

Artículo original

Utilidad de la prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada para la evaluación de la función residual de las células beta en diabetes tipo 1

Usefulness of the abbreviated Nutrial-I mixed meal tolerance test for assessing residual beta cell function in type 1 diabetes

Eduardo Cabrera Rode^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7966-1730>

Alejandro Ramos Robledo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2239-6520>

Janet Rodríguez Acosta¹ <https://orcid.org/0000-0002-3407-8127>

Ileana Cubas-Dueñas¹ <https://orcid.org/0000-0001-9850-4183>

Yudit García García¹ <https://orcid.org/0000-0002-8217-878X>

Ana Ibis Conesa González¹ <https://orcid.org/0000-0003-2433-7866>

Teresa González Calero¹ <https://orcid.org/0000-0002-7917-2600>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: eduardo.cabrerarode@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La mayoría de las personas, en el momento del diagnóstico clínico de la diabetes *mellitus* tipo 1, continúan produciendo insulina por años adicionales, debido a que tienen células β pancreáticas residuales.

Objetivo: Determinar la utilidad de la prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada para la evaluación de la función residual de las células beta en personas con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente.

Métodos: La prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I se llevó a cabo en 18 sujetos con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente y 8 controles con edades comprendidas entre 19 a 35 años. El consumo del suplemento Nutrial-I se calculó según el peso del paciente. Se obtuvo muestras de péptido C en ayunas y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la ingestión del suplemento (prueba estándar), acorde a la metodología establecida. La prueba abreviada consistió en dos determinaciones, ayunas y a los 90 minutos después de la ingestión del Nutrial-I.

Resultados: Se observó correlación positiva ($r = 0,962$; $p < 0,0001$) entre las áreas bajo la curva de péptido C de la prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada y estándar. Sin embargo, se encontró correlación negativa ($r = -0,779$; $p < 0,0001$) de áreas bajo la curva de péptido C de la prueba abreviada con los niveles de glucemia en ayunas. Se encontraron concentraciones disminuidas de péptido C y de áreas bajo la curva de péptido C durante la prueba abreviada y estándar en los sujetos con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente, en comparación con los controles ($p < 0,005$).

Conclusiones: La prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada es útil para la evaluación de la función residual de las células β en las personas con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente. Por ende, la prueba abreviada podría ser una alternativa sencilla, económica y efectiva para la detección de una disminución de la función residual de las células beta en personas con diabetes *mellitus*.

Palabras clave: prueba de tolerancia de comida mixta; péptido C; secreción de insulina; células betas pancreáticas; diabetes tipo 1.

ABSTRACT

Introduction: Most people, at the time of clinical diagnosis of type 1 diabetes mellitus, continue to produce insulin for additional years because they have residual pancreatic β cells.

Objective: To determine the usefulness of the abbreviated Nutrial-I mixed-meal tolerance test for evaluating residual beta-cell function in people with newly diagnosed type 1 diabetes.

Methods: The Nutrial-I mixed-meal tolerance test was performed on 18 subjects with newly diagnosed type 1 diabetes and 8 controls, aged 19 to 35 years. Nutrial-I supplement consumption was calculated according to the patient's weight. C-peptide samples were obtained while fasting and at 30, 60, 90, and 120 minutes after supplement ingestion (standard test), according to the established methodology. The abbreviated test consisted of two determinations: fasting and 90 minutes after Nutrial-I ingestion. Results: A positive correlation ($r = 0.962$; $p < 0.0001$) was observed between the areas under the C-peptide curve (AUC) of the abbreviated and standard Nutrial-I mixed-meal tolerance test. However, a negative correlation ($r = -0.779$; $p < 0.0001$) was found between the AUC of the abbreviated test and fasting glucose levels. Decreased C-peptide concentrations and AUCs were found during both the abbreviated and standard tests in subjects with newly diagnosed type 1 diabetes compared to controls ($p < 0.005$).

Conclusions: The abbreviated Nutrial-I mixed-meal tolerance test is useful for assessing residual β -cell function in individuals with newly diagnosed type 1 diabetes. Therefore, the abbreviated test could be a simple, inexpensive, and effective alternative for detecting residual beta-cell decline in individuals with diabetes mellitus.

Keywords: mixed meal tolerance test; C-peptide; insulin secretion; pancreatic beta cells; type 1 diabetes.

Recibido: 16/08/2024

Aceptado: 15/01/2025

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmunitaria órgano específica causada por la respuesta autoinmunitaria contra las células β pancreáticas.⁽¹⁾ Las características distintivas de la DM1 son el desarrollo de autoanticuerpos circulantes contra los antígenos específicos de las células β ,⁽²⁾ la presencia de infiltrados de células inmunitarias dentro de los islotes pancreáticos y una disminución progresiva de la secreción de insulina que, finalmente, culmina en hiperglucemia e inestabilidad metabólica clínicamente significativas.

En la actualidad, la DM1 es manejable con la administración de insulina exógena.⁽³⁾ Sin embargo, la terapia con insulina no es una cura y las personas con DM1 siguen siendo susceptibles a niveles lábiles de glucosa en sangre y al desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares.^(4,5)

La mayoría de las personas, en el momento del diagnóstico clínico de la DM1, continúan produciendo insulina por años adicionales, debido a que tienen células β pancreáticas residuales.⁽⁴⁾ En las etapas iniciales se desarrolla una respuesta inmunitaria metabólicamente indetectable, mediada por linfocitos autorreactivos CD4+ y CD8+, dirigida contra una o más proteínas de las células β pancreáticas, que conduce a la apoptosis o necrosis de dichas células.⁽²⁾ La contribución de las células T, en particular, la pérdida del control por parte de las células T reguladoras específicas para autoantígenos, sobre la respuesta de los linfocitos T

autorreactivos, son relevantes.^(1,6) La susceptibilidad de las células β pancreáticas a la muerte mediada por citocinas se ha estudiado, en particular, la participación de la interleucina 1 beta (IL-1 β), el interferón gamma (INF- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).^(1,7,8)

