

NIVELES DE PÉPTIDO C Y GLUCOSA SANGUÍNEA EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

LEVELS OF C-PEPTIDE AND BLOOD GLUCOSE IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.

David Barroso C,^{1,2} Zulitza Pimentel R,^{1,2} Merlys Arvelaéz G,^{1,2} Milagro Montes de Oca,^{1,2} Yaraceli Márquez C,^{1,2} Pedro Rodríguez P,¹ Luis Pérez-Ybarra,¹ María D'Errico A,¹ Oscar Castillo B.¹

ABSTRACT

C Peptide is a product of cleavage of proinsulin in the beta cells of the pancreas and when there is peripheral resistance to insulin, there may be elevation of C peptide in blood. It has been hypothesized that C peptide could be deposited in the wall of blood vessels in patients with atherosclerosis. It has been described that patients with HIV may have a higher cardiovascular risk due both to the proinflammatory state as well as to the medication they receive; and - which in some cases - may induce insulin resistance. The present investigation was aimed at evaluating glucose and C peptide levels in patients with HIV with and without antiretroviral treatment (ART). The population consisted of patients who attended the Regional Unit of Clinical Immunology, in the third quarter of 2017, of which 40 were HIV patients and ART, 40 patients without ART and a control of 86 people without HIV. Blood glucose and C peptide measurements were made. It is concluded that HIV patients had significantly higher glucose values (90.35 mg/dL ± 16.20) compared with the control group (84.74 mg / dL ± 12.45) in this study; the same difference was found between patients and controls with the values of C peptide (2.165 ng / mL ± 0.962) and (1.592 ng / mL ± 1.053). This constitutes a possible cardiovascular risk due to the atherogenic potential of this peptide; however, prospective studies evaluating the variables indicated and the evolution of health in this type of patients would be necessary.

KEY WORDS: C peptide, blood glucose levels, patients with HIV.

RESUMEN

El péptido C es un producto de escisión de la proinsulina en las células beta del páncreas y cuando existe resistencia periférica a la insulina, puede haber elevación de dicho péptido en sangre. Se ha planteado la hipótesis que el péptido C se podría depositar en la pared de vasos sanguíneos en pacientes con aterogénesis. Se ha descrito que los pacientes con VIH pueden llegar a tener más riesgo cardiovascular tanto por el estado proinflamatorio así como también por la medicación que reciben y en algunos casos pueden inducir insulinoresistencia. La presente investigación estuvo dirigida a evaluar los niveles de glucosa y péptido C en pacientes con VIH con y sin tratamiento antiretroviral (TARV). La población estuvo conformada por pacientes que acudieron a la Unidad Regional de Inmunología Clínica, en el tercer trimestre del 2017. Fue seleccionada una muestra de 80 pacientes con VIH, organizados en dos grupos: 40 con VIH y TARV, 40 pacientes sin TARV y un control de 86 personas sin VIH. Se realizó determinación de glicemia y péptido C en sangre. Se concluye que los pacientes con VIH del estudio tienen valores de glucosa significativamente mayores (90,35 mg/dL±16,20) en comparación con el grupo control (84,74 mg/dL±12,45), igual diferencia se encontró entre pacientes y controles con los valores de péptido C (2,165 ng/mL±0,962) y (1,592 ng/mL±1,053). Esto constituye un posible riesgo cardiovascular por el potencial aterogénico que presenta este péptido, por tanto se recomienda realizar estudios prospectivos para hacer seguimiento de las variables señaladas y la evolución de la salud en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: péptido C, niveles de glucosa en sangre, pacientes con VIH.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) actualmente constituye un problema de salud pública, debido a sus altas tasas de morbilidad, su propagación se ve relacionada por el entorno social, económico y político. Cuando las personas viven en analfabetismo o en condiciones de

pobreza, podrían desconocer que este virus puede contraerse de diversas maneras, entre ellas el contacto sexual sin protección con una persona que viva con (VIH) Virus de Inmunodeficiencia Humana, mediante transfusiones de sangre e incluso por la vía perinatal en el momento del parto.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe del año 2013, alrededor de 35,3 millones de personas se encontraban infectadas por VIH, de los cuales al menos 2,1 millones eran adolescentes en edades comprendidas entre 10-19 años. El VIH ha causado la muerte de aproximadamente de 36 millones de personas y se calcula que en el año 2012, al menos 1,6 millones de personas murieron a consecuencia de diversas complicaciones derivadas de esta infección.²

Recibido: Diciembre, 2018

Aprobado: Abril, 2019

¹Universidad de Carabobo. Escuela de Bioanálisis Sede Aragua.

²Unidad Regional de Inmunología Clínica.

