

REVISIÓN

Características y utilidad clínica de la medida de péptido C

Muzzio, María Luz^{1*}; Meroño, Tomás¹

¹Laboratorio Central, Complejo Médico Churruca-Visca. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Muzzio, María Luz, Complejo Médico Churruca-Visca, Uspallata 3400 (1437), Ciudad de Buenos Aires; mluzmuzzio@gmail.com.

Resumen

El péptido C es un polipéptido secretado por las células β del páncreas, producido por la escisión enzimática de la proinsulina. Es utilizado como una medida de la secreción endógena de insulina en pacientes con diabetes en tratamiento con la misma. A diferencia de la insulina, el péptido C tiene mayor estabilidad como analito, menor variabilidad biológica, la posibilidad de medirse en sangre y en orina y puntos de corte establecidos para definir un déficit absoluto de insulina. En sangre, los niveles de péptido C se pueden medir en ayunas, al azar o postestimulación, con diversos agentes o mediante una comida mixta. En orina, el péptido C urinario es una prueba no invasiva y versátil cuyas variantes incluyen: la recolección de orina de 24hs, el índice péptido C urinario/creatininuria en orina de la mañana, en ayunas o al azar y el péptido C urinario/creatininuria 120 minutos postprandial. El objetivo de la presente revisión es describir las características de la medición del péptido C e identificar sus aplicaciones en la práctica clínica. Se describirán las evidencias que apoyan el uso de la medición del péptido C para afirmar el diagnóstico diferencial entre distintos tipos de diabetes, así como también, para la evaluación de la respuesta terapéutica y del pronóstico de la enfermedad. Adicionalmente, se expone un caso clínico para ejemplificar la utilidad de la implementación de esta determinación en nuestro laboratorio.

Palabras clave: péptido C, diabetes, célula β , secreción de insulina.

Abstract

C-peptide is co-secreted with insulin by pancreatic β cells as a product of enzymatic proteolysis of proinsulin. It is used as a measure of endogenous insulin secretion in patients with diabetes treated with insulin. The main features that distinguish C-peptide from insulin measurement are: higher stability in circulation, lower biological variation, the possibility to be measured in blood and urine samples, and the existence of previously reported cut-off points to define absolute insulin deficiency. In blood, C-peptide levels can be measured in the fasting state, in a random non-fasting sample, or after stimulation with different agents or a mixed meal. In urine, C-peptide measurement is a non-invasive and versatile test that can be performed in a 24-h urine sample, in fast morning urine, in random void urine or in a 120-min post-meal sample. In the last cases, the results are expressed as the urinary C-peptide/creatinine ratio. The aims of the present review were i) to characterize the measurement of C-peptide, ii) to identify its applications in the Clinical Practice, and iii) to review the evidences that support the use of C-peptide measurement for the classification of diabetes, so as to evaluate the therapeutic response and the disease course. Finally, one clinical case will be presented as an example of the use of C-peptide measurement in our laboratory.

Key words: C-peptide, diabetes, β cells, insulin secretion.

Introducción

El péptido C es un polipéptido secretado con la insulina por las células β del páncreas, producido por la escisión enzimática de la proinsulina. En consecuencia, la insulina y el péptido C son secretados en cantidades equimolares [1]. Al no estar relacionado con la insulina exógena administrada terapéuticamente, es utilizado, desde hace tiempo, como una medida de la secreción endógena de insulina en pacientes con diabetes en tratamiento con insulina [2]. Adicionalmente, el péptido C como analito presenta características que lo distinguen de la insulina y que permiten una mayor versatilidad como prueba. El objetivo de la presente revisión es describir las características de la medición del péptido C e identificar sus aplicaciones en la práctica clínica. Se describirán las características como analito, los diferentes tipos de muestras en los que puede evaluarse y su uso en el diagnóstico y manejo clínico de las personas con diabetes. También, se describe un caso para ilustrar la relevancia del uso del péptido C en la práctica clínica.

Características de la medida de péptido C

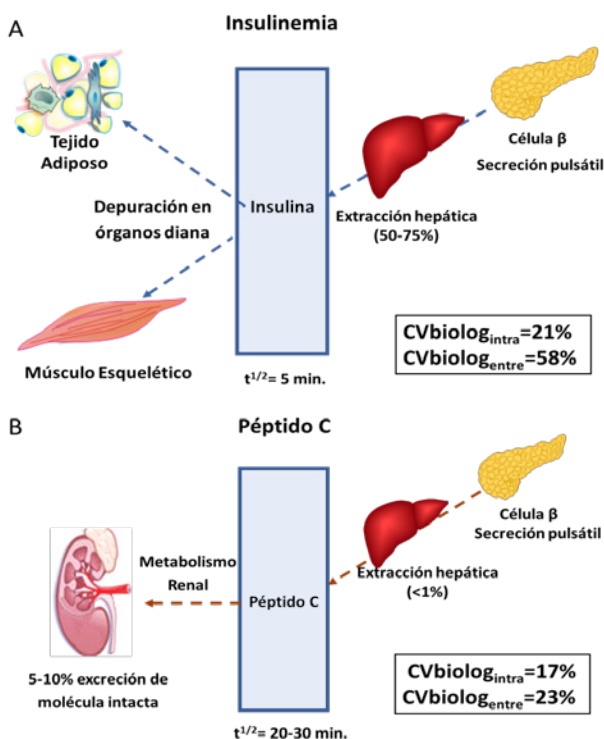
¿Qué diferencias hay entre las determinaciones de péptido C y de insulina?

Las características de los analitos y los determinantes de las concentraciones de insulina y péptido C en sangre se encuentran resumidos en la figura 1. Las diferencias principales entre ambos radican en tres puntos: 1) la vida media del péptido C es más larga que la de la insulina, lo que proporciona una ventana de medición más estable, 2) el péptido C tiene un primer paso hepático insignificante, mientras que la insulina, de aproximadamente 50 - 75% y 3) el péptido C tiene una tasa de metabolización más estable, sólo afectada ante alteraciones de la función renal, a diferencia de la insulina [3]. En conjunto, estas características son las que explican que el coeficiente de variación biológica del péptido C sea aproximadamente la mitad del de la insulina [Figura 1] [4].