Este proceso de insulitis mediado por las células T, también, se acompaña de una respuesta inmunitaria humoral secundaria caracterizada por la producción por parte de los linfocitos B autorreactivos de anticuerpos dirigidos contra componentes de los islotes pancreáticos.^(2,3,6) Aunque la presencia de los autoanticuerpos no se considera relacionada directamente con la patogénesis de la enfermedad, su presencia es usada como marcador subrogado del proceso autoinmunitario y contribuye a definir el diagnóstico clínico y a predecir la progresión a la DM1 en individuos de riesgo.^(2,3,6)

Entre los marcadores de la destrucción inmunitaria de las células β están los autoanticuerpos antiinsulina (IAA), antiislotes (ICA), antidecarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), antifosfatasa transmembrana de tirosinas (IA-2 e IA-2 β) y antitransportador del catión zinc (ZnT8). Uno o más de estos anticuerpos están presentes en el 85-95 % de los individuos cuando debutan con síntomas de la enfermedad. El otro 5 % de los casos son considerados idiopáticos y no presentan marcadores serológicos de autoinmunidad.^(2,7,9,10)

El proceso autoinmunitario conduce al fallo lento y progresivo de la función de las células β y la destrucción de la mayoría y en ocasiones la totalidad de estas células, lo que conduce a la deficiente secreción de insulina. Esta etapa se evidencia desde el punto de vista metabólico por la pérdida de la respuesta de fase inicial de la insulina frente a una carga de glucosa intravenosa y, más tarde, por la aparición de trastornos de la regulación glucémica, referidos como disglucemia, ya sea como tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glucemia en ayunas alterada (GAA). La

enfermedad es evidente años después de haberse iniciado el daño de las células β , cuando la mayor parte de la función celular se ha perdido (90 %) y, presumiblemente, la mayor parte de la masa de estas células se ha destruido; en estas condiciones aparece la hiperglucemia franca.^(1,2,3,11)

La medición del péptido C en respuesta al estímulo de una prueba de tolerancia a comida mixta (PTCM) proporciona una evaluación válida y confiable de la función residual de las células β en la investigación clínica. La PTCM es el estándar de oro aceptada para evaluar la producción de insulina endógena en pacientes con DM1. Aunque la PTCM puede proporcionar información pronóstica importante sobre la DM1, rara vez se utiliza en la práctica clínica habitual, debido a la naturaleza intensiva de la prueba.^(12,13,14,15)

Al momento del diagnóstico de la enfermedad, la secreción de las células β en respuesta al estímulo de la PTCM es, aproximadamente, la mitad de la respuesta considerada como normal.⁽¹⁶⁾ La disminución del péptido C estimulado es rápida en el período de prediagnóstico de 6 meses e incluso mayor en los primeros 3 meses posteriores, lo que sugiere que hay una aceleración de la pérdida de péptido C después de la exposición a elevados niveles de glucemia en el paciente con diabetes.⁽¹⁷⁾ Una pequeña proporción de pacientes con DM1 de diagnóstico reciente inscritos en un estudio prospectivo de dos años, experimentó una mejora de la respuesta secretora a una comida mixta en las visitas de seguimiento en comparación con el estado inicial. Este aumento no se mantuvo a lo largo del tiempo, pero indica que no todos los pacientes tienen una disminución constante en la función de las células β .⁽¹⁶⁾

Otros estudios también informaron un aumento a corto plazo de la respuesta secretora de las células β . La mejoría transitoria se debe a un aumento real de la secreción de insulina mediante la restauración de la masa y/o función de las

células β o, más bien, solo a la corrección de factores precipitantes, no está bien definido.^(18,19)

En la actualidad, no existen indicadores definidos que identifiquen a las personas con una pérdida lenta o más rápida de la secreción de insulina a lo largo del tiempo, y los factores que pueden predecir estos cambios se investigan de manera prospectiva. Esto se debe a una serie de factores críticos que incluyen, entre los más relevantes, la edad al inicio de la enfermedad, la respuesta inicial y estimulada del péptido C al diagnóstico, la genética que incluye el genotipo del antígeno leucocitario humano (HLA), la gravedad de la descompensación metabólica al momento del diagnóstico, la presencia de resistencia a la insulina, las dosis de insulina requerida y si se obtiene una HbA1c consistentemente $< 6,5\%$ con terapia intensiva, que pueda influir fuertemente en el resultado de la intervención terapéutica.^(7,11)

Existen varias maneras de expresar los resultados del péptido C durante una PTCM; por ejemplo: área bajo la curva (AUC) de producción de péptido C hasta las 2 horas, incremento del AUC de producción de péptido C estimulado respecto al valor basal y el pico de péptido C a los 90 minutos.^(13,14,15,20)

En el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), la secreción de insulina endógena residual se determinó midiendo los niveles de péptido C en 90 minutos después de la prueba de estimulación con comida mixta: un valor $\geq 0,20$ pmol/mL se definió como clínicamente relevante.^(12,16,19,21,22) La máxima respuesta posestímulo (PTCM) también ocurrió a los 90 min en el estudio TrialNet-EPCT (*TrialNet Research Group and the European C-peptide Trial*).⁽¹³⁾ Sin embargo, estudios previos al usar la misma prueba han demostrado que algunas personas con DM1 podrían tener una respuesta inducida retardada. La respuesta secretora de péptido C y el patrón de respuesta fue pronóstico de la progresión de la enfermedad durante

los 2 años de seguimiento: la disminución de la respuesta secretora de péptido C fue significativamente menor en sujetos con retardo en el pico de producción de péptido C.^(13,16)

Para una evaluación general de la respuesta secretora al estímulo de comida mixta, el cálculo del AUC del péptido C es útil.^(10,13-15) Un enfoque aceptado es considerar una diferencia significativa en la respuesta del AUC de péptido C a las dos horas después de la estimulación estandarizada (PTCM) entre los grupos tratados y control durante la prueba.^(12,13)

La PTCM se ha empleado con frecuencia en los estudios de intervención para establecer los criterios de inclusión en los ensayos clínicos: péptido C en ayunas > 0,1 nmol/L o > 0,2 nmol/L, péptido C aleatorio > 0,2 nmol/L o concentraciones independientes iniciales de péptido C. En algunos estudios, los resultados avalan que los umbrales específicos de péptido C no son aconsejables; sin embargo, los pacientes con péptido C estimulado y niveles basales altos se beneficiaron más de la inmunoterapia que aquellos con niveles más bajos.^(11,12,15,17,23-25)

En Cuba, el empleo del Nutrial-I en la prueba de tolerancia a comida mixta estándar fue útil en la evaluación de la función de las células β en diabéticos tipo 1 de diagnóstico reciente.⁽²⁶⁾ Sin embargo, la prueba estándar es muy invasiva, engorrosa y no se analizó, si con una modificación de solo 2 determinaciones se podría llegar a resultados similares.