Correspondencia: castillo_oscarj@yahoo.es

En Venezuela, según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2011 se registró un total de 2.166 pacientes VIH-positivos fallecidos, representando 0,008% de la población total del país y en el estado Aragua registró 157 fallecidos, 0,009% de la población de la entidad³.

Con la aparición del tratamiento antirretroviral (TARV), la infección por VIH se ha convertido en una condición crónica tratable. Sin embargo, el TARV puede llevar a complicaciones a nivel de diversos lugares del árbol vascular, probablemente debido a la inflamación crónica en curso y las anomalías metabólicas, lo que trae como consecuencia un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁴. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales causas de mortalidad a nivel mundial y se estima que cada año más de 1 millón de personas en Estados Unidos y 19 millones en el resto del mundo sufren un síndrome coronario agudo o una muerte súbita cardíaca. El cambio en la incidencia y la prevalencia de la ECV en los países en desarrollo es atribuible al aumento de los índices de urbanización y a los mayores niveles de factores de riesgo como dislipidemia, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes entre otros⁵.

Los pacientes con diabetes y resistencia a la insulina tienen una mayor propensión a desarrollar arteriosclerosis con sus secuelas: infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral⁶. Debido a la resistencia periférica a la insulina, estos pacientes demuestran temporalmente niveles elevados del péptido C que es un producto de escisión de la proinsulina en las células beta del páncreas. Durante mucho tiempo, el péptido C se había considerado una molécula biológicamente inerte hasta que algunos trabajos en células de riñón han sugerido que el péptido C puede activar mecanismos de transporte como $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ ^{7,8} y vías de señalización intracelular tales como la activación de MAP quinasa en fibroblastos y células endoteliales de pulmón, así como la activación de la proteína quinasa C y PI3-quinasa a través del péptido C.^{9,10} Por otra parte, varios grupos han demostrado que la administración de péptido C en pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 aminora la disfunción renal y nerviosa inducida por esta enfermedad.^{11,12} De igual modo se ha demostrado que el péptido C estimula la liberación de óxido nítrico en las células endoteliales *in vitro*¹³.

La aterogénesis es un proceso inflamatorio en el cual existen diferentes fases y etapas¹⁴. La fase temprana, antes de que cualquier aparición de cambios microscópicos o macroscópicos, se caracteriza por la disfunción endotelial. Bajo la influencia de factores de

riesgo cardiovasculares, el endotelio pierde su integridad y se hace más permeable a los compuestos del plasma como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que pueden entrar en la pared del vaso y depositarse en el espacio subendotelial. Además se secretan citocinas y sustancias quimiotácticas y el endotelio expresa moléculas de adhesión en la superficie celular. Tales mecanismos facilitan el reclutamiento de monocitos y linfocitos CD4 +, importantes células inflamatorias durante el desarrollo de la lesión¹⁵. Dado que en pacientes con resistencia a la insulina y Diabetes mellitus tipo 2 se produce disfunción del endotelio con aumento de la permeabilidad del mismo, se ha planteado la hipótesis de que el péptido C se podría depositar en la pared del vaso en estos pacientes con aterogénesis temprana. Análisis inmunohistoquímico de las lesiones arterioscleróticas tempranas de pacientes con diabetes, revelaron la deposición de péptido C principalmente en el espacio subendotelial y la íntima. En contraste, sólo muy poca deposición de péptido C se ha encontrado en las lesiones arterioscleróticas tempranas de sujetos no diabéticos. Los resultados de los análisis revelaron mayor deposición de péptido C en las lesiones de las personas con diabetes en comparación con las lesiones en aquellos no diabéticos de la misma edad y sexo¹⁶.

La información de base sugiere que el péptido C elevado pudiera estar implicado en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina, mientras que la aplicación de péptido C en pacientes con diabetes tipo 1 que carecen de péptido C se ha demostrado que mejora complicaciones tales como la neuropatía diabética y daño en la microvasculatura¹⁷. Es indudable la importancia que tiene conocer los factores que puedan inducir la aparición y el desarrollo de trastornos cardiovasculares, ya que esto aporta información para estudios posteriores, que permitan evaluar el posible efecto beneficioso que pudiera tener la modificación de variables relacionadas con las ECV.

En atención a que las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en Venezuela, y que se ha descrito que los pacientes con VIH pueden llegar a tener más riesgo cardiovascular tanto por el estado proinflamatorio así como por la medicación que reciben y en algunos casos inducir resistencia a la insulina, la presente investigación estuvo dirigida a evaluar los niveles de glucosa y péptido C en pacientes con VIH con y sin TARV, como información de base para estudios posteriores que correlacionen el riesgo cardiovascular con los niveles de péptido C y ampliar el conocimiento sobre los factores que pueden desarrollar complicaciones orgánicas no infecciosas en pacientes con VIH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, correlacional y de corte transversal. La población estuvo conformada por pacientes que acudieron a la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica (UPRIC), en el tercer trimestre del año 2017. La muestra estuvo representada por 80 individuos: 40 pacientes con VIH con TARV y 40 pacientes sin TARV, también se trabajó con un grupo control de 86 personas sin VIH. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes y controles, considerando los siguientes criterios:

Inclusión: Individuos de ambos sexos. Edades comprendidas entre 18-70 años, con VIH y estar recibiendo TARV o no.

