



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN ENDOCRINOLOGÍA

TESIS:

**"ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PÉPTIDO C Y EL CONTROL GLUCÉMICO,
LIPÍDICO, DOSIS DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES E INSULINA Y COMPLICACIONES
CRÓNICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y 2"**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO SERRANO GUTIÉRREZ

DIRECTOR TESIS :

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

DR. MIGUEL ANGEL GÓMEZ SAMANO

Ciudad de México, octubre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

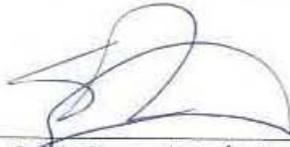
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DE TESIS

"ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PÉPTIDO C Y EL CONTROL GLUCÉMICO,
LIPÍDICO, DOSIS DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES E INSULINA Y COMPLICACIONES
CRÓNICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y 2"

PRESENTA

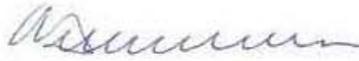
Dr. Alejandro Serrano Gutiérrez



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología del INCMNSZ
Profesor Titular de la Especialidad de Endocrinología
Tutor de la tesis



Dr. Miguel Ángel Gómez Samano
Profesor del Curso de Endocrinología del INCMNSZ
Tutor de la tesis

INDICE

Portada.....	1
Índice	3
Resumen	4
Marco teórico	5
Definición del problema.....	10
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos.....	13
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	15
Variables.....	16
Diseño del Estudio.....	18
Cálculo tamaño de la muestra.....	18
Procedimiento.....	18
Análisis estadístico.....	19
Resultados	20
Resumen de Correlaciones.....	38
Discusión.....	41
Conclusión.....	42
Referencias Bibliografías.....	43

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La diabetes tipo 1 y tipo 2 son enfermedades altamente prevalentes en la población mexicana, siendo un problema de salud pública vigente y creciente, sobre el cual se vierten múltiples recursos encaminados para mejorar su detección temprana, para implementar nuevas herramientas diagnósticas, terapéuticas, y pronósticas que permitan mejorar su cuidado .

El péptido C es una molécula co-secretada con la insulina a nivel pancreático, y cuyas propiedades como su mayor vida media y la menor extracción de primer paso, le han permitido ocupar el papel tan reconocido hoy en día, como el marcador de la secreción endógena de insulina y por ende de la reserva pancreática.

Se creyó entonces que el péptido C era una proteína sin mayor actividad biológica, sin embargo, in vitro se ha demostrado lo contrario, otorgándole propiedades las cuales se han puesto a prueba en varios estudios observacionales, y en los que se han encontrado que su persistencia en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 es capaz de modificar su pronóstico, principalmente respecto a las complicaciones crónicas.

Este estudio pretende encontrar en la población mexicana atendida por diabetes tipo 1 y 2 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Dr. Salvador Zubirán, asociaciones entre la persistencia de péptido C y el control metabólico, dosis de tratamientos y complicaciones crónicas, y con esto, la posibilidad de darle un nuevo papel al péptido C, como una herramienta pronóstica útil, económica , capaz de modificar la perspectiva y las conductas de seguimiento de la diabetes.

OBJETIVO:

Evaluar la asociación de la concentración de péptido C basal y el control glucémico, lipídico, dosis de hipoglucemiantes orales e insulina y complicaciones crónicas en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1 y 2 de la consulta externa del INCMNSZ

MATERIAL Y METODO: Se revisaron expedientes de 176 pacientes en rango de edad 18-80 años durante el periodo 1 mayo 2013 a 1 de julio 2021 que cumplieran los criterios de inclusión.

El estudio fue transversal, retrolectivo, observacional, abierto y descriptivo. Para el análisis estadístico de los datos utilizamos medidas de tendencia central en el programa SPSS 22.0

RESULTADOS: La presencia de péptido C mayor de $0,24\text{ng/mL} = 0.72\text{ ng/ ml}$ como se hipotetizo , determina una diferencia en el control glucémico tanto en diabéticos tipo 1, LADA con un valor $0.31 = 0.94\text{ ng/ml}$ con una sensibilidad de 75% y una especificidad 72.2% . En diabetes tipo 2 un péptido C $0.66 = 2\text{ ng/ml}$ predice buen control glucémico con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 66%.

CONCLUSION: Concluimos que en población mexicana el péptido C es una herramienta útil para predecir adecuado control glucémico y no sólo una herramienta de diagnóstico, con la posibilidad de extrapolar los resultados a población latinoamericana.

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus tipo 2 constituye el 90% de los casos de diabetes, y la diabetes tipo 1 aproximadamente 0-15%, siendo estas formas de la enfermedad las más prevalentes a nivel mundial, y reportando una gran carga para los sistemas de salud, a nivel asistencial y de costos. [Zheng Y. et al 2018; Katsarou A. et al, 2017]. Las complicaciones asociadas a la diabetes colocan a esta como la primera causa de amputación no traumática, y como causa cada vez más prevalente de ceguera no traumática y de enfermedad renal crónica a nivel mundial [Zheng Y. et al, 2018; Gregg E. et al, 2016]; y en México, el panorama no es diferente, siendo en el país un problema de salud pública, que, junto a la obesidad, se han convertido actualmente en foco de atención de las autoridades sanitarias, dado que son parte de los factores condicionantes de riesgo cardiovascular y mortalidad cardiovascular más importantes. [Rull J. et al, 2005].

La prevención de complicaciones ha sido desde siempre un foco de atención particular dado potencial que tienen de generar discapacidad física importante en aquellos que las padecen y dado que se presentan en su mayoría en población laboralmente activa, su detección temprana y abordaje adecuado es de suma importancia para mitigar la carga en los sistemas de salud provocada por el manejo de enfermedades crónicas y complejas, como lo son las complicaciones asociadas a la diabetes [Zheng Y. et al, 2018; Gregg E. et al, 2016; Zimme P. et al, 2014]. Por lo anterior se han buscado de manera constantes métodos para detectar de manera temprana y tratamientos que de manera oportuna estas complicaciones, así como elementos que puedan servir de manera pronóstica para la predicción de estas [Zimme P, et al].

Es así que en un análisis retrospectivo del estudio DCCT, durante sus primeros 6 años de seguimiento, encontró que aquellos pacientes con diabetes tipo 1 que presentaron niveles de péptido C arriba de 0.12ng/mL presentaban una menor tasa de retinopatía y nefropatía, la cual era aún menor en aquellos pacientes con persistencia de péptido C por más de un año mayor de 0.6ng/mL, tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el grupo de tratamiento convencional [Steffes M. et al, 2003]. Esto generó gran interés y enfocó la atención al valor del péptido C tanto basal como estimulado, y de su persistencia en los pacientes con diabetes [Lachin J. et al, 2014].

El péptido C es también conocido como péptido de conexión, y se consideraba que su única función era favorecer el adecuado plegamiento de la proinsulina para la acción correcta de las prohormona convertasas y carboxipeptidasas encargadas de escindir la cadena peptídica y dar forma a la insulina madura, y que dado su almacenamiento equimolar en las vesículas secretoras podía usarse como marcador de la producción endógena de insulina y por tanto de su reserva a nivel pancreático [Faber O. et al 1986; Cauter E. et al 1992; Steiner D. et al, 2009; Mayer J. et al, 2007]; por lo que, aunado a su desestimable efecto de primer paso, a su vida media prolongada superior a la de la insulina (de aproximadamente 30 minutos), y a la incapacidad de los ensayos de laboratorio de distinguir entre la insulina endógena y exógena, el péptido C rápidamente se

convirtió en un marcador diagnóstico [Faber O. et al, 1986; Brandenburg D. 2008; Cersosimo E. et al, 2014; Cernea S. et al, 2013]. Sin embargo, se recuerda que ese método cuenta con algunas deficiencias, entre las cuales se cuentan su baja discriminación durante el periodo de luna de miel en los pacientes con diabetes tipo 1, por lo que se recomienda valoración seriada en los primeros 3 años en estos pacientes, y dada su depuración renal, el deterioro de la tasa de filtración glomerular alterara los valores de este, por lo que se sugiere precaución al momento de interpretar los valores de péptido C en estos pacientes [Shields B. et al, 2015].

Basados en el análisis retrospectivo del DCCT realizado por Steffes M. et al, se plantearon dos puntos de corte importantes en los pacientes con diabetes, considerándose que valores menores de 0.24 ng/mL en ayuno (o basales) o menores de 0.6ng/mL posterior a prueba de tolerancia a comida mixta, especifican la deficiencia absoluta de insulina [Leighton E. et al, 2017; Jones A. et al, 2013; Novac C. et al, 2019].

