

INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Análisis del contenido de insulina inmunorreactiva y péptido C en casos de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes mellitus

Por los Dres.:

P.S. ZAVADSKY* y A.G. MAZOVETSKY*

Zavadsky, P.S.; A.G. Mazovetsky. *Análisis del contenido de insulina inmunorreactiva y péptido C en casos de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes mellitus.* Rev Cub Med 20: 2, 1981 j

Se determinó el contenido de insulina inmunorreactiva (IIR1 y péptido C inmunorreactivo (PCIR) durante una PTG oral, en familiares de pacientes con diabetes juvenil y en personas sanas. El contenido de PCIR era 2,5 a 5 veces más alto que el contenido de IIR. Las personas con resultados normales y dudosos de la PTG, tenían las curvas de la IIR y PCIR idénticas y se diferenciaban en las curvas de los pacientes con diabetes latente y manifiesta. La relación molar PCIR/IIR era diferente en los casos con resultados "patológicos" de la PTG en comparación con las normales.

Como se ha señalado,¹² la frecuencia de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en los familiares de pacientes con diabetes juvenil, es del 39% del total de los sometidos al análisis. Entre ellos, la frecuencia de diabetes latente y manifiesta es del 15%. En la valoración de estos trastornos es importante el estudio de las respuestas de la insulina y péptido C al estímulo de la glucosa, ya que la dosificación de estas hormonas durante la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) permite estudiar las posibles alteraciones del aparato

insular del páncreas. Los estudios de la dependencia mutua entre el carácter de la respuesta insulínica y el contenido del péptido C en la sangre durante la PTG son escasos y contradictorios.³⁻⁵ Junto con ello, la determinación del péptido C en la sangre, según algunos autores⁷ refleja más adecuadamente la posibilidad secretoria de las células beta de los islotes del páncreas y puede ser utilizada como indicador de la alteración de su función. Estas son las razones del presente estudio.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 33 familiares del primero y segundo grados de pacientes enfermos de

* Miembro del departamento de epidemiología de la diabetes mellitus. Instituto de Endocrinología Experimental y Química de las Hormonas de la ACM de la URSS. Moscú.

diabetes en forma juvenil (13 hombres y 20 mujeres) en edades comprendidas entre 26 y 59 años. A todos los pacientes estudiados se les realizó la PTG oral con 50 gramos de glucosa. La determinación de la glucosa en la sangre fue realizada por los métodos O-toluidina o glucosa-oxidasa, usando técnicas previamente estandarizadas.⁸ Los resultados de la PTG se valoraron según los criterios establecidos por el Instituto de Endocrinología Experimental y Química de las Hormonas de la ACM de la URSS y aprobados por el Ministerio de Salud Pública de la URSS en 1972, como procedimientos metodológicos,¹¹ atendiendo al método usado para la determinación de la glucosa. En dependencia de los resultados de la PTG, todos los pacientes fueron divididos en 4 grupos: 1) con el tipo normal de la PTG; 2) con resultados dudosos; 3) con resultados que corresponden a diabetes latente y 4) con diabetes manifiesta; paralelamente a la glucosa se determinó el contenido de la insulina inmuno- reactiva en la sangre (MR) por medio del método comercial "Cea-Ire-Sorin" (Francia) y el de péptido C inmunorreac- tivo (PCIR) usando los reactivos "Byk- Mallinckrodt" (EE.UU.). Los resultados fueron analizados por el método estadístico de variaciones según Fisher Student. El grupo control lo componían 15 personas sanas que se correspondían en edad y sexo, al grupo de estudio.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Las curvas "11R" y "PCIR" son idénticas en su dinámica en los grupos con resultados de la PTG normal y dudosos, y se caracterizan por una elevación 60 minutos después de la sobrecarga de glucosa y un descenso dentro de los primeros 120 minutos. Los datos del contenido de la MR y del PCIR en la sangre calculados en nanomoles, se muestran en el cuadro I. El cálculo de las concentraciones molares de las hormonas, permite establecer su relación molecular en la sangre, y así juzgar la relación real de las respuestas de MR y PCIR durante la PTG. Como se desprende del cuadro I, la concentración del

péptido C en la sangre en todas las determinaciones, fue 2-5 veces más alta que la concentración de la MR. Cuando el resultado de la PTG es normal, el contenido del PCIR en sangre (de los familiares de los que padecen de la diabetes juvenil) tiende a ser mayor que en el grupo de control.

Cuando los resultados de la PTG son dudosos, el contenido del PCIR en la sangre es mayor todavía, aunque la dinámica de la respuesta no se altera. La elevación máxima se observa 60 minutos después de la carga de la glucosa.

