U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O peptídeo C como marcador de reserva funcional das células Beta e preditor da variabilidade glicémica nos sistemas de monitorização contínua

Inês Isabel Ferreira Graça

M

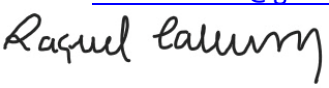
2025

Título: O peptídeo C como marcador de reserva funcional das células Beta e preditor da variabilidade glicémica nos sistemas de monitorização contínua

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Inês Isabel Ferreira Graça
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)
Endereço de correio eletrónico: up201904586@icbas.up.pt
Assinatura: 

Orientador: Professor Doutor André Carvalho
Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António
Afiliação: Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)
Endereço eletrónico: andre.carvalho@chporto.min-saude.pt
Assinatura: 

Coorientador: Dr.ª Raquel Calheiros
Médica Interna de Formação Específica em Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto
Afiliação: Colaboradora Externa do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto
Endereço eletrónico: rcalheiros.25@gmail.com
Assinatura: 

Porto, junho de 2025

Declaração de integridade

Eu, Inês Isabel Ferreira Graça, declaro solenemente ter atuado com absoluta integridade na elaboração desta dissertação.
Durante o processo de investigação e elaboração, segui estritamente os princípios éticos e as normas académicas estabelecidas pela comunidade científica. Declaro ainda que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores e pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras tendo, nesse caso, referenciado a fonte bibliográfica.
Assumo total responsabilidade pelo conteúdo desta dissertação e estou ciente das possíveis consequências de qualquer violação dos princípios de integridade científica.



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, junho de 2025

Agradecimentos

Ao Professor Doutor André Carvalho, pela exigência pela excelência, pelo apoio. Pela partilha de experiências e pela motivação em procurar o conhecimento e manter a curiosidade.

À Dra. Raquel Calheiros pela imensa disponibilidade e ajuda. Pela proximidade, alegria e boa vontade em acompanhar-me no processo de escrita.

Aos meus pais, pelo apoio e motivação ao longo do curso e da vida. À minha irmã, por trazer sempre alegria aos meus dias. À minha família.

Ao António, por me ter acompanhado e apoiado incondicionalmente ao longo deste percurso. Pela ajuda e compreensão, pela motivação e carinho. Por ser a melhor companhia que podia ter nesta aventura que é a vida.

Aos meus amigos, que a faculdade me deu e que ficarão comigo para a vida, Ana Rita, José Miguel, Lara, Mafalda e Maria Inês. Obrigada pelo apoio e pelas memórias que fizemos durante estes 6 anos, e pelas que faremos no futuro.

"It's still magic even if you know how it's done."

Terry Pratchett, A Hat Full of Sky

Resumo

Introdução: Estima-se que, em 2024, cerca de 828 milhões de pessoas a nível mundial vivam com o diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM). A crescente prevalência desta doença e a mortalidade associada às suas complicações torna-a um relevante problema de saúde.
Novos parâmetros para a monitorização da doença e sua evolução têm vindo a ser descobertos e implementados, sendo mais comummente utilizada, atualmente, a hemoglobina glicada. Uma maior reserva da função endócrina pancreática parecer estar associada a menos complicações da diabetes, revelando-se, potencialmente, um fator de melhor prognóstico da doença. No entanto, a sua contribuição precisa, em especial nas formas não tipo 2 da DM, ainda é desconhecida. Da mesma forma, permanece pouco claro em que medida esta a reserva funcional das células beta pancreáticas influencia as variações diárias da glicemia. Um melhor entendimento do papel desta reserva pancreática nos parâmetros de variabilidade glicémica pode contribuir para uma abordagem mais personalizada da diabetes e das suas complicações, com maior ênfase na sua prevenção.

Objetivos: Verificar a existência de uma relação entre a função residual de células beta pancreáticas – quantificada através dos níveis de peptídeo C - e os parâmetros de controlo glicémico em indivíduos com diagnóstico de DM, obtidos através da monitorização contínua de glicose intersticial.

Metodologia: Foram recolhidos dados de 200 indivíduos com DM e que realizavam monitorização contínua de glicose (MCG) através de dispositivos conectado à plataforma LibreView® do sistema FreeStyle Libre® da Abbott Diabetes Care Inc., entre outubro de 2024 e janeiro de 2025.
Após exclusão de 111 utentes, a amostra final incluiu 89 indivíduos, divididos em dois subgrupos consoante os níveis plasmáticos de peptídeo C: doseável (≥ 0,02 ng/mL) e indoseável (<0,02 ng/mL). Dos participantes, 53 (60%) apresentavam níveis doseáveis e 36 (40%) níveis indoseáveis.