Fundados de manera primaria en modelos *in vitro*, varios investigadores comenzaron a interrogarse el papel pasivo otorgado al péptido C, considerando la posibilidad de que realmente este fuera un péptido biológicamente activo y que a través de mecanismos aun no claramente dilucidados pudiera actuar en diversos tejidos, con acciones independientes a la insulina [Wahren J. et al, 2007]. Se ha visto que en varios estudios realizados en cultivos celulares murinos (células tubulares renales, musculares estriadas, fibroblastos, células endoteliales, eritrocitos y células endoteliales) que el péptido C puede actuar a múltiples niveles de la señalización celular, con activación de la bomba Na/K ATPasa, transportadores de glucosa, calcio intracelular, óxido nítrico sintasa, y la influencia sobre cinasas como ERK, MAPK, PKC, Akt, JNK, PI3K, GSK3, y factores de transcripción como CREB, NFκB, y PPARγ; aunque hasta el momento no se conocen los mecanismos, los receptores involucrados ni las interacciones a nivel intracelular entre las diferentes vías. [Hills C. et al 2009; Luppi P. et al, 2011; Vague P. et al, 2004]. En estudios realizados en glóbulos rojos, plaquetas y células endoteliales se demostró que la adición de péptido C, incrementaba la producción de ATP en los eritrocitos y liberación de óxido nítrico por las plaquetas y células endoteliales, especulando posibles efectos positivos sobre la relajación vascular y la disminución de la agregación plaquetaria, con la subsecuente disminución en la lesión micro vascular [Medawala W. et al, 2009; Wahren J. et al, 2009; Forst T. et al, 2004 y 2008]. También se ha demostrado, que la administración de péptido C disminuye la adhesión de células monolíticas a células endoteliales, la proliferación de células musculares lisas vasculares y la actividad de NFκB en estas células [Haidet J. et al, 2009].

Sustentados en los anteriores resultados, pronto se realizaron experimentos *in vivo* en modelos murinos que demostraron que la administración exógena de péptido C prolonga el efecto hipoglucémico de la insulina, e incrementa la utilización de glucosa por esta, además, se encontró en tenía la capacidad de disminución de la lipólisis, incrementar el óxido nítrico y generar así vasodilatación, disminuir la proteinuria y la hiperfiltración glomerular e incrementar de la actividad

de la bomba Na/k ATPasa a nivel neuronal y aumentar por este mecanismo la velocidad de conducción nerviosa [Ghorbani A. et al, 2015; Yosten G. et al, 2014] .

Con este soporte, y los hallazgos ya descritos en los participantes con diabetes tipo 1 con persistencia de péptido C del estudio DCCT [Steffes M. et al, 2003; VanBuecken D. et al, 2014], el equipo de Ghorbani realizó un ensayo clínico en 9 pacientes diabéticos tipo 1 a los cuales les administro péptido C exógeno durante un mes y luego comparo la excreción de albuminuria y la tasa de filtración glomerular con el grupo control (pacientes diabéticos tipo 1 tratados únicamente con insulina), encontrando que aquellos en el grupo de intervención disminuyeron su albuminuria en 55%, sin cambios en la tasa de filtración glomerular [Ghorbani A, et al; Johansson B. et al, 1993] . Hallazgos corroborados por este mismo grupo de investigadores en una serie de 21 pacientes, que tras haberles administrado péptido C demostraron no únicamente disminución en la albuminuria, sino, además, en aquellos pacientes con neuropatía, la mejoría de esta, a través del incremento de la sensación termal distal y el aumento en la variabilidad de la frecuencia respiratoria [Johansson B. et al, 2000], y estos beneficios derivados de la presencia o persistencia del péptido C en pacientes con diabetes tipo 1 se han considerado teóricamente fruto de la activación de cascadas moleculares de cinasas, expresión de la óxido nítrico sintasa y de la bomba Na/K ATPasa, que generan con su acción un efecto vasoprotectivo capaz de disminuir las repercusiones de las complicaciones micro vasculares en estos [Johansson B. et al, 2000].

También en el estudio de Steffes se demostró, que aquellos pacientes con persistencia del péptido C, tenían menores porcentajes de hipoglicemias tanto en el grupo de manejo convencional como en el intensivo [Steffes M. et al, 2003]; Y Lutterman, encontró, en un estudio realizado en 19 pacientes con diabetes tipo 1 con detección aún de péptido C, que presentaban menor labilidad clínica, definida como glucosuria persistente (>30gr/24 horas), excursiones glucémicas frecuentes (oscilaciones entre 180 a 360mg/dL), ocurrencia de hipoglucemias espontáneas y visitas médicas por descontrol mayores a 3 veces por año, respecto al grupo de pacientes con péptido C indetectable [Lutterman J. et al, 1981].

Por los resultados de los anteriores estudios se ha concluido que en los pacientes con diabetes tipo 1, la persistencia del péptido C se asocia a mejores desenlaces, en especial a la disminución de las complicaciones micro vasculares [Wahren J. et al, 2007].

Respecto a los pacientes con diabetes tipo 2, también se han realizado estudios para evaluar el impacto de la presencia del péptido C sobre la evolución de la enfermedad y sus comorbilidades. El grupo de Bo y Gentile, estudiando una cohorte italiana de 2113 pacientes con diabetes tipo 2 encontró en un seguimiento a 14 años que niveles de péptido C basal mayores a 1.4ng/mL, y mucho más para aquellos pacientes con niveles superiores a 2,4ng/mL, presentaban una menor incidencia de complicaciones micro vasculares (retinopatía, nefropatía, y neuropatía), sin embargo esto no se tradujo en la incidencia de enfermedad cardiovascular ni en la sobrevida total, y al contrario, tuvo un impacto negativo sobre el perfil lipídico con un incremento en los triglicéridos y disminución en el cHDL, y un incremento en el índice de masa corporal [Bo S. et al, 2012], de hecho,

en una cohorte sueca de 399 pacientes diabéticos tipo 2, valoraron la relación del repetido C basal al diagnóstico y su relación con la mortalidad en un seguimiento a 20 años, encontraron que aquellos pacientes con repetido C por arriba de 2,2ng/mL a pesar de tener menor incidencia en la retinopatía (que fue la única complicación micro vascular valorada), la incidencia de la mortalidad por todas las causas fue mayor (HR 2.75 IC:1.17-6.47; p:0.02) y la mortalidad por causas vasculares también, aunque esta no alcanzó significancia estadística (HR 1.43 IC:0.66-3.10; p:0.36) [Pikkemaat M. et al, 2015].

Otros investigadores también han buscado la relación entre los niveles de péptido C y los desenlaces cardiovasculares, y el trabajo de Sari y colaboradores, en una cohorte turca de 318 pacientes con diabetes tipo 2 de uno a veintisiete años de diagnóstico, analizó la relación entre niveles de hemoglobina, niveles de péptido C y los eventos cardiovasculares y complicaciones micro vasculares, y encontró, como era esperable, una relación significativa entre la hemoglobina glucosilada y las complicaciones micro y macro vasculares, no hubo una asociación significativa entre la edad del diagnóstico y los niveles de péptido C, pero este sí guardaba relación y era mayor en los paciente con dislipidemia (2.96 ± 1.57 vs 2.48 ± 1.39 , $p=0.045$), hipertensión (3.36 ± 1.85 vs 2.55 ± 1.15 , $p=0.001$), neuropatía autonómica (4.13 ± 2.08 vs 2.67 ± 1.33 , $p=0.001$) y acá lo importante, se asoció a complicaciones macro vasculares como enfermedad arterial coronaria (3.72 ± 1.17 vs 2.8 ± 1.57 , $p=0.001$) y enfermedad vascular periférica (4.64 ± 0.85 vs 2.79 ± 1.53 , $p=0.001$) [Sari R. et al, 2005].

En India, a una cohorte de 101 pacientes el equipo de Nawal realizó correlaciones entre el péptido C y varios marcadores de riesgo cardiovascular, encontrando una correlación positiva entre estos y los niveles de colesterol total ($r: 0.370$, $p:0.001$), cLDL ($r:0.285$, $p:0.004$), homocisteína ($r:0.428$, $p:0.001$), presión arterial sistólica ($r:0.343$, $p:0.001$) y perímetro de cintura ($r:0.439$, $p: 0.000$), con una correlación negativa para cHDL ($r:-0.273$ $p:0.006$). A nivel de las complicaciones cardiovasculares el estudio también encontró una correlación positiva con el grosor de la capa íntima de la arteria carótida ($r:0.609$, $p:0.001$) y el riesgo de enfermedad coronaria estimado a 10 años ($r:0.547$, $p:0.001$). [Nawal C. et al, 2016].

El hecho de encontrar que el péptido C estaba correlacionado con factores de riesgo cardiovascular y complicaciones macro vasculares permitió que en 2019 se realizará el primer metanálisis de la evidencia disponible de mortalidad cardiovascular y péptido C, encontrando 107 estudios, de los cuales solo 32 cumplieron los criterios de aleatorización estipulados por los autores del metanálisis, y a pesar de esto la heterogeneidad fue bastante marcada, sin embargo, el equipo de Andrade y colaboradores, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de péptido C y mortalidad general (RR = 1,39; IC95%: 1,04 a 1,84 ; $p:0.019$) y una tendencia estadísticamente no significativa con la mortalidad cardiovascular (RR = 1,62; IC95%: 0,99 a 2,66) [Andrade RLM. et al, 2019].