Exclusión: Individuos menores a 18 años, individuos sin diagnóstico de VIH, mujeres embarazadas, individuos bajo tratamiento hormonal.

A los individuos seleccionados se les aplicó una encuesta mixta con preguntas clínico-epidemiológicas con el fin de determinar antecedentes personales y familiares acerca de diversas enfermedades. Se realizó la toma de muestra sanguínea para las determinaciones de glicemia y péptido C. Para glucosa en sangre se trabajó con un estuche comercial de la casa Bioscience el cual utiliza el método de glucosa oxidasa. La determinación de péptido C se realizó por técnica de ELISA con un estuche comercial de la casa Accubind. Se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética (\bar{X}), desviación típica (DS), error estándar de la media (EE), valores mínimo y máximo, clasificados en pacientes VIH+ y controles para la glucemia [mg/dL] y la concentración sérica de péptido C [ng/mL]. Asimismo, se aplicó la prueba t de Student para la diferencia de medias, a fin de verificar la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Esta prueba también se aplicó para la concentración sérica de péptido C clasificada por la presencia de factores de riesgo y variables intervinientes para ambos grupos.

Adicionalmente, se consideró dentro del grupo de pacientes VIH+ si recibían o no TARV, y para verificar diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos más el control, se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) y su correspondiente prueba de comparación de medias de Tukey. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre la concentración de péptido C y la glicemia para los pacientes con VIH+ con y sin TARV y para el grupo control y se construyeron los

correspondientes gráficos de dispersión. Se trabajó con nivel de significación de 5%, por lo cual un resultado se considero estadísticamente significativo siempre que $p \leq 0,05$.

Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0 (estadísticos descriptivos y pruebas de t) y Minitab 16.0 (correlaciones de Pearson y gráficos de dispersión, gráficos de medias e intervalos de confianza), ambos bajo ambiente Windows.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los estadísticos descriptivos y los resultados de la prueba t de Student para las variables concentración sérica de péptido C y glucemia clasificada por grupos, en la misma se observa que los pacientes con VIH+ presentan mayores concentraciones séricas de dichas variables en relación al control.

La prueba para grupos independientes t de Student no mostró diferencias estadísticamente significativas para la concentración sérica de péptido C dentro del grupo de pacientes controles al ser clasificados por sexo ($p=0,9633$), HTA ($p=0,6062$), enfermedad hepática ($p=0,6012$), afecciones reumatoideas ($p=0,5614$), antecedentes de diabetes ($p=0,4306$), antecedentes de HTA ($p=0,4734$), antecedentes de obesidad ($p=0,4010$), consumo de alcohol ($p=0,6003$), actividad física ($p=0,8241$) y uso de medicamentos ($p=0,7106$).

La prueba para grupos independientes t de Student indicó que hubo diferencias estadísticamente significativas para la concentración sérica de péptido C dentro del grupo de pacientes VIH+ al ser clasificados por sexo ($p=0,0028$) y por uso de TARV ($p=0,0440$); la mayor concentración sérica de péptido C se presentó en las pacientes de sexo femenino y en aquellos pacientes que no tomaban TARV, (figuras 1A 1B), respectivamente. Asimismo, no hubo diferencias estadísticamente significativas al ser clasificados por HTA ($p=0,4277$), enfermedad renal ($p=0,1336$); afecciones endocrinas ($p=0,2513$), dislipidemia ($p=0,9458$), afecciones reumatoideas ($p=0,6575$), antecedentes de diabetes ($p=0,2875$), antecedentes de HTA ($p=0,3067$), antecedentes de dislipidemia ($p=0,4150$), antecedentes de obesidad ($p=0,4829$), antecedentes de afecciones cardiovasculares ($p=0,6999$), consumo de alcohol ($p=0,4025$) y actividad física ($p=0,9307$). Por otra parte, dentro del grupo de pacientes VIH+ que reciben TARV no hubo diferencia estadísticamente significativas para la concentración sérica de péptido C ($p=0,9332$) al ser clasificado por sexo, pero para el grupo de pacientes VIH+ que no reciben TARV sí la hubo ($p < 0,0001$), en

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad, glucemia y concentración sérica de péptido C clasificados por grupo.