Otras diferencias radican en que la medición del péptido C: a) puede realizarse en orina, b) evita la reacción cruzada entre la insulina exógena y la endógena en pacientes tratados con insulina y c) cuenta con puntos de corte sugeridos para definir un déficit de secreción de insulina. Según bibliografía, un valor de péptido C < 0,23 ng/ml en una muestra en ayunas o < 0,6 ng/ml en una muestra al azar o a los 120 minutos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) son indicadores robustos de déficit de insulina [5, 6].

En individuos sanos, el límite inferior del valor de referencia de la concentración de péptido C en ayunas varía generalmente entre 0,5 y 0,8 ng/ml, y en estado postprandial, alrededor de 3,0 ng/ml [7]. A continuación se referirá al péptido C en ng/ml, pero las equivalencias para la conversión de valores de péptido C en suero son: 3 ng/ml = 1 nmol/l = 1 pmol/ml = 1000 pmol/l. Para los valores de péptido C en orina, la equivalencia entre los índices péptido

Figura 1. Metabolismo de la insulina y el péptido C.

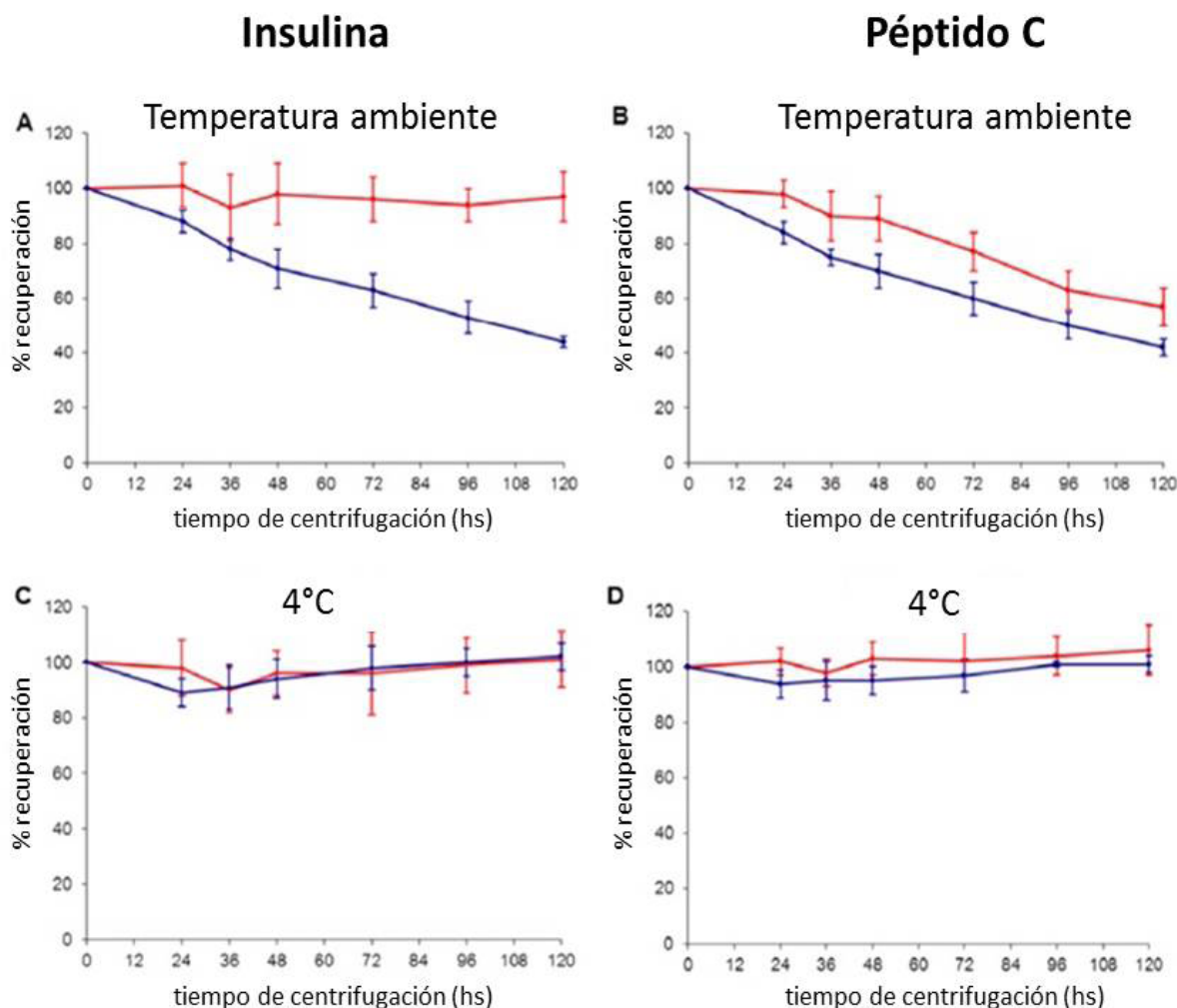


► Panel A: metabolismo de la insulina; panel B: metabolismo del péptido C. Se muestra el metabolismo en relación a los determinantes de sus concentraciones sanguíneas. CVbiolog_{intra}: coeficiente de variación biológica intraindividual; CVbiolog_{entre}: coeficiente de variación biológica interindividual; $t_{1/2}$: vida media. Los coeficientes de variación biológica fueron obtenidos del estudio de González-Lao y col. [4].

C urinario/creatininuria (PCU/CR) es: 26,7 ng/mg = 1,0 nmol/mmol.

Los ensayos ultrasensibles de péptido C más modernos son capaces de detectar valores tan bajos como 0,01 ng/ml, con una reactividad cruzada con proinsulina menor al 10% [8]. En caso de haber una mayor reactividad cruzada, sería probable encontrarse con interferencias, debido a la presencia de anticuerpos antinsulina en los pacientes con diabetes autoinmune. Estos auto-anticuerpos presentan afinidad tanto por la proinsulina como por el péptido C y pueden conducir a una lectura falsamente alta. En la actualidad, estos problemas presentes en los primeros ensayos manuales para la determinación del péptido C ya se encuentran resueltos.

Tradicionalmente, se consideraba que la determinación del péptido C en suero no era conveniente, debido a la necesidad del dosaje inmediato antes de su degradación, ya que el péptido C es un péptido lineal pequeño, susceptible a la proteólisis enzimática [8]. La recomendación habitual era que los tubos de gel de suero se transportaran al laboratorio en hielo, para luego ser separados y almacenados en congelación (-20°C o -80°C) inmediatamente, a menos que fuera posible su determinación en el mismo laboratorio [9]. No obstante, se observó que las muestras tomadas en

Figura 2. Prueba de estabilidad de insulina y péptido C.