La causa por la que en diabéticos tipo 2 el péptido C en los pacientes con diabetes tipo 2 pueda asociarse a un incremento en la mortalidad es debida a su relación con la resistencia a la insulina, y esto queda insinuado en varios estudios, un estudio realizado en una cohorte retrospectiva de 5153 pacientes no diabéticos, en la cual se midieron índices de resistencia a insulina (HOMA-IR, QUICKI, insulina basal) y péptido C encontrando que, estos índices se correlacionaban con mortalidad cardiovascular y con mortalidad por todas las causas, pero que, un péptido C mayor de (2.98 ng/ml) se correlacionaba mejor, que los índices de resistencia a insulina, para predecir mortalidad cardiovascular (AUC = 0.62 vs AUC ≤ 0.58, P < 0.001). y por todas las causas (AUC = 0.60 vs ≤ 0.57, P < 0.001) [Patel N. et al, 2012]. Hallazgos corroborados en un estudio realizado por Cabrera de León y colaboradores, en el cual pacientes sin diabetes, pero con resistencia a la insulina, con péptido C mayor de 2,26 ng/mL presentaron mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (RR = 2.4, 95% CI = 1.3–4.6; p = 0.007) y de infarto de miocardio (RR = 2.8, 95% CI = 1.1–6.9; p = 0.025) [Cabrera de León A. et al, 2015]. Estudios similares han encontrado también asociación entre mortalidad cardiovascular (HR: 1.52, IC95:0.98–2.36) y por todas las causas (HR: 1.33, IC95:1.08–1.63) en pacientes no diabéticos con péptidos C por arriba de (1.33 ng/mL - 2.1 ng/mL) [Min J. et al, 2013].

Otra explicación para el efecto negativo del péptido C en los pacientes con diabetes, es que se ha sugerido como mediador de aterosclerosis, y en modelos in vitro y e in vivo de resistencia a la insulina, el exceso de péptido C es capaz de alcanzar el espacio subendotelial y alterar la permeabilidad endotelial, actuar como generador de quimiotaxis para células inflamatorias y estímulo directo de proliferación del músculo liso endotelial [Vasic D. et al, 2012], y lo anteriormente mencionado, puede quedar plasmado en el estudio realizado por Cardellini y colaboradores, quienes en una cohorte de 131 pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria demostrada encontraron una correlación estadísticamente significativa con el riesgo de mortalidad cardiovascular (HR:1.29 IC95:1.02–1.65, p<0.03) [Cardellini M. et al, 2017]; y en el estudio Marx y colaboradores, que demostraron que aquellos pacientes sometidos a angiografía coronaria con péptido C mayores a 4.5ng/mL presentaban mayor mortalidad cardiovascular (HR:1.46 IC1.10 – 1.93; P = 0.008) y por todas las causas (HR: 1.55 IC1.07 – 2.24; P = 0.022) y mayores niveles de marcadores de aterosclerosis (ICAM-1, VCAM-1, Selectina-P, Selectina-E y fosfolipasa A2) [Marx N. et al, 2013].

En base a los hallazgos de todos estos estudios, parece útil en los pacientes tipo 1 y 2 la determinación de péptido C, no solo como marcador diagnóstico, si no como marcador pronóstico, puesto que su persistencia parece asociarse a diferentes resultados, tanto en las complicaciones como en los desenlaces cardiovasculares y por ende de la mortalidad. Hasta la fecha no existe en población mexicana un estudio que haya permitido extrapolar los resultados que se han obtenido de cohortes internacionales, y nuestro grupo considera, no solo importante, sino necesario describir la asociación que hay entre los niveles de péptido C y el control glucémico, lipídico, dosis de hipoglucemiantes orales e insulina y complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 de la consulta externa del instituto.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El péptido C ha demostrado que presenta actividades biológicas capaces de modificar la evolución de la enfermedad en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 y 2, sin embargo, actualmente solo se usa su determinación como medida indirecta para valorar la reserva de insulina a nivel pancreático, a pesar de estudios observacionales que demuestran su capacidad como marcador pronóstico, aunque ninguno de estos ha sido realizado en población latinoamericana, y mucho menos mexicana, desconociendo así, si los hallazgos antes mencionados son extrapolables a nuestra población.

¿Existe en nuestra población de pacientes diabéticos tipo 1 y 2 una asociación entre la persistencia de la secreción del péptido C y el control metabólico, dosis de tratamientos y complicaciones crónicas?

JUSTIFICACIÓN

No se puede generalizar a todas las poblaciones los hallazgos encontrados en estudios observacionales hasta ahora realizados, en los cuales se demuestra que el péptido C presenta actividades biológicas capaces de modificar el curso de la enfermedad en diabéticos tipo 1 y 2. Se desconoce en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 mexicanos la huella que pueda tener la persistencia del péptido C en su evolución, refiriéndose específicamente al control metabólico, desarrollo de comorbilidades y el impacto de los tratamientos otorgados.

Con los resultados que puedan obtenerse de este estudio podría proponerse un nuevo modelo del seguimiento de los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1 y 2, en los cuales al péptido C se le pueda otorgar un papel pronóstico preponderante.

HIPÓTESIS

H1: la presencia de péptido C mayor de 0,24ng/mL generará una diferencia en el control glucémico, lipídico, dosis de hipoglucemiantes orales e insulina y complicaciones crónicas en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1 y 2

Ho: la presencia de péptido C mayor de 0,24ng/mL no generará una diferencia en el control glucémico, lipídico, dosis de hipoglucemiantes orales e insulina y complicaciones crónicas en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1 y 2

Objetivo principal

Evaluar la asociación de la concentración de péptido C basal y el control glucémico, lipídico, dosis de hipoglucemiantes orales e insulina y complicaciones crónicas en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1 y 2 de la consulta externa del INCMNSZ

Objetivos Específicos.

- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la hemoglobina glucosilada en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y valores del perfil lipídico en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de insulina basal y en bolo en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de hipolipemiantes orales en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y las cifras de presión arterial en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la presencia de retinopatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y el grado de retinopatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la albuminuria en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y grado de nefropatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la presencia de neuropatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 1
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la hemoglobina glucosilada en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y valores del perfil lipídico en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de insulina basal y en bolo en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de hipoglucemiantes orales en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2

- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de hipoglucemiantes orales en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la dosis de hipolipemiantes orales en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y las cifras de presión en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la presencia de retinopatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y el grado de retinopatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la albuminuria en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y grado de nefropatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2
- Evaluar la asociación entre la concentración de péptido C basal y la presencia de neuropatía en los pacientes mexicanos con diabetes tipo 2

Criterios de selección

Inclusión

- Pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 1 entre 18 y 65 años, hombres y mujeres.
- Tener determinación de antiGAD65 positiva
- Tener una determinación de péptido C
- Contar con expediente en el INCMNSZ con datos que incluyan: edad, sexo, peso, talla, diagnóstico del tipo de diabetes, tiempo de evolución de esta, hipertensión, tabaquismo, diagnóstico de neuropatía y retinopatía, y dosis de insulina basal y rápida, y dosis de tratamientos hipolipemiantes y antihipertensivos.
- Pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2 entre 18 y 65 años, hombres y mujeres.
- Tener una determinación de péptido C
- Contar con expediente en el INCMNSZ con datos que incluyan: edad, sexo, peso, talla, diagnóstico del tipo de diabetes, tiempo de evolución de esta, hipertensión, tabaquismo, diagnóstico de neuropatía y retinopatía, y dosis de insulina basal y rápida, y dosis de tratamientos hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 1 que no cuenten con el registro completo de edad, sexo, peso, talla, diagnóstico del tipo de diabetes, tiempo de evolución de esta, anticuerpos anti GAD65, hipertensión, tabaquismo, diagnóstico de neuropatía y retinopatía, y dosis de insulina basal y rápida, y dosis de tratamientos hipolipemiantes y antihipertensivos.
- Pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2 que no cuenten con el registro completo de edad, sexo, peso, talla, diagnóstico del tipo de diabetes, tiempo de evolución de esta, anticuerpos anti GAD65, hipertensión, tabaquismo, diagnóstico de neuropatía y retinopatía, y dosis de insulina basal y rápida, y dosis de tratamientos hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos.
- Pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 1 y 2 con fallas orgánicas terminales (cirrosis hepática CHILD PUGH C, enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis o hemodiálisis, insuficiencia cardíaca AHA D) o diagnósticos oncológicos.

Criterios de eliminación.