En los casos de diabetes latente el contenido del PCIR en la sangre es también elevado, no obstante, el carácter de la curva varía. Se caracteriza por una elevación mantenida que no desciende a los 120 minutos, al contrario, alcanza el máximo en este período. Si la diabetes es manifiesta, el carácter de la curva del PCIR es análogo a la curva de diabetes latente, con la excepción de que sus niveles son más bajos (cuadro I).

Los familiares de los pacientes que padecen diabetes juvenil, aunque presenten resultados normales de la PTG, tienen una elevación del contenido del PCIR en la sangre durante la realización de la prueba en comparación con el grupo de control. El contenido del PCIR en la sangre de los familiares de los pacientes que tienen diabetes juvenil sube significativamente si la diabetes es dudosa, latente o manifiesta. El carácter de las curvas del PCIR cambia, independientemente de los trastornos de la tolerancia a la glucosa la respuesta insulínica se diferenciaba considerablemente del contenido del PCIR, siendo la insulina siempre inferior al contenido de PCIR. Junto con esto, en los familiares de los pacientes que tienen diabetes juvenil, cuando el resultado de la prueba era normal o dudosa, las curvas del PCIR recuerdan por su dinámica las curvas de la insulina. Estos dos grupos se diferencian considerablemente por el carácter de las curvas de los grupos con diabetes latente

CUADRO I

CARACTERISTICA COMPARATIVA DE LA IIR Y PCIR EN EL PROCESO DE LA REALIZACION DE LA PTG EN FAMILIARES DE PACIENTES CON DIABETES JUVENIL

Grupo estudiado	Contenido de la insulina (IIR) durante el TTG			Contenido de el c-peptido (PCIR) durante el TTG		
	0	60	120	0	60	120
Grupo control	24,2 + 7,9 (0,162)	55,6+10,4 (0,372)	26,7 + 8,6 (0,178)	1,7+ 0,5 (0,46)	2,9 + 0,7 (0,79)	1,4 + 0,9 (0,38)
Familiares de los pacientes con diabetes juvenil:						
PTG normal Cn = 11	38,3 + 9,5 (0,256)	87,0 + 10,9 (0,582)	49,7 + 8,7 (0,332)	2,0 + 0,5 (0,54)	3,4 + 0,7 (0,93)	2,3 + 1,1 (0,63)
P	0,5	0,05	0,1	0,5	0,5	0,5
PTG dudosa (n = 12)	41,5 + 7,2 (0,278)	94,6+ 11,2 (0,633)	59,0 + 9,8 (0,395)	3,2 + 0,4 (0,87)	4,4 + 1,0 (1,20)	2,8 + 0,9 (0,76)
P	0,2	0,02	0,02	0,02	0,5	0,02
Diabetes latente (n = 5)	38,0 + 9,5 (0,254)	98,7+ 10,9 (0,661)	72,5 + 12,7 (0,485)	3,2 + 0,6 (0,87)	4,1 + 1,2 (1,12)	4,3 + 0,9 (1,18)
P	0,5	0,01	0,01	0,02	0,5	0,05
Diabetes manifiesta (n = 5)	27,6 + 9,7 (0,184)	60,3 +11,2 (0,404)	51,1 + 13,4 (0,342)	2,6 + 0,8 (0,71)	3,0 + 1,1 (0,82)	3,5 + 1,3 (0,96)
P	0,5	0,5	0,2	0,2	0,5	0,2

Entre paréntesis se citan los datos en n Mol/l (nM).

y ostensible, lo que permite suponer que la determinación del PCIR en la sangre permite una valoración del grado de la alteración funcional del aparato insular del páncreas con mayor fidelidad que la que brinda la determinación de la IIR, que hasta hoy día se aplica ampliamente.^{10,15}

En la caracterización de diferentes tipos de alteración de la PTG, el criterio más eficiente, por lo visto, es la relación PCIR/IIR. Según la cantidad molar del contenido de las hormonas en la sangre, se puede calcular sus coeficientes molares. Las personas sanas y los familiares de los pacientes con diabetes juvenil, cuyos resultados de la PTG son normales tienen éstos índices en ayunas (nivel basal) equivalente a 2,58 y 2,16 respectivamente y se diferencian de los índices basales de los pacientes con los resultados dudosos, latente y

manifiesta, en los cuales son 3,1, 3,4 y 3,9 respectivamente. Para otros valores durante la PTG, la relación PCIR/IIR es menos típica (cuadro II).

