

Efecto de la suplementación con Vimang® sobre indicadores de estrés oxidativo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1

Effect of Vimang® supplementation on oxidative stress markers in young patients with type 1 diabetes mellitus

Adrián Luis Escobar Aedo,^I Yipsi Pérez Ortega,^I Manuel Vera González,^{II} Odensys Peñaranda Guzmán,^{III} Alina Álvarez León^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Endocrinología y Medicina General Integral. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Inmunología. Investigadora Agregada. Centro de Química Farmacéutica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el estrés oxidativo juega un papel fundamental en la fisiopatogenia de las complicaciones de la diabetes mellitus. Se ha empleado con éxito el producto natural antioxidante Vimang® en enfermedades caracterizadas por incremento del estrés oxidativo.

Objetivo: evaluar el efecto del Vimang® sobre el estado redox, en personas jóvenes con diabetes mellitus tipo 1.

Métodos: se realizó un ensayo clínico fase II, unicéntrico, aleatorizado y controlado, en el que se evaluó la eficacia antioxidante del Vimang® en tabletas, en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Fueron incluidos 50 pacientes, que se distribuyeron en 2 grupos de 25 cada uno, que recibieron Vimang® en tabletas de 300 mg cada 8 h y placebo, respectivamente. Se evaluó el control glucémico a través de la hemoglobina glucosilada, se realizó un lipidograma completo y determinaciones hemoquímicas.

Fueron evaluadas las variables de daño por estrés oxidativo: potencial de peroxidación, hidroperóxidos totales, productos avanzados de la oxidación de proteínas, malonilaldehído y del antioxidante endógeno glutatión reducido. Las determinaciones se realizaron antes, y a los 3 meses de la intervención. Los grupos fueron comparados entre sí, en los dos tiempos, así como internamente con respecto al estado basal previo a la suplementación con Vimang® o placebo.

Resultados: el potencial de peroxidación se incrementó a los 3 meses en ambos grupos ($p < 0,05$), solo disminuyó en el 25 % de los pacientes suplementados. Se observó un incremento del malonilaldehído ($p < 0,05$), de los hidroperóxidos totales ($p < 0,01$) y una disminución del glutatión reducido ($p = 0,01$) a los 3 meses en los pacientes bajo tratamiento. Ello no guardó relación con la suplementación ni con el control metabólico, que mejoró en ambos grupos.

Conclusiones: el Vimang® no fue un antioxidante eficaz, a la dosis empleada en pacientes con diabetes mellitus 1.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, Vimang®, estrés oxidativo, antioxidantes.

ABSTRACT

Introduction: the oxidative stress plays a fundamental role in the pathogenesis of diabetes mellitus complications. Vimang® (a natural antioxidant product) has been successfully used diseases characterized by an increase of oxidative stress.

Objective: to assess the effect of Vimang® on the redox state in young people presenting with type 1 diabetes mellitus.

Methods: a phase II clinical, randomized, controlled unicenter trial to assess the antioxidant effectiveness tablets Vimang® in young people with type 1 diabetes mellitus including 50 patients located into two groups (25 each) who received 300 mg tablets Vimang® every eight hours and placebo, respectively was carried out. The glycemia control was assessed by glycosylated hemoglobin, a complete lipidic profile and hemochemical determinations were carried out. The variables of damage due to oxidative stress were assessed: peroxidation potential, total hydroperoxides, advanced products of the protein oxidation, malonylaldehyde and the reduced glutathione endogenous antioxidant. Determinations were made before and at 3 months of intervention. Groups were compared each other, in the two times as well as in an internally regarding the basal state previous to supplementation with Vimang® or placebo.

Results: the peroxidation potential increased at three months in both groups ($p < 0,05$), only decreased in the 25 % of the patients under supplementation. There was an increase of malonylaldehyde ($p < 0,05$), of total hydroperoxides ($p < 0,01$) and a also a decrease of reduced glutathione ($p = 0,01$) at three months in patients under treatment. It was neither related to supplementation nor to metabolic control, which improved in both groups.

Conclusions: Vimang® was not an effective antioxidant in the dose used in type 1 diabetes mellitus patients.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, Vimang®, oxidative stress, antioxidants

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) es una enfermedad de etiología autoinmune, en la que las células β del páncreas sufren una agresión inmunológica por células T citotóxicas. Su historia natural comienza con la susceptibilidad genética y termina con el inicio clínico de la enfermedad.^{1,2} Ningún tratamiento hasta ahora ha demostrado ser eficaz en su prevención,³ pero su diagnóstico y tratamiento precoces pueden tener un impacto significativo en el mantenimiento de la función residual de las células β , y la prevención de las complicaciones.^{4,5}

Se denomina estrés oxidativo (EO) al estado fisiopatológico en que se produce un desbalance entre los sistemas oxidantes y los antioxidantes a favor de los primeros, por la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO), el debilitamiento de los sistemas antioxidantes, o por ambos.⁶ Ello implica un aumento en la generación de especies oxidadas tóxicas, que conllevan a un deterioro funcional y estructural y de células y tejidos.