► Adaptado de McDonald y col [10], las muestras se conservaron sin centrifugar hasta el momento de procesamiento en las condiciones indicadas. Las líneas azules son muestras obtenidas en tubos seco con gel y las líneas rojas en tubo con EDTA-K+. Las barras representan el intervalo de confianza 95 % de 5 muestras independientes.

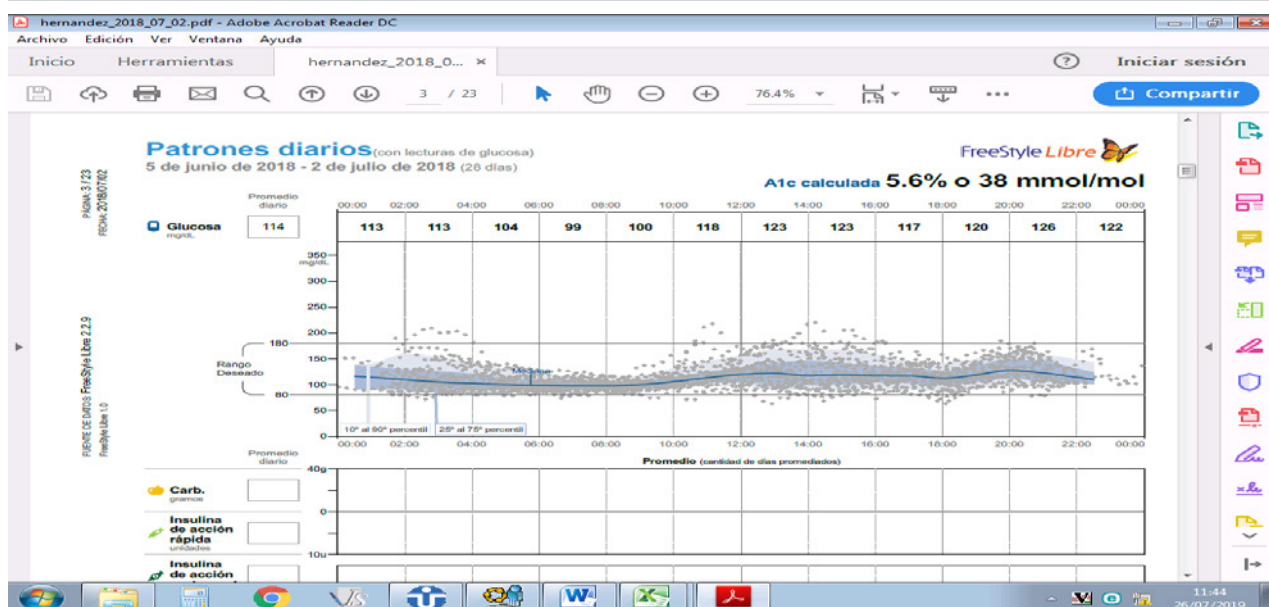
tubos con EDTA-K⁺ eran estables a temperatura ambiente, sin centrifugar, hasta por 24 hs., como se muestra en la figura 2 [10]. Si se conservan las muestras a 4°C, los niveles de péptido C pueden llegar a no variar significativamente aún luego de 5 días de extraída la muestra, sin centrifugar.

Tipos de muestra para la evaluación de péptido C

Se han recomendado varias pruebas para la determinación del péptido C que pueden ser divididas en pruebas en sangre (en suero o en plasma obtenido con EDTA-K⁺) o en orina. Los niveles de péptido C en sangre venosa se pueden medir en ayunas, al azar o postestimulación [11-13]. Las muestras en ayunas se toman después de un ayuno de 8 hs, que suele coincidir con la evaluación de la glucemia en ayunas. Las muestras al azar se toman en cualquier momento del día, sin tener en cuenta la ingesta reciente de alimentos. Por último, los métodos de estimulación requieren la evaluación de más de una muestra y la

administración de glucagón, glucosa intravenosa u oral, tolbutamida, sulfonilurea o una comida mixta [14, 15]. Entre las pruebas de estimulación, las más utilizadas en ensayos clínicos para evaluar la capacidad secretora de las células β son la prueba con glucagón y la prueba de comida mixta. Entre todas las variantes de las pruebas realizadas en sangre, la determinación de péptido C al azar es, en la actualidad, el método más simple y flexible para realizar análisis en pacientes ambulatorios e internados [13]. Se ha demostrado su correlación con el péptido C en ayunas y con pruebas de estimulación postglucagón en sujetos con diabetes tipo 1 o tipo 2 (DM1 o DM2). De la misma forma, se ha demostrado que el péptido C al azar correlaciona con los niveles de péptido C durante la prueba de comida mixta ($r = 0.91$, $p < 0.0001$) [13].

Si bien en investigación clínica se prefiere utilizar la determinación de péptido C luego de la prueba de comida mixta, debido a que induce una mayor respuesta secretoria,

Figura 3. Reporte del monitor *flash* durante un período de 14 días anteriores a la consulta de julio del 2018.

su uso en la práctica clínica se dificulta por ser engorrosa y relativamente lenta (se toman muestras cada 30 minutos hasta completar los 120 minutos luego de la ingesta del alimento preparado). La determinación de péptido C posterior a la administración de glucagón es más rápida, pero requiere las determinaciones del péptido C a los 0, 2, 4 y 6 minutos después de la inyección de 1mg de glucagón. Una de las opciones más viables es agregar la determinación del péptido C durante la PTOG, cuando ya existe una indicación para realizar la prueba. En estos casos, y según el propósito del test, podría ser recomendable el agregado de una extracción a un tiempo intermedio durante la prueba, como a los 60 minutos [3].