- Pacientes con diagnósticos de diabetes tipo MODY, LADA o diabetes secundarias a otras etiologías

VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Independiente	Cualitativa nominal, Dicotómica	Hombre/mujer
edad	Independiente	Cuantitativa discreta	años
talla	Independiente	Cuantitativa continua	metros
peso	Independiente	Cuantitativa continua	kilogramos
Índice de masa corporal (IMC)	Independiente	Cuantitativa continua	Kilogramos/metro 2
Tiempo de diagnóstico de la diabetes	independiente	Cuantitativa discreta	años
Tabaquismo	Independiente	Cualitativa nominal, dicotómica	Si/No
Hipertensión	Independiente	Cualitativa nominal, dicotómica	Si/No
Presión arterial	Independiente	Cuantitativa discreta	mmHg
Neuropatía	Independiente	Cualitativa nominal, dicotómica	Si/No
Retinopatía	Independiente	Cualitativa nominal, dicotómica	Si/No
Grado de retinopatía	Independiente	Cualitativa ordinal, poli dicotómica	Retinopatía no proliferativa leve Retinopatía no proliferativa moderada Retinopatía no proliferativa grave Retinopatía proliferativa Edema macular
Nefropatía	Independiente	Cualitativa nominal, dicotómica	Si/No
Grado de nefropatía	Independiente	Cualitativa ordinal, poli dicotómica	K KDIGO 1 K KDIGO 2 K KDIGO 3 K KDIGO 4 K KDIGO 5
Péptido C	Independiente	Cuantitativa continua	ng/mL
Anticuerpos antiGAD65	Independiente	Cuantitativa continua	U/mL
Hemoglobina glucosilada	Independiente	Cuantitativa continua	%
Colesterol total	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL

Colesterol LDL	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol no HDL	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dL
Dosis de insulina basal	Independiente	Cuantitativa continua	Unidades de insulina/día
Dosis de insulina rápida	Independiente	Cuantitativa continua	Unidades de insulina/día
Dosis de hipoglucemiantes	Independiente	Cuantitativa continua	mg/día (según corresponda de: Metformina, glibenclamida, glimepirida, liraglutide, dulaglutide, sitagliptina, linagliptina, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, o cualquier otro hipoglucemiante que use el paciente)
Dosis de hipolipemiantes	Independiente	Cuantitativa continua	mg/día (según corresponda de: atorvastatina, ezetimiba, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, omega 3, o cualquier otro hipolipemiante que use el paciente)
Dosis de antihipertensivos	Independiente	Cuantitativa continua	mg/día (según corresponda de: metoprolol, bisoprolol, carvedilol, amlodipino, nifedipino, bumetanida, furosemida, hidroclorotiazida, enalapril, captopril, losartan, telmisartán, candesartan, ibersartan, o cualquier otro antihipertensivo usado por el paciente)

Diseño del Estudio:

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, prolectivo y abierto en el cual se determina el valor de péptido C que se asocia a buen control glucémico en población atendida del periodo de 1 Enero del 2013 a Julio del 2021 en el INCMNSZ, para su medición se analizó con estadística descriptiva (media, mediana, índices de correlación, etc).

Cálculo del tamaño de la muestra

Se pretende reclutar 85 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 y 85 pacientes con diabetes tipo 2

Para el estudio transversal se determinó usar, para el cálculo de muestra, la fórmula $N = [(Z\alpha + Z\beta)/C]^2 + 3$, considerando un poder del 90%, con un error α de 0.05 y error β de 0.2, basados en la información obtenida de la siguiente referencia: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Apéndice 6C, página 79. Se considera como significativo un valor de p de <0.05

Reclutamiento y Procedimiento

Obtención de expedientes electrónico de pacientes de la consulta de Endocrinología del INCMNSZ, que cumplan los criterios de inclusión y con determinación de péptido C desde el periodo 1 de Enero del 2003 hasta Julio del 2021

- Expediente clínico.

-Obtención de registros del laboratorio central del INCMNSZ que cuenten con determinación de péptido C desde 1 de Enero 2013 hasta Julio del 2021

Se utilizó una base de datos para la captura de las variables de interés, para su posterior análisis en programa estadístico SPSS 2 versión 22.0

No se requirió consentimiento informado de los pacientes por el tipo de estudio

Análisis Estadístico

Se empleará estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio; se empleará mediana o media como medida de tendencia central en las variables cuantitativas e intervalos intercuantiles o desviación estándar para determinar la dispersión, según corresponda de acuerdo a la distribución de las variables, no normal y normal, respectivamente.

Las variables dicotómicas o categóricas se informarán como números absolutos y porcentajes. Para la comparación de variables entre los grupos se aplicarán las pruebas de t de student o U de Mann Whitney según corresponda y Chi cuadrada de Pearson en el caso de las dicotómicas o categóricas. Se utilizará valor de P (< 0.05) para determinar significancia estadística e intervalo de confianza de 95% para medir la magnitud del efecto.

El análisis se realizó utilizando el software de análisis estadístico y de datos SPSS versión 22.0

RESULTADOS

Punto de corte de péptido C que predice un buen control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo1, Lada y Tipo 2

Datos Generales de la Población

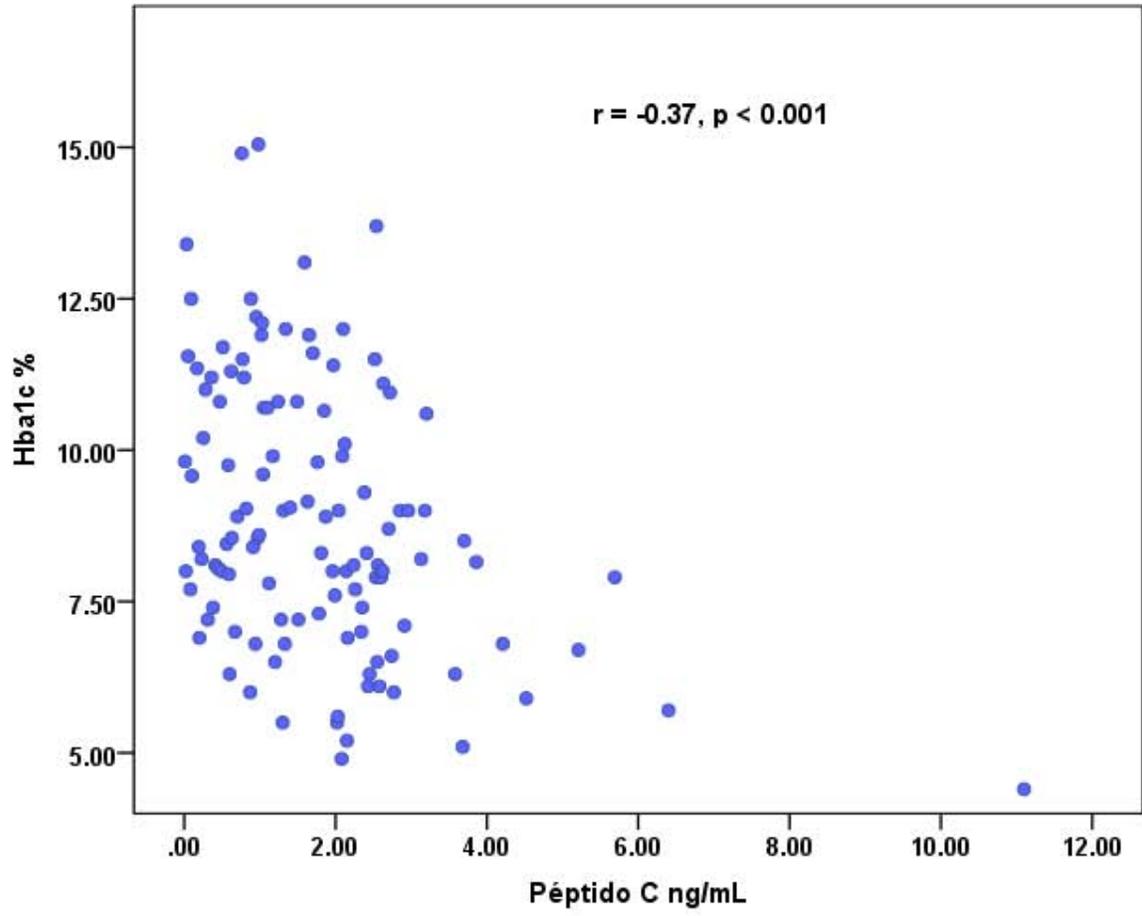
Se realizó el análisis descriptivo de 176 pacientes ingresados al Instituto nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el diagnóstico de Diabetes tipo 1 , LADA y tipo 2

La distribución del tipo de diabetes fue:

Tabla 1.