La hiperglucemia de la DM genera el desarrollo de las complicaciones crónicas de la enfermedad a través de 4 vías que contribuyen a la generación de ERO:⁷⁻⁹ la vía de los polioles,¹⁰ la vía de las hexosaminas,¹¹ la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE),¹² y la activación de la proteína quinasa C (PKC).¹³ La hipótesis unificadora plantea que la hiperglucemia incrementa la producción mitocondrial de ERO en las células diana de las complicaciones diabéticas, lo que ocasiona la inactivación de la enzima gliceraldehído 3-p-deshidrogenasa (GAPDH), y esto conlleva a la activación de las 4 vías fisiopatológicas.¹⁴

Los aumentos del anión $O_2^{\cdot-}$ (superóxido) inducidos por la hiperglucemia, inducen mutaciones en el ADN mitocondrial, en genes que entonces codifican para unidades defectuosas de transporte de electrones, que finalmente aumentan la producción del $O_2^{\cdot-}$ a niveles fisiológicos de glucosa, lo cual se denomina memoria hiperglucémica o metabólica.^{7,15} Con la sobreexpresión del superóxido dismutasa mitocondrial, cofactor manganeso (Mn-SOD),¹⁶ se ha logrado frenar la generación de ERO y de la proteína desacopladora 1 (UCP-1) *in vitro*,¹⁷ por inhibición de la producción del $O_2^{\cdot-}$.

Estudios en pacientes con DM 1 evidencian que, desde etapas tempranas, los biomarcadores de daño por EO están aumentados, y así como ocurre un deterioro de los sistemas de defensa antioxidante,¹⁸ algunos fármacos que han mostrado eficacia en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, pueden atenuar la intensidad del EO.¹⁹

En Cuba se ha empleado el antioxidante Vimang®, derivado de la corteza de la especie de mango *Mangifera indicans*, en un grupo de enfermedades que se asocian al EO,²⁰ y se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos realizados en pacientes con VIH/SIDA²¹ y en el envejecimiento.²² En estudios etnomédicos se ha asociado a un mejor control metabólico en pacientes con DM 2.²⁰ Con estos antecedentes nos planteamos realizar una investigación con el objetivo de evaluar la eficacia del Vimang® como antioxidante en pacientes jóvenes con DM 1.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico fase II unicéntrico, a doble ciegas, aleatorizado y controlado para explorar el efecto de la suplementación con Vimang® sobre indicadores de EO en personas jóvenes con DM 1 (diagnosticada según los criterios de

la OMS).²³ Se hicieron consultas antes, y a los 3 meses de ingerir diariamente las tabletas Vimang® o placebo.

Fueron incluidos pacientes de ambos sexos, que asistían a las consultas del Centro de Atención al Diabético (CAD) perteneciente Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), de entre 15 y 25 años de edad, identificados por información registrada en una base de datos automatizada de la consulta de adolescentes del CAD, que tuvieran un tiempo de evolución de la enfermedad de ≤ 10 años, con valores basales de hemoglobina glucosilada total (HbA1) $< 8,0$ %. Se excluyeron aquellos con otras enfermedades crónicas, complicaciones de la DM, fumadores, embarazadas o que estuvieran lactando, los que usaban otro antioxidante, por la negativa a cumplir con la dosis del Vimang® y los que incumplieron los controles sistemáticos (figura 1). El tamaño muestral fue determinado por la variabilidad poblacional de la variable principal, el potencial de peroxidación (PP). Para su cálculo se utilizó el *software Calcul de Tamanyys de Mostra* de Barcelona versión 1.1. La potencia con que se esperó encontrar diferencias fue de 0,2 con un error de tipo 1 de 0,05. Sin tener en cuenta el porcentaje de pérdida se obtuvo $n= 22$ pacientes por grupo. Considerando un 10 % de pérdida, se obtuvo $n= 25$ pacientes por grupo, para un total de 50 (figura 1).