Debido a que la mayoría del péptido C se metaboliza en riñón y el resto se excreta sin cambios, es posible realizar su determinación en orina. En pacientes con función renal normal, la cantidad del PCU refleja un 5 - 10% del péptido C total secretado por el páncreas [11]. Por tal motivo, el PCU es una prueba no invasiva y versátil, que puede representar ventajas para realizarse en pacientes pediátricos o pacientes en zonas distantes al laboratorio. Cuando se recolecta en ácido bórico, utilizado comúnmente como agente bacteriostático, el PCU es estable a temperatura ambiente hasta por 3 días [16]. Las variantes para el análisis de PCU incluyen: la recolección de orina de 24hs., el PCU/CR en una orina en ayunas, por la mañana (generalmente se recomienda la segunda orina por tener menor variabilidad) o al azar o el PCU/CR 120 minutos postprandial [16]. La recolección de 24 hs. es la más engorrosa para el paciente y, por lo tanto, es una de las opciones menos atractivas. Por su lado, el índice PCU/CR en orina única es una medida simple y confiable para estimar la secreción de insulina de las células en sujetos con o sin diabetes [16, 17]. No obstante, su uso podría verse limitado, ya que se han reportado diferencias entre los géneros, debido

a la menor excreción urinaria de creatinina en las mujeres respecto de los varones [18]. Con respecto a la PCU/CR postprandial, las indicaciones para realizar el análisis son: 1) descartar la orina previa a la comida principal (ya sea almuerzo o cena), 2) luego de 2 hs. de haber finalizado la ingesta, se debe recoger el total de la orina en frasco estéril con ácido bórico en polvo (concentración final de ácido bórico 1 %) y 3) remitir la muestra al laboratorio. Dicha muestra puede ser conservada a temperatura ambiente durante un tiempo < 72hs.

En líneas generales, las pruebas de estimulación son superiores a las pruebas de péptido C en ayunas, ya sea en sangre o urinarias. Si bien las pruebas en ayunas son más sencillas y más prácticas por su posible inclusión dentro de una rutina que requiera de ayuno, su capacidad para detectar un déficit absoluto de insulina se encuentra limitada [8]. En sujetos con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina, se demostró una correlación entre un péptido C al azar < 0,6 ng/ml con los niveles de péptido C posteriores al estímulo con glucagón ($r = 0,91$) [13]. Debido a su dependencia del filtrado renal, en pacientes con afección de la función renal, las pruebas urinarias no serían recomendables.

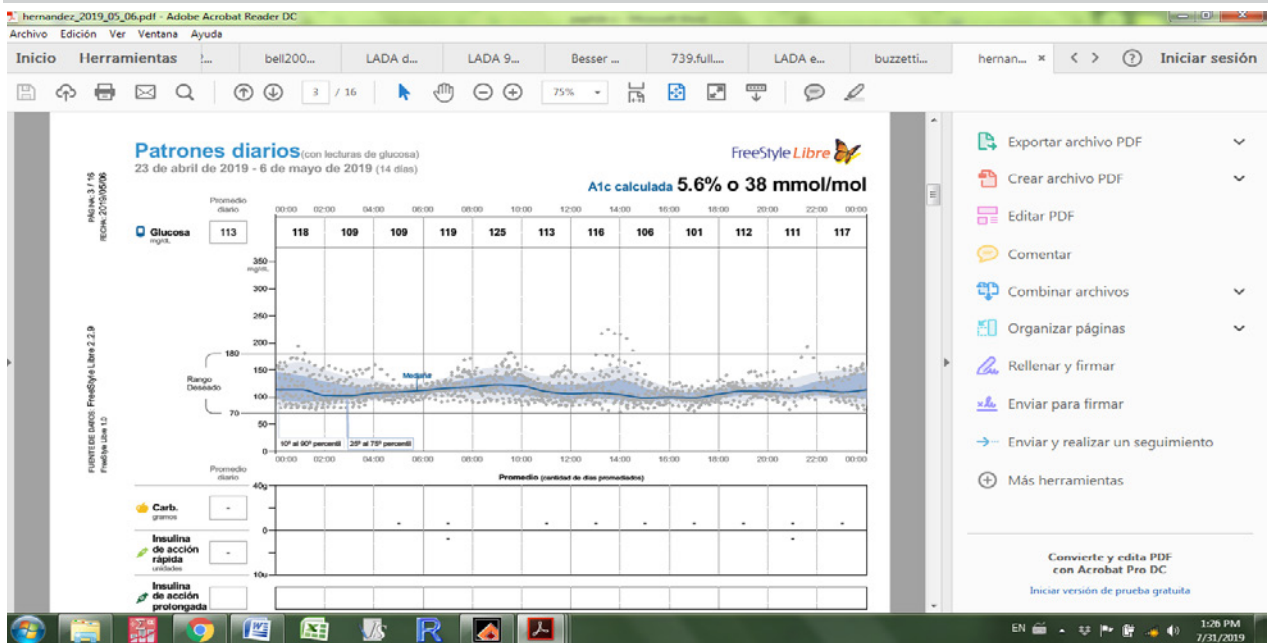
Utilidad clínica de la medida de péptido C

Las situaciones en las que la determinación del péptido C resulta de utilidad se resumen en la tabla 1. A continuación, se describen las evidencias que apoyan cada una de estas indicaciones.

Diagnóstico y clasificación de la diabetes

Para diferenciar DM1 de otros tipos de diabetes

Se ha demostrado que el péptido C refleja la producción endógena de insulina y se correlaciona con el tipo de diabetes, la duración y la edad al diagnóstico [6, 19]. Más

Figura 4. Reporte del monitor *flash* durante un período de 14 días anteriores a la consulta de junio del 2019.

aún, se ha observado una reducción progresiva de los niveles estimulados de péptido C en pacientes, anterior al diagnóstico de DM1 [20]. La importancia del péptido C para la correcta clasificación de los pacientes con DM1 se encuentra avalada por uno de los mayores ensayos clínicos realizados en pacientes con DM1, el *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT). En este estudio, se definió un valor de péptido C posterior a la prueba de comida mixta $< 0,6 \text{ ng/ml}$, para asegurar la correcta inclusión de los pacientes [21]. Más adelante, los criterios de inclusión del DCCT se ampliaron para ingresaran aquellos individuos con un péptido C postestimulación de hasta $1,50 \text{ ng/ml}$. El valor de péptido C estimulado $< 0,60 \text{ ng/ml}$ coincidiría con un valor $< 0,23 \text{ ng/ml}$ en ayunas [6]. No obstante, existe cierta controversia alrededor del punto de corte exacto para definir déficit de insulina a partir del péptido C en ayunas, por lo que se observan en la literatura valores entre $0,23$ y $0,60 \text{ ng/ml}$ [22, 23]. Uno de los motivos de estas diferencias se puede deber al tiempo de evolución de la enfermedad. Estudios recientes confirmaron que los niveles de péptido C disminuyen con el tiempo y que la tasa de disminución está significativamente relacionada con la edad de inicio de la diabetes y también, con la agresividad en la autoinmunidad que presenta el paciente: la disminución es más rápida en pacientes con un inicio de la diabetes antes de los 10 años de edad [19]. Por tal motivo, según sea el tipo de la cohorte de pacientes, diagnosticados en edad pediátrica o no o bien tengan más de 5 años de evolución de la enfermedad o no, los puntos de corte de péptido C en ayunas suelen presentar diferencias.

