

Ingezonden

Insulineresistentie: ‘Wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zur rechten Zeit sich ein’

(J.W. von Goethe)

Onlangs verscheen in het Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde de rubriek: Tentamens, Basisjaar Klinische Chemie 2012 (1). Onder het hoofdstuk: Tentamen deel 2, Theorie luidde Vraag 25:

Bij een patiënt met een hoog HbA1c en een hoge insuline concentratie is de diagnose diabetes mellitus type II waarschijnlijk.

Het antwoord op deze vraag met een vereiste toelichting luidde:

Juist. Er is bij DM2 sprake van insuline resistentie wat ervoor zorgt dat er meer insuline nodig is om de glucose concentratie gereguleerd te houden. Op een zeker moment is dit niet voldoende meer en lijdt de insuline resistentie tot hoge glucose concentraties en dus een verhoogd HbA1c. Diabetes mellitus type I is niet waarschijnlijk, de insuline secretie is aangedaan bij dit ziektebeeld.

Dit antwoord gaat van de veronderstelling uit dat insulineresistentie een wel omschreven concept is, dat een duidelijk begrip van de basale pathofysiologie van de ziekte suggereert. Het probleem is dat verwarring wordt veroorzaakt door het gebrek aan consensus met wat bedoeld wordt met de term insulineresistentie. De geschiedenis van deze term gaat terug tot 1931.

Negen jaar nadat Banting en Best insuline extraheerden uit de pancreas van honden (2) introduceerde het werk van Falta en Bonner in Wenen voor de eerste keer in de medische literatuur de term insulineresistentie. Op grond van klinische en biochemische bevindingen differentieerden de auteurs patiënten met hyperglykemie in twee aparte groepen, een groep waarin de metabole ontregeling met relatief geringe hoeveelheden insuline volledig wordt gecompenseerd (‘Insulärer Diabetes’) en een vorm waarin de patiënt zeer hoge insulinedoseringen verdraagt zonder dat dit tot hypoglykemie leidt (‘Insulinresistenter Diabetes’). Zij definieerden het concept dat insulineresistentie een van de hoofdoorzaken van diabetes type 2 kon zijn (3). Vijf jaar later bevestigde het werk van Himsworth in Londen het principe van insulineresistentie (4).

Vanaf het begin werd ‘insulin resistance’ algemeen gebruikt als een term die een relatief verminderde insulinegevoeligheid beschreef. Echter, reeds in 1933 schreef MacBryde: “There is as yet no general agreement as to its definition” (5). Vandaag de dag kunnen wij vaststellen: MacBryde was een roepende in de woestijn.

Baanbrekend werk is verricht om het effect van insuline beter inzichtelijk te maken. De werkgroep van Shulman publiceerde in 1995 en 1999 resultaten over onderzoek naar de relatie tussen membraantransport van glucose en glycogeenvorming in humane spiercellen met als conclusie: “Overall, the results of our study are consistent with the hypothesis that glucose transport is the rate-controlling step in insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes” (6,7). Met andere woorden, de glucoseflux van een spiercel wordt door het celmembraan en niet door insuline bepaald.

In dezelfde tijd werd in de biologie door middel van allometrie (een methode die de relatie tussen de grootte van een organisme en de grootte van een bepaald deel daarvan bestudeert) een verrassende ontdekking gedaan die wordt aangeduid als ‘membrane pacemaker’ hypothese. Deze theorie stelt dat bij zoogdieren van klein tot groot formaat de moleculaire samenstelling van celmembraamfosfolipiden uitgedrukt in de ‘unsaturation index’ (het aantal koolstof-koolstof dubbele bindingen per 100 acyl ketens) een centrale rol speelt bij de regulering van het basaal metabolisme van cellen en bovendien weefsel specifiek is (8,9). De resultaten van Shulman beperken zich daarom niet alleen tot humane spiercellen maar verwijzen naar een intrinsieke eigenschap van alle zoogdiercelmembranen, namelijk het transmembraan glucosetransport is afhankelijk van de ‘unsaturation index’ en is maatgevend voor de metabole activiteit van een cel. Hersencellen vormen hierop een uitzondering. Zij vertonen geen allometrische trends in de acyl samenstelling, maar bezitten in alle zoogdiersoorten bovenmate veelvoudig onverzadigde acyl ketens.

Eveneens toonden in het eerste decennium van deze eeuw fysisch-chemisch georiënteerde studies aan dat de wederzijdse afstand tussen acyl ketens van membraanfosfolipiden bepaald wordt door de aan- of afwezigheid van enkel- of meervoudig onverzadigde acyl ketens in deze fosfolipiden (10-12). De onderlinge afstand tussen de lange koolwaterstofketens bepaalt de grootte van de London-van der Waals attractiekracht en is daardoor maatgevend voor de flexibiliteit van het celmembraan (13). De ‘unsaturation index’ is dus een parameter voor de flexibiliteit van het celmembraan. Welke rol speelt insuline in de insuline-glucose as? Vast staat dat de binding van insuline aan de extracellulaire zijde van de insulinerceptor fosforylering van tyrosine residuen gelegen aan de intracellulaire zijde