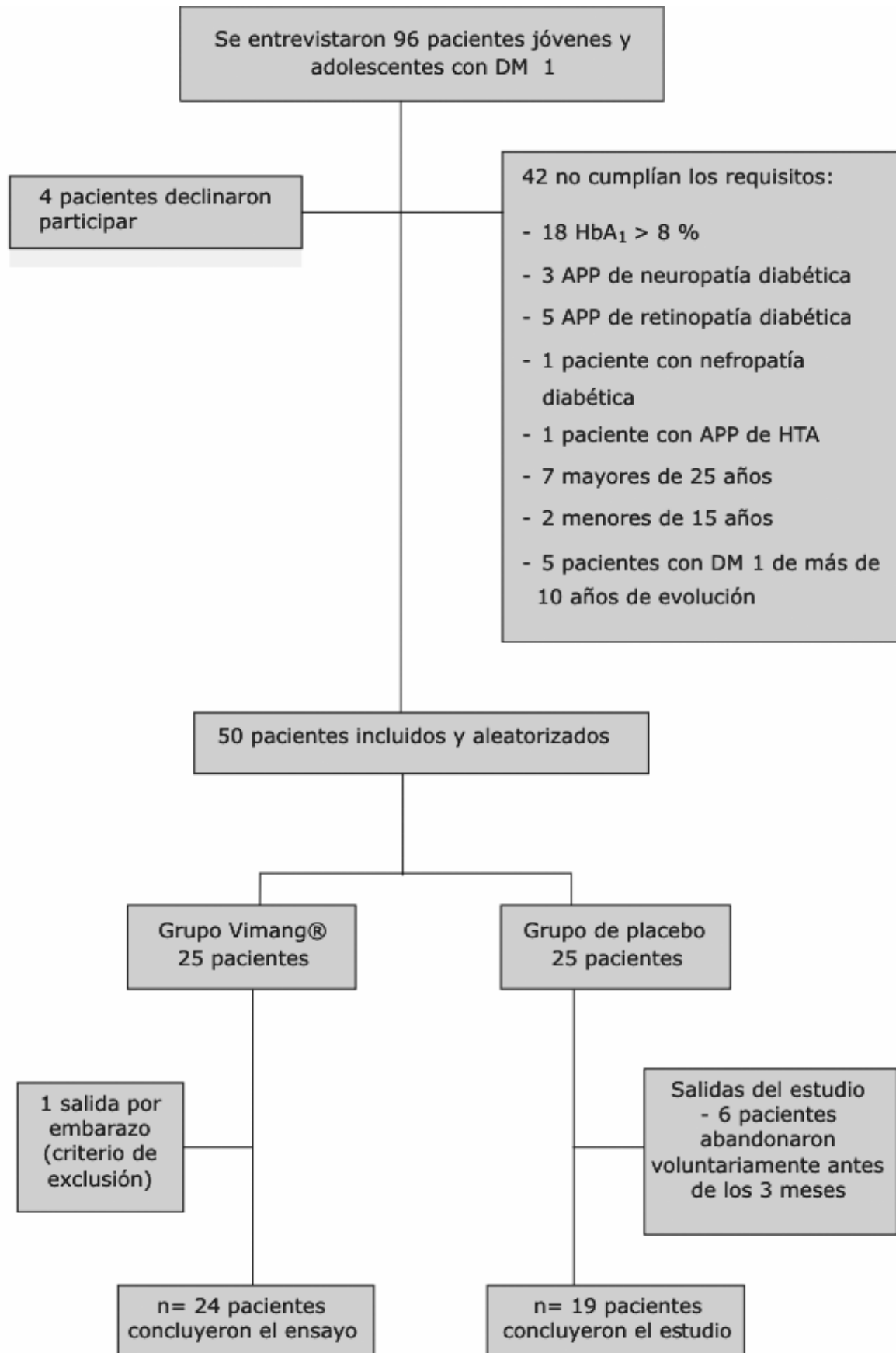


Fig. 1. Reclutamiento, aleatorización y seguimiento de los pacientes del ensayo clínico.

Se confeccionó una lista aleatoria en el Centro de Química Farmacéutica (COF) generada automáticamente en un ordenador y los pacientes fueron identificados por número o código. La lista se mantuvo en el Departamento de Calidad del COF. Para la asignación de los tratamientos se utilizaron sobres sellados que fueron entregados al responsable de la farmacia del INEN. Los sobres contenían en su parte exterior, y en los frascos, el nombre del centro y el código de identificación del paciente, según la lista aleatoria. De esta manera quedaron conformados 2 grupos de estudio:

- Grupo Vimang®: 1 tab de 300 mg 3 veces al día;
- Grupo placebo: 1 tab de 300 mg 3 veces al día, durante 3 meses, más el tratamiento habitual para la DM 1, que en todos los casos incluyó esquemas de múltiples dosis de insulina.

Para la evaluación de las variables de EO y hemoquímicas se tomaron muestras de sangre al inicio y a los 3 meses de suplementación. Los pacientes incluidos fueron vistos al inicio y a los 3 meses, en una consulta creada para la investigación. El control de la ingestión de las tabletas se realizó mediante la entrega de frascos vacíos y la información recogida a los pacientes en modelos de datos impresos, en los que se registraron individualmente las variables de la investigación.

Variables de EO: estos parámetros se determinaron en muestras de suero con un espectrofotómetro *Ultraspect Plus de Pharmacia LKB Biochrom Ltd, UK*. El potencial de peroxidación (PP) fue la variable primaria del ensayo. Las variables secundarias del estudio, referentes al EO, fueron glutatión reducido (GSH), antioxidante de bajo peso molecular; el malonildialdehído (MDA) producto de la peroxidación lipídica que reacciona con el ácido tiobarbitúrico; los hidroperóxidos totales (ROOH) que miden los peróxidos orgánicos y el peróxido de hidrógeno presentes en la muestra, así como los productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP).