		TIPO_DM			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DM TIPO 1	45	25.6	25.6	25.6
	DM TIPO 2	98	55.7	55.7	81.3
	LADA	17	9.7	9.7	90.9
	MOODY	3	1.7	1.7	92.6
	MIXTA/ SECUNDARIA	13	7.4	7.4	100.0
	Total	176	100.0	100.0	

Análisis de correlación



Correlaciones

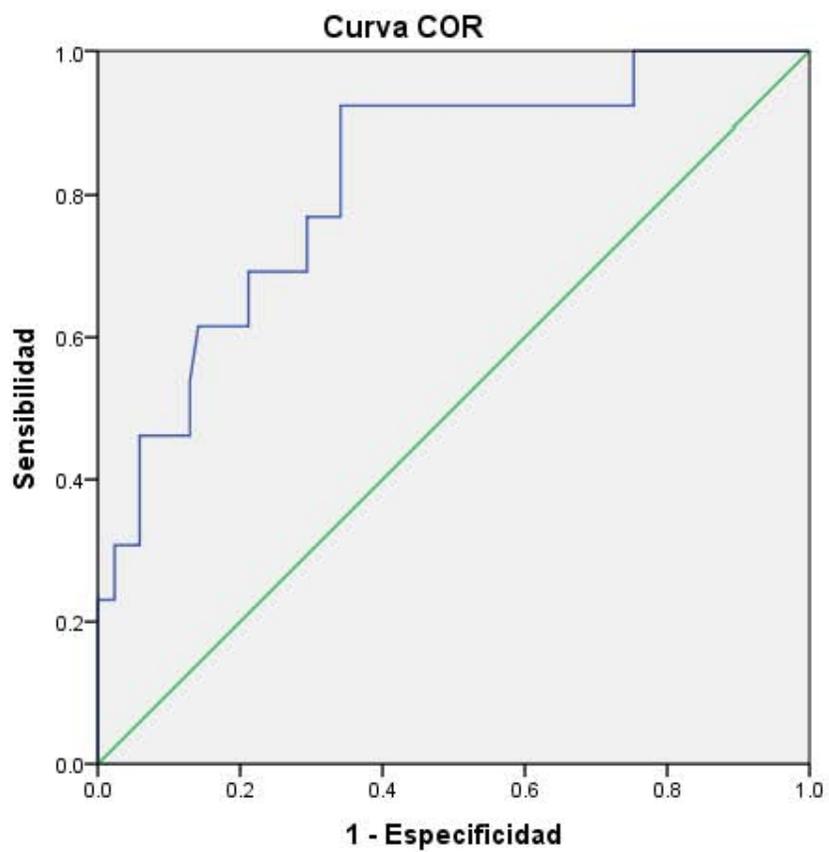
		Hba1c cuando se tomó péptido c	PEPTIDO_C_BASAL_NG
Hba1c cuando se tomó péptido c	Correlación de Pearson	1	-.374**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	176	176
PEPTIDO_C_BASAL_NG	Correlación de Pearson	-.374**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	176	176

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Agrupamos a los pacientes para el análisis de acuerdo al mecanismo fisiopatológico en 2 grupos principales, el primero diabetes tipo 2 y el segundo diabetes tipo 1 y LADA .

Se definió como desenlace de la curva ROC el tener un buen control glucémico con una hba1c <6.5

Se hizo una Curva ROC seleccionando sólo DM2



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PEPTIDO_C_BASAL_NG

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.819	.062	.000	.698	.941

La(s) variable(s) de resultado de prueba: PEPTIDO_C_BASAL_NG tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba:

PEPTIDO_C_BASAL_NG

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-.9900	1.000	1.000
.0550	1.000	.988
.1450	1.000	.965
.1950	1.000	.953
.2150	1.000	.941
.2400	1.000	.929
.2650	1.000	.918
.2950	1.000	.906
.3350	1.000	.894
.3700	1.000	.882
.4450	1.000	.871
.5450	1.000	.859
.6000	1.000	.835
.6250	1.000	.824
.6650	1.000	.812
.7300	1.000	.800
.7650	1.000	.788
.7800	1.000	.776
.8050	1.000	.765
.8450	1.000	.753
.8750	.923	.753
.8950	.923	.741
.9300	.923	.729
.9650	.923	.706
1.0000	.923	.682
1.0300	.923	.671
1.0450	.923	.659
1.0750	.923	.624
1.1100	.923	.612
1.1450	.923	.600
1.2050	.923	.588
1.2600	.923	.576
1.2950	.923	.565

1.3200	.923	.553
1.3650	.923	.541
1.4450	.923	.518
1.5000	.923	.506
1.5500	.923	.494
1.6100	.923	.482
1.6400	.923	.459
1.6750	.923	.447
1.7400	.923	.435
1.7950	.923	.424
1.8300	.923	.412
1.8600	.923	.388
1.9150	.923	.376
1.9650	.923	.365
1.9800	.923	.353
2.0050	.923	.341
2.0250	.846	.341
2.0350	.769	.341
2.0700	.769	.329
2.1100	.769	.318
2.1300	.769	.306
2.1450	.769	.294
2.1550	.692	.294
2.2000	.692	.282
2.2500	.692	.271
2.3200	.692	.259
2.4500	.692	.247
2.5250	.692	.235
2.5450	.692	.224
2.5700	.692	.212
2.5900	.615	.212
2.6050	.615	.188
2.6150	.615	.176
2.6250	.615	.165
2.6650	.615	.153
2.7200	.615	.141
2.7550	.538	.129
2.8100	.462	.129
2.8800	.462	.118
2.9350	.462	.106

3.0450	.462	.094
3.1550	.462	.082
3.1900	.462	.071
3.3900	.462	.059
3.6300	.385	.059
3.6900	.308	.059
3.7800	.308	.047
4.1900	.308	.024
4.8650	.231	.024
5.4500	.231	.012
6.0450	.231	.000
8.7500	.154	.000
12.1000	.000	.000

La(s) variable(s) de resultado de prueba:

PEPTIDO_C_BASAL_NG tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

Se obtuvo un AUC de 0.819 con una $p < 0.001$

El mejor punto de corte que predice un buen control glucémico con una HbA1c < 6.5 es de 2.0 ng/mL en pacientes diabéticos tipo 2

Con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 66%

Tabla 2. Resumen de los pacientes con DM2 con y sin buen control glucémico

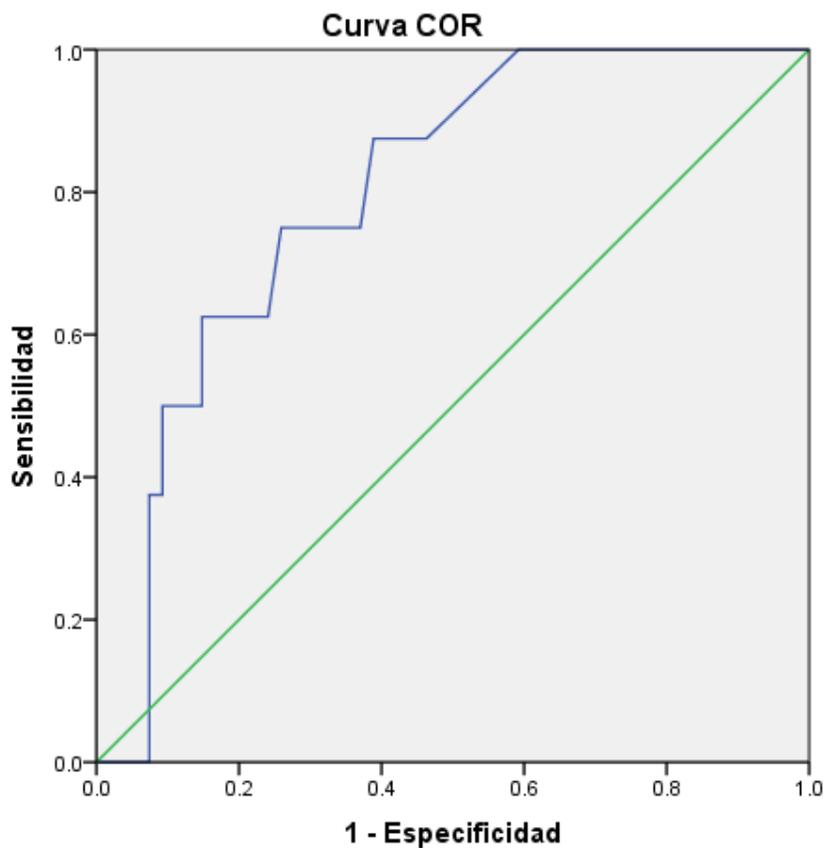
VARIABLE	Buen control Hba1c <6.5 n=13	Mal control Hba1c >6.5=84	P
Sexo Género (Núm. hombres, %)	7, 53.8%	35, 41.7%	0.41
Edad	49+/-15.5	55.2+/-17.0	0.22
Tabaquismo si (n,%)	0%	14,16.7%	0.11
Fuma actualmente	0%	10,11.9%	0.18
HAS (n, %)	3, 23.1%	39,46.4%	0.11
Neuropatía diabética n,%	2,15.4%	22,26.2%	0.40
Tipo de neuropatía	Polineuropatía distal y simétrica 2,100%	Polineuropatía distal/sim 18,85.7% Mononeuropatía o Múltiple 2, 9.5%	0.84
Retinopatía Diabética	3,23.1%	26, 31%	0.56
Grado retinopatía basal	Retinopatía proliferativa 2,100%	No retinop aparente 2,8.3% Retinop N/ Prolif leve 7,29.2% Retinop N/Prolif Mod 6,25% Retinop N/Sev 3,12.5% Retinop Prolif 6,25%	0.30
Retinopatía Hipertensiva	0,0%	0,0%	0
Nefropatía diabética	2,16.7%	8,9.5%	0.44
Grado de nefropatía	G2 A1 1,50% G3 A3 1,50%	G1 A1 1,12.5% G1 A 3 2, 25% G2A1 1,12.5% G2A2 1, 12.5% G3A1 1,12.5% G3A3 1,12.5% G5A3 1, 12.5%	0.71
TIPO INSULINA BASAL NPH GLARGINA DEGLUDEC	3,60% 1,20% 1,20%	25,44.6% 29,51.8% 2, 3.6%	0.15
INSULINA RAPIDA REGULAR	3,100%	24,60%	0.38