van deze receptor induceert. Via een reeks intermediaire stappen wordt uiteindelijk de translocatie van GLUT4-bevattende vesikels naar het plasma membraan geïnitieerd. De fusie van GLUT4-bevattende vesikels met het plasmamembraan vereist een grote mate van flexibiliteit van dit membraan (14), waarbij het aantal succesvolle fusies door de 'unsaturation index' wordt bepaald. Hiermee in overeenstemming zijn de gegevens van Borkman et al., die vaststelden dat in skeletspieren van humane oorsprong een grotere 'unsaturation index' gepaard gaat met een toename van de insulinegevoeligheid (15). Deze index is al in de prediabetische periode van diabetes type 2 ten opzichte van controle personen verlaagd (16). De beschrijving van de intermediaire stappen van de insuline signaaltransductie berust voornamelijk op gegevens van knaagdiermodellen (i.e. muis en rat) waarbij dient opgemerkt te worden dat men zich steeds meer bewust wordt van de beperkingen van deze diermodellen (17, 18), of zoals Samuel en Shulman in een review artikel concluderen: 'the studies in rodent models are invaluable for understanding the potential cellular mechanisms for the pathogenesis of insulin resistance' (19). Het is van belang nog op te merken dat 'islet amyloid polypeptide', een belangrijk uitscheidingsproduct van β -cellen, de neiging vertoont in de pancreas te aggregeren tot onoplosbaar 'islet amyloid' wat gepaard gaat met een afname van de β -celmassa (20) en dus van de insulineproductie.

Het nieuwe concept dat een oorzakelijk verband tussen de vetzuursamenstelling van celmembraan en (het ontstaan van) diabetes type 2 vaststelt, draagt fundamenteel bij tot de kennis van de pathofysiologische processen van deze ziekte. Bovendien is dit concept in staat een antwoord geven op vragen als: Welke relatie bestaat tussen zwangerschapsdiabetes en diabetes type 2?; Waarom gaat in diabetes type 2 een verlaagde insulinesensitiviteit altijd gepaard met een verlaagde glucose-effectiviteit?; Waarom heeft 3,5 miljard jaar evolutie fosfolipiden opgeleverd met als ruggengraat propaan-1,2,3-triol en niet ethaan-1,2-diol?, en Op welke wijze bevordert aerobe activiteit de membraanflexibiliteit (21)?

Op grond van het voorafgaande zou de vereiste toelichting op vraag 25 kunnen luiden: Diabetes type 2 wordt gekenmerkt door een verlaagde glucose flux van alle lichaamscellen met uitzondering van de hersencellen ten gevolge van een verminderde 'unsaturation index'. Dit leidt tot een verhoogde bloedglucoseconcentratie en dien ten gevolge tot een compensatoire hyperinsulinemie. Omdat hierdoor intracellulair een tekort aan glucose voor de benodigde productie van ATP ontstaat, schakelt het lichaam over op *de novo* vetzuursynthese ter aanvulling van de behoefte aan ATP, waardoor de 'unsaturation index' verder daalt. Een periode met een steeds verder oplopend bloedglucosegehalte vangt aan met als gevolg een hoog HbA1c. Diabetes type 1 is niet waarschijnlijk omdat een vrijwel absoluut onvermogen tot insulinesecretie bestaat bij dit ziektebeeld.

Referenties

1. Tentamens, Basisjaar klinische chemie 2012. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2013; 38: 85-90.
2. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922; 7: 251-266.
3. Falta W, Boller R. Insularer und insulinresistenter diabetes. Klin Wochenschr. 1931; 10: 438-443.
4. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet. 1936; 1: 127-130.
5. MacBryde CM. Insulin resistance in diabetes mellitus. Arch Intern Med. 1933; 52: 932-944.
6. Shulman RG, Bloch G, Rothman DL. In vivo regulation of muscle glycogen synthase and the control of glycogen synthesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 8535-8542.
7. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. N Engl J Med. 1999; 341: 240-246.
8. Hulbert AJ, Rana T, Couture P. The acyl composition of mammalian phospholipids: an allometric analysis. Comp Biochem Physiol B. 2002; 132: 515-527.
9. Hulbert AJ. Life, death and membrane bilayers. J Exp Biol. 2003; 206: 2303-2311.
10. Kučerka N, Liu Y, Chu N, Petrache HI, Tristram-Nagle S, Nagle JF. Structure of fully hydrated fluid phase DMPC and DLPC lipid bilayers using X-ray scattering from oriented multilamellar arrays and from unilamellar vesicles. Biophys J. 2005; 88: 2626-2637.
11. Nagle JF, Tristram-Nagle S. Structure of lipid bilayers. Biochim Biophys Acta. 2000; 1469: 159-195.
12. Büldt G, Gally HU, Seelig J. Neutron diffraction studies on phosphatidylcholine model membranes. J Mol Biol. 1979; 134: 673-691.
13. Weijers RNM. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2012; 8: 390-400.
14. Chernomordik L, Kozlov M. Mechanics of membrane fusion. Nat Struct Mol Biol. 2008; 15: 675-683.
15. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, et al. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. N Engl J Med. 1993; 328: 238-344.
16. Weijers RNM, Bekedam DJ. Relationship between gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: evidence of mitochondrial dysfunction. Clin Chem. 2007; 53: 377-383.
17. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 3507-3512.
18. Editorial. Of men, not mice. Nature Med. 2013; 19: 379.
19. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. 2012; 148: 852-871.
20. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev. 2011; 91: 795-826.
21. Weijers RNM. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2012; 8: 390-400.

R.N.M. Weijers
E-mail: robw01@xs4all.nl