Vollenbrock et al (2023)⁽²⁷⁾ encontraron correspondencia entre el péptido C del AUC y los valores de los picos del péptido C a los 90 y 120 minutos durante la PTCM en personas con diabetes tipo 1 de larga evolución. La medición del péptido C mediante la PTCM identificó un 10 % adicional de individuos con péptido C detectable que midiendo péptido C sólo en ayunas en estos pacientes.⁽²⁷⁾

Al tomar un único punto temporal de medición del péptido C durante la PTCM (90 minutos), no se obtiene cierta información relativa a la estimulación aguda con respecto a la estimulación continua de las células beta. Sin embargo, en individuos con diabetes tipo 1, el AUC de la PTCM se utiliza como patrón oro para ilustrar la capacidad secretora total de insulina de las células beta.⁽²⁷⁾ Por tanto, los autores sugieren que la medición con un punto temporal del péptido C durante la PTCM significaría una subestimación de la función residual de las células beta para algunos individuos.⁽²⁷⁾

Por todo lo anteriormente descrito, no se han encontrado estudios donde se analice la función residual de las células beta en personas con DM1 utilizando dos determinaciones de péptido C durante la PTCM (AUC: ayunas y 90 minutos). Consecuentemente, esta alternativa de menos duración pudiera coincidir con la PTCM estándar (AUC: ayunas, 30, 60, 90 y 120 minutos).

Una alta capacidad de secreción de la célula beta expresada por el área bajo la curva del péptido C (PTCM abreviada) mostraría, al igual que el péptido C del AUC (prueba estándar), que el sujeto con una mayor área bajo la curva está produciendo más insulina luego de la estimulación con respecto al valor basal. Esto significaría, emplear la PTCM con Nutrial-I abreviada, la cual es menos invasiva (sin el empleo de trocar) y compleja (bastaría con solo dos extracciones), así como más práctica, pues duraría solo 90 minutos, lo que podría ahorrar 30 min de tiempo para el estudio de la función residual de las células beta en personas con diabetes tipo 1. Considerando la amplia variabilidad de esta reserva funcional y la utilidad de conocer la misma con fines de reducción de costes, pronósticos y terapéuticos en los individuos afectados, el objetivo del estudio fue determinar la utilidad de la prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada para la evaluación de

la función residual de las células beta en personas con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal con los datos obtenidos del ensayo clínico titulado: Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD6 Itolizumab (T1h) combinado con insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que se desarrolló en el Instituto de Endocrinología (INEN), La Habana, Cuba.⁽²⁵⁾

El tamaño de la muestra se estableció por conveniencia de acuerdo con el número de sujetos incluidos en el ensayo clínico al momento de este reporte preliminar.⁽²⁵⁾

Se incluyeron en el estudio un total de 18 sujetos con DM1 de diagnóstico reciente (hasta 12 semanas después del diagnóstico) bajo tratamiento con múltiples dosis de insulina, durante al menos 4 semanas antes de la inclusión, con edades comprendidas entre 19 a 35 años; así como, 8 controles sin diabetes incluidos como controles con edades comprendidas entre 23 y 30 años. Los pacientes fueron reclutados consecutivamente en una consulta de investigación habilitada para este estudio en el INEN en el período comprendido entre los años 2015 y 2018. Se excluyeron a las personas con diabetes tipo 2, otros tipos específicos de DM, desnutrición grave [índice de masa corporal (IMC) < 16 Kg/m²], antecedentes de neoplasia maligna, enfermedades del sistema hemolinfopoyético, congénitas o adquiridas, infección aguda o crónica detectada clínicamente, ingestión de fármacos con efecto hiperglucemiante, esteroides o inmunosupresores entre otros, embarazo, puerperio y/o lactancia materna.

De la base de datos de la investigación original se extrajo información referente a: edad, sexo, dosis de insulina (unidad/kg/día), peso, talla e índice de masa corporal,⁽²⁵⁾ además, las mediciones de HbA1c, glucemia, péptido C en ayunas y durante la PTCM, así como, las concentraciones de lípidos (colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL)).⁽²⁵⁾

La información obtenida se recogió en un modelo de recolección de datos confeccionado para la investigación.^(25,26) En la investigación original las concentraciones (mmol/L) de glucemia en ayunas, colesterol total, triglicéridos y cHDL se midió en los sujetos mediante un analizador automático (Elimat, Francia) por métodos enzimáticos. La HbA1c se determinó utilizando kits comerciales con un método enzimático (Cobas HbA1c Test, Germany-REF 06378676 190). El péptido C en ayunas y durante la PTCM con Nutrial-I se determinó por kits comerciales con un método radioinmunométrico (IRMA) (IZOTOP, RK-84CT, Hungría).^(25,26)

El producto Nutrial-I (Aurora, Cuba) es un suplemento de composición conocida (100 g de Nutrial-I contiene 59,5 g de carbohidratos, 18,7 g de grasa y 19,2 g de proteína) diluido en 250 mL de agua (ingerido en no más de 5 minutos), y según el peso del paciente (6,5 cal / kg de peso corporal, máximo 405 kcal).⁽²⁶⁾ Se obtuvieron muestras de glucemia y péptido C a 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, de acuerdo con la metodología establecida.^(12,17,25,26,28) La PTCM con Nutrial-I abreviada consistió en dos determinaciones, péptido C en ayunas (0) y péptido C a los 90 minutos tras la ingestión del Nutrial-I.

