van de glucoseproductie in de lever) en toch nog gevoelig zijn voor insuline en hyperinsulinemie (**lipogenese**: ontwikkeling van steatose).

Het concept van insulineresistentie

Insulineresistentie (IR) komt frequent voor bij volwassenen en gaat vaak samen met stoornissen van de glucosehomeostase, dyslipidemie en/of arteriële hypertensie. **Merkmaken met een voorspellende waarde** voor het risico van ontwikkeling van IR zijn genetische factoren, de etnische en geografische afkomst, een sedentair leven, roken, foetale ondervoeding en/of een laag geboortegewicht voor de lichaamslengte, maar vooral overgewicht en obesitas van het centrale of androïde of viscerale type. Het fenotype dat geassocieerd is met IR veroorzaakt atheromateuze cardiovasculaire ziekten. De best onderzochte vorm van IR is degene die gepaard gaat met type 2-diabetes, ook metabool syndroom (MS) genaamd. Het zijn vooral de **skeletspieren** die IR vertonen en dat gaat gepaard met kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen van de oxidatie van vetten in de mitochondriën, met een spierfenotype dat wordt gekenmerkt door glycolyse en een gering aantal mitochondriën, en ophoping stroomopwaarts van de mitochondriën van vetten in de spiercellen

*Dienst endocrinologie en voeding,
Clin Univ Saint Luc, Brussel, UCL*



(langeketenacyl-CoA, diacylglycerol, triglyceriden, ceramiden). De IR veroorzaakt een compensatoire hyperinsulinemie die verantwoordelijk is voor bepaalde aspecten van het fenotype van insulineresistentie. De nadelige gevolgen van de insulineresistentie zijn gedeeltelijk toe te schrijven aan hyperactivatie van de weg van de MAP-kinasen (die gevoelig blijft voor insuline) door de compensatoire hyperinsulinemie in de andere weg die gespecialiseerd is in de glucoseregeling in de skeletspieren. De gebrekkige oxidatie van vetten in de spieren leidt tot een teveel aan koolstofresten in fysiologische reserveorganen op lange termijn (adipocyten met een secundaire ontsteking van het stroma met ontregeling van de adipocytokines) en op middellange termijn (steatose, NASH) en op organen die niet voorzien zijn voor stockage van koolstofhoudende stoffen (bloed: dyslipidemie, subendotheel: atheromatose). Tot slot gaan die energetisch ongunstige toestanden van lipodystrofie-hypertrofie gepaard met een **veralgemeende ontsteking van het endotheel**.

Het concept van het metabool syndroom

Het fenotype dat het vaakst geassocieerd is met IR, is het metabool syndroom (MS) met of zonder stoornissen van de glucosehomeostase (ICD9 code 277.7). Er bestaan meerdere definities van het syndroom (WGO, NCEP-ATP III, EGIR, IDF). Die definities zijn gebaseerd op de gelijktijdige aanwezigheid van meerdere kenmerkende fenotypische

componenten die geassocieerd zijn met IR, waarbij die laatste direct wordt gemeten (WGO) of indirect wordt beoordeeld (NCEP-ATP III, EGIR) aan de stijging van de insulineconcentratie (EGIR) en/of de glykemie (vanaf het stadium van IGT) (NCEP-ATP III, EGIR, IDF). Die stijging weerspiegelt zowel de permissieve decompensatie van de β -cellen als de zeer waarschijnlijke aanwezigheid van IR (NCEP-ATP III, EGIR, IDF).

Niet-invasieve meting van de gevoeligheid voor insuline

De gevoeligheid voor insuline (het omgekeerde van IR) is zeker een **geïntegreerde cardiovasculaire risicofactor** die bestaat uit de som van de verschillende componenten ervan (dyslipidemie, arteriële hypertensie, procoagulerende toestand...) en zou ook een doelwit voor cardiovasculaire therapie kunnen zijn met therapeutische interventies die direct gericht zijn op de insulineresistentie of op de fenotypische componenten van het syndroom. Door het aantonen van insulineresistentie door **directe meting** (met meting van de insulinegevoeligheid, een continue variabele) of indirect op grond van een **indirecte categorische score** (score van de criteria van het metabool syndroom, bijvoorbeeld **3/5**, **4/5** of **5/5** volgens het NCEP ATP III) kunnen we het **totale cardiovasculaire risico** van de meeste type 2-diabetespatiënten beter definiëren.