Respecto de las pruebas en orina, por su sencillez y menor tasa de errores preanalíticos, las muestras de preferencia son: la orina al azar o la de 2 hs. postprandial.

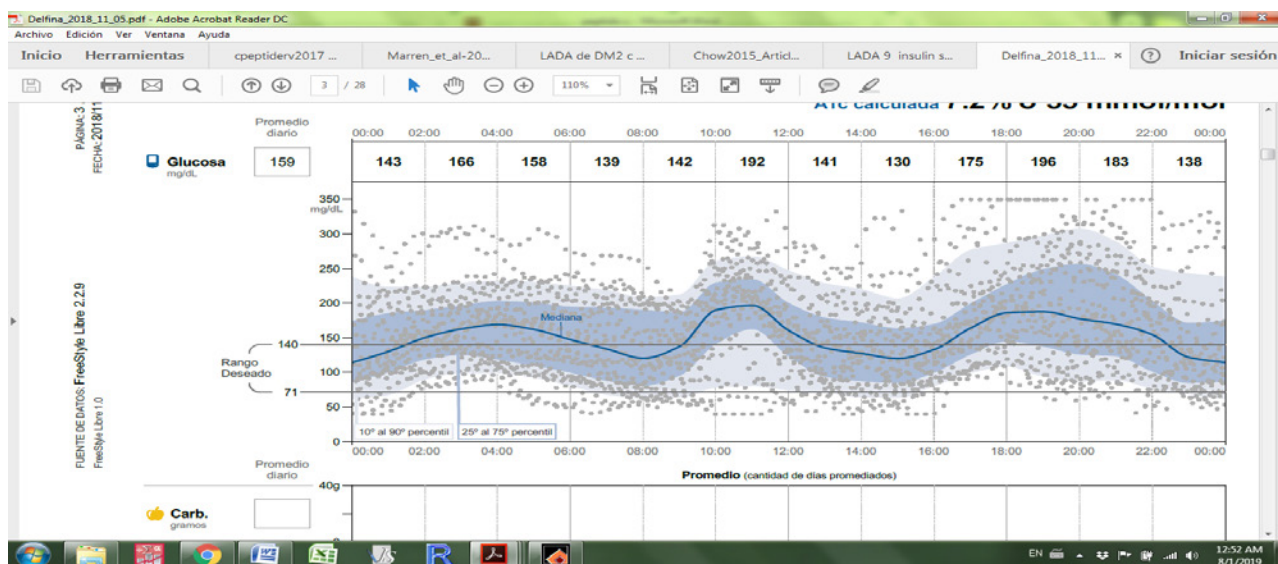
Entre las muestras de orina tomadas en ayunas, es preferible la segunda orina en lugar de la primera, por presentar menor variabilidad intraindividual [16]. Para ambas pruebas, un valor de PCU/CR $< 6,0 \text{ ng/mg}$ resultó adecuado para discriminar pacientes con DM1 de aquellos con otros tipos de diabetes [17]. Si bien, generalmente, se asocia el diagnóstico de DM1 a la edad pediátrica, es importante destacar que la determinación de péptido C colabora con el diagnóstico, sin embargo, la correcta clasificación del tipo de diabetes la determinará la clínica del paciente y la presencia de autoanticuerpos. Un estudio reciente observó que un 21% de los pacientes con diabetes, diagnosticados a una edad mayor de 30 años, en tratamiento con insulina, presentaban déficit absoluto de insulina, compatible con DM1 [24]. Lo más interesante del citado trabajo es que un 38% de estos pacientes no recibieron el tratamiento adecuado al diagnóstico y que un 47% de ellos se autoreportaron como con DM2 [24].

Una de las limitaciones del péptido C para detectar casos de déficit absoluto de insulina, debido al efecto de la llamada "luna de miel" en los pacientes con DM1 de corta duración ($< 2 - 3$ años desde el diagnóstico), es que se puede llegar a observar niveles de péptido C dentro del rango de referencia, pese a la correcta clasificación del tipo de diabetes, sobre todo en pacientes pediátricos [23]. En líneas generales, un valor en ayunas $< 0,23 \text{ ng/ml}$ o postestimulación o al azar $< 0,6 \text{ ng/ml}$ ($< 6,0 \text{ ng/mg}$ para el PCU/CR) son altamente sugestivos de déficit de insulina.

Prueba diagnóstica para MODY

La diabetes MODY [sigla en inglés de *Maturity Onset Diabetes of the Young*] es una forma genética rara de diabetes cuyo diagnóstico puede confundirse con el de

Figura 5. Reporte del monitor *flash* durante un período de 14 días de un paciente con DM1 de 4 años de evolución y con una HbA1c = 7,6%.



DM1, sobre todo en la edad pediátrica [17, 25]. El péptido C se ha propuesto como un biomarcador útil en la detección de MODY, previo a las pruebas genéticas. En la diabetes MODY, si bien hay una reducción en la función de las células β , se conserva algo de la secreción de insulina, en comparación con la DM1. La relación PCU/CR se ha utilizado como una herramienta útil para discriminar entre pacientes con diabetes MODY (mutaciones heterocigotas HNF1A y HNF4A) y aquellos con DM1 [26]. Así, el índice PCU/CR fue significativamente menor en sujetos con DM1 de más de 5 años de duración, en comparación con sujetos con HNF1A / 4A MODY. El caso clínico 1, hace referencia también a esta aplicación particular.

Para facilitar la incorporación del péptido C a la práctica clínica, un estudio británico evaluó la utilidad de un algoritmo sistematizado para pesquisa de diabetes MODY en pacientes < 20 años [25]. El algoritmo propuesto incluía un primer paso de PCU/CR posterior a la comida, el cual, si era > 6,0 ng/mg, continuaba el estudio; en caso contrario, se verificaba el déficit de insulina y era clasificado como DM1. El segundo paso incluía la evaluación de autoanticuerpos antislote, la cual debía ser negativa para proseguir en la pesquisa. El tercer paso era la evaluación genética en los genes más comunes asociados a MODY. Aplicando este algoritmo de pesquisa sistematizado, sobre un total de 808 pacientes con diabetes < 20 años, se reportó una prevalencia de diabetes MODY de 2,5% en la población general y un desempeño de 1 caso positivo cada 4 analizados [25]. Lo relevante de este resultado fue que, en estos pacientes, el test genético condujo a cambios de la modalidad de tratamiento.