La PTCM se realizó en el departamento de pruebas especiales con el paciente acostado y se suspendió la dosis de insulina nocturna del día anterior y de la mañana del día de la prueba. Sin ingerir alimento alguno o tomar agua durante la ejecución de la prueba. La glucemia antes de iniciar la PTCM debió encontrarse en

niveles inferiores a 15 mmol/L. Durante la prueba el paciente se mantuvo en reposo y acostado.⁽²⁶⁾

Se estableció como una función conservada de las células β (pacientes respondedores) un péptido C estimulado $\geq 0,2$ nmol/L.^(28,29)

El área bajo la curva (AUC) de producción de péptido C durante la PTCM estándar: Se calculó el AUC total de producción de péptido C estimulado durante la PTCM según la siguiente fórmula:

Asignación de tiempos

$t_1 = 0, t_2 = 30, t_3 = 60, t_4 = 90, t_5 = 120$ minutos

$\text{Área1p} = (\text{peptc} + \text{peptc30}) * (t_2 - t_1) / 2.$

$\text{Área2p} = (\text{peptc30} + \text{peptc60}) * (t_3 - t_2) / 2.$

$\text{Área3p} = (\text{peptc60} + \text{peptc90}) * (t_4 - t_3) / 2.$

$\text{Área4p} = (\text{peptc90} + \text{peptc120}) * (t_5 - t_4) / 2.$

Área total bajo la curva (AUC) = $\text{area1p} + \text{area2p} + \text{area3p} + \text{area4p}.$

La PTCM abreviada:

Área basal + 90 minutos = $(\text{peptc} + \text{peptc90}) * (t_4 - t_1) / 2$

Para los cálculos estadísticos, se utilizó el programa SPSS versión 21 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra expresando las variables en sus respectivas medidas de resumen: las cualitativas en cifras relativas y absolutas (frecuencias y porcentajes) y las cuantitativas en sus medidas de posición y dispersión (media y desviación estándar).

Se compararon los resultados de las características clínicas (edad, índice de masa corporal) y bioquímicas (HbA1c, glucemia, péptido C, AUC-péptido C, perfil lipídico e índice triglicérido-glucosa) entre las personas con DM1dr vs controles sin

diabetes mediante la prueba de comparación de medias (la prueba U de Mann-Whitney) y la prueba exacta de Fisher para la variable cualitativa (sexo).

Para el análisis de las asociaciones entre las variables cuantitativas se empleó la prueba de correlación de Spearman (Péptido C AUC abreviada versus péptido C AUC de la prueba estándar, péptido C en ayunas y a los 90 minutos, además de glucemia en ayunas). Durante la PTCM con Nutrial-I se compararon las concentraciones de péptido C, así como el AUC de prueba estándar y abreviada y el resto de las características clínicas y bioquímicas estudiadas en los sujetos con DM1dr de acuerdo al valor de glucemias en ayunas ($GA < 7 \text{ mmol/L}$ y $\geq 7 \text{ mmol/L}$), estas comparaciones se efectuaron mediante la prueba de comparación de medias (la prueba U de Mann-Whitney) y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas (sexo).

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 % (IC 95 %), prefijando un error alfa de 0,05 y una región crítica o de rechazó a $p = 0,05$, de tal forma que cuando $p < 0,05$ existió significación estadística.

Esta investigación no puso en peligro la vida del paciente porque se trabajó con una base de dato estructurada. Se conservó la confidencialidad de la información que se empleó para el estudio y, para el análisis de los datos, se contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Instituto de Endocrinología (INEN). El estudio cuenta con la autorización del investigador principal del estudio original. Los investigadores participantes asumen el compromiso de honestidad en los análisis y el reporte de los resultados.

Resultados

Se estudiaron 18 individuos con DM1dr con edades comprendidas entre 19 y 35 años; la edad media fue $23,56 \pm 4,25$; el sexo más frecuente fue el masculino [66,7 %, (12/18)], además de 8 controles; la edad media fue de $26,14 \pm 3,67$; el sexo fue del 50 % (4/8) tanto para el hombre como para la mujer. Los sujetos con DM1dr mostraron valores superiores de glucosa, triglicéridos y HbA1c, así como bajo IMC y péptido C en ayunas en comparación con los controles estudiados ($p = 0,001$, 0,020, 0,001, 0,023 y 0,004, respectivamente). Las características de la muestra se describen en la tabla 1.

Tabla 1- Características clínicas y metabólicas de los sujetos con diabetes tipo 1 y controles al inicio del estudio

Variables	DM1dr n = 18	Controles n = 8	Valor p
Sexo	12 M 6 F	4 M 4 F	
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
Edad	$23,56 \pm 4,25$	$26,14 \pm 3,67$	0,095
IMC	$19,75 \pm 2,53$	$23,10 \pm 3,67$	0,023
Glucemia en ayunas (mmol/L)	$8,60 \pm 3,96$	$4,31 \pm 0,34$	0,001
Péptido C ayunas (mmol/L)	$0,31 \pm 0,14$	$0,54 \pm 0,17$	0,004
HbA1c (%)	$7,49 \pm 2,11$	$3,96 \pm 0,62$	0,001
Colesterol total (mmol/L)	$3,65 \pm 0,59$	$3,41 \pm 0,61$	0,522
Triglicéridos (mmol/L)	$0,92 \pm 0,27$	$0,63 \pm 0,19$	0,020
cHDL (mmol/L)	$1,22 \pm 0,22$	$1,09 \pm 0,13$	0,155

DM1 dr: Diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente

DE: Desviación estándar

F: Femenino; M: Masculino; IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; cHDL: Colesterol de la lipoproteína de alta densidad.

En la tabla 2 se observa la correlación positiva entre el AUC de péptido C durante PTCM abreviada (basal y 90 minutos) y la prueba estándar, las concentraciones de péptido C en ayunas, así como a los 90 minutos de la estimulación con Nutrial-I (r

= 0,962, 0,853 y 0,974, $p < 0,0001$). Sin embargo, se encontró correlación negativa ($r = -0,779$; $p < 0,0001$) del AUC de péptido C de la PTCM abreviada con los niveles de glucemia en ayunas (GA).