Variable	Grupo	n	\bar{x}	DS	EE	Mínimo	Máximo	p-valor
Edad en años	Control	86	35,03	14,34	1,55	8	77	-
	VIH+	80	32,16	12,85	1,44	17	68	
Glucemia mg/dL	Control	86	84,74	12,45	1,33	62,01	122	0,0137*
	VIH+	80	90,35	16,20	1,80	58,14	156	
Péptido C ng/mL	Control	86	1,592	1,053	0,113	0,15	7,09	0,0003*
	VIH+	80	2,165	0,962	0,107	0,51	5,70	

(*) Diferencia estadísticamente significativa al 5%.

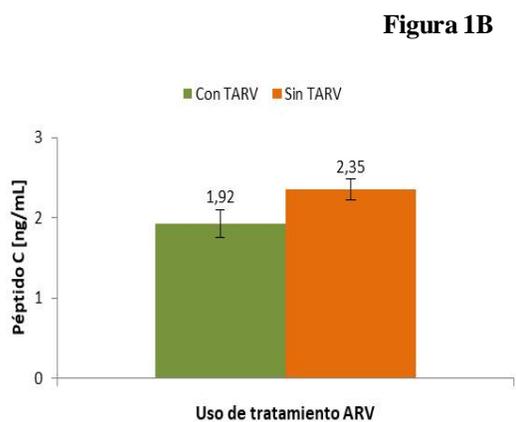
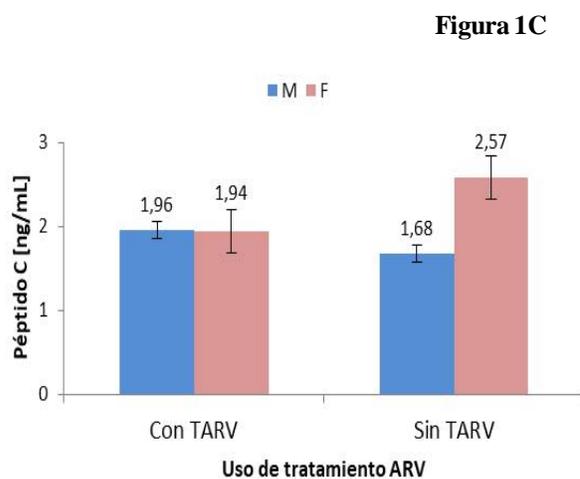
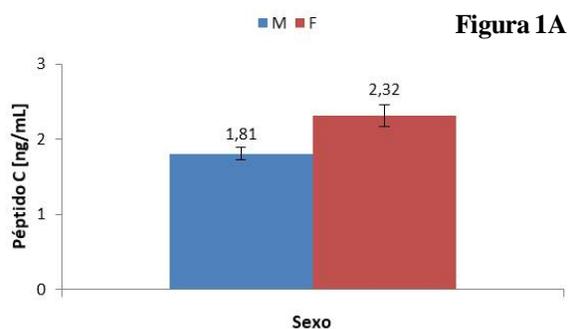


Figura 1. Concentración sérica de péptido C [ng/mL] en pacientes VIH+ clasificado por: A) Sexo de los pacientes. B) Uso de tratamiento TARV. C) Uso de tratamiento TARV y sexo. Las líneas dentro de las barras corresponden a los errores estándares.

este último grupo, la mayor concentración de péptido C se presentó en las pacientes de sexo femenino (figura 1C).

Por otra parte, al considerar dentro del grupo de pacientes con VIH+ si recibían o no TARV y el grupo control, el ANOVA encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables glucemia ($p=0,0063$) y concentración sérica de péptido C ($p=0,0004$). La prueba comparaciones de medias de Tukey indicó que para ambas variables las menores concentraciones las presentó el grupo control, mientras que para la glucemia la mayor concentración se observó en aquellos pacientes VIH+ que reciben TARV seguidos por los pacientes VIH+ que no han recibido TARV. Para el péptido C se observó el comportamiento contrario, es decir, la mayor concentración sérica de péptido C en aquellos pacientes VIH+ sin TARV seguidos de los pacientes que sí reciben TARV. (tabla 2).

La figura 2A muestra las medias y los intervalos al 95% de confianza para la concentración sérica de péptido C clasificados por grupo y sexo de los pacientes, en la misma se observa que si bien la respuesta es homogénea para los sexos en los grupos control y pacientes VIH+ con TARV para los pacientes VIH+ sin TARV la mayor respuesta ocurre en las pacientes de sexo femenino, mientras que los de sexo masculino muestran un comportamiento similar al encontrado en los grupos control y pacientes VIH+ con TARV; es decir, las diferencias por grupo y sexo observadas en los pacientes con VIH+ se deben principalmente a la respuesta observada en las pacientes VIH+ de sexo femenino. Para la glucemia, se observa que si bien existe una ligera tendencia a presentar valores mayores en las pacientes de sexo femenino, esta diferencia no supera a 10 mg/dL, por lo cual el comportamiento dentro de los grupos clasificados por sexo puede considerarse homogéneo (figura 2B).