Resultados: A análise comparativa entre os subgrupos revelou que os indivíduos com níveis de peptídeo C indoseáveis apresentavam, na sua maioria, diagnóstico de DM tipo 1 ($p<0,001$), bem como uma duração da doença superior à do grupo com peptídeo C doseável ($p<0,001$). Constatou-se, ainda, que apresentavam um rácio peptídeo C/creatinina plasmática inferior ($p<0,001$), um coeficiente de variação glicémica (%CV) mais elevado ($p<0,001$) e um menor tempo no alvo glicémico (TAG) ($p=0,006$).
No subgrupo de indivíduos com níveis de peptídeo C doseáveis, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre um rácio peptídeo C/creatinina mais elevado e um %CV mais baixo ($r = -0,422$; IC 95%: [-0,626; -0,163], $p=0,002$).
Não foi identificada uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de peptídeo C e a percentagem de tempo no alvo glicémico (TAG).

Conclusões: Indivíduos com DM e uma maior reserva funcional de células beta pancreáticas têm uma menor amplitude de variações glicémicas, com níveis de glicemia mais estáveis.
A redução da reserva pancreática associa-se, geralmente, a uma duração mais prolongada da doença e a uma maior prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1.

Palavras-chave: “Diabetes *mellitus*”, “Peptídeo C”, “Monitorização contínua de glicose”, “Dispositivo de monitorização contínua de glicose”, “Controlo glicémico”, “Glicemia intersticial”, “Células Beta Pancreáticas”

Abstract

Introduction: It is estimated that, in 2024, approximately 828 million people worldwide live with a diagnosis of diabetes mellitus (DM). The increasing prevalence of this disease and the mortality associated with its complications make it a significant public health concern. New parameters for monitoring the disease and its progression have been discovered and implemented, with glycated hemoglobin currently being the most used. A greater reserve of pancreatic endocrine function appears to be associated with fewer diabetes-related complications and may be a potential marker of better disease prognosis. However, its exact contribution—particularly in non-type 2 forms of DM—remains unclear. Likewise, to what extent the functional reserve of pancreatic beta cells influences daily glycemic fluctuations is still not well understood. A better understanding of the role of this pancreatic reserve in glycemic variability parameters could contribute to a more personalized approach to diabetes management and its complications, with a stronger emphasis on prevention.

Objectives: To assess the relationship between residual pancreatic beta cell function—quantified through plasma C-peptide levels—and glycemic control parameters in individuals with DM, obtained through continuous interstitial glucose monitoring.

Methods: Data were collected from 200 individuals with DM undergoing continuous glucose monitoring (CGM) using devices connected to the LibreView® platform from the FreeStyle Libre® system by Abbott Diabetes Care Inc., between October 2024 and January 2025. After excluding 111 cases, the final sample included 89 individuals, divided into two subgroups based on plasma C-peptide levels: measurable (≥0.02 ng/mL) and unmeasurable (<0.02 ng/mL). Among the participants, 53 (60%) had measurable C-peptide levels, and 36 (40%) had unmeasurable levels.

Results:
Comparative analysis between the subgroups showed that individuals with unmeasurable C-peptide levels were mostly diagnosed with type 1 DM ($p<0.001$) and had a longer disease duration compared to those with measurable C-peptide levels ($p<0.001$). Additionally, they presented a lower plasma C-peptide/creatinine ratio ($p<0.001$), a higher coefficient of glycemic variation (%CV) ($p<0.001$), and less time in the glycemic target range (TAG) ($p=0.006$).
In the subgroup with measurable C-peptide levels, a statistically significant association was found between a higher C-peptide/creatinine ratio and a lower %CV ($r = -0.422$; 95% CI: [-0.626; -0.163], $p=0.002$).
No statistically significant relationship was identified between C-peptide levels and the percentage of time in the glycemic target range (TAG).

Conclusions:
Individuals with DM who retain greater pancreatic beta cell function tend to experience lower glycemic variability, with more stable glycemic levels.
Reduced pancreatic reserve is generally associated with longer disease duration and a higher prevalence of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: “Diabetes mellitus,” “C-peptide,” “Continuous glucose monitoring,” “Continuous glucose monitoring device,” “Glycemic control,” “Interstitial glucose,” “Pancreatic Beta Cells”

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CV – Coeficiente de Variação Glicémica
%CV – Percentagem do Coeficiente de Variação Glicémica
DM – Diabetes *mellitus*
DALY – *Disability Adjusted Life Years*
HbA_{1c} – Hemoglobina glicada
GMI – *Glucose Management Indicator*
MAGE – *Mean Amplitude of Glycemic Excursion*
MCG – Monitorização Contínua de Glicose
PepC – Peptídeo C
TFGe - Taxa de Filtração Glomerular estimada
TAG – Tempo no Alvo Glicémico
TAR – *Time Above Range* (tempo acima do alvo glicémico)
TBR – *Time Below Range* (tempo abaixo do alvo glicémico)
ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António
VG – Variabilidade Glicémica
vs - *versus*

Índice

Agradecimentos i

Resumo iii

Abstract iv

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos v

Lista de Figuras vii

Lista de Tabelas vii

Introdução 1

Métodos 3

- População em estudo e definições 3
- Análise Estatística 3

Resultados 4

Discussão 5

- Relação entre reserva pancreática e variabilidade glicémica. Peptídeo C, o seu doseamento e utilidade clínica 5
- Diferenças entre os subgrupos 5
- Relação entre rácio PepC/Cr e %CV 5
- Relação entre rácio PepC/Cr e TAG 6
- Limitações do estudo 6