Tabla 2- Correlación entre el AUC de péptido C durante la PTCM abreviada y el AUC de péptido C de la prueba estándar, péptido C en ayunas y a los 90 minutos, así como glucemia en ayunas en los sujetos estudiados

Variables		Péptido C AUC abreviada	<i>p</i>
Péptido C AUC estándar	<i>r</i>	0,962	< 0,0001
Péptido C en ayunas	<i>r</i>	0,853	< 0,0001
Péptido C a los 90 minutos	<i>r</i>	0,974	< 0,0001
Glucemia en ayunas	<i>r</i>	- 0,779	< 0,0001

PTCM: Prueba de Tolerancia con Comida Mixta, AUC: Área bajo la curva.

En la tabla 3 se muestran las concentraciones disminuidas de péptido C y de las AUC de péptido durante la PTCM con Nutrial-I abreviada y estándar en las personas con DM1 (fig. 1).

Tabla 3- Concentraciones de péptido C en personas con diabetes tipo 1 y controles durante la PTCM abreviada y estándar

Péptido C en diferentes tiempos durante la PTCM	DM1dr (n=18)	Controles (n=8)	Valor <i>p</i>
	Media ± DE (nmol/L)	Media ± DE (nmol/L)	
Péptido C 0 minuto	0,31 ± 0,14	0,55 ± 0,17	0,005
Péptido C 30 minutos	0,50 ± 0,31	1,63 ± 0,79	< 0,0001

Péptido C 60 minutos	0,74 ± 0,56	1,81 ± 0,87	0,002
Péptido C 90 minutos	0,70 ± 0,46	2,19 ± 1,63	0,003
Péptido C 120 minutos	0,74 ± 0,49	2,13 ± 1,19	0,002
Péptido C AUC abreviada Mediana IC (95 %)	47,5 (33,2-57,2)	91,8 (50,8-194,6)	0,004
Péptido C AUC estándar Mediana IC (95 %)	73,7 (51,7-95,7)	168,9 (110,7-307,1)	0,001

DM1dr: Diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente, PTCM = Prueba de Tolerancia con Comida Mixta,

AUC: Área bajo la curva, DE: Desviación estándar.

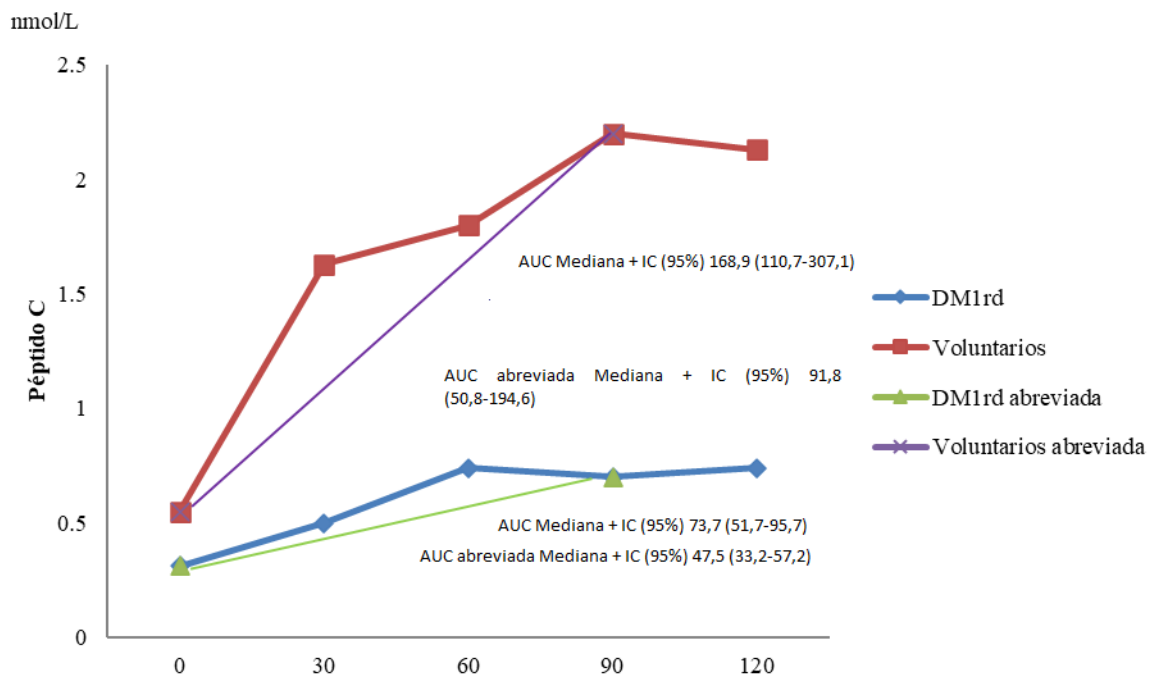


Fig. 1- Concentraciones de péptido C y área bajo la curva en los sujetos con DM1rd y controles durante la PTCM abreviada y estándar.

Al comparar a los DM1dr de acuerdo a los valores de glucosa en ayunas (GA) antes de la PTCM, observamos que los DM1 con GA inferior a 7 mmol/L (n = 9) mostraron

bajos niveles de HbA1c ($p = 0,006$) y menos unidades de insulina por kilogramo de peso ($p = 0,024$) en relación a los sujetos con $GA \geq 7$ mmol/L ($n = 9$) (tabla 4).