Parámetros hemoquímicos: glucosa plasmática en ayunas y posprandial, colesterol total y triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL y HbA1. Se tomaron como variables de seguridad la hemoglobina, la eritrosedimentación, la creatinina y el ácido úrico. Se estudiaron, además, la variables peso y dosis de insulina, hipoglucemias, y se registró la incidencia de efectos adversos en una planilla.

Criterios de evaluación final del paciente

Criterios de evaluación de la respuesta: se consideró mejorado (efecto positivo) la disminución $p < 0,05$ de la variable principal (PP), y de al menos 2 de las otras variables indicativas del daño oxidativo (MDA, PAOP, ROOH), incremento del GSH y mejoría o no, empeoramiento del control glucémico con respecto al inicio, en un período de 3 meses de suplementación, y empeoramiento cuando no se cumpliera lo anterior.

Criterios de éxito y fracaso terapéutico (evaluación cualitativa): se consideró éxito terapéutico cuando más del 70 % de los pacientes tratados con Vimang® estuviesen en la categoría de *mejorado* respecto a su valor inicial, y al grupo que utilizó el placebo (disminución del PP, de los ROOH, del MDA y aumento del GSH); y fracaso cuando más del 30 % de los pacientes evaluados estuvieran en la categoría de *no mejorado* (PP, ROOH, y MDA, iguales o aumentados, y disminución o no aumento del GSH).

Los datos fueron procesados en el sistema estadístico computacional SPSS 11,5, sobre *Windows XP*. En el tratamiento estadístico de las variables categóricas se utilizaron frecuencias relativas, por cientos y el estadígrafo chi cuadrado. Para las

variables continuas se utilizó el *test* de *Wilcoxon*, que ofreció información sobre la existencia y el sentido de las diferencias en los 2 tiempos medidos en el estudio (3 meses con respecto al inicio), y la prueba *U* de *Mann-Whitney* entre los grupos estudiados. Se empleó un nivel de significación del 95 %. El diseño experimental del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de investigaciones del INEN, y fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2000) para estudios en humanos.

RESULTADOS

Al término del estudio, se observó un incremento estadísticamente significativo del PP, variable principal del ensayo, que fue mayor en el grupo placebo a los 3 meses con respecto al grupo Vimang®: 2,18 vs. 0,76 μ M ($p= 0,041$). El aumento ocurrió en ambos grupos, y fue estadísticamente significativo (figura 2). Se cumplió el criterio de éxito terapéutico solo en el 25 % de los pacientes tratados con Vimang®, y en el 5,3 % de los que recibieron el placebo, según se observa en la tabla 1.

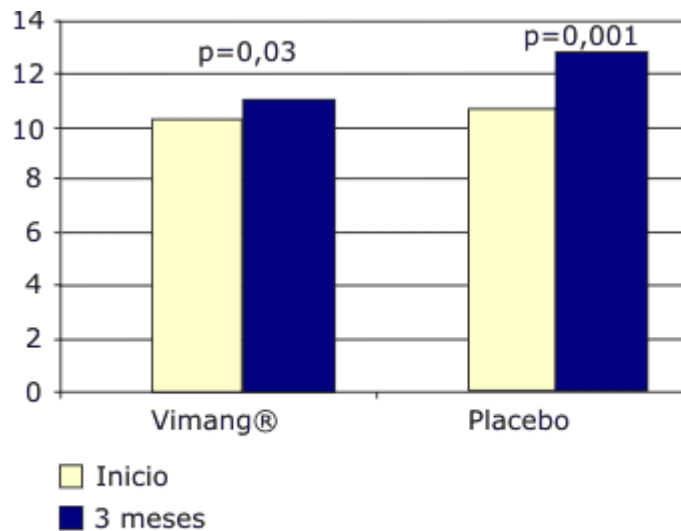


Fig. 2. Comportamiento del potencial de peroxidación (PP), según grupos de tratamiento y tiempo de estudio.

Tabla 1. Evaluación cualitativa de la respuesta (criterios de éxito y fracaso)

Tipo de respuesta	Grupo de estudio			
	Vimang®		Placebo	
	N	%	N	%
Éxito	6	25,0	1	5,3
Fracaso	18	75,0	18	94,7
Total	24	100,0	19	100,0

Los resultados de los biomarcadores de daño oxidativo analizados en este estudio se muestran en la tabla 2. El MDA aumentó, a los a los 3 meses vs. inicio, en el grupo Vimang® (p= 0,013) y el placebo (p= 0,013), sin diferencias entre los grupos (p= 0,275). Otra de las variables de daño por EO a biomoléculas son los PAOP. Se verificó una disminución estadísticamente significativa de esta variable, en el grupo Vimang® (p=0,00) y el placebo (p=0,01), a los 3 meses vs. inicio. No hubo diferencia entre grupos a los 3 meses (p= 0,139). Los ROOH séricos se incrementaron en ambos grupos, aunque solo fue significativo para el grupo Vimang® con respecto al inicio (p= 0,003) a los 3 meses, sin diferencias entre ambos grupos de estudio (p= 0,126). En el caso del GSH, los valores a los 3 meses disminuyeron con respecto al inicio en ambos grupos de estudio (p= 0,000), y no hubo diferencias significativas entre estos (p= 0,466).