LISPRO		13,32.5%	
ASPART		3,7.5%	
VARIABLES CONTINUAS NO PARAMÉTRICAS			
Peso	74.8±10.1	72.4±14.9	0.46
Talla	1.61+/-0.10	1.59+/-0.09	0.51
Años DM	3.0 (1 a 23)	13 (8.5 a 18.25)	0.16
TA basal	115/56 +/-12.5	123.69+/-12.6	0.37
IMC	27.5+/-5.31	28.5+/-5.1	0.53
Péptido C basal	2.7 (2.0 a 5.4)	1.51(0.85 a 2.45)	<0.001
Péptido C 1	2.54+/- 1.15	1.51 (0.73 a 2.66)	0.28
Péptido C 2	1.96 (0 a 1.96)	2.06(0.52 a 3.4)	1.0
HBA1 c %	5.5 +/-0.60	9.46+/-2.15	<0.001
HBA 1 c control 1	2.65+/-0.21	9.53 +/-2.37	.02
HBA 1 c control 2	6.3	8.4+/-0.63	0.11
Colesterol total basal	173.8 +/-48.8	174+/-40.86	0.98
Colesterol 1	148.5+/-0.70	184+/-54.19	0.37
Colesterol 2	123	177.25+/-26.60	0.11
LDL Basal	101.38+/-36.95	97.41+/-31.24	0.65
LDL 1	100+/-1.41	105+/-32.73	0.53
LDL 2	54	108.75+/-19.71	0.12
Triglicéridos basal	188 (130.5 a 239.5)	151(116.5 a 218.5)	0.48
Triglicéridos 1	156 (108 a 156)	181(133 a 279.25)	0.47
Triglicéridos 2	231	122(94 a 173)	0.24
Insulina basal	16 (0-26)	26 (16 a 37)	0.73
Insulina basal 1	15 (9.25 a 20)	20 (0 a 36)	0.48
Insulina basal 2	15 (0 a 15)	18 (16.25 a 30)	0.38
Insulina rápida	10	16 (10 a 21.75)	0.28
Insulina rápida 1	12 (0 a 12)	19.5 (2.75 a 24)	0.16
Insulina rápida 2	12 (0 a 12)	12 (11.5 a 13.5)	0.26
Metformina	850 (0 a 2550)	2550 (1700 a 2550)	.018
Metformina 1	1700 (1381.25 a 2337.5)	2550(1700 a 2550)	0.24
Metformina 2	2550 (0 a 2550)	2550(1700 a 2550)	0.20
Glibenclamida	10	10.83+/-4.17	0.77
Glibenclamida 1		5	
Glimepirida basal		3.33+/-1.15	
Dulaglutide basal		0.21	
Linagliptina	5	5 (2.5 a 5)	0.83
Linagliptina 1		5	
Linagliptina 2		5	
Dapagliflozina	10	10	0.31
Empagliflozina	25	12.5 (0 a 25)	0.39
Empagliflozina 1		12.5(0 a 12.5)	
Empagliflozina 2		12.5 (0 a 12.5)	
Sitagliptina basal		95.5+/-32.44	

Sitagliptina 1		50	
Sitagliptina 2		100	
Vidagliptina basal		50	
Vidagliptina 1		100	
Vidagliptina 2			
Pravastatina basal		10	
Pravastatina 1		5	
Atorvastatina	20	20 (20 a 40)	0.17
Atorvastatina 1	20	20(10 a 30)	0.89
Atorvastatina 2		20(20 a 40)	
Rosuvastatina basal		10	
Rosuvastatina 2		5	
Bezafibrato	100 (0 a 100)	200 (200 a 400)	1.0
Bezafibrato 1	200(0 a 200)	300 (50 a 400)	0.67
Bezafibrato 2		100	
Ciprofibrato basal		100	
Omega basal		3 gr	
Omega 1		3 gr	
Amlodipino basal		6.6+/-2.58	
Amlodipino 1		10	
Nifedipino basal		30(15 a 90)	
Nifedipino 1		30	
Bumetadina basal		6	
Furosemide basal		40 (5 a 70)	
Furosemide 1		60(40 a 60)	
Hidroclorotiazida basal		20.83+/-7.21	
Enalapril basal	10	10 (10 a 20)	0.60
Enalapril 1		10	
Enalapril 2		25	
Captopril basal		37.5 (25 a 37.5)	
Losartán basal	25	87.5+/- 23.14	0.06
Losartán 1		100	
Telmisartán basal		30+/-14.14	

Para variables continuas se usó U de Mann-Whitney, para variables categóricas (nominales o dicotómicas) se usó chi cuadrada

Se hizo una Curva ROC seleccionando sólo DM TIPO 1 Y LADA



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

El mejor punto de corte que predice un buen control glucémico con una Hba1c <6.5 es de 0.94 ng/mL péptido C en pacientes con DM tipo 1 y LADA ,con una sensibilidad de 75% y una especificidad 72.2%

Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: PEPTIDO_C_BASAL_NG

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.797	.069	.007	.662	.933

La(s) variable(s) de resultado de prueba: PEPTIDO_C_BASAL_NG tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba:

PEPTIDO_C_BASAL_NG

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-.9900	1.000	1.000
.0150	1.000	.704
.0250	1.000	.685
.0400	1.000	.667
.0650	1.000	.630
.0850	1.000	.611
.0950	1.000	.593
.1350	.875	.463
.2900	.875	.444
.4250	.875	.426
.4650	.875	.407
.5250	.875	.389
.5750	.750	.370
.6100	.750	.333
.7250	.750	.315
.8800	.750	.296
.9450	.750	.278

.9600	.750	.259
.9800	.625	.241
1.0100	.625	.222
1.0750	.625	.167
1.2100	.625	.148
1.3200	.500	.148
1.5500	.500	.130
1.7700	.500	.111
1.9300	.500	.093
2.0850	.375	.093
2.2500	.375	.074
2.4200	.250	.074
2.4400	.125	.074
2.4950	.000	.074
2.5450	.000	.056
2.6350	.000	.037
3.4650	.000	.019
5.2100	.000	.000

La(s) variable(s) de resultado de prueba:

PEPTIDO_C_BASAL_NG tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

TIPO_DM ^a					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DM TIPO 1	5	62.5	62.5	62.5
	LADA	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

a. DM controlada = BIEN CONTROLADO

TIPO_DM ^a					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DM TIPO 1	40	74.1	74.1	74.1
	LADA	14	25.9	25.9	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

a. DM descontrolada = MAL CONTROLADO

Tabla 3. Resumen de los pacientes con DM TIPO 1 Y LADA con y sin buen control glucémico

VARIABLE	Buen control Hba1c <6.5 n=8	Mal control Hba1c >6.5=53	P CHI CUADRADO
Sexo Género (Núm. hombres, %)	2, 25%	19, 35.8%	0.54
Edad	43.6+/-11.13	46+/-22.45	0.94
Tabaquismo si (n,%)	2,25%	11,20.4%	0.76
Fuma actualmente	0%	7, 13.7%	0.26

HAS (n, %)	3,37.5%	16, 29.6%	0.65
Neuropatía diabética n,%	3,37.5%	15, 27.8%	0.57
Tipo de neuropatía Polineuropatía distal y simétrica	Polineurop distal/sime 1,50% Neuro autonómica 1, 50%	Polineurop distal/sime 11, 73.3%	0.60
Retinopatía Diabética	1,12.5%	21, 38.9%	0.30
Grado retinopatía basal /retinopatía proliferativa	Retino Prolifera 1,100%	No retinop aparente 1,4.8% Retinop N/ Prolif leve 6, 28.6% Retinop N/Prolif Mod 3, 14.3% Retinop N/Sev 1, 4.8% Retinop Prolif 9, 42.9%	0.93
Retinopatía Hipertensiva	0,0%	0.0%	-
Nefropatía diabética	2, 25%	10, 18.5%	0.66
Grado de nefropatía	G2 A1 1 ,50% G5 A3 1, 50% 6 PERDIDOS	G1 A1 G1 A 3 G2A1 1, 11.1% G2A2 1,11.1% G3A1 G3A3 6, 66.7% G5A3	0.10
TIPO INSULINA BASAL NPH GLARGINA DEGLUDEC PREMEZCLA	1,14.3% 3,42.9% 1, 14.3% 2, 28.6%	11, 24.4% 26, 57.8% 8, 17.8% -	0.004
INSULINA RAPIDA REGULAR LISPRO ASPART GLULISINA	- 1, 50% - 1, 50%	REGULAR 18, 40.9% LISPRO 23, 52.3% ASPART 1, 2.3% GLULISINA 2, 4.5	0.07