El coeficiente de correlación de Pearson indicó que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la glucemia y la concentración de sérica de péptido C para el grupo control ($r=0,033$; $p=0,765$), (figura 3A); pero sí para el grupo de pacientes VIH+ que reciben TARV ($r=0,375$; $p=0,029$) y para los pacientes VIH+ que no reciben TARV ($r=0,353$; $p=0,015$), en estos dos últimos grupos se observó una tendencia directamente proporcional entre estas variables; es decir, a mayor glucemia se espera mayor concentración sérica de péptido C. (figuras 3B y 3C).

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que parte de la insulina secretada por el páncreas a la sangre portal sufre extracción hepática^{18,19}. Por el contrario, la extracción hepática del péptido C secretado endógenamente es despreciable en el estado basal.²⁰ Lo anterior justifica una de las razones por la cual en la presente investigación se decidió medir niveles de péptido C para evaluar la secreción hormonal pancreática en pacientes con VIH. Por otro lado se ha demostrado el rol que podría tener el péptido C en el desarrollo de la aterogénesis, que constituye parte de los principales desencadenantes de trastornos cardiovasculares, siendo los pacientes con VIH uno de los grupos con más riesgo a padecer de los mismos debido al estado proinflamatorio que pueden presentar así como las alteraciones metabólicas derivadas del TARV. Técnicas de inmuno fluorescencia demostraron la colocalización de péptido C en la íntima arterial con monocitos / macrófagos y linfocitos T CD4 + en algunos individuos con diabetes.²¹ En el estudio citado anteriormente, la deposición de péptido C se encontró en 100% de los 21 individuos con diabetes examinados, mientras que la infiltración de monocitos sólo estaba presente en 77% y de linfocitos CD4 + sólo en 57%. Estos datos sugirieron que la deposición de péptido C puede preceder a los monocitos y la migración de células T en la pared del vaso. Sobre la base de esta observación, la hipótesis planteada fue que el péptido C se puede depositar en la pared del vaso durante la aterogénesis temprana y luego a través de quimiotaxis promover reclutamiento de monocitos y linfocitos CD4 +.

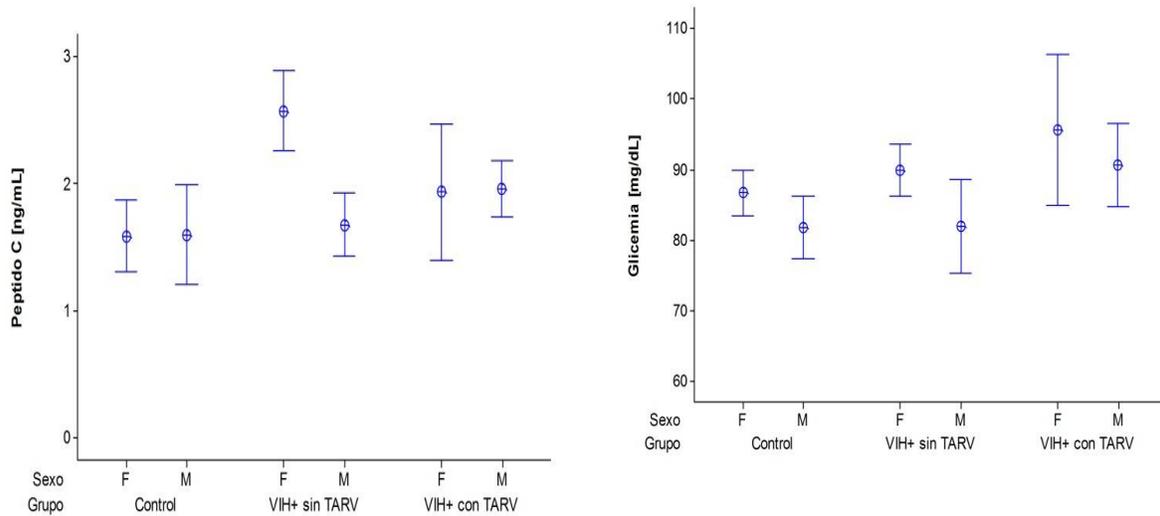
Se ha demostrado igualmente, que el péptido C colocaliza con células musculares lisas en las lesiones arterioscleróticas tempranas en algunos sujetos con diabetes y esto ha sugerido que también podría exhibir actividad biológica en estas células.²² Los pacientes con VIH del presente estudio presentan mayores concentraciones séricas de glucosa y péptido C en relación a los controles sin VIH y en parte esto pudiera estar relacionado con el estado proinflamatorio que presentan los pacientes con VIH,²³ ya que se ha sugerido que las citoquinas proinflamatorias están relacionadas con resistencia a la insulina y de manera compensatoria mayor secreción de insulina y por ende de péptido C²⁴.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio presentan algunas coincidencias con la investigación realizada por Blass y colaboradores en el año 2008,²⁵ en el cual estudiaron 44 pacientes con VIH con diferentes esquemas de tratamiento a los cuales les midieron la glucosa plasmática, insulina, péptido C e índice HOMA

Tabla 2. Glucemia [mg/dL] y concentración sérica de péptido C [ng/mL] clasificados por grupo y aplicación de tratamiento antirretroviral.