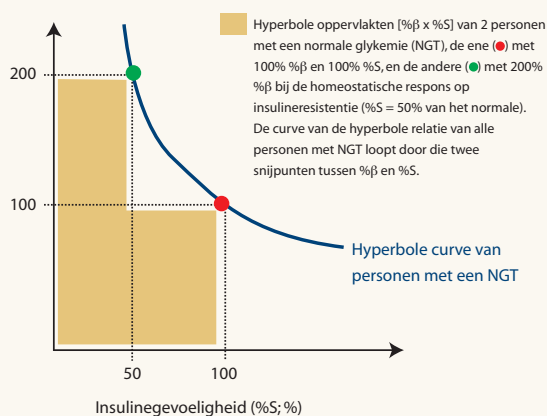
Om historische redenen was het niet mogelijk routinematig de gevoeligheid voor insuline **kwantitatief**

te meten. De diagnose van insulineresistentie werd daarom gesteld op grond van het fenotype van het MS, dat gemakkelijker op de raadpleging kon worden bepaald. Dat ligt aan de basis van de criteria van het NCEP ATP III en de IDF. Die scores zijn een surrogaat van de reële onderliggende continue variabele. Bepaling van die klinische scores heeft eigenlijk geen zin meer als we de gevoeligheid voor insuline preciezer kunnen meten. Die scores zijn immers onnauwkeurig (hoogstens 5 categorieën als we rekening houden met de personen met **1/5** of **2/5**, die geen metabool syndroom hebben; slechts 3 categorieën om het hele gamma van insulineresistentie bij het MS te beschrijven...) en worden meteen voor eens en altijd vastgelegd.

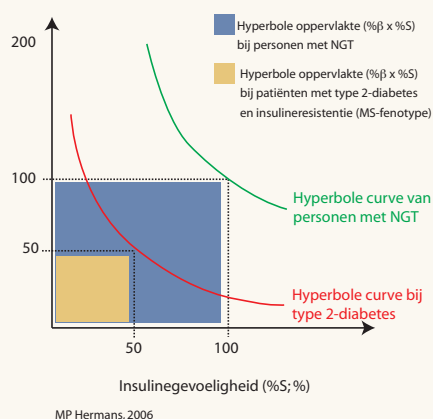
Gecombineerde meting van de gevoeligheid voor insuline en de functie van de β -cellen

Aan de Cliniques St-Luc gebruiken we het HOMA2-programma (*Homeostatic Model Assessment*) voor routinematige gecombineerde meting van de insulinegevoeligheid en de functie van de β -cellen. Het programma is te verkrijgen op het internet (www.dtu.ox.ac.uk). De rekenmachine is gebaseerd op de glucose-insulineregelslus en berekent uitgaande van de gemeten basale concentraties van glucose en insuline (of C-peptide) de insulinesecretie van de β -cellen van de pancreas ($\% \beta$) en de gevoeligheid voor insuline ($\% S$) van een individu. Voor elke combinatie van $\% \beta$ en $\% S$ bestaat er immers maar een overeenstemmende

Figuur 1: De oppervlakte van het hyperbole product ($\% \beta \times \% S$) is een reële functionele maat van de secretiefunctie van de β -cellen gecorrigeerd voor de individuele insulinegevoeligheid.

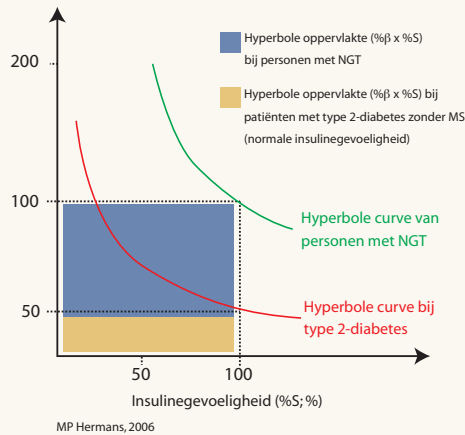


Figuur 2: Bij type 2-diabetes met metabool syndroom (MS) is de oppervlakte van de hyperbole curve veel kleiner. Het verlies van oppervlakte is een maat van het secretiedeficit van de β -cellen gecorrigeerd voor de insulineresistentie.