Tabla 2. Variables de estrés oxidativo (EO), según grupos y tiempo de estudio

Estrés oxidativo		Grupos de estudio		
		Vimang®	Placebo	p**
MDA (µM) 1,74±0,27 µM	Inicio	3,95±1,19	3,58±1,04	0,140
	3 meses	4,49±0,82	4,13±1,36	0,275
	p*	0,013	0,013	-
PAOP (µM) 12,13±0,93 µM	Inicio	15,47±22,77	12,08±18,11	0,057
	3 meses	6,66±3,91	4,96±2,46	0,139
	p*	0,00	0,01	-
ROOH (µM) 103±17 µM	Inicio	41,39±6,69	43,79±6,90	0,119
	3 meses	46,85±5,63	44,64±3,15	0,126
	p*	0,003	0,398	-
GSH (786±146 mgL)	Inicio	348,91±117,88	385,41±152,16	0,042
	3 meses	261,07±11,62	262,37±18,47	0,466
	p*	0,010	0,000	-

MDA: malonildialdehído, PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas, ROOH: hidroperóxidos totales, GSH: glutatión reducido.

Datos en media ±DE p* (corresponden a los 3 meses con respecto a inicio, para muestras relacionadas), p** (corresponde a los 3 meses para muestras independientes).

Respecto a los parámetros de control metabólico (tabla 3), se encontró que la HbA1 a los 3 meses con respecto al inicio disminuyó tanto para los tratados con Vimang®, como los que se les administró placebo (p< 0,01), sin diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0,065). Los valores de glucemia en ayunas y posprandial no se modificaron a los 3 meses con respecto al inicio, sin diferencias entre ambos grupos, así como tampoco los triglicéridos. Ambos parámetros (medias), estuvieron dentro del rango recomendado en pacientes con DM. Para el colesterol LDL (LDL-C) se

observaron incrementos no significativos, sin diferencias entre los grupos estudiados, a los 3 meses ($p= 0,468$). El colesterol HDL (HDL-C) aumentó sus valores con respecto al inicio en los 2 grupos estudiados, sin diferencias significativas entre estos a los 3 meses ($p= 0,190$), aunque el incremento fue mayor en el grupo Vimang® (0,36 mmol/L; 26,47 %) vs. placebo (0,29 mmol/L; 19,2 %). Los niveles basales de HDL-C del grupo suplementado con Vimang® fueron significativamente más bajos respecto al que recibió placebo ($p= 0,012$). El colesterol total aumentó en los 2 grupos de estudio, Vimang® ($p= 0,01$), placebo ($p= 0,013$), dentro de los rangos de normalidad, y sin diferencias significativas entre Vimang® y placebo.

Tabla 3. Variables de control metabólico y hemoquímicas, según grupos y tiempo de estudio

Control metabólico		Grupos de estudio		
		Vimang®	Placebo	p**
HbA1 (%)	Inicio	6,29±0,82	6,47±0,88	0,237
	3 meses	5,42±0,48	5,61±0,44	0,065
	p*	0,0005	0,0075	-
Triglicéridos (mmol/L)	Inicio	1,32±0,41	1,29±0,42	0,398
	3 meses	1,21±0,23	1,18±0,25	0,382
	p*	0,121	0,182	-
HDL-colesterol (mmol/L)	Inicio	1,00±0,21	1,22±0,31	0,012
	3 meses	1,36±0,46	1,51±0,32	0,190
	p*	0,000	0,0005	-
Colesterol total (mmol/L)	Inicio	3,88±0,77	4,02±0,69	0,182
	3 meses	4,28±0,69	4,42±0,91	0,443
	p*	0,013	0,011	-
LDL-colesterol (mmol/L)	Inicio	2,14±0,80	2,23±0,65	0,308
	3 meses	2,36±0,65	2,46±0,85	0,468
	p*	0,334	0,133	-
Glucemia en ayunas (mmol/L)	Inicio	7,05±2,94	7,74±3,11	0,189
	3 meses	6,11±2,59	6,83±2,58	0,159
	p*	0,111	0,189	-
Glucemia posprandial (mmol/L)	Inicio	6,90±3,08	9,03±2,65	0,013
	3 meses	6,63±2,80	7,81±2,83	0,063
	p*	0,451	0,074	-

Datos en media ±DE p* (corresponden a los 3 meses con respecto a inicio para muestras relacionadas), p** (corresponde a los 3 meses para muestras independientes).

La dosis media de insulina (U/kg de peso) no varió significativamente en ninguno de los 2 grupos (tabla 4). No se observó variación del peso corporal con respecto al inicio en ninguno de los grupos estudiados, así como entre ambos grupos estudiados, en ningún momento del ensayo.

Tabla 4. Comportamiento de la dosis de insulina (U/kg), según grupos y tiempo de estudio

Dosis total de insulina	Grupos de estudio		
	Vimang®	Placebo	p**
Inicio	0,67±0,38	0,75±0,23	0,130
3 meses	0,68±0,34	0,76±0,15	00,176
p*	0,495	0,372	-

Datos en media ±DE p*(corresponden a los 3 meses con respecto a inicio para muestras relacionadas), p** (corresponden al inicio y 3 meses para muestras independientes).