Variable	Grupo	n	\bar{x}	DS	EE	Mínimo	Máximo	p-valor
Glucemia mg/mL	Control	86	84,74 ^B	12,45	1,33	62,01	122	0,0063*
	Sin Trat ARV	47	87,69 ^{AB}	11,07	1,61	65,89	120	
	Con Trat ARV	34	94,04 ^A	21,02	3,60	58,14	156	
Péptido C ng/mL	Control	86	1,592 ^B	1,053	0,113	0,15	7,09	0,0004*
	Sin Trat ARV	47	2,325 ^A	0,887	0,129	1,20	4,04	
	Con Trat ARV	34	1,944 ^{AB}	1,030	0,177	0,51	5,70	

(*) Diferencia estadísticamente significativa al 5%. Medias con igual superíndice no presentan diferencias estadísticamente significativas al 5%.

**Figura 2.** Gráfico de medias e intervalos al 95% clasificados por grupo y sexo. A) Concentración sérica de péptido C [ng/mL]. B) Glucemia [mg/dL].

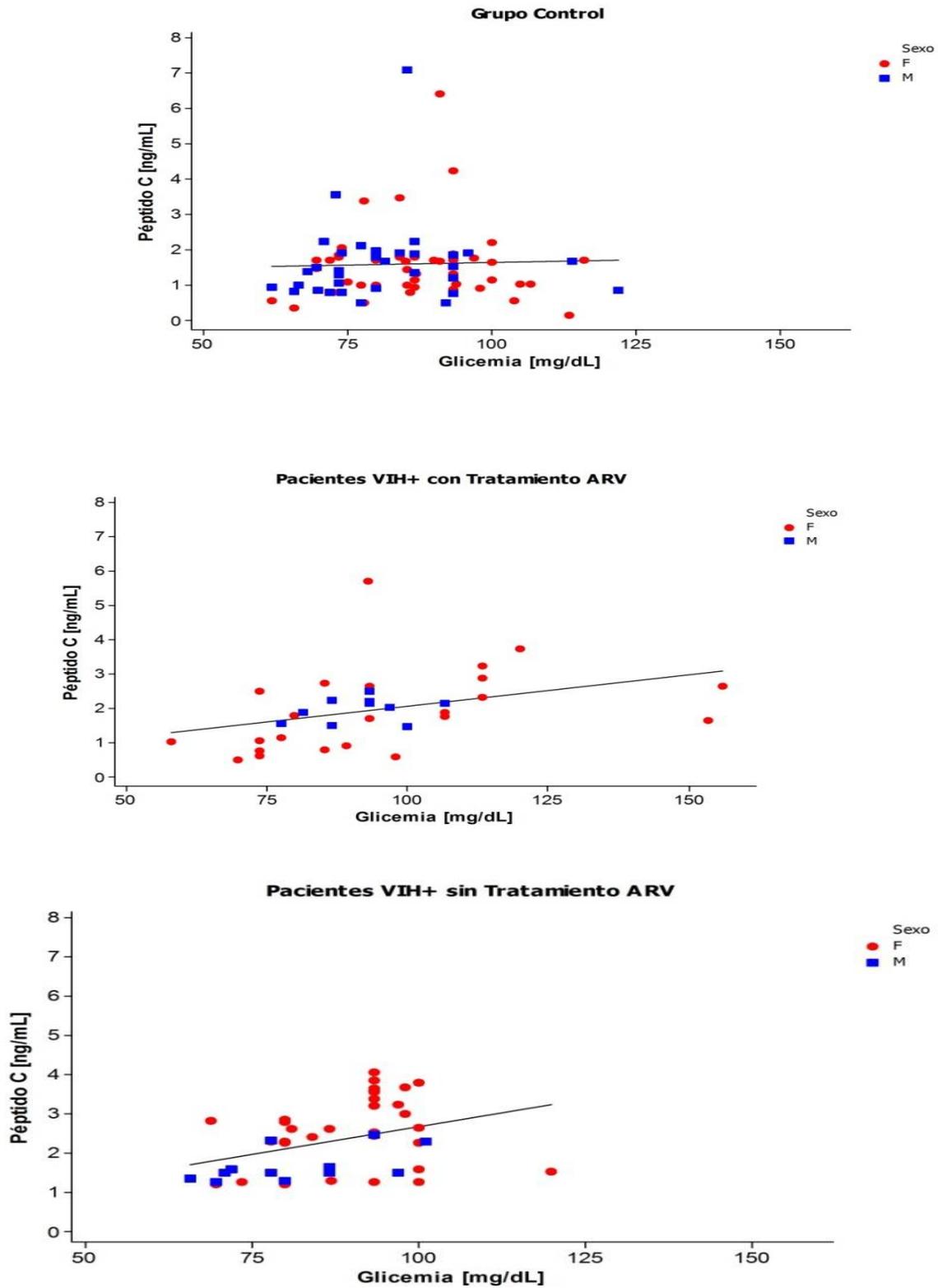


Figura 3. Gráficos de dispersión para la glucemia [mg/dL] y la concentración sérica de péptido C [ng/mL] clasificados por grupo. A) Grupo control. B) Pacientes VIH+ con TARV. C) Pacientes VIH+ sin TARV.

como indicador de resistencia a la insulina. Además en el mismo se incluyó la medición de circunferencia de cintura. En ese estudio se encontró niveles de glucosa en ayunas mayores en los pacientes con VIH en comparación con un grupo control sin VIH. Con respecto al índice HOMA este fué de $3,74 \pm 3,08$ en los pacientes con VIH que recibían tratamiento con inhibidores de proteasa lo cual denota resistencia a la insulina y fue significativamente mayor con respecto a los controles sanos cuyo valor promedio de este parámetro fue normal con un valor de $0,95 \pm 0,28$. Por otra parte, estos investigadores encontraron relación entre el diámetro de cintura y las concentraciones séricas de péptido C.

