

Efecto antiglucosilante de las vitaminas C y E en diabéticos *versus* placebo

Lizbeth Castellanos de la Cruz,* Liliana Sánchez Vargas,* Nazyeli J Hernández Arriaga,* Leticia Rodríguez López,** Alberto Francisco Rubio Guerra,*** Alberto Melchor López****

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus, junto con sus complicaciones crónicas, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad; la hiperglucemia crónica es la responsable de ellas.

Objetivo: investigar si la administración de vitamina C y E como coadyuvante en el tratamiento de pacientes diabéticos disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las cifras de tensión arterial sistólica.

Pacientes y método: estudio clínico controlado, aleatorizado, efectuado en 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; 35 de ellos recibieron placebo y 35 vitamina C y E, a dosis de 2 g y 200 UI, respectivamente. Para el análisis estadístico se utilizaron: media, desviación estándar, U de Mann-Whitney y t de Student.

Resultados: la edad media para el grupo placebo fue de 55.77 años y para el grupo de vitamina C y E de 54.23 años, con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$). El tratamiento farmacológico más utilizado en ambos grupos fue glibenclamida y metformina. En las concentraciones de hemoglobina glucosilada hubo diferencias al término de tres meses de seguimiento, con media de 7.7% para el grupo placebo y 6.9% para el grupo de vitamina C y E con $p < 0.004$ (IC 95% 0.28-1.41, $p < 0.05$). En las variables a estudiar hubo diferencias en cifras de tensión arterial sistólica con una media de 131 y 125 mmHg para el grupo placebo y el grupo que recibió vitamina C y E, respectivamente (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusión: la administración de vitamina C y E como coadyuvante en el tratamiento de pacientes diabéticos disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las cifras de tensión arterial sistólica.

Palabras clave: diabetes mellitus, vitamina C y E, hemoglobina glucosilada, tensión arterial sistólica.

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus with its chronic complications is a major cause of morbidity and mortality. It has come to chronic hyperglycemia as the condition responsible for the development of chronic complications.

Methods: Randomized controlled trial. We included 70 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. 35 patients received placebo and 35 patients were treated with vitamin C and E at a dose of 2 g and 200UI respectively. For statistical analysis we used mean, standard deviation, U-Mann-Whitney and t-Student.

Results: The mean age for the placebo group was 55.77 years and for group of vitamin C and E of 54.23 years, with statistically significant difference $p = 0.018$ (95% 0.963-10.12, $p < 0.05$). The most widely used drug treatment in both groups was the concomitant administration of glibenclamide and metformin. As for glycated hemoglobin levels the differences after of 3 month follow-up was mean 7.7% for placebo group and 6.9% for vitamin C and E with $p = 0.004$ (95% CI 0.28 - 1.41, $p < 0.05$). As for other study variables were differences in systolic blood pressure values with an mean of 131 mmHg and 125 mmHg for placebo group and group with intake of vitamin C and E, respectively (95% 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusion: The administration of vitamin C and E as adjuvant treatment of patients with diabetes reduces glycated hemoglobin levels and systolic blood pressure levels.

Keywords: diabetes mellitus, vitamin C and E, glycated hemoglobin, systolic blood pressure.

* Residente del cuarto año. Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

*** Jefe de Enseñanza, Hospital General Ticomán.

**** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Secretaría de Salud del Distrito Federal

electrónico: beto_liz59@hotmail.com

Recibido: 27 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Castellanos de la Cruz L, Sánchez-Vargas L, Hernández-Arriaga NJ, Rodríguez-López L, Rubio-Guerra AF, Melchor-López A. Efecto antiglucosilante de las vitaminas C y E en diabéticos *versus* placebo. Med Int Mex 2012;28(2):112-116.

Correspondencia: Dra. Lizbeth Castellanos de la Cruz. Norte 25 núm. 64 interior 3, colonia Nueva Vallejo. México 07750, DF. Correo

www.nietoeditores.com.mx

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia debido a defectos en la secreción de insulina, de la acción de ésta o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daños a largo plazo con disfunción y daño a diferentes órganos, especialmente la vista, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.¹

Existen dos técnicas principales para evaluar la eficacia del plan de control glucémico: automonitoreo por parte del paciente de la glucosa en sangre o capilar y las concentraciones de hemoglobina glucosilada.²

Cuando se está en tratamiento con insulina inyectable o por bomba de insulina deben medirse sus concentraciones varias veces al día. Y con mayor espaciamento cuando requieren menos inyecciones de insulina al día, o sólo se lleva tratamiento no insulínico dependiente o nutricional.

En pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento (control glucémico estable) se recomienda medir la hemoglobina glucosilada dos veces al año y cada tres meses cuando hay cambio de éste o no se estén cumpliendo los objetivos glucémicos. El conocimiento de las cifras de hemoglobina permite tomar oportunamente decisiones de cambios del esquema terapéutico porque sus concentraciones reflejan el promedio de glucemia durante varios meses, además del importante valor predictivo de las complicaciones. La prueba de hemoglobina glucosilada debe realizarse rutinariamente en todos los pacientes diabéticos como parte de la evaluación inicial y de la atención continua.²

La reducción de las cifras de hemoglobina glucosilada menor o alrededor de 7% ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares; por lo que este porcentaje es un objetivo en el control de los pacientes diabéticos.

La glucosilación no enzimática de las proteínas es uno de los mecanismos fundamentales en la génesis de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus y está relacionada directamente con el grado de control metabólico. Las reacciones que originan la glucosa y las proteínas resultan en cambios estructurales y funcionales, lo que a su vez se relaciona con secuelas patológicas de esta enfermedad, incluidas la formación de cataratas, neuropatía, enfermedad del tejido conjuntivo, nefropatía, enfermedad cardiovascular y envejecimiento prematuro. Esta es la razón por la que la diabetes mellitus parece ser parte de una enfermedad de modificación proteica postsíntesis.^{3, 4, 6, 7}

El aumento de las concentraciones de glucosa determina el incremento proporcional en la velocidad de la acumulación de estos compuestos (productos de la glucosilación no enzimática) que pueden ser reacciones reversibles si se consigue mantener un buen control metabólico. De lo contrario, se forman productos finales de la glucosilación avanzada con una degradación oxidativa y liberación subsiguiente de radicales libres de oxígeno, que son, también, deletéreos para la estructura y funcionalidad de las proteínas.^{3, 4, 6, 7}

Los radicales libres son átomos o moléculas que en su último orbital tienen un electrón no apareado; debido a esto son sumamente inestables y reactivas al tratar de obtener el átomo que le falta a las moléculas vecinas. Según dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él. Si esto sucede, puede afectarse la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de membrana, a los carbohidratos, a las proteínas o al ADN, lo que sería un daño causado por el estrés oxidativo.³

Un antioxidante es la sustancia en bajas concentraciones en relación con un sustrato oxidable, que previene o retarda la oxidación del sustrato. Se dividen en dos grupos: antioxidantes primarios y secundarios. Los primeros previenen la formación de radicales libres y la captura de compuestos que propician su transformación en radicales dañinos. Entre éstos están los endógenos, como las enzimas super óxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Los antioxidantes secundarios actúan luego que se ha formado el radical; evitan su propagación al cederle electrones y convertirse en un radical menos reactivo y más fácil de eliminar, como ejemplo: el ácido úrico, las bilirrubinas o las vitaminas.³⁻⁷

El efecto de la hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus es, en gran parte, el responsable de sus complicaciones. Ante esta situación se han buscado alternativas para disminuir este efecto; una de ellas son las vitaminas C y E que tienen efecto antioxidante.

PACIENTES Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, comparado con placebo. La muestra se seleccionó de los pacientes diabéticos que se atienden en el Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco que cumplieron con los criterios

de selección: femeninos o masculinos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con sulfonilureas o biguanidas, metabólicamente estables (sin descompensación) y que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron: las embarazadas, con diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal estadio 4-5 KDOQI o insuficiencia hepática. Y no se incluyeron en casos de descompensación metabólica que requería la aplicación de insulina, enfermedades infecciosas agudas o por retiro voluntario.

El tamaño de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p(1-p) (r+1)$$

$$n = \frac{1}{(d)^2} r$$

Donde:

$Z\alpha/2$: valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a $\alpha = 0.05$

$Z\beta$: valor crítico de la distribución normal, β equivale a 0.20

P: $(p_2 + rp_1)/(1+r)$ = promedio ponderado de p_2 y p_1

P1: individuos en el mejor tratamiento que no se recuperan

P2: proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan

r: es la razón entre el número de individuos del mejor tratamiento contra el peor

d: número de individuos con el peor

Con base en esa fórmula, la muestra del estudio fue de 35 pacientes para cada grupo. Después de determinar el número de la muestra se identificaron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 metabólicamente estables y que estaban recibiendo tratamiento médico con sulfonilureas o biguanidas. Los pacientes que decidieron participar firmaron un consentimiento informado y se asignaron al azar para recibir placebo o vitaminas C y E a dosis de 2 g y 200 UI, respectivamente.

En el interrogatorio inicial se anotaron los aspectos demográficos, se efectuó la exploración física con toma de tensión arterial, y estudios de laboratorio de: glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol, ácido úrico. Los pacientes fueron atendidos en la consulta cada mes, para toma capilar de sangre para control de glucosa. A los tres meses se repitió el mismo control del inicio del estudio. Éste fue aprobado por el comité de ética del Hospital General Xoco.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que se siguieron entre septiembre de 2010 y marzo de 2011. Recibieron vitamina C y E 35 pacientes e igual número placebo. La distribución por sexo y edad fue de 44 mujeres y 26 hombres (13 hombres y 22 mujeres para cada grupo) con edad media para el grupo placebo de 55.77 años y para el grupo de vitamina C y E de 54.23 años, con 34 años mínimo y 84 años máximo, con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$), (Cuadro 1, Figura 1).