Prueba diagnóstica para LADA

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se

define diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) cuando el diagnóstico de diabetes ocurre en pacientes con las siguientes características: a) edad > 30 años, b) mínimo de 6 meses de tratamiento previo al uso de insulina con agentes orales y c) al menos un autoanticuerpo positivo (el más común GAD65) [27]. Existe cierta evidencia de que el péptido C puede desempeñar un papel importante ante la sospecha de diabetes LADA, ya que puede confundirse fácilmente con DM2 en adultos [28, 29]. Esta falla diagnóstica podría demorar la instauración del tratamiento correctivo con insulina hasta más de 1 año. Al comparar individuos con DM2 y LADA, algunos estudios mostraron niveles de péptido C en ayunas o postestimulación luego de una comida mixta significativamente menores en los pacientes con LADA [30, 31]. Sin embargo, es cierto que existe cierta heterogeneidad en la presentación de LADA y estudios recientes comienzan a discriminar entre pacientes LADA con título bajo y aquellos con título alto de autoanticuerpos [31]. Así, los niveles de péptido C no son el parámetro decisivo para diagnosticar un caso de LADA y debe realizarse la medición de anticuerpos anti-GAD o anti-IA2 para confirmar la presencia del componente autoinmune [30, 32]. Adicionalmente, aunque los pacientes con diabetes LADA tienen una secreción de insulina endógena, evaluada a través del péptido C durante la POTG, intermedia entre los pacientes con DM1 y DM2, aún no se cuenta con un valor de corte efectivo para separar la población de adultos con diabetes LADA de aquellos con otros tipos de diabetes [30].

Respuesta terapéutica

Existen limitadas evidencias en la literatura sobre la capacidad del péptido C para predecir si los pacientes van a requerir o no de terapia con insulina [33]. Un estudio prospectivo determinó que un valor de péptido C en una

Tabla I. Indicaciones para la medición del péptido C.**Diagnóstico y clasificación de la diabetes**

- Para diferenciar entre DM1 y otros tipos de diabetes
- Prueba diagnóstica para diabetes MODY
- Prueba complementaria para diabetes LADA

Respuesta terapéutica

- Niveles bajos se asocian con una mayor necesidad de insulina y son requisito para la recomendación del tratamiento con infusor continuo de insulina subcutáneo (ICIS) en el sistema de salud americano
- Se correlaciona con la reducción de HbA1C

Pronóstico

- Niveles bajos se asocian con mayor riesgo de hipoglucemias en pacientes en tratamiento con insulina
- Niveles bajos se asocian con mayor riesgo de complicaciones microvasculares en DM1

► DM1, diabetes tipo 1; DM2, diabetes tipo 2; MODY, diabetes del adulto de inicio juvenil; LADA, diabetes autoinmune latente del adulto. Adaptada de [3].

prueba de estimulación con glucagón < 1,8 ng/ml estuvo asociado a un requerimiento futuro de insulina [34]. Adicionalmente, un estudio retrospectivo encontró que, al diagnóstico, la concentración del péptido C en ayunas fue menor en los pacientes que requirieron de tratamiento con insulina [0,7 ng/ml, rango 0,3–4,6 ng/ml] respecto de aquellos que respondieron al tratamiento con agentes orales o dieta [2,2 ng/ml, rango 0,3–12,3 ng/ml] [33]. En el citado estudio, un péptido C en ayunas < 0,7 ng/ml al diagnóstico de diabetes fue un factor independiente para el requerimiento futuro de insulina, con una sensibilidad de 60% y una especificidad de 96%. En un estudio retrospectivo, se observó que la progresión a la necesidad de insulina en pacientes con DM2 fue 3 veces más rápida en aquellos con un péptido C después de la estimulación con glucagón, < 0,6 ng/ml comparado con aquellos con un valor > 0,6 ng/ml [35]. En este mismo estudio, la clasificación de los pacientes acorde con el péptido C postestimulación concordó con los valores de PCU/CR 120 minutos después de la comida.

Por otro lado, el sistema americano de salud, para cubrir el tratamiento con microinfusores de insulina subcutánea en pacientes con DM2, demanda la constatación de insulopenia, mediante un valor disminuido de péptido C o bien, la presencia de autoinmunidad contra las células β [36]. Inicialmente, el requerimiento era de un péptido C en ayunas < 0,5 ng/ml, aunque, debido a la heterogeneidad en los métodos utilizados para la medición, los requerimientos se modificaron para ajustarse a una reducción de más del 110% del límite inferior del rango de referencia.

Por último, niveles más altos de péptido C parecen

estar asociados a una mejora de la funcionalidad β frente a agonistas del *glucagón like peptide-1* (GLP-1) [37]. En consecuencia, mayores niveles de péptido C en ayunas o de PCU/CR postprandiales predijeron una mayor reducción de HbA1c al inicio del tratamiento con distintos agonistas GLP-1 [38, 39].

Pronóstico

Diversos estudios demostraron que los pacientes con DM1 o DM2 tratados con insulina con mayores niveles de péptido C (en pruebas estimuladas) presentan un riesgo hasta 2 - 3 veces menor de hipoglucemias sintomáticas y asintomáticas [40-42]. Asimismo, en el DCCT también se confirmó esta relación entre péptido C conservado y menor riesgo de hipoglucemias [5, 43].

Además, el DCCT observó una correlación entre el péptido C y complicaciones microvasculares en pacientes con DM1 [5]. El grupo de pacientes en que los niveles de péptido C en pruebas estimuladas se mantuvieron mayores de 0,6 ng/ml, durante el seguimiento, presentaron un riesgo de retinopatía y nefropatía entre 50-80% menor.

Por último, en pacientes con diabetes LADA, aquellos pacientes con valores de péptido C estimulados > 0,6 ng/ml, pero con autoanticuerpos antislote parecen tener un perfil metabólico de riesgo cardiometabólico intermedio entre la DM1 y DM2 [44]. Adicionalmente, los valores de péptido C correlacionan con el grado de autoinmunidad en pacientes con diabetes LADA [27]. Sin embargo, aún no se sabe si la concentración de péptido C predice o no el riesgo de complicaciones micro o macrovasculares, independientemente del control metabólico, en pacientes con este tipo de diabetes.