En nuestro estudio encontramos valores significativamente mayores de péptido C en los pacientes con VIH sin TARV con respecto a los que sí tienen TARV. De igual modo en los pacientes con VIH los valores fueron significativamente mayores en mujeres con respecto a los hombres y dentro de este grupo de pacientes que tienen TARV también se encontró diferencias siendo significativamente mayor en mujeres con respecto a los hombres. De igual modo en los pacientes con VIH hubo correlación positiva entre los niveles de glucosa sanguínea y los valores de péptido C, siendo esto explicado por el hecho de que la elevación de la glucosa es el principal estímulo para las células beta para secretar insulina y por ende péptido C.

Se concluye que los pacientes con VIH del estudio tienen valores de glucemia y péptido C significativamente mayores en comparación con el grupo control. Contrario a lo reportado se encontró los valores de péptido C menores en los pacientes que reciben TARV con respecto a aquellos que no lo reciben, y del grupo sin TARV. Los valores de péptido C fueron mayores en mujeres con respecto a los hombres. Estos resultados pueden atribuirse al estado proinflamatorio presente en los pacientes con VIH que por alguna razón u otro no reciben el tratamiento TARV y esto constituye un posible riesgo cardiovascular por todo el potencial aterogénico que presenta este péptido; sin embargo, harían falta estudios prospectivos que evalúen las variables señaladas y la evolución de la salud en este tipo de pacientes. En este sentido el estudio de Min y Min en el año 2013 sugiere que el péptido C podría ser un marcador de riesgo de mortalidad por trastornos cardiovasculares isquémicos.²⁶ La correlación positiva entre los niveles de glucosa con el péptido C en nuestro estudio indica la interconexión entre el metabolismo de los carbohidratos y los y la secreción hormonal pancreática.