Conclusão 6

Anexos 7

- Figuras 7
- Tabelas 9

Referências 10

Lista de Figuras

Figura 1: Fluxograma da seleção dos indivíduos com Diabetes *mellitus*……7
Figura 2: Gráfico representativo da correlação entre o Rácio PepC/Cr e a Variabilidade Glicémica……8

Lista de Tabelas

Tabela I: Caracterização da amostra em estudo……9

Introdução

Atualmente, 828 milhões de pessoas a nível mundial vivem com o diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) [1], tendo havido, em 2021, cerca de 6,7 milhões de mortes atribuídas a esta doença e às suas complicações [2]. A prevalência da DM tem vindo a aumentar nas últimas décadas, constituindo um relevante problema de saúde na atualidade.

A diabetes é uma preponderante causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial, apresentando um impacto significativo na saúde individual e populacional.[3] Estima-se que esta doença tenha resultado em cerca de 78,9 milhões de DALYs (*Disability Adjusted Life Years*) a nível global, correspondendo a cerca de 3 a 7% do total de DALYs existentes.[4]

Do mesmo modo, a DM também exerce influência a nível económico, com um consumo considerável de recursos materiais e monetários [2, 4].

A DM é um conjunto de doenças do metabolismo dos hidratos de carbono que se caraterizam por hiperglicemia crónica. Esta doença é convencionalmente dividida em várias categorias clínicas, apesar destas não serem estanques [5].

A Diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença de caráter heterogéneo que se caracteriza por uma secreção de insulina inadequada, decorrente de uma perda progressiva das células beta pancreáticas de etiologia não autoimune. Está ainda associada a variáveis graus de insulinorresistência, frequentemente no contexto da síndrome metabólica [6].

Por outro lado, a DM tipo 1 apresenta um caráter autoimune, com a destruição progressiva de células beta pancreáticas e consequente deficiência (por vezes absoluta) de insulina, resultando numa dependência fisiológica de insulina exógena [6, 7]**.**

De destacar ainda outros tipos de diabetes, ainda que menos comuns, nomeadamente a diabetes gestacional; os associados a defeitos monogénicos que afetam a função das células beta; defeitos genéticos ao nível dos recetores de insulina; doenças do pâncreas exócrino (com afetação da função e secreção das células beta); decorrentes de endocrinopatias, e induzidas por tóxicos e infeções [5, 6].

A hemoglobina glicada tem sido considerada o *gold standard* a utilizar na monitorização da doença e avaliação do controlo glicémico, apresentando ainda um valor preditivo no que concerne ao desenvolvimento de complicações vasculares derivadas da diabetes [8, 9]. Apesar de conveniente, a HbA1c apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o facto do valor da glicação da hemoglobina estar dependente de outros fatores além da glicemia, entre eles, hemoglobinopatias, anemia, gravidez e hemodiálise [6]. A HbA1c reflete os valores médios de glicemia durante o período de 2 a 3 meses, correspondente ao período de sobrevida médio de um eritrócito [6]. No entanto, este parâmetro não espelha as rápidas variações da glicemia que se sucedem nas horas, dias e semanas de um indivíduo com DM [10]. Esta lacuna na monitorização da glicemia pode ocultar a presença de eventos agudos como hipoglicemias e hiperglicemias graves que, por sua vez, apresentam relação com o desenvolvimento de complicações agudas e crónicas desta doença [10, 11]. Deste modo, tem-se vindo a reconhecer a importância da variabilidade glicémica, juntamente com a HbA1c, na gestão e seguimento de pessoas com DM [8, 12].

A variabilidade glicémica pode ser medida pelas flutuações dos níveis de glicose, num determinado intervalo de tempo. Uma elevada VG está associada ao desenvolvimento e progressão

de complicações vasculares e à deterioração da qualidade de vida do doente [13].

A monitorização contínua de glicose (MCG) tem-se revelado a ferramenta ideal para avaliar a VG a curto prazo[8], por oposição à HbA1c, que reflete a VG a longo prazo [14]. Os sistemas de monitorização contínua de glicose fornecem informação mais detalhada acerca do perfil glicémico dos indivíduos e das suas flutuações, permitindo uma abordagem mais personalizada da doença, e sendo um aliado na tomada de decisões relativas à terapêutica [15]. Permitem, ainda, um melhor controlo glicémico com uma redução da VG, que se correlaciona com um aumento dos períodos de tempo com os valores de glicemia dentro do intervalo desejado – TAG (tempo no alvo glicémico), diminuição dos valores de HbA1c e diminuição da frequência, amplitude e duração de episódios de hipoglicemia [16]. A VG pode ser medida por diversos métodos não havendo, atualmente, consenso relativamente ao método *standard* a utilizar. Entre eles destacam-se o coeficiente de variação glicémica (CV), que reflete a magnitude da VG relativamente à glicemia média; tempo no alvo glicémico (TAG), tempos acima e abaixo do alvo glicémico (TAR e TBR, respetivamente), HbA1c estimada com base nos níveis de glicemia medidos na MCG (GMI) e glicose média absoluta (GMA) [17]. Adicionalmente existem parâmetros que permitem saber a glicemia num espaço temporal mais curto, nomeadamente, MAGE, que mede a amplitude média diária da glicemia [12, 18].