Cuadro 1. Análisis poblacional

	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Genero			
Hombres (n)	13	13	
Mujeres (n)	22	22	
Edad (años)	59.7 (± 11.1)	54.2 (± 7.8)	0.018
Glucosa (mg/dL)	194 (± 52)	193 (± 40)	0.930
HbA1c (%)	7.98 (± 1.7)	7.69 (± 0.9)	0.379
Colesterol (mg/dL)	194 (± 54)	188 (± 46)	0.611
Triglicéridos (mg/dL)	255 (± 99)	219 (± 65)	0.830
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	128 (± 11)	127 (± 9.4)	0.648
Diastólica (mmHg)	80 (± 8.7)	84 (± 8.8)	0.610
Ácido úrico (mg/dl)	6.1 (± 1.05)	5.6 (± 0.95)	0.068

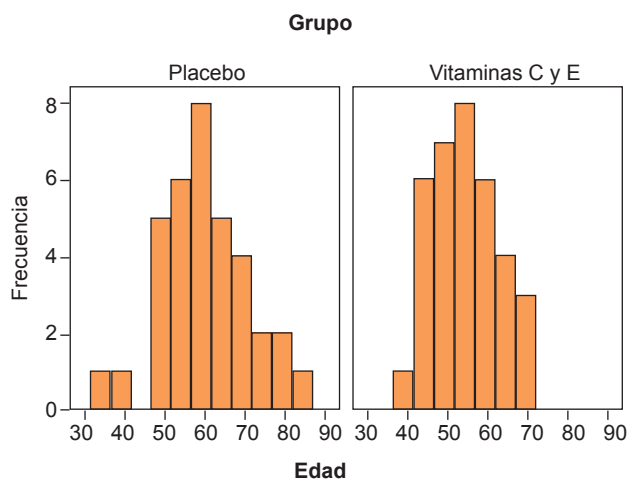


Figura 1. Distribución por edades.

En concentraciones de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, cifras de tensión arterial y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El tratamiento farmacológico más prescrito en ambos grupos fue: glibenclamida con metformina en 65% en el grupo placebo y 72% en el grupo de vitaminas C y E; el resto se trató con monoterapia con glibenclamida o metformina.

En cuanto a las variables a estudiar, a los tres meses se les aplicó la prueba T de Student o U-Mann-Whitney dependiendo de si eran paramétricas o no paramétricas. Con estas pruebas no hubo diferencias significativas en cuanto a concentraciones de glucosa en ayuno con media de glucosa de 171 mg/dL y 167 mg/dL en el grupo placebo y el grupo de vitamina C y E, respectivamente, con p 0.684 (IC95% -16.44 a 24.89, $p < 0.05$). En las concentraciones de hemoglobina glucosilada se encontraron diferencias significativas con media de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7.7% y 6.9% en el grupo placebo y en el grupo con vitamina C y E, respectivamente con p 0.004 (IC 95% 0.28-1.41, $p < 0.05$, (Figura 2). En otras variables, como: colesterol, triglicéridos y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas. En las cifras de tensión arterial sólo hubo diferencias en la presión sistólica con una

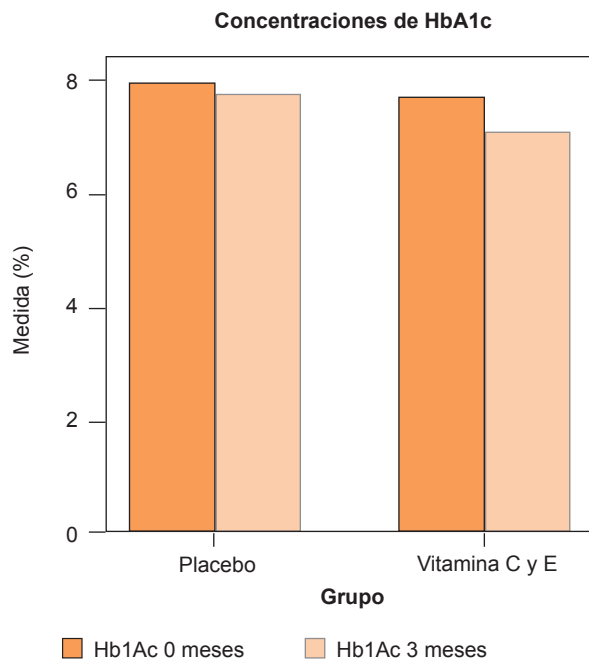


Figura 2. Representación esquemática de medidas a los 0 y 3 meses de concentraciones de Hb1Ac

media de 131 mmHg en el grupo placebo y 125 mmHg en el grupo de vitamina C y E (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$), (Figura 3). Los resultados se resumen en el Cuadro 2.

