
«Efecto de la Vitamina C sobre la actividad lipolítica en pacientes diabéticos tipo II con angiopatía»

María Eugenia Triana Mantilla* - Rafael Simón Carballo* - José I. Fernández Montequín**
Braulio Lima Santana** - Mario E. Cardona Alvarez*** - Olga Morejón Reinoso****

Instituto de Angiología y cirugía vascular
Ciudad de la Habana (Cuba)

RESUMEN

Se estudió el efecto de diferentes dosis de vitamina C (2, 3 y 4 gr/día) sobre las actividades de la lipasa lipoproteica y hepática en un grupo de 35 pacientes diabéticos tipo II, ambulatorios, con macroangiopatía de la pierna y/o del pie, de ambos sexos, con una edad promedio de 62 años en un rango entre 44 y 82 años. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos, a uno de ellos se le administró placebo y a los otros tres vitamina C.

Encontramos una disminución y un aumento significativo ($p < 0,05$) en las actividades de la lipasa lipoproteica y hepática, respectivamente, al comparar los resultados antes y ocho semanas después del tratamiento con vitamina C, en el grupo que ingirió 3 gr/día. Al comparar los grupos entre sí, se observó un aumento significativo en la actividad de la lipasa hepática en este mismo grupo y dentro de él en aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con niveles disminuidos de vitamina C en suero. No se encontraron cambios significativos en los demás parámetros estudiados.

SUMMARY

Effects produced by different doses of vit. C (2, 3 and 4 gr/day) on lipoprotein and hepatic lipase activities were studied between a group of 35 ambulatory patients, men and women, affected by Diabetes mellitus Type II with macroangiopathy at lower limbs and/or food. The medium age of patients was 62 years, ranging from 44 to 82 years. Patients were aleatory divided into four groups. One from those four groups was treated with placebo, the other three received Vit C. In the group treated with 3 gr/day of Vit C we found a significant reduction and increase ($p < 0,05$) of lipoprotein and hepatic lipase activities, respectively, when we compared outcomes before and after eight weeks of treatment with Vitc. By other hand, when we compared the different groups, we found a significant increase in the hepatic lipase activity in the same group, particularly between the patients whose plasmatic Vit C levels before treatment were reduced. We didn't found any significant change in the rest of parameters.

Introducción

La aparición y/o progresión de la enfermedad vascular en los diabéticos está asociada o es atribuible a los trastornos del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, siendo la hipertrigliceridemia (HTG) la alteración más frecuentemente observada (1, 2). Entre los mecanismos que pudieran explicar este fenómeno se encuentra una alteración en el sistema lipolítico, fundamentalmente en las actividades de la lipasa lipoproteica y hepática, sin embargo, los reportes de cómo se encuentran las mismas en esta población son contradictorios (3-5).

Los pacientes diabéticos con angiopatía presentan, unida a la HTG y a un «deteriorado sistema lipolítico», una marcada deficiencia de vitamina C tanto en plasma como en los leucocitos (6, 7), lo cual nos hace pensar en la existencia de una interrelación entre estos fenómenos, de forma tal que la administración de vitamina C pudiera tener algún efecto sobre las enzimas encargadas de mantener los niveles de triglicéridos cercano o dentro del rango fisiológico.

El objetivo de nuestro trabajo fue conocer el efecto de diferentes do-

* Lic. en Bioquímica.

** Especialistas de 2do. Grado en Angiología.

*** Especialista de 2do. Grado en Bioestadística.

**** Técnico Especializado en Bioquímica.

sis de vitamina C sobre la actividad lipolítica postheparínica en pacientes hipertriglicéridémicos con angiopatía diabética.

Material y método

Se estudiaron un total de 35 pacientes ambulatorios, diabéticos tipo II, con una macroangiopatía de la pierna y/o del pie, diagnosticada clínica y/o hemodinámicamente, de ambos sexos (15 mujeres y 20 hombres), con una edad promedio de 62 años, en un rango de edad entre 44 y 82 años y un tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 9,5 años, oscilando entre 3,3 y 15,6 años.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento, tres de ellos con cápsulas de vitamina C de 500 mg. según el siguiente esquema:

Grupo I: ingerían 2 gr/día (1 gr. dos veces al día)

Grupo II: ingerían 3 gr/día (1 gr. tres veces al día)

Grupo III: ingerían 4 gr/día (1 gr. cuatro veces al día)

Grupo IV: ingerían placebo, por lo que constituyó nuestro grupo de referencia.