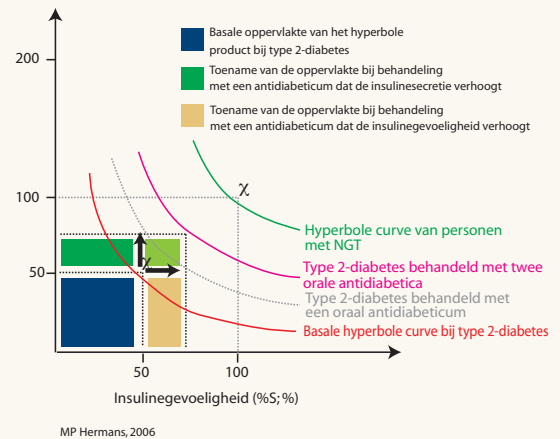




Figuur 3: Bij type 2-diabetes zonder MS is de oppervlakte van het hyperbole product sterk verminderd. De inkrimping van de oppervlakte weerspiegelt het verlies van β -celfunctie bij een normale insulinegevoeligheid.



Figuur 4: Klassieke orale antidiabetica (OAD) bij type 2-diabetes verhogen een (monotherapie) of twee (combinatie) dimensie(s) van de oppervlakte van het hyperbole product en verschuiven de hyperbole curve in verticale en/of horizontale zin.



combinatie van glucose en insuline C-peptide. Het model is gebaseerd op een wiskundige analyse van een reeks sleutelementen van de fysiologische glykemieregeling bij een referentiepersoon.

Het MS komt voor bij 80-90% van de type 2-diabetespatiënten, maar is slechts een permissieve factor in de pathogenese van de stoornissen van de glucosehomeostase. De echte afwijking ligt in de β -cellen van de pancreas. **Gecombineerde meting** van de secretiecapaciteit en de insulinegevoeligheid van de doelorganen is dus essentieel. Daarom is het HOMA-model intrinsiek beter dan de andere niet-invasieve methoden, omdat het de 2 determinanten van de glucosehomeostase tegelijkertijd meet. Er zijn nog andere methoden voor niet-invasieve meting van de insulinegevoeligheid, maar die zijn niet beter dan de computerversie van de HOMA en geven bovendien niet tegelijkertijd de β -functie weer. De geïnteresseerde lezer kan een (onvolledige) lijst vinden in Kuo et al. (2002).

Routinegebruik van het HOMA-model biedt tal van voordelen. Bij type 2-diabetes geeft het model epidemiologische informatie en informatie over het stadium van het natuurlijke verloop van de ziekte. Gelijktijdige meting van het %S en het % β kan bovendien helpen bij het kiezen van de behandeling hetzij bij de **diagnose** (klasse van de initiële monotherapie) hetzij **bij overschakeling op insuline** bij **primair of secundair falen van de orale antidiabetica** (ambulant of na tijdelijk-

ke intraveneuze intensifiëring tijdens een ziekenhuisverblijf). Met dat model kan ook **de respons op antidiabetica worden gevolgd**, vooral antidiabetica die zijn ontworpen om de resistentie te verminderen, zijnde de **glitazonen**, of op **niet-farmacologische maatregelen** of in de secundaire en tertiaire **preventie**. Het model helpt ook bij het opsporen in historische cohortes van **typische type 2-diabetes** zonder IR en/of MS(-), **geriatrie diabetes**, **type 1-diabetes met late en/of trage presentatie** en zeldzame vormen van diabetes (MODY, mitochondriale...) die vaak verkeerdelijk als type 2-diabetes worden geklasseerd.