Tabla 4- Características clínicas-metabólicas iniciales de los sujetos con DM1 dr de acuerdo al nivel de glucemia en ayunas

Variables	DM1dr (n=9) Gluc ay < 7 mmol/L	DM1dr (n=9) Gluc ay ≥ 7 mmol/L	Valor p
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
Sexo	6 M 3 F	6 M 3 F	-
Edad	22,67 $\pm$ 3,43	24,44 $\pm$ 4,98	0,436
IMC	20,25 $\pm$ 2,93	19,25 $\pm$ 2,11	0,546
U de insulina (U/Kg diarias)	0,36 $\pm$ 0,15	0,59 $\pm$ 0,2	0,024
Glucemia en ayunas (mmol/L)	5,92 $\pm$ 1,03	11,28 $\pm$ 4,03	< 0,0001
HbA1c (%)	6,21 $\pm$ 2,08	8,77 $\pm$ 12,2	0,006
Colesterol total (mmol/L)	3,89 $\pm$ 0,58	3,41 $\pm$ 0,54	0,094
Triglicéridos (mmol/L)	0,99 $\pm$ 0,30	0,86 $\pm$ 0,24	0,387
cHDL (mmol/L)	1,31 $\pm$ 0,25	1,13 $\pm$ 0,158	0,094

PTCM: Prueba de Tolerancia con Comida Mixta, DM1 dr: Diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente, Gluc ay: Glucemia en ayunas, F: Femenino, M: Masculino, IMC: Índice de masa corporal, U: Unidades, HbA1c: Hemoglobina glucosilada, cHDL: Colesterol de la lipoproteína de alta densidad, DE: Desviación estándar.

La tabla 5 muestra las bajas concentraciones de péptido C en la mayoría de los intervalos de la PTCM estándar en personas con valor de la $GA \geq 7$ mmol/L en comparación con aquellos con $GA < 7$ mmol/L ($p < 0,05$). El AUC de péptido C de la PTCM con Nutrial-I abreviada y estándar fue mayor en los sujetos con un valor GA

< 7 mmol/L versus personas con GA $\geq$ 7 mmol/L ($p = 0,009$ y $p = 0,011$, respectivamente).

Tabla 5- Concentraciones de péptido C y área bajo la curva en los sujetos con DM1dr durante la PTCM abreviada y estándar de acuerdo al nivel de glucemia en ayunas

Péptido C en diferentes tiempos durante la PTCM	DM1dr (n=9)	DM1 rd (n=9)	Valor p
	Gluc ay < 7 mmol/L Media $\pm$ DE (nmol/L)	Gluc ay $\geq$ 7 mmol/L Media $\pm$ DE (nmol/L)	
Péptido C 0 minuto	0,35 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,15	0,170
Péptido C 30 minutos	0,65 $\pm$ 0,34	0,36 $\pm$ 0,22	0,015
Péptido C 60 minutos	1,00 $\pm$ 0,66	0,47 $\pm$ 0,27	0,017
Péptido C 90 minutos	0,98 $\pm$ 0,48	0,41 $\pm$ 0,19	0,003
Péptido C 120 minutos	1,03 $\pm$ 0,50	0,45 $\pm$ 0,27	0,006
Péptido C AUC abreviada Mediana + IC (95%)	53,1 (41,7-77,8)	30,1 (19,4-42,0)	0,009
Péptido C AUC estándar Mediana + IC (95%)	85,4 (65,1-133,9)	47,9 (28,2-67,7)	0,011

PTCM: Prueba de Tolerancia a Comida Mixta, DM1dr: Diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente,

Gluc ay: Glucemia en ayunas, DE: Desviación estándar, AUC: Área bajo la curva.

Discusión

Varios investigadores confirman que en los individuos con DM1dr puede haber diferencias intrínsecas en las células β y que existen personas con DM1 que conservan la función pancreática en comparación con aquellos que no la tienen.^(21,26,27,29,30,31) Por lo tanto, es muy importante medir o cuantificar la secreción de péptido C en las personas con DM1.⁽²⁰⁾

En el 2020, Cabrera y otros validaron la PTCM con Nutrial-I estándar en Cuba.⁽²⁶⁾ En esta investigación se apreciaron diferencias en la respuesta de la función de las células β (péptido C estimulado y el AUC de péptido C) durante la PTCM con el suplemento Nutrial-I estándar y abreviada entre las personas con DM1dr y controles. Estos resultados concuerdan con los encontrados en la literatura revisada^(12,13,14,29) y podrían servir de sustento para poder utilizar en Cuba la PTCM con Nutrial-I abreviada en el estudio de la función residual de las células β en los sujetos con diabetes.

El procedimiento de la PTCM estándar es considerada la prueba de oro para la medición de la producción de insulina endógena en pacientes con DM1, y dicho método resulta un procedimiento invasivo, complejo y de prolongada duración.^(12,13,14,15,27) En cambio, la PTCM con Nutrial-I abreviada, la cual es menos invasiva y mucho más sencilla (bastaría con dos extracciones de sangre), así como más práctica, pues duraría solo 90 minutos, para el estudio de la función residual de las células beta en personas con DM1 y se aproxima bastante a la PTCM estándar, con una buena correlación significativa entre ambas metodologías.

Es importante aclarar que, desde el punto de vista de sustitución de importaciones, adquirir el suplemento Nutrial-I es mucho más económico (2,48 USD)⁽²⁶⁾ que comprar el suplemento Sustacal (12 a 18 USD) empleado en la PTCM en distintos estudios internacionales.^(12,13,28,29) Con la aplicación de la PTCM con Nutrial-I abreviada se podrá identificar con menos tiempo y recursos a las personas con diabetes tipo 1 que presenten una disminución de la función residual de las células betas. Además, con esta prueba abreviada se reducen los costos de las determinaciones de péptido C por cada paciente (58,44 USD).