Protocolo

Los pacientes que iban a ser incluidos en la investigación debían cumplir los siguientes requisitos: tener niveles séricos de triglicéridos superiores a 2,3 mmol/l., realizar el control metabólico de la diabetes con dieta y/o hipoglicemiantes orales de la familia de la sulfonilurea, tener menos de un 120% de sobrepeso, no presentar lesiones externas en los miembros inferiores, procesos sépticos severos, hepatopatías, ni afecciones renales iguales o superiores a las del grado II, así como no haber ingerido suplementos orales de vitamina C en los dos meses anteriores de comenzar en el estudio.

A todos se les explicó en qué consistía la investigación, que tendría una duración de ocho semanas, durante las cuales debían mantener el mismo régimen higiénico-dietético de su enfermedad base (la diabetes).

Los pacientes dieron su consentimiento para formar parte del estudio.

Las tomas de muestras sanguíneas fueron realizadas mediante punción venosa de vena del antebrazo, estando los pacientes en po-

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizaron las siguientes pruebas: test T de Student para muestras independientes y para muestras pareadas, análisis de covarianza, prueba de los signos.

Resultados

En la Tabla I se muestra la distribución de los pacientes en los diferentes grupos en estudio. Se observa que son comparables en cuanto

Tabla 1
Datos generales de la población estudiada

Grupos	N	Sexo		Edad años	T. Evolución años	Sobrepeso %
		Fem.	Masc.			
I	10	4	6	61,9 ± 10,7	10,3 ± 8,0	111,6 ± 5,5
II	9	4	5	64,9 ± 7,6	10,6 ± 5,7	119,6 ± 1,4
III	7	3	4	59,9 ± 8,5	6,4 ± 3,7	114,8 ± 3,2
IV	9	4	5	61,0 ± 12,8	9,8 ±	117,3 ± 2,3

Valores expresados en $\bar{x} \pm \text{ETM}$.

sición decúbito supino entre 7:30 y 8:30 de la mañana, tras haber realizado un ayuno de 12 horas.

Se determinaron los niveles de glicemia por el método de la glucosa-oxidasa, los de vitamina C en suero, leucocitos (8) y los triglicéridos séricos (9).

El estudio enzimático se llevó a cabo en plasma postheparina, por lo que fue necesario administrar 100 UI de heparina sódica/Kg de peso corporal, realizando una segunda extracción 15 minutos después de la administración, vertiendo la sangre en un tubo de centrifuga plástico que contenía 5 μV de heparina como anticoagulante, colocándolo inmediatamente en un baño de hielo.

Las actividades de la lipasa lipoproteica (LPL) y de la lipasa hepática (LH) fueron determinadas en plasma postheparina (10, 11).

Se calculó la media (\bar{x}) y el error típico de la media (ETM).

a la proporción de hombres y mujeres, en la edad, tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y el porcentaje (%) de sobrepeso.

Los niveles promedios de glicemia, triglicéridos y vitamina C en suero y leucocitos antes de comenzar el tratamiento con vitamina C se recogen en la Tabla II. Se puede observar que en todos los grupos los niveles promedios de glicemia, estaba por debajo de 140 mg/dl, y las de vitamina C en suero muy cercanos al límite inferior a los valores de referencia de nuestro laboratorio (VR: 0,5-1,0 mg/dl), lo que nos hace pensar que existía, por un lado, un aceptable control metabólico de la enfermedad y, por otra parte, una tendencia a la hipovitaminosis C en la muestra estudiada. Un comportamiento similar es apreciado en los niveles de vitamina C en los leucocitos, con excepción de los grupos II y III que sí estaban disminuidos.