De lo anterior se puede deducir que la determinación del PCIR en la sangre durante la PTG ofrece una información nueva, cualitativamente superior, para valorar el estado funcional del aparato insular del páncreas. El contenido más elevado del PCIR en la sangre en comparación con la IIR se explica, tal vez, por el tiempo de vida media más largo del PCIR.¹¹⁽ⁱ⁾ Los resultados anteriores muestran que mientras más marcadas son las alteraciones de la tolerancia a la glucosa, mayor es el contenido del PCIR en sangre. Podemos suponer que el período de vida media del péptido C se prolonga con las alteraciones de la tolerancia a la glucosa, pero eso requiere investigaciones

CUADRO II

RELACION MOLAR PCIR/IIR			
t (min)	0	60	120
Control	2,8	2,12	2,13
PTG normal n = 11	2,1	1,60	1,90
PTG dudosa n = 12	3,1	1,86	1,92
Diabetes latente n = 5	3,4	1,69	2,40
Diabetes manifiesta n = 5	3,9	2,05	2,85

complementarias. El estudio del péptido C tiene un interés especial en varios aspectos. Se estima que la determinación del péptido C en la sangre ofrece una información más amplia sobre la función de los islotes del páncreas, ya que dicho péptido no es detectado por los anticuerpos antinsulina en el proceso del radioinmuno ensayo. Esto permite determinar el péptido C de los enfermos tratados con insulino terapia. Además, el péptido C se desprende en concentraciones equimolares con la insulina, lo que permite juzgar indirectamente sobre la secreción de ésta por las células beta. El período de la vida media del péptido C es 2,5 —5 veces más prolongado que el de la insulina— y es igual a 18,0-24,6 minutos. A diferencia de la insulina el péptido C no se destruye en el hígado, sino en los riñones. Así se explica la prolongación del período de la vida media más larga del péptido C. Los datos de nuestros estudios confirman estos hechos. Junto con esto, al valorar el contenido del péptido C en la sangre de los pacientes con diabetes latente y manifiesta durante la PTG, hemos encontrado una diferencia considerable en las respuestas del péptido C e insulina a la sobrecarga de glucosa. Las curvas del péptido C en estos

grupos tienen el carácter tórpido y no se repiten las curvas de la MR. Estas curvas se diferencian de las del tipo normal y dudoso de la PTG. Es difícil interpretar estos datos en estos momentos. Sin embargo, se pueden hacer dos suposiciones:

1. La correlación de las cantidades molares de la MR y del péptido C que se desprenden pierden la dependencia lineal en los pacientes con diabetes latente y manifiesta, como consecuencia de una mayor degradación de la insulina.
2. Existe una autonomía relativa de la segregación del péptido C de los enfermos con diabetes latente y manifiesta como respuesta a la carga de la glucosa.

En la literatura accesible no hemos encontrado trabajos donde la determinación del PCIR de los familiares de los pacientes con diabetes juvenil fuera utilizada para los fines de diagnóstico y estudio de la correlación PCIR/IIR, por lo que consideramos el presente trabajo muy oportuno. El estudio del nivel del péptido C en la sangre en las primeras etapas de la diabetes, según nuestro modo de ver, tiene muchas perspectivas, puesto que permite adquirir una información importante sobre la evolución clínica y bioquímica de estas etapas de la enfermedad. Un interés particular tiene la dinámica de las personas con resultados dudosos de la PTG en el plano diagnóstico, al igual que la elaboración de los criterios para el análisis de la relación PCIR/IIR en el nivel basal y su dinámica con el objetivo de diagnosticar precozmente la diabetes. Paralelamente son imprescindibles las investigaciones experimentales para explicar el carácter variado de las respuestas del péptido C y la MR a la sobrecarga de glucosa en los casos de diabetes latente y manifiesta.

CONCLUSIONES

1. El contenido del péptido C en la sangre de los familiares de los pacientes con diabetes

juvenil en el proceso de la realización de la PTG es 2,5 a 5 veces mayor que el contenido de la insulina inmunorreac- tiva.

2. La morfología de las curvas de péptido C en la sangre es idéntica a la de los controles si los resultados de la PTG son normales o dudosos, pero es diferente en los grupos con dia-

betes latente y manifiesta, cuyas curvas son similares entre sí.

3. La dinámica de la correlación del péptido C/IIR permite diferenciar a las personas con resultados dudosos de la PTG de las personas con resultados normales. Esta diferenciación sería imposible con un análisis por separado de las curvas del contenido de MR y péptido C durante la PTG.

SUMMARY

Zavadsky, P. S.; A. G. Mazovetsky. *Analysis of immunoreactive insuline and C peptide contents in cases of glucose-tolerance alteration on familial of diabetes mellitus patients.* Rev Cub Med 20: 2, 1981.

The immunoreactive insuline (IRI) and immunoreactive C peptide (IRCP) contents on familial of diabetes mellitus patients and in healthy individuáis were determined by an oral glucose-tolerance tests (GTT). The IRCP content was 2,5 to 5 times higher than the IRI content. Individuáis with GTT normal and doubtless results had IRI and IRCP identical curves, that were different from those of latent and manifested diabetic patients. IRCP/IRI molar rate was different in cases with GTT "pathologic" results when compared to normal ones.