Pouco se sabe acerca da influência da reserva pancreática endócrina na variabilidade glicémica de indivíduos com DM. Uma maior função residual das células beta pancreáticas parece estar associada a uma menor taxa de complicações da DM, entre elas as microvasculares [19, 20] sendo, por isso, um bom fator de prognóstico da doença [21, 22]. No entanto, a sua contribuição precisa ainda é desconhecida.

A concentração plasmática de peptídeo C (PepC) tem-se mostrado um marcador mais estável de função pancreática endócrina [22, 23]. Este peptídeo resulta da clivagem da proinsulina em quantidades equimolares de PepC e insulina [22-24]. Além disso, este resíduo tem uma reduzida taxa de metabolização hepática, o que lhe confere um tempo de semivida plasmática superior ao da insulina, sendo uma vantagem ao seu uso [23, 25]. Níveis fisiológicos de PepC plasmático em jejum rondam os 0,9 a 1,8 ng/mL, em indivíduos saudáveis, aumentando para 3 a 9 ng/mL pós prandial [26].

Existe uma lacuna no conhecimento acerca da influência da função residual das células beta nas métricas glicémicas dos sistemas de MCG, nomeadamente TAG e %CV. Um melhor entendimento desta relação poderá auxiliar na otimização e personalização terapêutica da DM.

Este estudo tem como objetivo averiguar a relação entre a função residual de células beta pancreáticas medida pelos níveis plasmáticos de peptídeo C e os parâmetros de variabilidade glicémica obtidos através de sistemas de monitorização contínua de glicose intersticial.

Métodos

População em estudo e definições

Realizou-se um estudo retrospetivo que incluiu adultos (≥ 18 anos) com o diagnóstico de DM seguidos na consulta de Diabetes do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António, e que realizavam MCG através de dispositivos conectados à plataforma *LibreView®* do sistema *FreeStyle Libre®* da *Abbott Diabetes Care Inc*. Indivíduos com menos de 18 anos e grávidas foram excluídos do estudo, assim como aqueles com um tempo de uso do sensor < 90%. A dimensão da amostra foi calculada com recurso à ferramenta estatística G*Power® e os dados foram recolhidos de forma aleatória até ser atingido o *n* calculado.

Foi recolhida informação proveniente dos registos de saúde eletrónicos (RSE) e do processo clínico hospitalar (SClínico), incluindo dados antropométricos, comorbilidades, resultados de exames laboratoriais, terapêuticas antidiabéticas instituídas. Foram ainda recolhidos dados referentes à monitorização da glicose intersticial através da aplicação *Libre View®*, nomeadamente percentagem de uso de sensor, HbA1c estimada (GMI), percentagem de tempo com valores de glicemia intersticial dentro dos valores alvo (TAG), acima e abaixo dos mesmos (TAR TBR, respetivamente), e coeficiente de variação média dos valores de glicemia (%CV).

Os dados foram recolhidos com um intervalo de 24-36 meses entre a data do relatório do sistema de monitorização contínua de glicose e a análise laboratorial com o doseamento de PepC. Indivíduos sem doseamento laboratorial de PepC, com dados fora do limite temporal estabelecido ou com dados insuficientes foram excluídos. Indivíduos com níveis de PepC doseados em ocasião de hipoglicemia (<70mg/dL) foram excluídos [27-29].

Todos os doentes foram inseridos numa base de dados anonimizada que incluía informações demográficas, clínicas, laboratoriais e relativas à MCG.

Definiu-se PepC indoseável quando apresentasse valores inferiores a 0,02ng/mL, por se tratar do limite inferior de referência do nosso laboratório.[7]

Foi utilizado o rácio PepC sérico/creatinina plasmático para avaliação da função das células beta pancreáticas. Peptídeo C e creatinina foram colhidos em amostra de sangue ocasional.

O trabalho, com a referência 2025-079 (068-CAC/068-CE), obteve o parecer favorável pela Comissão de Ética da ULSSA e do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ULSSA|ICBAS), pelo Gabinete de Projetos de Investigação do CAC, pela Direção do Centro Académico Clínico ICBAS-CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas (*n*) e percentagens (%) e a comparação foi feita com recurso ao teste exato de *Fisher*. As variáveis contínuas foram expressas com recurso à média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartis, e foram comparadas com o Teste t de *Student* ou o teste *Mann-Whitney* U consoante a distribuição normal ou não normal, respetivamente, das variáveis. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi usado para testar a normalidade das variáveis contínuas.