Tabla 2

Niveles de glicemia, triglicéridos, vitamina C en suero y leucocitos antes del tratamiento con vitamina C

Grupo	Glicemia mg/dl	Triglicéridos mmol/l	Vit. C Suero mg/dl	Vit. C leucocitos $\mu\text{g}/10^6$ CB
I	107,5 \pm 12,0	3,65 \pm 0,3	0,54 \pm 0,1	23,1 \pm 4,4
II	110,0 \pm 20,9	4,24 \pm 1,0	0,58 \pm 0,1	13,1 \pm 5,1
III	123,8 \pm 12,2	5,14 \pm 1,7	0,65 \pm 0,1	13,5 \pm 1,7
IV	77,0 \pm 5,1	2,68 \pm 0,4	0,53 \pm 0,1	22,9 \pm 7,1

Valores expresados en $\bar{x} \pm \text{ETM}$.

Tabla 3

Actividades de las enzimas lipolíticas estudiadas antes (A) y después (D) del tratamiento con Vit. C

Grupo		Act. LPL	Act. LH
I	A	7,5 \pm 1,1	15,3 \pm 2,2
	D	9,1 \pm 1,1	15,7 \pm 1,2
II	A	14,0 \pm 1,7	17,0 \pm 1,7
	D	9,5 \pm 1,0*	20,5 \pm 2,0*
III	A	10,8 \pm 3,3	15,2 \pm 3,1
	D	10,1 \pm 1,5	16,1 \pm 1,3
IV	A	7,3 \pm 1,6	14,4 \pm 1,8
	D	6,3 \pm 1,2	14,9 \pm 2,0

Valores expresados en $\bar{x} \pm \text{ETM}$.

Unidad de act. enzimática: $\mu\text{mol AG/ml/hr}$.

Prueba «t» de Student para muestras pareadas.

* $p < 0,05$.

Tabla 4

Significación estadística encontrada al comparar los grupos entre sí en cuanto a las actividades enzimáticas

	Act. LPL	Act. LH
II vs IV	NS	$p < 0,05$
I vs II	NS	$p < 0,05$
II vs III	NS	$p < 0,05$

Análisis de Covarianza.

NS: no significativo.

La comparación de los valores de actividad enzimática antes y ocho semanas después del tratamiento con vitamina C se recoge en la Tabla 3.

Se puede observar que sólo en el grupo II se produjo una disminución y un aumento significativo ($p < 0,05$) en las actividades de la lipasa lipoproteica y hepática, respectivamente, después del tratamiento. En el resto de los grupos los cambios no fueron significativos.

En la Tabla 4 se puede observar que al comparar los grupos entre sí, para conocer cuál de las dosis tuvo un mayor efecto sobre las actividades enzimáticas, resultó que el grupo II fue el que tuvo aumento significativo ($p < 0,05$) en la actividad de la lipasa hepática.

Al analizar el comportamiento de la actividad de la lipasa hepática en el grupo II después del tratamiento, pero teniendo en cuenta los niveles iniciales de vitamina C en suero, encontramos que aquellos pacientes con niveles de vitamina C disminuidos al inicio ($N=5$) fueron los que presentaron un aumento significativo ($p < 0,05$) en la actividad de la enzima (de $17,1 \pm 7,2$ hasta $24,5 \pm 3,6 \mu\text{mol AG/ml/hr}$), no ocurriendo lo mismo en los pacientes que comenzaron en el estudio con valores séricos de vitamina C normales o elevados (fig. 1).

Discusión

En los últimos años ha tomado gran relevancia la utilización de vitamina C en la profilaxis y tratamiento de diferentes patologías, además de habersele conferido un papel protector en las enfermedades cardiovasculares de tipo aterosclerótico debido al papel que desempeña en el metabolismo del colesterol (6, 12).

La población diabética en general presenta una disminución marcada de vitamina C tanto en suero como en los leucocitos y esto último