Alteraciones metabólicas de diversa índole constituyen factores de riesgo cardiovasculares en pacientes cuyo estatus proinflamatorio esta aumentado al tener una infección viral de curso crónico, por lo cual este tipo de estudios generan conocimientos que pueden contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas y medidas de prevención adecuadas para reducir la incidencia de la entidad mórbida del síndrome metabólico y trastornos cardiovasculares en las personas con VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) González, A., Berdasquera, D., Pérez, J., Pinto, J., Suarez, J., Joanes, J., Sánchez, L., Aragonés, C., y Díaz, M. Dinámica de adquisición del VIH en su dimensión social, ambiental y cultural. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2007; 59 (2): 90-97.
- 2) Organización Mundial de la Salud. VIH/SIDA 2013 [Documento en línea]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/> [Consulta: Septiembre 1, 2014].
- 3) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad, 2011. [Datos en línea]. Disponible: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915. [Consulta: Septiembre 1, 2014]
- 4) Cheruvu, S. y Holloway, C. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus. *Internal. Medicine Journal*. 2014; 44 (4): 315-324.
- 5) Fuster, V. e Ibáñez, B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2008; 8: 35-44.
- 6) Beckman, J., Creager, M., Libby, P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Journal of the American Medical Association*, 2002; 287(19): 2570-2581.
- 7) Wahren, J. C-peptide: new findings and therapeutic implications in diabetes. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004; 24(4): 180-189.
- 8) Wahren, J., Ekberg, K., Jörnvall H. C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia*. 2007; 50(3): 503-509.
- 9) Kitamura, T., Kimura, K., Jung, B., Makondo, K., Okamoto, S., Cañas, X., Sakane, N., Yoshida, T., Saito, M. Proinsulin C peptide rapidly stimulates mitogen-activated protein kinases in Swiss 3T3 fibroblasts: requirement of protein kinase C, phosphoinositide 3-kinase and pertussis toxin-sensitive G protein. *Biochemical Journal*. 2001; 355 (1): 123-129.
- 10) Kitamura, T., Kimura, K., Jung, B., Makondo, K., Sakane, N., Yoshida, T., Saito M. Proinsulin C peptide activates cAMP response element-binding proteins through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in mouse lung capillary endothelial cells. *Biochemical Journal*. 2002; 366 (3): 737-744.
- 11) Samnegard, B., Jacobson, S., Jaremko, G., Johansson, BL., Ekberg, K., Isaksson, B., Eriksson, L., Wahren, J., Sjöquist, M. C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005; 20(3): 532-538.
- 12) Ekberg, K., Brismar, T., Johansson, B., Lindström, P., Juntti-Berggren, L., Norrby, A., Berne, C., Arnqvist, HJ., Bolinder, J., Wahren, J. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007; 30(1): 71-76.
- 13) Wallerath, T., Kunt, T., Forst, T., Closs EI., Lehmann, R., Flohr, T., Gabriel, M., Schäfer, D., Göpfert, A., Pfützner, A., Beyer, J., Förstermann, U. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide*. 2003; 9(2): 95-102.
- 14) Ross, R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340(2): 115-126.
- 15) Hansson, G. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(16): 1685-1695.
- 16) Vasic, D., Marx, N., Sukhova, G., Bach, H., Durst, R., Grüb, M., Hausauer, A., Hombach, V., Rottbauer, W., Walcher, D. C-peptide promotes lesion development in a mouse model of arteriosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012; 16(4): 927-935.
- 17) Walenciak, L., Fendler, W., Młynarski, W. Proinsulin C-peptide the bioactive peptide with a huge promise. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2007;13(2): 95-98
- 18) Asare-Bediako, I., Paszkiewicz, RL., Kim, SP., Woolcott, OO., Kolka, CM., Burch, MA., Kabir, M., Bergman, RN. Variability of Directly Measured First-Pass Hepatic Insulin Extraction and its Association With Insulin Sensitivity and Plasma Insulin. *Diabetes*. 2018 doi: 10.2337/db17-1520. [Epub ahead of print]
- 19) Harding, PE., Bloom, G., Field, JB. Effect of infusion of insulin into portal vein on hepatic extraction of insulin in anesthetized dogs. *Am J Physiol*. 1975 ;228(5):1580-1588
- 20) Polonsky, KS., Pugh, W., Jaspan, JB., Cohen, DM., Karrison, T., Tager, HS., Rubenstein, AH. C-peptide and insulin secretion. Relationship between peripheral concentrations of C-peptide and insulin and their secretion rates in the dog. *J Clin Invest*. 1984; 74(5):1821-1829.
- 21) Marx, N., Walcher, D., Raichle, C., Aleksic, M., Bach, H., Grüb, M., Hombach, V., Libby, P., Zieske, A., Homma, S., Strong, J. "C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24(3): 540-545.
- 22) Walcher, D., Babiak, C., Poletek, P., Rosenkranz, S., Bach, H., Betz, S., Durst, R., Grüb, M., Hombach, V., Strong, J., Marx, N. "C-peptide induces vascular smooth muscle cell proliferation: involvement of Src kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and extracellular signal-regulated kinase 1/2". *Circulation Research*. 2006; 99 (11): 1181-1187.
- 23) Fera, MG., Tabora, NA., Hernandez, JC., Rugeles, MT. HIV replication is associated to inflammasomes activation, IL-1?, IL-18 and caspase-1 expression in GALT and peripheral blood. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0192845.
- 24) Chakraborty, S., Bhattacharyya, R., Banerjee, D. Infections: A Possible Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Adv Clin Chem*. 2017; 80: 227-251.
- 25) Blass, SC., Ellinger, S., Vogel, M., Ingiliz, P., Spengler, U., Stehle, P., von Ruecker, A., Rockstroh, JK. Overweight HIV patients with abdominal fat distribution treated with protease inhibitors are at high risk for abnormalities in glucose metabolism - a reason for glycemic control. *Eur J Med Res*. 2008;13(5):209-214.
- 26) Min, JY., Min, KB. Serum C-peptide levels and risk of death among adults without diabetes mellitus. *CMAJ*. 2013;185(9):E402-408.