Casos de aplicación

Caso 1. Paciente de 13 años, de sexo femenino, que es atendida por el Servicio de Diabetes y Nutrición Infanto-Juvenil, con diagnóstico de DM1 desde hace un año. El diagnóstico fue realizado por hiperglucemias durante control de rutina y síntomas de polidipsia y poliuria, seguidos de un episodio de cetosis sin acidosis, que llevó a la internación de la paciente. Luego del diagnóstico se indicó tratamiento intensivo con insulina. No presenta antecedentes familiares de relevancia. Como antecedentes personales, se registró que fue prematura, con un peso al nacer de 1.100 g. Al momento de la consulta, julio del 2018 (2 años después del diagnóstico de diabetes), la paciente se encuentra bajo tratamiento con una insulina de liberación lenta y corrige las glucemias postprandiales con un análogo de insulina de acción rápida. El laboratorio de ese momento mostró los siguientes resultados:

Glucosa	115 mg/dl	HbA1c	5,9%
AntiGAD65	10,1 (VR 0,1-5,0 U/ml)	Anti IA2	18 (VR <15)

El reporte del monitor *flash*, que registra la glucemia intersticial cada 15 minutos durante 14 días, se observa en la figura 3. Al comprobarse que el control glucémico era óptimo, con una incidencia insignificante de hipoglucemias y que los objetivos de HbA1c habían sido cumplidos, se decide retirar la insulina basal de liberación lenta y se deja indicación de tratamiento sólo con insulina rápida. En febrero del 2019, se monta la técnica de péptido C en el laboratorio y se decide evaluar su concentración en ayunas, junto con el laboratorio de control:

Glucosa:	HbA1c:	Péptido C:
102 mg/dl	6,2%	1,1 ng/ml

Ante los resultados, se continúa con la misma indicación terapéutica y se decide realizar una PTOG con evaluación de glucemia y péptido C a los 0, 60 y 120 minutos. Los resultados a junio del 2019 fueron:

Glucosa ₀	104 mg/dl	Péptido C ₀	1,3ng/ml
Glucosa _{60m}	238 mg/dl	Péptido C _{60m}	6,0 ng/ml
Glucosa _{120m}	191 mg/dl	Péptido C _{120m}	6,8ng/ml

El reporte del monitor *flash* durante un período de 14 días anteriores a la consulta de junio del 2019 fue similar al de julio del 2018 y se observa en la figura 4. Luego de estos resultados de péptido C en los que se observa una conservada secreción de insulina, se inicia interconsulta para análisis de mutaciones para diabetes MODY. Como datos adicionales, se observa un perfil de lípidos con un valor de HDL < 40 mg/dl y triglicéridos de 238 mg/dl. Dicho perfil difiere de lo usual para pacientes pediátricos con DM1 y HbA1c < 7,5%, que suelen cursar con valores de HDL alrededor de 40 - 60 mg/dl y con una muy baja incidencia de aumento de triglicéridos [45].

Durante la discusión del caso 1, se observa que éste muestra cómo el péptido C apoyó la decisión clínica de cuestionar el diagnóstico de DM1 e iniciar pesquisa de mutaciones para diabetes MODY, a pesar de que la falta de antecedentes familiares estuviera claramente en contra de un diagnóstico de MODY. Es cierto que existen casos de “luna de miel” extendida, pero luego de 2 - 3 años, la secreción del péptido C se ve disminuida [23]. Lo curioso del caso es la conjunción de autoinmunidad positiva, bajos requerimientos de insulina (0,58 UI/kg) y secreción endógena conservada, como se puede ver en la POTG de junio del 2019. El perfil del monitor *flash* también difiere de lo que es usual para un paciente típico con DM1, que suele presentar reportes con mayor variabilidad glucémica, tal como se muestra en la figura 5. Puede observarse en la figura 5 la mayor dispersión de los puntos y la mayor frecuencia de eventos de hiper e hipoglucemia. Estos eventos son muy poco frecuentes en el caso analizado.

Si bien podría llegar a considerarse un cambio de modalidad terapéutica, la presencia de autoinmunidad apoya la decisión de mantener el tratamiento con insulina. De hecho, en el DCCT se observó que el tratamiento intensivo con insulina contribuyó al mantenimiento de la funcionalidad de la célula β [5]. Según los resultados de los tests genéticos y de la confirmación de los auto anticuerpos se decidirá, o no, por cambio de modalidad terapéutica. Un caso similar fue observado en la cohorte analizada por Shepherd y col., en donde uno de los pacientes presentaba bajos títulos de autoanticuerpos, secreción endógena conservada y mutaciones en el HNF1-A [25].

Discusión

A pesar de los estudios que muestran la importancia del péptido C como marcador en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con diabetes, las Guías actuales no avalan su uso como tal [46]. De acuerdo con las Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el papel del péptido C en el diagnóstico de diabetes, actualmente, se limita solo a casos específicos e inusuales de DM1 o DM2 [47]. En la actualidad, el péptido C todavía se considera una herramienta más importante en la investigación que en la práctica clínica. Un grupo de trabajo concluyó, por unanimidad, que el péptido C es el marcador más adecuado para evaluar la función de las células β en ensayos en pacientes con DM1 [8]. Esta recomendación es un punto de partida, ya que en la actualidad se están buscando las opciones terapéuticas que permitan mantener o incluso mejorar la funcionalidad de las células β en los pacientes con diabetes [48]. El cambio de paradigma hacia el mantenimiento de la funcionalidad β trae consigo la necesidad de tener una medida precisa para el monitoreo de dicho fenómeno. Por último, el aumento de la prevalencia de todos los tipos de diabetes y la mayor variedad de opciones terapéuticas disponibles justifican el uso de marcadores para individualizar el tratamiento que aporten a una medicina de precisión.