DISCUSIÓN

Durante la evolución de la diabetes mellitus se incrementa de manera natural el estrés oxidativo. Es mayor en etapas de descontrol o descompensación o debido a complicaciones micro y macrovasculares. Los pacientes de este grupo de estudio no fueron del todo homogéneos porque tuvieron

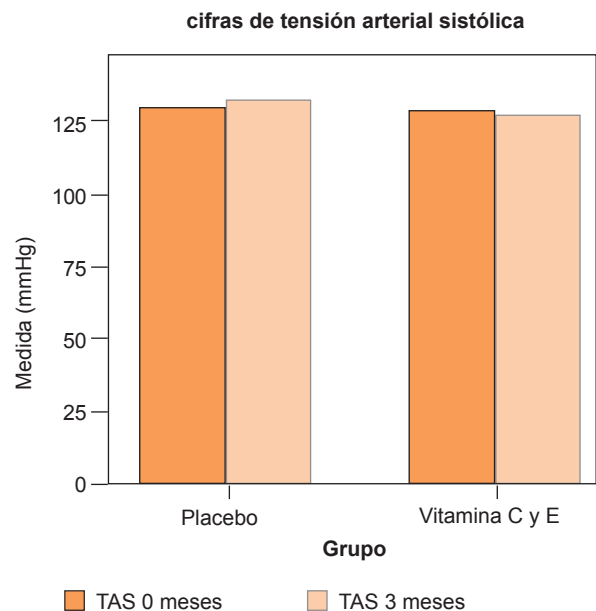


Figura 3. Representación esquemática de medidas a los 0 y 3 meses de cifras de tensión arterial sistólica

Cuadro 2. Análisis comparativo a los 3 meses

	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Glucosa (mg/dL)	171 (±43)	167 (±42)	0.684
HbA1c (%)	7.7 (±1.3)	6.9 (±0.9)	0.004
Colesterol (mg/dL)	185 (±43)	181 (±49)	0.718
Triglicéridos (mg/dL)	261 (±177)	209 (±49)	0.109
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	131 (±12)	125 (±7)	0.024
Diastólica (mmHg)	81 (±8.6)	82 (±9.1)	0.737
Ácido úrico (mg/dL)	5.9 (±1.08)	5.5 (±0.75)	0.100

diferencias estadísticamente significativas en edad, con una media de edad mayor en el grupo placebo de 59.7 años *versus* una media de edad en el grupo de vitamina C y E de 54.2 años.

En los pacientes que recibieron vitaminas C y E a los tres meses hubo disminución en las concentraciones de glucosa en ayuno. En ambos grupos ésta no fue estadísticamente significativa, lo contrario sucedió con las concentraciones de hemoglobina glucosilada, en donde sí hubo diferencias estadísticamente significativa con un valor de p 0.004, lo que traduce un factor benéfico de las vitaminas C y E en estos pacientes y que apoya nuestra hipótesis alterna. Sin embargo, no hubo mayor beneficio en las concentraciones de triglicéridos, colesterol y ácido úrico, como lo demostraron diversos estudios previos.

Otro aspecto importante de los resultados de este estudio fue la reducción de las cifras de tensión arterial sistólica de 2 mmHg en el grupo que recibió vitaminas C y E.

Nuestro estudio tiene algunas debilidades, como la falta de homogeneidad en edad de los grupos: el grupo placebo tenía una media de edad mayor con respecto al grupo de vitaminas C y E. Si bien se demostró disminución de las concentraciones de hemoglobina glucosilada cabría la pena haber hecho diferencia en cuanto a un rubro de dieta ya que este aspecto pudo estar involucrada de alguna forma con la disminución de este aspecto.

CONCLUSIÓN

Agregar vitaminas C y E al tratamiento con sulfonilureas o biguanidas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada en cerca de 0.8%, 2 mmHg las cifras de tensión arterial sistólica, en comparación con placebo. En las otras variables estudiadas (glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, tensión arterial diastólica y ácido úrico) no hubo diferencias entre grupos.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1).
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1).
3. Rosado PJ y col. Mini-revisión: inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Redyalic*, 2007.
4. Critical Glucose Control: The Devil is in the Details. *Mayo ClinProc* 2008;83(4):394-397.
5. Brownlee M, Cerami A, et al. Advanced products of non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes-Metabolism Reviews* 1998;4:437.
6. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 2001;44:834-838.
7. Obregón, O y col. Efecto de vitamina C y E en Diabetes Mellitus. *Archivos Venezolanos de farmacología y Terapéutica* Año/Volumen 24, número 001, 2005