El haber encontrado una correlación negativa del AUC de péptido C abreviada con los niveles de glucemia en ayunas nos reveló que a medida que disminuyó el AUC

de péptido C, aumentó la glucemia. Al contrario, a medida que aumentó el AUC de péptido C (función conservada de las células β) se observaron valores menores de glucemia y mayores de péptido C, tanto en ayunas como en el resto de los intervalos (30, 60, 90 y 120 minutos). Similares resultados han sido encontrados por otros investigadores.^(13,32,33)

Los resultados de la correlación entre el AUC de péptido C y la GA durante la PTCM con Nutrial-I abreviada nos motivó al análisis de los sujetos con DM1dr de acuerdo a las concentraciones de GA. Por consiguiente, los DM1dr con una GA ≥ 7 mmol/L mostraron una función residual de las células β baja, debido a una menor AUC de péptido C durante la PTCM abreviada y estándar, por lo tanto, los pacientes necesitaron más unidades de insulina por kilogramo de peso. En cambio, la producción de insulina residual (AUC de péptido C) fue mayor en los sujetos con una GA < 7 mmol/L durante ambas PTCM; lo antes mencionado repercute en las concentraciones de HbA1c y glucemia; así como en necesidades menores de unidades de insulina por kilogramo de peso. Por lo tanto, se confirman los beneficios clínicos de la producción de insulina endógena.^(12,19,22,24,28,29,32,33)

La preservación de la función de las células β en la DM1 genera un mejor control glucémico y una menor incidencia de complicaciones agudas y crónicas como las hipoglucemias, la retinopatía y la nefropatía diabética.^(3,19,20,29,33) Es por ello que los estudios de intervención destinados a preservar la función de las células β , generalmente, han medido el péptido C en plasma después de una PTCM y, de esta forma, evitar la exposición del paciente a dosis elevadas de glucosa, como lo serían las pruebas de tolerancia a la glucosa oral o endovenosa.^(25,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37) En este estudio se observó el incremento del AUC de péptido C tras la PTCM abreviada, el cual estaba asociado de manera positiva con los niveles de péptido C en ayunas, en cambio ese incremento del AUC de péptido C se asoció negativamente con los

niveles de glucemia en ayunas, lo que representa que estos sujetos tienen una función residual más conservada.

La PTCM con Nutrial-I abreviada posibilita la evaluación de la función de las células beta como un análisis más rápido, menos invasivo y difícil, así como el perfeccionamiento del manejo terapéutico, por lo que podría ser útil en la práctica clínica. Por lo tanto, emplear esta prueba abreviada sería una alternativa para identificar la existencia de alteraciones en la función de las células beta en la diabetes tipo 1, tipo 2, variantes de diabetes monogénicas y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), elemento importante para aplicar en estudios clínicos, epidemiológicos y de prevención de complicaciones.^(15,20,23,25,27,33,34,37,38,39,40,41,42)

La PTCM estándar o abreviada proporciona respuestas más confiables de péptido C postestímulo; es reproducible y se tolera bien, por lo que es el método de elección para medir la función residual de las células β en los sujetos que podrían ser incluidos en los ensayos clínicos con inmunoterapias para DM1.^(5,24,25,28,29,34,35,36,37,40) Otros potenciales usos de esta prueba podría ser su utilidad para discriminar el tipo de diabetes en los pacientes que fueron asignados de forma incorrecta a un tipo particular de diabetes, ya que la identificación de una buena reserva funcional pancreática podría descartar la DM1.^(15,20,23,24,28)

Estos datos proporcionan el primer informe sobre la secreción de insulina (péptido C) durante la PTCM con Nutrial-I abreviada en personas con DM1 y controles. Una de las limitaciones de esta investigación es el número relativamente pequeño de sujetos estudiados. No obstante, estos resultados preliminares proporcionan evidencias sobre la utilidad de la PTCM con Nutrial-I abreviada para evaluar la secreción dinámica de insulina en pacientes con DM1. Otra limitación es no haber podido realizar la comparación concurrente de la estimulación de la PTCM con

Nutrial-I y Sustacal, otro suplemento similar ya validado (55 % de carbohidratos, 21 % de grasa y 24 % de proteína).⁽¹³⁾ Sin embargo, las correlaciones entre el AUC de péptido C abreviado y el pico de péptido C a los 90 minutos o péptido C en ayunas utilizando el Nutrial-I no difieren de lo reportado por otros autores para el producto Sustacal.⁽¹³⁾ Por tanto, podemos asumir que ambos suplementos son equivalentes para ser utilizados en la PTCM abreviada en personas con diabetes tipo 1 y esto refuerza la validez de nuestros resultados.

Implicaciones: La PTCM generalmente se realiza en ensayos de intervención en personas con diabetes tipo 1. La viabilidad de usar dos análisis de sangre que mide el péptido C en ayunas y a los 90 minutos en lugar de múltiples muestras tiene un beneficio práctico tanto para el paciente como para el médico.^(20,27) Algunos investigadores sugieren utilizar una extracción a los 90 minutos en lugar del péptido C en ayunas durante la PTCM para evaluar la función de las células β .^(13,27) En cambio, los investigadores de este estudio sugieren tomar dos muestras para evaluar la función de las células β , una en ayunas y la otra a los 90 minutos posestimulación con Nutrial-I durante la PTCM. De esta forma, se podría calcular el AUC de esas dos determinaciones, además de utilizar los resultados del péptido C en ayunas y a los 90 minutos. En términos prácticos, esto significaría menos muestras de sangre (dos en comparación de las cinco en una PTCM estándar), una menor duración requerida para que el paciente permanezca en las instalaciones de investigación (90 minutos en comparación con 120 minutos), y un costo reducido para ejecutar el estudio y analizar las muestras.^(13,26,27)

En conclusión, la prueba de tolerancia a comida mixta con Nutrial-I abreviada es útil para la evaluación de la función residual de las células β en las personas con diabetes tipo 1 de diagnóstico reciente. Por ende, la prueba abreviada podría ser

una alternativa sencilla, económica y efectiva para la detección de una disminución de la función residual de las células beta en personas con diabetes *mellitus*.