Het concept van het hyperbole β x S-product of geïntegreerd fenotype

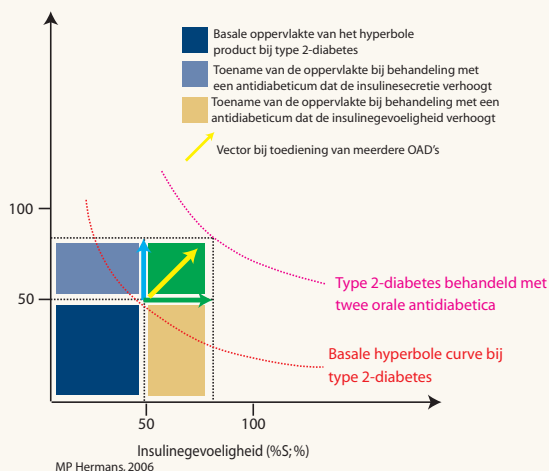
We spreken van hyperbole relatie als het product van x maal y constant is. De groepen van Kahn en Bergman hebben in 1993 gerapporteerd dat de secretiefunctie van de β -cellen bij personen met een normale glucosetolerantie en een wisselende graad van obesitas of insulineresistentie kwantitatief varieerde met de insulinegevoeligheid. Bij normale personen, patiënten met glucose-intolerantie en diabetespatiënten bestaat er steeds een **hyperbole relatie** tussen de gevoeligheid voor insuline (S) en de functie van de β -cellen (β). Het product van de β -waarde op de y-as en de S-waarde op de x-as is een **constante die de glucosetolerantie** van de persoon weerspiegelt.

Iemand met een **normale glykemie** zal een normaal β x S-product hebben (dus 100%). Iemand met **glucose-intolerantie** volgens de huidige definitie (nuchtere glykemie > 100mg/dl) zal per definitie een gestoord β x S-product hebben, dus < 100%, maar hoger dan dat van een **diabetespatiënt**. Een diabetespatiënt zal een abnormaal β x S-product hebben gaande van 0 (type 1-diabetes zonder residuele secretie, totale pancreatectomie) tot een waarde lager dan het β x S-product van patiënten met glucose-intolerantie bij patiënten met een onlangs ontstane type 2-diabetes. *De oppervlakte die wordt gevormd door vermenigvuldiging van de insulinegevoeligheid (%S) en de functie van de β -cellen (% β), beide gemeten met HOMA en uitgedrukt in percent van de normale waarde (100%), weerspiegelt de intrinsieke secretiecapaciteit van die persoon gecorrigeerd voor de gevoeligheid voor insuline (Figuren 1-6).*

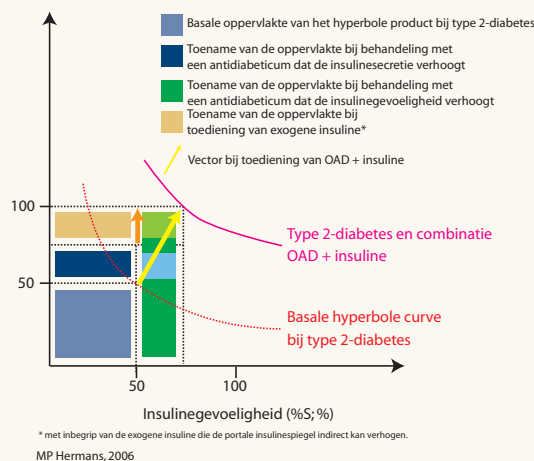
Personen met een normale glucosetolerantie zullen een hyperbole oppervlakte hebben van bijna 100% (Figuur 1). De hyperbole oppervlakte wordt gedefinieerd door de verschillende snijpunten tussen % β en %S met de hyperbole curve waarop de personen met een normale glucosetolerantie liggen. Personen met een NGT met insulineresistentie (20% van de volwassenen in België) die een zittend leven leiden en centrale obesitas vertonen, houden hun glykemie normaal dankzij een compensatoire overactiviteit van de β -cellen. Die



Figuur 5: Een combinatie van OAD's bij type 2-diabetes verhoogt vectorieel de toename van de oppervlakte van het hyperbole product door een gecombineerde beweging op de verticale en de horizontale as



Figuur 6: Toevoeging van insuline aan een combinatie van OAD bij type 2-diabetes vergroot het hyperbole product in verticale zin en genereert een grotere vector dan bij behandeling met OAD.



overactiviteit resulteert in een bewaarde functionele hyperbole oppervlakte, maar ten koste van een andere geometrie.