Foram testadas interações entre as variáveis RácioPepC/Cr, %CV e TAG.

Foi testada a correlação entre o rácio PepC/Cr e %CV, e entre o rácio e TAG, utilizando-se o teste de *Pearson* para variáveis de distribuição normal e o teste de *Spearman* para aquelas com distribuição não normal.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *Statistical Pack for Social Sciences* (SPSS ®, versão 29.0) e um valor de p<0,05 bicaudal foi considerado significativo para todos os testes. Os gráficos foram criados com recurso ao programa *GraphPad Prism* (GraphPad® Software, Inc.).

Resultados

Foram inicialmente considerados 200 indivíduos com diabetes mellitus, correspondendo a um período de recolha entre outubro de 2024 e janeiro de 2025. Destes, 111 foram excluídos conforme ilustrado no fluxograma (Figura 1): 54 por ausência de doseamento laboratorial dos níveis de PepC, 23 por não cumprirem os critérios temporais definidos, 14 por tempo de utilização do sensor insuficiente, 9 por dados incompletos na plataforma *LibreView*, 5 por óbito, 3 por ausências ou duplicações de processos, 1 por diagnóstico de diabetes gestacional, 1 por gestação na altura da colheita dos dados e 1 por doseamento de PepC em ocasião de hipoglicemia. A amostra final integrou 89 indivíduos, dos quais 53 (60%) apresentavam níveis plasmáticos de peptídeo C doseáveis (≥0,02 ng/mL) e 36 (40%) níveis indoseáveis (<0,02 ng/mL).

Os indivíduos apresentavam uma idade média de 48 ± 17 anos e uma distribuição equiparada em relação ao sexo (n=50, 56% sexo feminino *vs.* n=49, 44% sexo masculino). A maioria dos doentes apresentava DM tipo 1 (n =65, 73%). Dados descritivos da amostra em estudo encontram-se na Tabela I.

Indivíduos com níveis de PepC indoseáveis apresentavam, maioritariamente o diagnóstico de DM tipo 1 [97% (35/36) *vs* 57% (30/53), p<0.001], e uma duração da doença superior à do grupo com peptídeo C doseável [27 (17-35) *vs* 11 (5-21) anos, p<0.001]. Do mesmo modo, indivíduos com níveis de peptídeo C indoseáveis apresentavam, ainda, um Rácio PepC/Cr inferior [0,03 (0,02-0,03) *vs* 1,13 (0,49-3,00), p<0.001], um maior Coeficiente de Variação Glicémica [38 (34-44) *vs* 33 (25-38) %, p<0.001] e menor tempo no alvo glicémico [47 ± 18 *vs* 59 ± 22 %, p=0,006]. Não foram encontradas outras diferenças significativas entre os grupos, no que concerne às restantes variáveis analisadas.

Verificou-se uma correlação negativa moderada entre níveis doseáveis de peptídeo C e a variabilidade glicémica. Dentro dos indivíduos com PepC doseável, um rácio PepC/Cr mais elevado associou-se a um menor coeficiente de variabilidade glicémica, ([r=- 0,422, IC 95% -0,626; - 0,163], p=0,002), representado na Figura 2.

Por outro lado, não se verificou a existência de uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de peptídeo C e a percentagem de tempo no alvo glicémico (TAG) (p=0,346), nos doentes com PepC doseável.

De modo semelhante, a duração da doença não evidenciou relação significativa com a variabilidade glicémica (p=0,556) nem com o rácio PepC/Cr (p=0,669).

Discussão

No nosso estudo verificou-se que indivíduos com DM e níveis doseáveis de peptídeo C apresentavam uma menor amplitude de variações glicémicas. Este resultado reforça a hipótese de que a manutenção de reserva pancreática endócrina contribui para níveis glicémicos mais estáveis com flutuações menos pronunciadas.

Relação entre reserva pancreática e variabilidade glicémica. Peptídeo C, o seu doseamento e utilidade clínica

Utilizou-se o peptídeo C plasmático como marcador da função pancreática endócrina e da secreção de insulina, dada a superioridade em relação à insulina, em contexto laboratorial, como já descrito na literatura [22, 23].

Importa sublinhar que, para as comparações efetuadas, se recorreu ao rácio peptídeo C/creatinina (PepC/Cr) séricos, com o doseamento de peptídeo C e creatinina em colheita de sangue ocasional, que se revelou adequado para a prática clínica [30, 31]. Outros métodos de avaliação de peptídeo C incluem o doseamento de peptídeo C em urina ocasional, em urina de 24h e o rácio peptídeo C/Creatinina urinários [23].

Por se tratar de um estudo retrospetivo e de vida real, assim como pela dificuldade logística associada ao doseamento do peptídeo C nas colheitas urinárias [23, 30], optou-se pela avaliação dos valores plasmáticos de peptídeo C e creatinina.

Os níveis de peptídeo C – urinários e plasmáticos – devem ser interpretados com cautela em casos de doença renal crónica, pelo risco de estarem falsamente elevados se existirem alterações ao nível da degradação e excreção deste peptídeo [32, 33].