VARIABLES CONTINUAS NO PARAMÉTRICAS			
Peso	63.91+/-23.26	68.3+/-17.42	0.23
Talla	1.61 +/-0.14	1.62+/-0.11	0.62
Años DM	9 (3.25 a 12.5)	12 (7 a 19)	0.40
TA basal	116.25/75+/-29.24	118/73 +/-16.89	0.87
IMC	24.15+/-6.07	25.72 +/-5.02	0.34
Péptido C basal	1.69 (0.66 a 2.42)	0.1 (0.1 a .97)	0.006
Péptido C 1	2.54+/- 1.15	0.70 (0.1 a 1.1)	0.06
Péptido C 2	1.96	0.6 (0.01 a 1.04)	0.5
HBA1 c %	5.7 +/-0.49	9.8+/-2.1	<0.001
HBA 1 c control 1	6.7+/-0.42	9.5+/-2.17	0.06
HBA 1 c control 2	6.9	7.62+/-1.62	0.82
Colesterol total basal	153.75+/-37.41	186.11+/-53.5	0.05
Colesterol 1	195+/-11.31	177.71+/-52.3	0.54
Colesterol 2	152	170.85+/-20.10	0.10
LDL Basal	82.8+/-27.0	100.31+/-30.01	0.16
LDL 1	113.5+/-33.2	98+/-48.3	0.66
LDL 2	110	87.2+/-22.7	0.50
Triglicéridos basal	112 (70.5 a 159)	113 (78.7 a 184.2)	0.50
Triglicéridos 1	137.5 (97 a 137.5)	138 (77.5 a 253)	0.82
Triglicéridos 2	96	232 (70 a 232)	0.82
Insulina basal Unidades	13 (5 a 28)	29 (16.5 a 40)	0.02
Insulina basal 1	6.5	24.5 (16.25 a 40)	0.09
Insulina basal 2	8.0		0.15
Insulina rápida	15 (12 a 15)	14.5 (10 a 23.5)	0.90
Insulina rápida 1	8	14 (1.8 a 22)	-
Insulina rápida 2	8	12+/-1.41	-
Metformina	500 (0 a 500)	1898.2+/-832.7	0.20
Metformina 1	850	2000 (693.7 a 2550)	0.51
Metformina 2	0	1700 (0 a 1700)	0.34
Glibenclamida			
Glibenclamida 1			
Glimepirida basal	8	0	0.31
Liraglutide basal		2+/-0.91	
Linagliptina		5 (0 a 5)	0.56
Linagliptina 1		5 (0 a 5)	1.0
Linagliptina 2		2.5 (0 a 2.5)	0.48
Dapagliflozina		10	0.31
Empagliflozina		18.7(12.5 a 18.7)	
Empagliflozina 1		18.7 (12.5 a 1875)	
Empagliflozina 2			
Sitagliptina basal		100	
Sitagliptina 1		100	

Sitaglitina 2			
Vidalgilitina basal		50	
Vildaglitina 1		100	
Vildaglitina 2			
Pravastatina basal		13.3+/-5.77	
Pravastatina 1		10	
Atorvastatina	20 (0 a 20)	20 (10 a 20)	0.81
Atorvastatina 1	0	20	0.27
Atorvastatina 2	10	40	0.31
Rosuvastatina basal			
Rosuvastatina 2			
Bezafibrato	200 (0 a 200)	200 (175 a 400)	0.86
Bezafibrato 1		100 (0 a 300)	
Bezafibrato 2			
Ciprofibrato basal			
Omega basal		1.5 gr (0 a 1.5 gr)	
Omega 1		750 mg (0 a 750 mg)	
Amlodipino basal		5	
Amlodipino 1			
Nifedipino basal	105(60 a 102)5	60	0.68
Nifedipino 1			
Bumetadina basal		2	0.31
Furosemide basal		80	
Furosemide 1		100	
Hidroclorotiazida basal			
Enalapril basal	10	10 (3.75 a 20)	
Enalapril 1		10	
Enalapril 2			
Captopril basal			
Losartán basal	50	75 (0 a 100)	0.89
Losartán 1		70.8+/-26	
Telmisartán basal			

Resultados de Curvas ROC y correlaciones Pearson - Spearman :

En todos los pacientes con la disminución del péptido C se correlaciona $r = -0.37$, $p < 0.001$ con aumento de la HbA1c lo que se traduce en descontrol glucémico .

Correlación de péptido C con dosis de Insulina Basal: $r = -0.18$, $p = 0.04$

- Otras Correlación de todos los pacientes ,de PÉPTIDO C con :

-PESO $r = 0.22$, $p = 0.003$

-IMC $r = 0.28$, $p < 0.001$

-METFORMINA $r = -0.19$ $p = 0.02$

-TRIGLICÉRIDOS $r = 0.43$, $p < 0.001$

En DM1 y LADA la correlación péptido C con HBA 1 : $r = -0.27$, $p < 0.001$

- **Otras Correlaciones en pacientes con DM Tipo 1 y LADA**

Correlaciones de péptido C con dosis de Insulina Basal: $r = -0.11$, $p = 0.3$

Correlación de PÉPTIDO C con :

-AÑOS DE DIABETES $r = -0.34$, $p = 0.006$

-TRIGLICERIDOS $r = 0.47$ $p < 0.001$

EN DM2 la correlación péptido C con HBA 1 : $r = -0.47$, $p < 0.001$

- **Otras Correlaciones en pacientes DM Tipo 2**

Correlaciones de péptido C con dosis de Insulina Basal: $r = -0.35$, $p = 0.04$

Correlación de PÉPTIDO C con :

-METFORMINA $r = -0.28$ $p = 0.01$

-IMC $r = 0.24$ $p = 0.01$

-TRIGLICERIDOS $r = 0.34$, $p = 0.001$

Se realizó una regresión lineal en la que el desenlace (variable dependiente) es el buen control glucémico.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	.386 ^a	.149	.108	2.28572

a. Predictores: (Constante), NEFROPATIA_DM, PEPTIDO_C_BASAL_NG, SISTOLICA, AÑOS_DM, IMC_BASAL, NEUROPATIA_DM, RETINOPATIA_DIABETICA

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	133.431	7	19.062	3.648	.001 ^b
	Residuo	762.782	146	5.225		
	Total	896.214	153			

a. Variable dependiente: Hba1c cuando se tomó péptido c

b. Predictores: (Constante), NEFROPATIA_DM, PEPTIDO_C_BASAL_NG, SISTOLICA, AÑOS_DM, IMC_BASAL, NEUROPATIA_DM, RETINOPATIA_DIABETICA

El modelo tuvo una $r = 0.38$, $p = 0.001$

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error estándar	Beta		
1	(Constante)	10.557	1.535		6.878	.000
	IMC_BASAL	-.005	.037	-.010	-.122	.903
	AÑOS_DM	-.009	.022	-.034	-.404	.687
	SISTOLICA	-.003	.013	-.021	-.252	.801
	NEUROPATIA_DM	-.760	.516	-.133	-1.472	.143
	RETINOPATIA_DIABETICA	.625	.401	.144	1.559	.121
	PEPTIDO_C_BASAL_NG	-.541	.118	-.359	-4.600	.000
	NEFROPATIA_DM	-.425	.657	-.059	-.646	.519

a. Variable dependiente: Hba1c cuando se tomó péptido c

A pesar de los años de la evolución de la diabetes y de otras variables como el IMC, el tipo de diabetes y complicaciones. El péptido C se asoció de manera independiente con la Hba1c Beta estandarizada de -0.35 , $p < 0.001$

Por regresión logística la variable desenlace (dependiente) fue el buen control glucémico definido previamente como una HBA1c < 6.5 . se metieron variables independientes al modelo. La R cuadrada de Cox fue de 0.20

Resumen del modelo

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	87.925 ^a	.202	.368

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001. Con una $p < 0.0001$

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald
Paso 1 ^a EDAD	.024	.022	1.180
IMC_BASAL	.031	.061	.261
AÑOS_DM	.024	.045	.280
SISTOLICA	.034	.032	1.144
DIASTOLICA	.020	.047	.181
NEUROPATIA_DM(1)	.273	.881	.096
RETINOPATIA_DIABETICA(1)	-2.439	1.456	2.805
NEFROPATIA_DM(1)	1.809	1.224	2.183
PEPTIDO_C_BASAL_NG	-.800	.215	13.789
Constante	-4.049	2.639	2.354

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, IMC_BASAL, AÑOS_DM, SISTOLICA, DIASTOLICA, NEUROPATIA_DM, RETINOPATIA_DIABETICA, NEFROPATIA_DM, PEPTIDO_C_BASAL_NG.

Ajustado para edad, IMC, tiempo de evolución, presión arterial, complicaciones, el péptido C se asoció a un buen control glucémico en esta regresión logística, Wald de 13.7, $p < 0.001$

DISCUSIÓN:

El péptido C ha demostrado que presenta actividades biológicas capaces de modificar la evolución de la enfermedad en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 y 2, sin embargo, actualmente solo se usa su determinación en las guías como medida indirecta para valorar la reserva de insulina a nivel pancreático, a pesar de estudios observacionales que demuestran su capacidad como marcador de diagnóstico, terapéutico, pronóstico y de sus actividades biológicas ya demostradas en estudios in vitro de inhibir especies reactivas de oxígeno en células endoteliales en presencia de hiperglicemia, así como de otras moléculas de adhesión de la pared endotelial previniendo estados tempranos de formación de placa en la aterosclerosis. De ahí la relevancia de realizar el primer estudio hasta el momento, en poblaciones como la latinoamericana y en específico la mexicana, para poder demostrar su importancia y poder obtener información confiable y veraz que nos permita en el día a día mejorar la atención médica de nuestra población diabética y evitando complicaciones que impactan en la morbilidad y mortalidad de nuestra poblaciones latinas producto de la mezcla de la colonización de los pueblos indígenas.