DISCUSIÓN

En la DM el EO se encuentra incrementado, sobre todo en períodos de descontrol metabólico, y en pacientes con complicaciones microvasculares y macrovasculares establecidas. Un estudio prospectivo de 20 años en pacientes con DM 1, demostró el aumento del EO en el transcurso de la evolución de la enfermedad.²⁴

En este estudio se observó un incremento de los niveles de EO, dado por el aumento de los biomarcadores de daño por EO: PP, variable primaria del estudio, el MDA y los ROOH, de manera independiente al empleo del Vimang®. Paradójicamente, disminuyeron los PAOP. A su vez, se produjo una disminución del GSH, antioxidante endógeno en ambos grupos. Esa disminución es congruente con el incremento del EO, y ocurrió de manera independiente a la ingestión del suplemento. La mejoría del control glucémico expresado de manera global en una disminución de la HbA1, no guardó relación con la administración de Vimang®, pues ocurrió en ambos grupos, tal vez como consecuencia de la motivación de los pacientes involucrados en el ensayo.

El incremento del HDL-C que ocurrió en ambos grupos fue mayor en el tratado con Vimang®, aunque sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En una revisión sistemática que incluyó 31 ensayos controlados se logró el incremento de los niveles de HDL entre el 20 y el 30 % con el uso de niacina, y un 10-20 % con el empleo de fibratos.²⁵ Otra revisión agrupó a 297 pacientes de 6 ensayos clínicos con diferentes dosis de niacina de liberación prolongada (Niaspan ®).²⁶ El incremento neto de las cifras de HDL-C, en este estudio fue de (0,20 mmol/L; 18 %), inferior al observado en el grupo que recibió placebo (0,29 mmol/L; 19,2 %) y el que recibió Vimang® incluso (0,36 mmol/L; 26,47 %). En nuestro ensayo se observa un incremento del HDL-C superior incluso al observado en ensayos con drogas que elevan esta lipoproteína, tanto en el grupo que recibió el suplemento nutricional Vimang® como en el que recibió placebo, lo cual resulta llamativo. Esto debe ser visto con reserva, pues se trata de muestras pequeñas. Unido al hecho de que finalmente no se registró diferencia estadísticamente significativa entre las medias de

ambos grupos a los 3 meses, se puede plantear que, en nuestra serie, el Vimang® no ejerció efectos sobre los niveles de HDL-C.

En este ensayo no se cumplió el criterio de éxito terapéutico, ya que solo un 25 %, de los pacientes tratados con Vimang® tuvieron una respuesta de disminución del PP, variable principal del ensayo. Estos resultados sugieren que a la dosis empleada de 900 mg/día, por vía oral, el Vimang® no fue un antioxidante eficaz en nuestro ensayo, realizado en pacientes con DM 1 sin complicaciones, a diferencia de lo reportado con igual dosis en pacientes con EO asociado al envejecimiento, y a pacientes con VIH/SIDA a dosis de 1 200 mg/día.²⁷ Se observó un empeoramiento global del EO en ambos grupos, que no se relacionó con el uso del Vimang® ni respondió a un deterioro del control glucémico, que, por el contrario, mejoró en el transcurso del estudio, tal vez como consecuencia de una mayor motivación de los pacientes involucrados, pues tampoco el Vimang® influyó en ningún sentido en los parámetros de control metabólico estudiados. No encontramos una explicación satisfactoria para este hecho. La etiopatogenia del EO en la DM es compleja y se requiere para su disminución de un adecuado control metabólico.

El Vimang®, basa su potencia antioxidante en la propiedad de los polifenoles de atrapar radicales libres, en medios lipídico y acuoso,²⁸ además de efectos antiinflamatorios²⁹ y acción quelante de hierro.³⁰ Estudios en ratas hipercolesterolémicas han demostrado acción a nivel mitocondrial, donde se produce un incremento del NADPH, fuente principal de defensa antioxidante de la matriz mitocondrial contra las ERO. En este modelo ocurre una acumulación de peróxido de hidrógeno ($H_2O_2^{\cdot}$), pero no de O_2^{\cdot} .³¹ No ha sido estudiado su efecto a nivel mitocondrial en modelos animales de DM, donde se acumulan cantidades elevadas de O_2^{\cdot} a partir de la cadena transportadora de electrones.