No presente estudo, verificou-se que os dois subgrupos não apresentavam diferenças estatisticamente significativas nos valores de creatinina plasmática (Cr) e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Tal constatação permite inferir que, caso os níveis de peptídeo C tenham sido influenciados por estas variáveis, tal influência ocorreu de forma semelhante em ambos os grupos, não comprometendo, assim, a validade das correlações estabelecidas.

Diferenças entre os subgrupos

Indivíduos com níveis de peptídeo indoseáveis apresentavam, maioritariamente, o diagnóstico de DM tipo 1, distinguindo-se significativamente do grupo de indivíduos com peptídeo C doseável. Tratando-se a DM tipo 1 de uma doença de caráter autoimune, com uma progressiva perda de células beta pancreáticas, esta diferença entre os dois grupos é consistente com a fisiopatologia da doença [7, 34].

Outro parâmetro em que estes dois grupos se diferenciam é na duração da DM, sendo esta superior nos indivíduos do grupo PepC indoseável. A concentração de peptídeo C tem mostrado diminuir com evolução temporal da DM [35-37]. Por isso é expectável que o subgrupo com uma duração da doença superior corresponda àquele com níveis mais baixos de peptídeo C.

Relação entre rácio PepC/Cr e %CV

A manutenção de uma reserva pancreática de células beta parece estar associada a uma redução das complicações da DM, nomeadamente as microvasculares [20, 22, 35] e a um melhor prognóstico. Da mesma forma, uma função residual destas células também aparenta contribuir para um melhor controlo glicémico, apesar do seu papel não estar totalmente esclarecido [20].

Verificou-se, neste estudo, que indivíduos com maior reserva pancreática endócrina – quantificada aqui pelo doseamento de peptídeo C – apresentavam um coeficiente de variação glicémica inferior.

Sendo este péptido produzido em quantidades equimolares à insulina [24], é possível inferir uma associação inversa entre os níveis de insulina endógena e a variabilidade glicémica nos indivíduos com peptídeo C doseável. Os nossos resultados apontam, assim, para uma correlação negativa entre níveis de insulina endógena e a variabilidade glicémica, no subgrupo de indivíduos com níveis doseáveis de peptídeo C.

Estes achados adquirem particular relevância uma vez que persiste uma lacuna no conhecimento relativo à influência da função residual das células beta nas métricas glicémicas obtidas por sistemas de MCG, nomeadamente o tempo no alvo glicémico (TAG) e o coeficiente de variação glicémica (%CV).

Relação entre rácio PepC/Cr e TAG

Os dois subgrupos diferiram entre si de forma significativa no que diz respeito ao tempo no alvo glicémico (TAG). No entanto, dentro do subgrupo com níveis doseáveis de peptídeo C, não foi encontrada uma correlação significativa entre o rácio PepC/Cr e o TAG. Este achado pode ser interpretado à luz do facto de o tempo no alvo glicémico, contrariamente ao coeficiente de variação glicémica, ser fortemente influenciado por fatores comportamentais e terapêuticos, como a adesão ao plano alimentar, o índice glicémico das refeições e o *timing* da administração de insulina.

Assim, coloca-se a hipótese de que estes fatores possam alterar a influência direta da função residual das células beta sobre esta métrica.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, entre as quais se destaca o desenho transversal, que impede a inferência de relações causais entre os níveis de peptídeo C e os parâmetros de variabilidade glicémica. A amostra, embora dimensionada como suficiente, pode limitar a generalização dos resultados. A população incluída pode não refletir a diversidade total de pessoas com diabetes, uma vez que se trata de uma amostra selecionada de indivíduos a realizar MCG com dispositivos compatíveis com a plataforma LibreView®. Definiu-se 0,02ng/mL como o ponto de corte para o valor de PepC e criação dos dois subgrupos de estudo. No entanto, este valor não está definido consensualmente na literatura e foi por nós utilizado em concordância com as particularidades do nosso laboratório. Além disso, apesar do controlo de fatores como insuficiência renal, estado de jejum e momento da colheita, não foi possível excluir totalmente o impacto de variáveis confundidoras não mensuradas, como diferenças no regime terapêutico ou na adesão ao tratamento, bem como complicações da doença e impacto na qualidade de vida do utente.

Apesar destas limitações, consideramos que este estudo reforça a hipótese de que uma reserva de células beta funcional exerce uma influência positiva no controlo glicémico, podendo contribuir para a futuras investigações nesta área.

Conclusão

Os resultados deste estudo mostram que a presença de capacidade de produção de insulina pelas células beta pancreáticas em indivíduos com Diabetes *mellitus*, mesmo que limitada, está relacionada com uma menor amplitude de variação glicémica. Este achado contribui para a exploração da relação entre padrões de variação glicémica determinados por métodos de monitorização de glicose intersticial e o grau de preservação da função pancreática endócrina. Um aprofundamento de conhecimentos nesta área poderá ser determinante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas, com foco na preservação da função residual da célula beta com potencial melhoria do controlo metabólico reforço na prevenção de complicações a longo prazo.