La presencia de péptido C mayor de $0,24\text{ng/mL} = 0.72\text{ ng/ml}$ como se hipotetizo, determina una diferencia en el control glucémico tanto en diabéticos tipo 1, LADA con un valor $0.31 = 0.94\text{ ng/ml}$ con una sensibilidad de 75% y una especificidad 72.2%. En diabetes tipo 2 un péptido C $0.66 = 2\text{ ng/ml}$ predice buen control glucémico con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 66%.

Concluimos que, en población mexicana, como se demuestra en nuestro estudio el péptido C es una herramienta útil para predecir adecuada respuesta al tratamiento y no sólo como herramienta de diagnóstico y abriendo la iniciativa para su mayor estudio en población mexicana, con la posibilidad de extrapolar los resultados a población latinoamericana.

Además, consideramos adecuado continuar la investigación en esta área de la medicina para el mayor beneficio y control de los pacientes que padecen estos trastornos crónico-degenerativos tan prevalentes en nuestra población y a nivel mundial, así como el impacto que puede generar en la disminución de los altos costos de la atención médica diaria en nuestro país.

CONCLUSIONES:

A pesar de los años de la evolución de la diabetes y de otras variables como el IMC, el tipo de diabetes y complicaciones. El péptido C se asoció de manera independiente con la Hba1c Beta estandarizada de -0.35 , $p < 0.001$.

Ajustado para edad, IMC, tiempo de evolución, presión arterial, complicaciones, el péptido C se asoció a un buen control glucémico en esta regresión logística, Wald de 13.7 , $p < 0.001$

Concluimos que, en población mexicana, como se demuestra en nuestro estudio el péptido C es una herramienta útil para predecir adecuado control glucémico y no sólo una herramienta de diagnóstico, con la posibilidad de extrapolar los resultados a población latinoamericana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Zheng Y, Ley S, y Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews, Endocrinology*, Volume 14, February 2018.
2. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson B, Jacobsen L, Schatz D, y Lernmark A. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews, Disease Primers*, Volume 3, Article Number 17016, 2017.
3. Gregg E, Sattar N, y Ali M. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 537–47
4. Rull J, Aguilar-Salinas C, Rojas R, Rios-Torres J, Gómez-Pérez F y Olaiz G. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 188–196
5. Zimme P, Magliano D, Herman W, y Shaw J. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 56–64
6. Steffes M, Jackson M, Sibley S, y Thomas W. β -Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 26:832–836, 2003.
7. Lachin J, McGee P, y Palmer J. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* Volume 63, February 2014.
8. Faber O, y Binder C. C-Peptide: An Index of Insulin Secretion. *Diabetes/Metabolism Reviews*, Vol. 2, Nos. 3 & 4, 331-345 (1986)
9. Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Y Polonsky K. Estimation of Insulin Secretion Rates from C-Peptide Levels. Comparison of Individual and Standard Kinetic Parameters for C-Peptide Clearance. *Diabetes*, Vol 41, March 1992.
10. Steiner D, Park S, Støy J2, Philipson L y Bell G. A brief perspective on insulin production. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11 (Suppl. 4), 2009, 189–196
11. Mayer J, Zhang F y DiMarchi R. Insulin Structure and Function. *Biopolymers (Pept Sci)* 88: 687–713, 2007.
12. Brandenburg D. History and Diagnostic Significance of C-Peptide. *Experimental Diabetes Research*, Volume 2008, 7 pages.
13. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann M, Malloy J, y Triplitt C. Assessment of Pancreatic β -Cell Function: Review of Methods and Clinical Applications. *Current Diabetes Reviews*, 2014, 10, 2-42.
14. Cernea S, y Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochemia Medica* 2013;23(3):266–80
15. Shields B, Peters J, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open* 2015;5:e009088.
16. Jones A, y Hattersley A. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet. Med.* 30, 803–817 (2013)

17. Leighton E, Sainsbury C y Jones A. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther* (2017) 8:475–487.
18. Novac C, Radulian G, Orzan A y Balgradean M. Short Update on C-Peptide and its Clinical Value. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, Volume 14, No. 1, 2019
19. Wahren J, Ekberg K, y Jörnvall H. C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia* (2007) 50:503 – 509
20. Hills C, y Brunskill N. C-Peptide and its Intracellular Signaling. *The Review of diabetic studies*, Vol 6, No 3, Special Issue, 2009.
21. Luppi P, Cifarelli V, Wahren J. C-peptide and long-term complications of diabetes. *Pediatric Diabetes* 2011; 12: 276–292.
22. Vague P, Coste T, Jannot M, Raccah D, y Tsimaratos M. C-peptide, Na⁺,K⁺-ATPase, and Diabetes. *Experimental Diab. Res.*, 5:37–50, 2004
23. Medawala W, McCahill P, Giebink A, Meyer J, Ku C, y Spence D. A Molecular Level Understanding of Zinc Activation
24. of C-peptide and its Effects on Cellular Communication in the Bloodstream. *The Review of diabetic studies*, Vol 6, No 3, Special Issue, 2009.
25. Wahren J, y Sima A. C-Peptide is Relevant in Type 1 Diabetes and its Complications: Summary and Conclusions to the Special Issue. *The Review of diabetic studies*, Vol 6, No 3, Special Issue, 2009.
26. Forst T, Kunt T, Wilhelm B, Weber M, y Pfützner A. Role of C-Peptide in the Regulation of Microvascular Blood Flow. *Experimental Diabetes Research*, Volume 2008, Article ID 176245, 8 pages, 2008,
27. T Forst T, y Kunt T. Effects of C-peptide on Microvascular Blood Flow and Blood Hemorheology. *Experimental Diab. Res.*, 5:51–64, 2004
28. Haidet J, Cifarelli V, Trucco M y Luppi P. Anti-Inflammatory Properties of C-Peptide. *The Review of diabetic studies*, Vol 6, No 3, Special Issue, 2009.
29. Sari R, y Balci M. Relationship between C Peptide and Chronic Complications in Type-2 Diabetes Mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2005;97: 11 13-1118.
30. Lutterman J, Benraad T, y Laar A. The Relationship Between Residual Insulin Secretion and Metabolic Stability in Type 1 (Insulin Dependent) Diabetes. *Diabetologia* (1981) 21:99-102.
31. Wahren J, Ekberg K, y Jörnvall H. C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia* (2007) 50:503 – 509
32. Bo S, Gentile L, Castiglione A, Prandi V, Canil S, Ghigo E, y Ciccone G. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up. *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 173–180.
33. Pikkemaat M, O. Melander O, Mölsted S, Garberg G, Y Boström K. C-peptide concentration, mortality and vascular
34. complications in people with Type 2 diabetes. *The Skaraborg Diabetes Register. Diabet. Med.* 32, 85–89 (2015)
35. Nawal C, Goyal L, Kumar V, Gautam A, Agrawal A y Mital P. Serum C-peptide level as a predictor of atherosclerosis and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci* 2016;21:25-9.

36. Ghorbani A, Reza Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Diabetes*, February 15; 6(1): 145-150, 2015.
37. Yosten G, Maric-Bilkan C, Luppi P, y Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (September 23, 2014).
38. VanBuecken D, y Greenbaum C. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know?. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 84–90
39. Johansson B, Kernel A, Sjöberg S, y Wahren J. Influence of Combined C-Peptide and Insulin Administration on Renal Function and Metabolic Control in Diabetes Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 976-981, 1993.
40. Johansson B, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T y Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 181–189.
41. Andrade RLM, Callo G, Horta BL. Peptídeo C e mortalidade cardiovascular: revisão sistemática e metanálise. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e23.
42. Patel N, MD; Taveira T, Choudhary G, Whitlatch H y Wu W. Fasting Serum C-Peptide Levels Predict Cardiovascular and Overall Death in Nondiabetic Adults. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e003152
43. Cabrera de León A, García J, Rodríguez I, González D, Sánchez J, Díaz B, Coello S, Martínez V, Jaime A, y Rodríguez M. C-peptide as a risk factor of coronary artery disease in the general population. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2015, Vol. 12(3) 199 –207.
44. Min J, y Min K. Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus. *CMAJ*, June 11, 2013, 185(9).
45. Vasic D, y Walcher D. C-Peptide: A New Mediator of Atherosclerosis in Diabetes. *Mediators of Inflammation*, Volumen 2012, 8 páginas.
46. Cardellini M, Farcomeni A, Ballanti M, Morelli M, Davato F, Cardolini I, Grappasonni G, Rizza S, Guglielmi V, Porzio O, Pecchioli C, Menghini R, Ippoliti A, y Federici M. C-peptide: A predictor of cardiovascular mortality in subjects with established atherosclerotic disease. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2017, Vol. 14(5) 395 –399.
47. Marx N, Silbernagel G, Brandenburg V, Burgmaier M, Kleber M, Grammer T, Winkelmann B, O. Boehm B, y März W. C-Peptide Levels Are Associated With Mortality and Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Angiography. *Diabetes Care* 36:708 – 714, 2013.