Referencias bibliográficas

1. Houeiss P, Luce S, Boitard C. Environmental Triggering of Type 1 Diabetes Autoimmunity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:933965. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933965>
2. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocr Connect. 2018;7(1):R38-R46. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>
3. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, et al. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. Diabetes. 2016;65(3):719-31. DOI: <https://doi.org/10.2337/db15-0779>
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
5. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
6. Rodrigues Oliveira SM, Rebocho A, Ahmadpour E, Nissapatorn V, de Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. Micromachines (Basel). 2023;14(1):151. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi14010151>
7. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). Nat Rev Endocrinol. 2021;17(3):150-61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>

8. Cieślak M, Wojtczak A, Cieślak M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(1):15-21. DOI: https://doi.org/10.18388/abp.2014_853
9. Ling Q, Lu J, Li J, Xu Q, Zhu D, Bi Y. Risk of beta-cell autoimmunity presence for progression to type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2018;86:9-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.012>
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
11. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(8):1370-81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4308-1>
12. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J, *et al.* Type 1 Diabetes Trial Net Research Group; European C-Peptide Trial Study Group. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(10):1966-71. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc07-2451>
13. Besser RE, Shields BM, Casas R, Hattersley AT, Ludvigsson J. Lessons from the mixed-meal tolerance test: use of 90-minute and fasting C-peptide in pediatric diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(2):195-201. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-0836>
14. Lages M, Barros R, Moreira P, Guarino MP. Metabolic Effects of an Oral Glucose Tolerance Test Compared to the Mixed Meal Tolerance Tests: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(10):2032. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14102032>

15. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, *et al.* C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(10):1912-26. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14785>
16. Steele C, Hagopian WA, Gitelman S, Masharani U, Cavaghan M, Rother KI, *et al.* Insulin secretion in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(2):426-33. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.426>
17. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Matheson D, *et al.* Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2188-92. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0935>
18. Nordwall M, Ludvigsson J. Clinical manifestations and beta cell function in Swedish diabetic children have remained unchanged during the last 25 years. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(6):472-79. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.871>
19. Lachin JM, McGee P, Palmer JP; DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 2014;63(2):739-48. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0881>
20. 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. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
21. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, *et al.* Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):476-81. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>

22. DiMeglio LA, Cheng P, Beck RW, Kollman C, Ruedy KJ, Slover R, *et al.* Changes in beta cell function during the proximate post-diagnosis period in persons with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):237-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12271>
23. Ehlers MR. Immune interventions to preserve β cell function in type 1 diabetes. *J Investig Med*. 2016;64(1):7-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000227>
24. VanBuecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):84-90. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12135>
25. Cabrera-Rode E, Cubas-Dueñas I, Rodríguez-Acosta J, García-García Y, Torres-López Y, Prieto-Noa C, *et al.* An Exploratory Study of Itolizumab on the Preservation of Beta Cell Function in Adults with Recent-Onset Type 1 Diabetes. *J Clin Med*. 2022;11(7):1789. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11071789>
26. Cabrera Rode E, Torres López Y, Cubas Dueñas I, Rodríguez Acosta J, Vázquez Izada BM, Ruíz Reinoso M, *et al.* Utilidad de la prueba de tolerancia de comida mixta con Nutrial-I para la evaluación de la función de las células beta en diabetes tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol*. 2020 [acceso 30/06/2024];31(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=ci_arttext&pid=S1561-29532020000100004&lng=es
27. Vollenbrock CE, Mul D, Dekker P, Birnie E, de Vries-Velraeds MMC, Boesten L, *et al.* Fasting and meal-stimulated serum C-peptide in long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2023;40(2):e15012. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.15012>
28. Greenbaum CJ, Buckingham B, Chase HP, Krischer J; Diabetes Prevention Trial, Type 1 Diabetes (DPT-1) Study Group. Metabolic tests to determine risk for type 1

diabetes in clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):584-89. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1205>

29. 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;53(1):250-64. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>

30. Sherr JL, Ghazi T, Wurtz A, Rink L, Herold KC. Characterization of residual β cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):154-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2478>

31. Cheng J, Yin M, Tang X, Yan X, Xie Y, He B, *et al.* Residual β -cell function after 10 years of autoimmune type 1 diabetes: prevalence, possible determinants, and implications for metabolism. *Ann Transl Med.* 2021;9(8):650. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-7471>

32. Ruan Y, Willemsen RH, Wilinska ME, Tauschmann M, Dunger DB, Hovorka R. Mixed-meal tolerance test to assess residual beta-cell secretion: Beyond the area-under-curve of plasma C-peptide concentration. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(3):282-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12816>

33. Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, Ylescupidez A, Nadeau KJ, Hao W, *et al.* High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1850-62. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI134057>

34. Dejgaard TF, Frandsen C, Kielgast U, Andersen HU, Thorsteinsson B, Krarup T *et al.* Liraglutide preserved insulin secretion in adults with newly diagnosed type 1 diabetes: the NewLira trial: [Meeting Abstract}. *Diabetologia.* 2019;62(Suppl 1/S1):S75-S75. DOI: <https://doi.org/10.2337/db19-59-OR>

35. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, *et al.* Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results

- from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901-08. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-0236>
36. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, Schatz DA, Skyler JS, Krischer JP, *et al*. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes*. 2019;68(6):1267-76. DOI: <https://doi.org/10.2337/db19-0057>
37. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, Kalra S, Bhattacharya S. Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. DOI: <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.7>
38. 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;15:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
39. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, He Z, *et al*. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3252-63. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci127397>
40. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
41. Wakasaki H, Shono T, Nakao R, Yamamoto S, Minaga T, Fukuda S, *et al*. Clinical Utility of the Meal Tolerance Test in the Care of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2020;59(18):2229-35. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4591-20>
42. Kössler T, Bobrov P, Strassburger K, Kuss O, Zaharia OP, Karusheva Y, *et al*. Impact of mixed meal tolerance test composition on measures of beta-cell function

in type 2 diabetes. Nutr Metab (Lond). 2021;18(1):47. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12986-021-00556-1>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Eduardo Cabrera Rode.

Análisis formal: Eduardo Cabrera Rode.

Investigación: Eduardo Cabrera Rode, Alejandro Ramos Robledo, Ileana Cubas-Dueñas.

Metodología: Eduardo Cabrera Rode, Ileana Cubas-Dueñas, Janet Rodríguez Acosta.

Administración del proyecto: Eduardo Cabrera Rode.

Recursos: Eduardo Cabrera Rode, Janet Rodríguez Acosta.

Supervisión: Eduardo Cabrera Rode.

Visualización: Eduardo Cabrera Rode, Yudith García García.

Redacción-borrador original: Eduardo Cabrera Rode, Yudith García García.

Redacción-revisión y edición: Eduardo Cabrera Rode, Yudith García García, Alejandro Ramos Robledo, Ileana Cubas-Dueñas, Ana Ibis Conesa, Teresa González Calero.