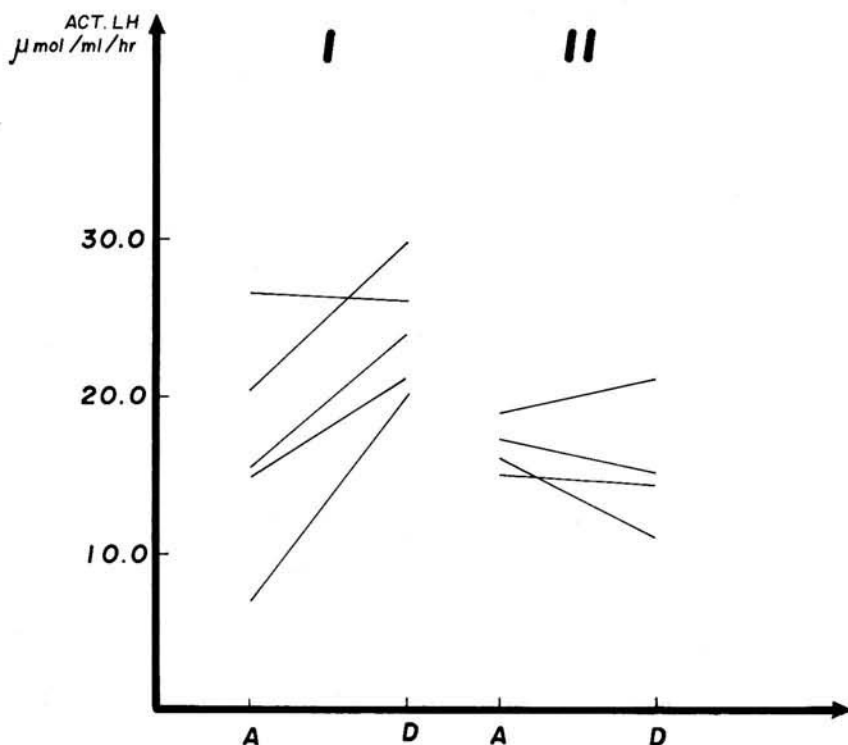


Fig. 1 - Comportamiento de la actividad de la LH antes (A) y después (D) del tratamiento con 3 gr/día de vit. C, teniendo en cuenta los niveles basales de dicha vitamina en suero.

I: Grupo de pacientes que comenzaron con niveles disminuidos de vit. C en el suero (<0,5 mg/dl).

II: Grupo de pacientes que comenzaron con niveles normales o elevados de vit. C en el suero (>0,5 mg/dl).

nos indica que también existe una deficiencia en el resto de los tejidos.

Estas deficiencias pueden ser resueltas con la administración de vitamina C, teniendo en cuenta que los niveles aumentan en la misma medida que aumenten la dosis de vitamina C administrada (13). De esta forma, una vez saturados los tejidos deficientes, la vitamina que quede circulando mantendrá las reservas del organismo y además interviene en aquellos procesos fisiológicos que lo requiere.

La disminución significativa encontrada en la actividad de la LPL en el grupo II nos hace pensar que pudo haber ocurrido una inactivación de la enzima, lo que concuerda con lo planteado por otros investigadores (14, 15). Nosotros pensamos que dada la habilidad que tiene la vita-

mina C de unirse a las proteínas (16), pudiera unirse también en el torrente circulatorio a la apo-CII, (activador fisiológico de la LPL) por el mismo sitio de la unión a la enzima, impidiendo de esta forma su activación, hipótesis muy interesante que debemos comprobar.

No obstante, parece ser que la dosis de 3 gr/día es una dosis crítica, ya que en el grupo I hubo una tendencia al aumento de la actividad y en el grupo III no hubo cambio. Algunos investigadores plantean que la vitamina C puede causar un efecto positivo o ningún efecto sobre la actividad de la enzima (6, 17), lo que concuerda con lo encontrado por nosotros.

La HTG en la población diabética tipo II se ha sugerido que es debida a una sobreproducción hepática

de triglicéridos, acompañando a este proceso empeoramiento en la capacidad máxima de remoción de los mismos por deficiencia de la LPL (18).

En nuestra casuística encontramos una tendencia a la disminución de la actividad de la LPL, por lo que, lejos de resolver el problema, la administración de dicha dosis de vitamina C lo empeora.

El aumento encontrado en la actividad de la LH en el grupo II, específicamente en aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con niveles disminuidos de vitamina C en el suero, nos sugiere que la vitamina puede tener un efecto beneficioso en la síntesis y/o transporte de la enzima hacia los sitios fisiológicos de acción, es decir, hacia las células endoteliales de los capilares hepáticos; por otra parte este resultado aforjaría el criterio de que los mayores efectos de la vitamina C se producen a nivel hepático.