Ensayos a corto plazo con vitaminas antioxidantes, han mostrado mejoría de algunos biomarcadores de EO en pacientes con DM. Por ejemplo, en un estudio controlado realizado en pacientes suplementados con vitamina E, observaron que a 100 UI por vía oral, se incrementó el GSH y redujo significativamente las concentraciones de MDA, tras 3 meses de suplementación.³² En otro ensayo controlado y aleatorizado en diabéticos tipo 2 se observó también disminución del MDA e incremento del GSH a la dosis de 1 000 UI/día por vía oral por 2 meses.³³ Por su parte, en un estudio, con el empleo de vitamina E se demostró una disminución de la 8-iso-prostaglandina F2 en pacientes con DM 2.³⁴ Se ha logrado revertir la disfunción endotelial en pacientes con DM 1 y buen control glucémico, a los que se les administró vitamina C, con lo que se disminuyeron los niveles de nitrotirosina;³⁵ sin embargo, los suplementos antioxidantes, con excepciones como el ácido alfalipoico en el tratamiento de la neuropatía diabética, no han demostrado beneficios clínicos consistentes en ensayos rigurosamente diseñados.¹⁹

Existen investigaciones que cuestionan la indicación rutinaria de algunas vitaminas y oligoelementos en pacientes con riesgo vascular. Los temores con respecto a eventos adversos han sido fundamentados en un metaanálisis que concluye que dosis elevadas (superiores a 400 UI/d de vitamina E como suplemento), incrementaban la mortalidad por todas las causas, sin aclarar los efectos a dosis menores.³⁶ Una revisión sistemática y un metaanálisis concluyeron que el tratamiento con beta caroteno, vitamina A, y vitamina E incrementan la mortalidad por cualquier causa.³⁷ Estos estudios han incluido numerosos pacientes con DM.

En un estudio prospectivo se mostró, además, que la suplementación con selenio a más de 200 µg/día incrementa el riesgo de sufrir DM 2 en el futuro.³⁸ Se sugiere que existen umbrales por encima de los cuales las vitaminas y oligoelementos ocasionan

efectos deletéreos. Estos efectos no ha sido reportados por el uso de Vimang®, fármaco seguro y bien tolerado,³⁹ si bien la experiencia a largo plazo es limitada.

Según los conocimientos actuales sobre la fisiopatología del EO en la diabetes, los antioxidantes que pudieran reportar más beneficios son aquellos que bloquean directamente la producción de especies reactivas de oxígeno en la cadena transportadora de electrones.^{19,40} En este sentido se han realizado estudios experimentales, en los que se ha inducido la sobreexpresión de la UCP-3,⁴¹ de la Mn SOD,⁴² y de la CAT,⁴³ y se ha logrado disminución de los marcadores de EO y complicaciones asociadas. Estas intervenciones deben mostrar reproductibilidad, y un perfil de eventos adversos tolerable en humanos.

Este ensayo no mide directamente parámetros a nivel mitocondrial, pero demuestra que, al menos, a la dosis empleada, no tuvo éxito en la mejoría de indicadores sistémicos de EO. Recomendamos realizar estudios posteriores con dosis más elevadas del Vimang® para llegar a una conclusión definitiva sobre su eficacia como antioxidante en pacientes con DM 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eisenbarth G, Polonsky K, Buse J. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier; 2008. p. 1599-621.
2. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Sosenko J, Greenbaum CJ, Mahon J, et al. For the DPT-1 Study Group. Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2006;29:643-9.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31: Suppl 1:S13-54.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effects of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:517-23.
5. 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 β -cell function. *Diabetes*. 2004;53:250-64.
6. Martínez Sánchez G, Delgado Hernández RG, Garrido Garrido G. Mitos y realidades de la terapia antioxidante. Vimang nuevo producto natural antioxidante. La Habana: Edición Especial del Centro de Química Farmacéutica; 2003. p. 67.
7. Brownlee M, Aiello M, Cooper ME, Vinik AI, Nesto R, Boulton AJM. Complications of Diabetes Mellitus. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier; 2008. p. 1431-518.
8. Nishikawa Araki E. Impact of Mitochondrial ROS Production in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Antiox & Red Sign*. 2007;9(3):343-53.

9. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E1-E8.
10. Obrosova I. Increased Sorbitol Pathway Activity. *Antiox & Red Sign.* 2005;7(11 & 12):1543-52.
11. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414:813-20.
12. Huebschmann J, Regensteiner J. Diabetes and Advanced Glycoxidation End Products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-32.
13. Inoguchi T, Ping L, Umeda F. High Glucose Level and Free Fatty Acid Stimulate Reactive Oxygen Species Production Through Protein Kinase C-Dependent Activation of NAD(P)H Oxidase in Cultured Vascular Cells. *Diabetes.* 2000;49:1939-45.
14. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-25.
15. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008;205: 2409-17.
16. De Rubertis FR, Craven PA, Melhem MF, Salah EM. Attenuation of renal injury in db/db mice over expressing superoxide dismutase: evidence for reduced superoxide-nitric oxide interaction. *Diabetes.* 2004;53:762-8.
17. Casteilla L, Blondel O, Klaus S. Stable expression of functional mitochondrial uncoupling protein in Chinese hamster ovary cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:5124-512.
18. Marra G, Cotroneo P, Pitocco, Manto A, Di Leo M, Rutuolo V, et al. Early Increase of Oxidative Stress and Reduced Antioxidant Defenses in Patients With Uncomplicated type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:370-5.
19. Schultz Johansen J, Harris AK, Rychly D, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology.* 2005;4:5.
20. Núñez-Sellés A, Delgado-Hernández R, Garrido-Garrido G. The paradox of natural products as pharmaceuticals. Experimental evidences of a mango stem bark extract. *Pharmacological Research.* 2007;55: 351-8.
21. Gil L. Estrés oxidativo en pacientes con VIH-SIDA cubanos: intervención dietética y terapia antioxidante [tesis para optar por el grado de Doctora en Ciencias Farmacéuticas]. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana; 2003.
22. Pardo-Andreu GL, Philipp S, Riaño A, Sánchez C, Viada C, Núñez-Sellés AJ, et al. *Mangifera indica* L. (Vimang) protection against serum oxidative stress in elderly humans. *Arch Med Res.* 2006;37: 158-64.
23. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable

Disease Surveillance. 1999;1-59 [citado 10 de febrero de 2008]. Disponible en: <http://www.who.int>

24. Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinyé M, Domínguez C. Oxidative stress in childhood type 1 diabetes: results from a study covering the first 20 years of evolution. Free Radical Research. 2007;41(8):919-28.

25. Singh I, Shishehbor M, Ansell B. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target. A Systematic Review. JAMA. 2007;298(7):786-98.

26. Birjmohun RS, Hutten JJP, Kastelein Stroes ESG. Increasing HDL cholesterol with extended-release nicotinic acid: from promise to practice. Review article. The Netherlands Journal of Medicine. 2004;62(7-8):229-34.

27. Gil L. Efectos del VIMANG sobre algunos marcadores de progresión de la infección por VIH-1 en pacientes cubanos. Rev Cub Med Trop. 2003;55(2):115-8.

28. Martínez G, Delgado R, Pérez G, Garrido G, Núñez-Sellés AJ, León OS. Evaluation of the in vitro antioxidant activity of *Mangifera indica* L. extracts (QF-808). Phytother Res. 2000;14:424-7.

29. Garrido G, González D, Lemus Y, García D, Lodeiro L, Quintero G, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG®). Pharmacol Res. 2004;50:143-9.

30. Pardo-Andreu GL, Sánchez-Baldoquín C, Avila-González R, Suzuki Yamamoto ET, Revilla A, Uyemura SA, et al. Interaction of Vimang (*Mangifera indica* L. extract) with Fe(III) improves its antioxidant and cytoprotecting activity. Pharmacol Res. 2006;54:389-95.

31. Pardo-Andreu, Castilho B, Velho J, Delgado R. *Mangifera indica* L. extract (Vimang®) and its main polyphenol mangiferin prevent mitochondrial oxidative stress in atherosclerosis-prone hypercholesterolemic mouse. Pharmacological Research. 2008;57:332-8.

32. Jain S, McVie R. Vitamin E Supplementation Restores Glutathione and Malondialdehyde to Normal Concentrations in Erythrocytes of Type 1 Diabetic Children. Diabetes Care. 2000;23:1389-94.

33. Nweke I, Ohaeri OC. Effect of Vitamin on Malondialdehyde and Glutathione Levels in Type 2 Diabetic Nigerians. The Intern Journal of Nut and Well [serie en internet]. 2009 [citado 10 de Julio de 2009];7(2). Disponible en: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_nutrition_and_wellness/volume_7_number_2_18/article/effect_of_vitamin_on_malondialdehyde_and_glutathione_levels_in_type_2_diabetic_nigerians.html

34. Davì G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al. In vivo formation of 8-iso-PGF₂ and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. Circulation. 1999;99:224-9.

35. Ceriello A, Kumar V, Piconi, Exposito K, Giugliano D. Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2007;30:649-54.

36. Miller ER, Pastor-Barriuso P, Dalal D, Riemersma A, Appel LJ, Guallar E. Metaanalysis: high-dosage Vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:137-46.
37. Bjelakovic G, Nikolova D. Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2007;297:842-57.
38. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Cappuccio FP, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147:217-23.
39. Nuñez-Selles AJ, Delgado-Hernández R, Garrido-Garrido G, García-Rivera D, Guevara García M, Pardo-Andreu GL. The paradox of natural products as pharmaceuticals. Pre-clinical and clinical evidences of a mango stem bark extract. *Pharmacol Res.* 2007;55:351-8.
40. Wiernsperger NF. Oxidative stress: the special case of diabetes. *BioFactors.* 2003;19:11-8.
41. Darcy-MacLellan J, Gerrits M. Physiological Increases in Uncoupling Protein 3 Augment Fatty Acid Oxidation and Decrease Reactive Oxygen Species Production Without Uncoupling Respiration in Muscle Cells. *Diabetes.* 2005;54:2343-50.
42. Ye G, Zheng S, Metreveli NS, Donthi RV, Xia Y, Ming Xu, Carlson E, et al. Catalase protect cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1336-43.

Recibido: 28 de enero de 2011.

Aprobado: 3 de abril de 2011.

Adrián Luis Escobar Aedo. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: adrianlea@infomed.sld.cu