Anexos

Figuras

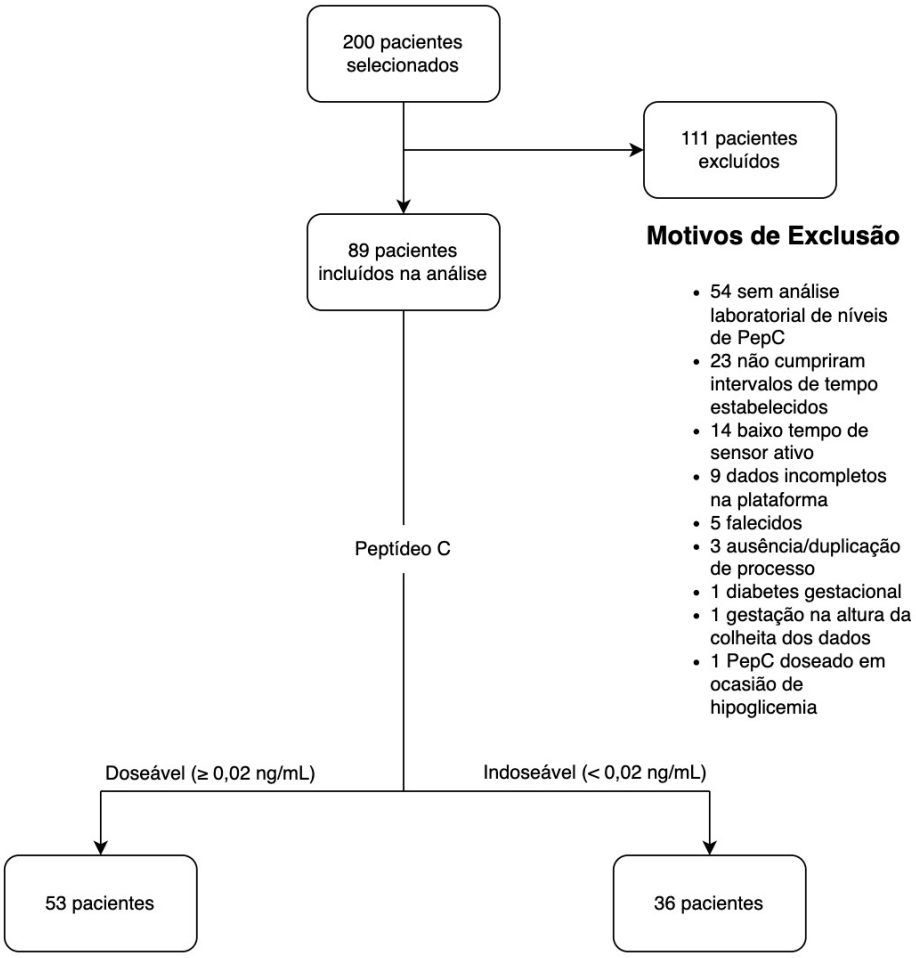


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos indivíduos com Diabetes *mellitus*.

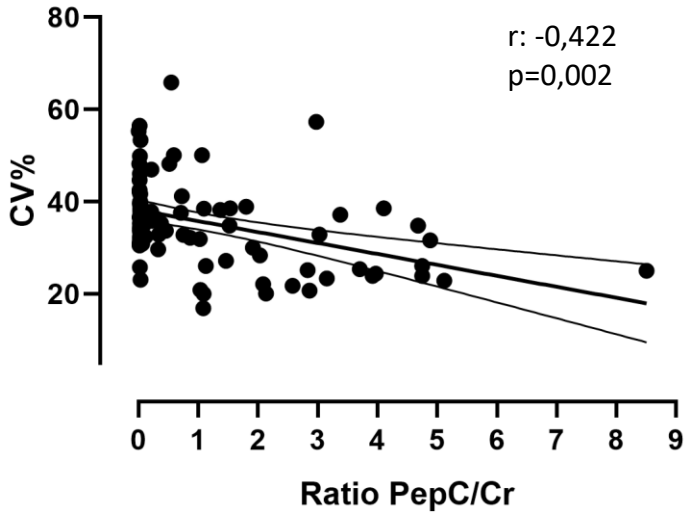


Figura 2 - Gráfico representativo da correlação entre o Rácio PepC/Cr e a variabilidade glicémica.

CV - Coeficiente de variação glicémica (expresso em percentagem); Ratio PepC/Cr – Rácio Peptídeo C/Creatinina (expresso em 100 ng/mg).

Tabelas

Tabela I. Caracterização da amostra em estudo.