De meeste patiënten met type 2-diabetes vertonen een deficit van beide componenten van het hyperbole product, zijnde de insulinegevoeligheid en de functie van de β -cellen. Op grond van het β -deficit bij verschillende niveaus van insulinegevoeligheid kunnen we net zoals bij personen met een NGT een hyperbole curve opstellen voor type 2-diabetespatiënten. De functionele oppervlakte van die patiënten is 50-90% lager dan bij personen met NGT. Het is daarom dat ze diabetes hebben (Figuur 2). Bij een gegeven diabetespatiënt definieert elk snijpunt op de hyperbole curve de mate van verlies van oppervlakte, en dat verklaart de hyperglykemie en de behoefte aan orale antidiabetica en/of insuline.

De hyperbole curve van patiënten met glucose-intolerantie (IGT) ligt tussen die van personen met een NGT en die van type 2-diabetespatiënten. Het natuurlijke verloop van de klassieke vorm van type 2-diabetes met insulineresistentie en MS wordt gekenmerkt door een progressief verlies van secretie in een context van duidelijke insulineresistentie, die metertijd echter nauwelijks verandert (Levy et al, 1998).

Bij die patiënten begint de ziekte met een daling van de functionele oppervlakte door een daling van de verticale component van het product op een achter-

grond van jarenlange insulineresistentie, die overigens nauwelijks verandert. De kinetiek van het verlies van die verticale β -component bepaalt het therapeutische parcours van de patiënt (duur van succes van niet-farmacologische maatregelen, van een orale monotherapie, van een orale combinatie-therapie, noodzaak tot toediening van exogene insuline 's nachts en daarna dag en nacht). Buiten het effect van glitazonen op de aftakeling van de functie van de β -cellen vertoont elke persoon zijn eigen helling van afname van de β -celfunctie.

Bij type 2-diabetes zonder metabool syndroom (10-20% van de patiënten) is de gevoeligheid voor insuline normaal en zal enkel de verticale component van de hyperbole oppervlakte verminderen. Dat resulteert in een bijzonder laag $\% \beta$ en dat van bij de diagnose. Het natuurlijke verloop van die gevallen van diabetes zonder insulineresistentie (klasse 1 en 2 van de NCEP ATPIII-classificatie) wordt ook volledig bepaald door de helling van het verlies van de β -celfunctie (Figuur 3).

De ernst van de hyperglykemie en de behoefte aan een almaar zwaardere behandeling bij type 2-diabetes met of zonder metabool syndroom hangen dus gewoon af van de vector die wordt gevormd door (1) de tijd die is verlopen sinds het stellen van diagnose van diabetes en (2) de helling van het verlies van β -celfunctie. De figuren 4 tot 6 illustreren het effect van therapeutische interventies bij type 2-diabetes volgens het concept van het hyperbole product.

Referenties

- Bergman RN, Watanabe R, Rebrin K, Ader M, Steil G. Toward an integrated phenotype in pre-NIDDM. *Diabet Med* 1996;13(Suppl 6):S67-S77.
- Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002;51(Suppl 1):S212-S220.
- Bergman RN. Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology. *Mt Sinai J Med* 2002;69:280-290.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
- Hermans MP, Dumont C, Buysschaert M. Clinical, biophysical and biochemical variables from African-heritage subjects with type 2 diabetes. *Acta Clin Belg* 2002;57:134-141.
- Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999;42:678-87.
- Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48:1779-1786.
- Hermans MP, Peppersack TM, Godeaux LH, Beyer I, Turc AP. Prevalence and determinants of impaired glucose metabolism in frail elderly patients: the Belgian Elderly Diabetes Survey (BEDS). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:241-247.
- Hermans MP, Selvais PL. Characterization of type 2 diabetes mellitus in first generation Italian migrants to Belgium. *Acta Clin Belg* (in press 2006).
- Kuo CS, Hwu CM, Kwok CF, Hsiao LC, Weih MJ, Lee SH, Lee YS, Ho LT. Surrogate estimates of insulin sensitivity in Chinese diabetic patients and their offspring. *Diabet Med* 2002;19:735-740.
- Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-296.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2192.
- Richards RJ. Regarding the use of HOMA to aid drug selection. *Diabet Med* 2005;22:225-228.
- Taverna MJ, Pacher N, Brupatieno F, Slama G, Selam JL. Beta-cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:584-588.