En conclusión, el péptido C presenta importantes ventajas sobre la determinación de insulina para su aplicación en los pacientes con diabetes. Sus características, mayor estabilidad, versatilidad (posibilidad de ser medido en sangre y en orina, con o sin estimulación) y el hecho de contar con puntos de corte recomendados para evaluar el agotamiento de la reserva pancreática apoyan un mayor uso de la determinación del péptido C en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Kitabchi AE. Proinsulin and C-peptide: a review. *Metabolism*. 1977 May;26(5):547-87.
2. Rubenstein AH, Kuzuya H, Horwitz DL. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders. *Arch Intern Med*. 1977 May;137(5):625-32.
3. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017

- Jun;8(3):475-87.
4. Gonzalez-Lao E, Corte Z, Simon M, Ricos C, Coskun A, Braga F, et al. Systematic review of the biological variation data for diabetes related analytes. *Clin Chim Acta*. 2019 Jan;488:61-7.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 1;128(7):517-23.
6. Greenbaum CJ, Anderson AM, Dolan LM, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Imperatore G, et al. Preservation of beta-cell function in autoantibody-positive youth with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1839-44.
7. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1;307(11):E955-68.
8. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes*. 2004 Jan;53(1):250-64.
9. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem*. 1999 Sep;36 (Pt 5):541-64.
10. McDonald TJ, Perry MH, Peake RW, Pullan NJ, O'Connor J, Shields BM, et al. EDTA improves stability of whole blood C-peptide and insulin to over 24 hours at room temperature. *PLoS One*. 2012;7(7):e42084.
11. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Froland A. Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia*. 1989 May;32(5):305-11.
12. Jones AG, Besser RE, McDonald TJ, Shields BM, Hope SV, Bowman P, et al. Urine C-peptide creatinine ratio is an alternative to stimulated serum C-peptide measurement in late-onset, insulin-treated diabetes. *Diabet Med*. 2011 Sep;28(9):1034-8.
13. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, McDonald TJ, Jones AG. Random non-fasting C-peptide: bringing robust assessment of endogenous insulin secretion to the clinic. *Diabet Med*. 2016 Nov;33(11):1554-8.
14. Mirel RD, Ginsberg-Fellner F, Horwitz DL, Rayfield EJ. C-Peptide reserve in insulin-dependent diabetes. Comparative responses to glucose, glucagon and tolbutamide. *Diabetologia*. 1980 Sep;19(3):183-8.
15. Greenbaum CJ, Harrison LC. Guidelines for intervention trials in subjects with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1059-65.
16. McDonald TJ, Knight BA, Shields BM, Bowman P, Salzmann MB, Hattersley AT. Stability and reproducibility of a single-sample urinary C-peptide/creatinine ratio and its correlation with 24-h urinary C-peptide. *Clin Chem*. 2009 Nov;55(11):2035-9.
17. Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, et al. Home urine C-peptide creatinine ratio [UCPCR] testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013 May;14(3):181-8.
18. Thomas NJ, Shields BM, Besser RE, Jones AG, Rawlingson A, Goodchild E, et al. The impact of gender on urine C-peptide creatinine ratio interpretation. *Ann Clin Biochem*. 2012 Jul;49(Pt 4):363-8.
19. Shields BM, McDonald TJ, Oram R, Hill A, Hudson M, Leete P, et al. C-Peptide Decline in Type 1 Diabetes Has Two Phases: An Initial Exponential Fall and a Subsequent Stable Phase. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1486-92.
20. Evans-Molina C, Sims EK, DiMeglio LA, Ismail HM, Steck AK, Palmer JP, et al. beta Cell dysfunction exists more than 5 years before type 1 diabetes diagnosis. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15).
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jul;65(1):30-6.
22. Szopa M, Klupa T, Kapusta M, Matejko B, Ucieklak D, Glodzik W, et al. A decision algorithm to identify patients with high probability of monogenic diabetes due to HNF1A mutations. *Endocrine*. 2019 Apr;64(1):75-81.
23. Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, Boulware D, Greenbaum CJ. Fall in C-Peptide During First 4 Years From Diagnosis of Type 1 Diabetes: Variable Relation to Age, HbA1c, and Insulin Dose. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1664-70.
24. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1167-72.
25. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):1879-88.
26. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Ellard S, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- α /hepatocyte nuclear factor 4- α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):286-91.
27. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov;13(11):674-86.
28. Bell DS, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening

- for latent autoimmune diabetes in adults. *Am J Ther*. 2004 Jul-Aug;11(4):308-11.
29. Pipi E, Marketou M, Tsirogianni A. Distinct clinical and laboratory characteristics of latent autoimmune diabetes in adults in relation to type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Aug 15;5(4):505-10.
 30. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jan 9;15:1.
 31. Kumar A, de Leiva A. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in North Indian Region: Assessment of beta-Cell Function, Metabolic and Immunological Features. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Dec;15(10):494-9.
 32. Hals IK, Fiskvik Fleiner H, Reimers N, Astor MC, Filipsson K, Ma Z, et al. Investigating optimal beta-cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 May 30.
 33. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990 Sep;33(9):561-8.
 34. Madsbad S, Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1981;210(3):153-6.
 35. Hope SV, Jones AG, Goodchild E, Shepherd M, Besser RE, Shields B, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio detects absolute insulin deficiency in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Nov;30(11):1342-8.
 36. Centers for Medicare and Medicaid Services. Infusion pumps: C-peptide levels as a criterion for use. <https://www.cms.gov/transmittals/downloads/R513CP.pdf> [Accessed June 2019].
 37. Takabe M, Matsuda T, Hirota Y, Hashimoto N, Nakamura T, Sakaguchi K, et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Dec;98(3):e32-5.
 38. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al. Markers of beta-Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):250-7.
 39. Thong KY, McDonald TJ, Hattersley AT, Blann AD, Ramtoola S, Duncan C, et al. The association between postprandial urinary C-peptide creatinine ratio and the treatment response to liraglutide: a multi-centre observational study. *Diabet Med*. 2014 Apr;31(4):403-11.
 40. Marren SM, Hammersley S, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Hill A, et al. Persistent C-peptide is associated with reduced hypoglycaemia but not HbA1c in adults with longstanding Type 1 diabetes: evidence for lack of intensive treatment in UK clinical practice? *Diabet Med*. 2019 Apr 6.
 41. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hill AV, Choudhary P, Strain WD, et al. Random non-fasting C-peptide testing can identify patients with insulin-treated type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2018 Jan;61(1):66-74.
 42. Chow LS, Chen H, Miller ME, Marcovina SM, Seaquist ER. Biomarkers related to severe hypoglycaemia and lack of good glycaemic control in ACCORD. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1160-6.
 43. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):739-48.
 44. Wod M, Yderstraede KB, Halekoh U, Beck-Nielsen H, Hojlund K. Metabolic risk profiles in diabetes stratified according to age at onset, islet autoimmunity and fasting C-peptide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Dec;134:62-71.
 45. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):416-20.
 46. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6):e1-e47.
 47. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13-S28.
 48. RISE Consortium, RISE Consortium Investigators. Lack of Durable Improvements in beta-Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jun 9.