PepC - Peptídeo C; PepC doseável (≥ 0,02 ng/mL); PepC Indoseável (< 0,02 ng/mL); IMC - Índice de Massa Corporal; DM - diabetes m*ellitus* ; Cr - Creatinina sérica; TFGe - Taxa de Filtração Glomerular estimada; CV - Coeficiente de Variação glicémica; TAG - Tempo no Alvo Glicémico

As unidades do Rácio PepC / Cr (100 ng/mg) foram obtidas através da simplificação do quociente das unidades de PepC (ng/mL) pelas unidades de Cr (mg/dL)

Dados estão expressos sob a forma de média (± desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartis), consoante a sua distribuição normal ou não normal, respetivamente.

		Total n = 89	PepC Doseável n = 53 (60%)	PepC Indoseável n = 36 (40%)	Valor p
Idade (anos)		48,2 (± 17,1)	48,7 (± 16,5)	47,5 (± 18,3)	0,74
Sexo Feminino, n (%)		50 (56%)	28 (53%)	22 (61%)	0,52
IMC (kg/m^2)		24,5 (± 3,7)	24,3 (± 3,9)	24,7 (± 3,4)	0,62
Tipo de DM	1	65 (73%)	30 (57%)	35 (97%)	< 0,001
	2	12 (13,5%)	12 (22%)	0 (0%)	
	Outros	12 (13,5%)	11 (21%)	1 (3%)	
Duração da DM (anos)		18 (9 - 31)	11 (5 - 21)	27 (17-35)	< 0,001
Cr (mg/dL)		0,79 (0,66 - 0,92)	0,76 (0,66 - 0,90)	0,80 (0,66 - 0,94)	0,72
TFGe (mL/min/1,73m^2)		103,5 (84,4 - 115,3)	103,5 (86,4 - 114,5)	103,6 (81,9 - 118,9)	0,89
Rácio PepC / Cr (100 ng/mg)		0,31 (0,03 - 1,67)	1,13 (0,49 - 3,00)	0,03 (0,02 - 0,03)	< 0,001
CV (%)		35 (30 - 40)	33 (25 - 38)	38 (34 - 44)	< 0,001
TAG (%)		54 (± 21)	59 (± 22)	47 (± 18)	0,006

Referências

1. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. The Lancet. 2024;404(10467):2077-93.
2. Diabetes Data Report 2021 [updated 2021. Available from: https://diabetesatlas.org/data/en/world/. Consultado pela última vez a 12/12/2024.
3. Organization WH. Diabetes fact sheet 2023 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. Consultado pela última vez a 12/12/2024.
4. Diabetes Mellitus - level 3 cause Institute for Health Metrics and Evaluation: The Lancet; 2024 [Available from: https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-diabetes-mellitus-level-3-disease. Consultado pela última vez a 10/12/2024.
5. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013;37(Supplement_1):S81-S90.
6. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2023;47(Supplement_1):S20-S42.
7. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.
8. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2017;19(S2):S4-s11.
9. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
10. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
11. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Circulation. 2009;119(2):351-7.
12. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(3):221-30.
13. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015;38(12):2354-69.
14. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. Diabetes Metab. 2018;44(4):313-9.
15. Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical Implications of Real-time and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2018;41(11):2265-74.
16. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S73-s84.
17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603.
18. Kusunoki Y, Konishi K, Tsunoda T, Koyama H. Significance of Glycemic Variability in Diabetes Mellitus. Intern Med. 2022;61(3):281-90.
19. 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;63(2):739-48.
20. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. Diabetes Care. 2021;44(2):390-8.
21. Vollenbrock CE, Mul D, Dekker P, et al. Fasting and meal-stimulated serum C-peptide in long-standing type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2023;40(2):e15012.

22. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, 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;53(1):250-64.
23. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):475-87.
24. Robertson PR. Pancreatic beta cell function UpToDate: UpToDate; 2024 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/pancreatic-beta-cell-function?search=pept%C3%ADdeo+c&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2. Consultado pela última vez a 13/02/2025.
25. Venugopal SK MM, Jialal I. Biochemistry, C Peptide. [Updated 2023 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526026/. Consultado pela última vez a 08/05/2025.
26. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;307(11):E955-68.
27. Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(3):655-9.
28. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.
29. Nosari I, Lepore G, Maglio ML, Cortinovis F, Pagani G. The effect of various blood glucose levels on post-glucagon C-peptide secretion in type 2 (non insulin-dependent) diabetes. J Endocrinol Invest. 1992;15(2):143-6.
30. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013;30(7):803-17.
31. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60(8):687-93.
32. Zavaroni I, Deferrari G, Lugari R, et al. Renal metabolism of C-peptide in man. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65(3):494-8.
33. Covic AM, Schelling JR, Constantiner M, Iyengar SK, Sedor JR. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. Kidney Int. 2000;58(4):1742-50.
34. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. β-Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2003;26(3):832-6.
35. Kuhtreiber WM, Washer SL, Hsu E, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. Diabet Med. 2015;32(10):1346-53.
36. Madsbad S, Faber OK, Binder C, McNair P, Christiansen C, Transbøl I. Prevalence of residual beta-cell function in insulin-dependent diabetics in relation to age at onset and duration of diabetes. Diabetes. 1978;27 Suppl 1:262-4.
37. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. Diabetes. 2012;61(8):2066-73.