Con relación al papel que juega la LH en el metabolismo lipídico, es actualmente aceptado que ella presenta preferentemente una acción fosfolipásica más que trigliceridasa, por lo que su acción va estar dirigida fundamentalmente sobre los fosfolípidos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), jugando un importante papel en la conversión de las HDL₃ a HDL₂ (19, 20).

En sentido general, el hecho de no haber encontrado un efecto positivo sobre la enzima más importante del catabolismo de los triglicéridos, con la utilización de diferentes dosis de vitamina C, nos hace pensar que no se le deba conferir a la misma propiedades hipotriglicéridémicas en la población estudiada.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRINK, M. J. et al: Vascular disease and serum lipids in diabetes Mellitus: observations of 30

- years. «Am. Intern. Med.», 58: 305-323, 1963.
2. ZIMMERMAN, B. R. et al: A prospective study peripheral occlusive arterial disease diabetes. III. Initial lipid and lipoproteins finding. «Mayo. Clin. Proc.», 56: 233-242, 1981.
 3. NIKKILA, E. A. et al: Post heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. «Diabetes», 26: 11-21, 1977.
 4. BRUNZELL, J. D. et al: Abnormal lipoprotein lipase mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. «Metabolismo», 28: 901-907, 1979.
 5. REAVEN, G. M. y GREENFIELD, M. S.: Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for these clinical syndromes. «Diabetes», 30 (Suppl 2): 66-75, 1981.
 6. GINTER, E. et al: The influence of L-ascorbic acid on hyperlipemia in maturity onset diabetes mellitus. En: «Adaptability of Vascular Wall», E. D. Avicenum Czechoslovak Medical Press, Prague 1980, pp 605-606.
 7. TRIANA, M. E. et al: Metabolismo de los lípidos y vitamina C en el leucocito del paciente diabético. «Rev. Cub. Med.», 25: 223-228, 1986.
 8. ATTWOOD, E. C. et al: Determination of platelet and leucocyte vitamin C and the levels found in normal subjects. «Clin. Chim. Acta», 54: 95-105, 1974.
 9. GRAFNETTER, D.: Zjednodusene Stanoveni triglyceridu prodiagnostiku hyperlipidemii. «V. Nitr. Le'k», 19: 808, 1973.
 10. RILEY, S. E. y ROBINSON, D. S.: Studies on the assay of clearing factors lipase (lipoprotein lipase). «Biochim. Biophys. Acta», 369: 371-386, 1974.
 11. BOBERG, J. et al: Quantitative determination of hepatic and lipoprotein lipase activities from human post heparin plasma. «J. Lipid. Res», 18: 544-547, 1977.
 12. GINTER, E.: Cholesterol: Vitamina C controls its transformation to bile acids. «Science», 179: 702, 1973.
 13. TRIANA, M. E. et al: «Vitamina C y Angiopatía Diabética» (en prensa).
 14. BORDIA, A. K.: The effect of vitamin C on blood lipids, fibrinolytic activity and platelet adhesiveness in patients with coronary artery disease. «Atherosclerosis», 35: 181-187, 1980.
 15. PATERSON, V. E. et al: Quantification of plasma cholesterol and triglyceride levels in hypercholesterolemic subjects receiving ascorbic acid supplements. «Amer. J. Clin. Nutr.», 28: 584-587, 1975.
 16. OELRICHS, B. A. et al: The binding of ascorbate to bovine serum albumin «Internat. J. Vit. Nutr. Res», 54: 61-64, 1984.
 17. SOKOLOFF, B. et al: Effect of ascorbic acid on certain blood fat metabolism factors in animals and man. «J. Nutr.», 91: 107-118, 1967.
 18. NIKKILÄ, G. A. et al: Post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus: Relationship to plasma triglyceride metabolism. «Diabetes», 26: 11-21, 1977.
 19. KUUSI, T. et al: Evidence for the of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein, in man. «Atherosclerosis», 36: 589, 1980.
 20. NIKKILÄ, E. A. et al: Plasma high density lipoprotein concentration and subfraction distribution in relation to triglyceride metabolism. «Am. Heart. J.», 113: Part 2. 543-548, 1987.