RESUME

Zavadsky, P. S.; A. G. Mazovetsky. *Analyse du contenu d'insuline immunoréactive et de peptide C en cas d'altérations de la tolérance au glucose chez des membres de la famille de patients atteints de diabetes mellitus.* Rev Cub Med 20: 2, 1981.

Les auteurs ont déterminé le taux d'insuline immunoréactive (MR) et de peptide C immu- noréactif (PCIR) pendant l'épreuve de tolérance au glucose (.ETGD orale, chez des membres de la famille de patients ayant diabète juvénile et chez des sujets sains. Le contenu de PCIR était de 2,5 á 5 fois plus élevé que le taux d'IIR. Les sujets dont les résultats de l'ETG ont été normaux ou douteux, présentaient des courbes d'IIR et de PCIR identi- ques, et elles se différenciaient de celles des patients avec diabète latent et manifeste. Le rapport molaire PCIR/IIR était différent dans les cas dont les résultats de l'ETG ont été pathologiques en comparaison avec les cas ayant des résultats normaux.

, P 3 ME

3aBafICKHfI, O.C., Ma30BeTCK2E), A.J. /IHajiM3 cocíais mmmvhopp- axTHBHoro HHcyjiHHa h nenTHjia C f c./iyqafoc HapympK&R to.ip i'aHTKoc tíj Ha rjnoKoay y POJICTBPHHÍKOE nauweHTOB, cTpsmanwu cáxapHUM - jUiaOeTOM. Rev Cub Mea 201 2, 1981 .

B HacTOHi nefj paooTe peni nneT o TOM, MT0 Chui o onpeúe.neH cocTaB
¹ **^BHoro UHcyjiHHa (I4PM) m wMMYHopeííKTHBHoro neirruaa C**
 (HrIIC) bo BpeMH ycTHoro OTT cpejni pouCTBehti HKOE¹ nauí ieHTop ci ña ji^{aj}0uaa
 MOflOUHM OTaOeTOM a Taraé cpejw sjiopoBbtX .afcmefi. Coi iema HH6 MrUC OhÜIO
 OT 2,5 Ji0 J pct3 ó JI66 BfalCOKUM MPM COJ1P pKclKJie **VFVI**
^H cowiHUTEjibHHME pesy.nbTaTaivtn mf ¿mcjim ktm- Bhie
1/IFVI O IrlPITC HaeHTH^HHMH, OJIHaKO, MMeJUCb pa&nMqUfl t KDMBhD! y
 nauHeHTOB cTpajiaiOLUtx jiaTeHTKHM O otkputum jmaoeTOM MojIhdh e
 cooTHOiDerae MPHÜ/MPH Oluio pasara*. cpein nauíeHTOB ^eCKMMH UTI no
 CpaBHeHMKi C HOpMa.'IbKHMn .

BIBLIOGRAFIA

1. *Tursunov, B. et al.* Prob Endokrinol 5: 13-16, URSS 1978.
2. *Beischer, W.* Klin Wochenschr 54: 717-720. 1976.
3. *Blok, M.B. et al.* Diabetes 21: 1013-1017, 1972.
4. *Burgen, C.A. et al.* J Pediat 89: 48-50, 1976.
5. *Glaubit, D.M.hl. et al.* Proceedings of the First International Symposium on C-Peptide 213-235, 1977.
6. *Cordes, U. et al.* Proceedings of the First International Symposium on C-Peptide 197- 209, 1977.
7. *Zavadzky, P.S.* Probl Endocrinol (4): 108- ' 119, URSS 1978.
8. Metodicheskie Ukasania po Aktivnomu Via- vleniu bolnij Sajarnimdlabetom MINSAP, URSS 9. VI. 1972.
9. *Cerasi, E. et al.* Diabetes 21: 224-226, 1972.
10. *Slanov, V.N. et al.* Clin Med (3): 108-112, URSS 1976.
11. *Acki, T.T. et al.* J Clin Invest 51: 2889-2891, 1972.
12. *Guatrecasas, P.* Diabetes 21: 396-398, 1972.
13. *Felber, J.P.* Klin Wochenshr 51: 63-67, 1973.
14. *Heding, L.G.* Diabetologia 8: 260-266, 1972.
15. *Beyer, J. et al.* Proceedings of the First International Symposium on C-Peptide p. 263-269, 1977.
16. *Krause, U. et al.* Dtsch Med Wochenshr 802: 785-787, 1977.

Recibido: junio 7, 1979.

Aprobado: octubre 25, 1980.

Dr. *P.S. Zavadzky*

Inst. de Endocrinología Experimental y Química de las Hormonas de la ACM de la URSS. Moscú.