

# **Evolución de la Glutationemia y de la Glucemia de Obesos y de Diabéticos durante la sobre-carga de Glucosa después de la Administración de B<sub>12</sub>**

ALFREDO PLANCHART  
Instituto Nacional de Nutrición

Como continuación de los estudios de algunos factores que podrían tener importancia en la etiología de la diabetes, decidimos estudiar la evolución de la glutacionemia después de la sobrecarga de glucosa en sujetos diabéticos y obesos con curva diabetoide antes y después del tratamiento con vitamina B<sub>12</sub>.

La vitamina B<sub>12</sub> actúa en el metabolismo de los tio-aminoácidos; Jukes (1) piensa que la vitamina cataliza el transporte de metilo de la metionina en la síntesis de las purinas y biosíntesis de la homocisteína.

Por otra parte, los trabajos de Sanger (2) sobre la constitución química de la molécula de insulina demuestran que los dos polipéptidos fundamentales están unidos entre sí por moléculas de cisteína, lo cual indica la necesidad de esta sustancia para la formación de la hormona.

Ya, en un trabajo anterior, hemos revisado (3) el papel de los tioles y en especial del glutation en la etiología de la diabetes.

Hemos visto que Lazarow (4) opina que la biosíntesis de la insulina necesita de una gran cantidad de S que con toda probabilidad procede del glutation de la célula beta; lo cual

---

NOTA: El autor quiere manifestar su agradecimiento al Dr. J. I. Páez Pumar, a las señoritas Justina Gómez O. e Irma Spósito, así como a los pacientes estudiados, sin cuya colaboración no hubiera sido posible este trabajo.

hace que éste disminuya aún más cuando es necesario producir mayores cantidades de insulina, como sucede en las pruebas de sobrecarga. Por otra parte, junto con R. Villalba (5) encontramos un grupo de diabéticos que presentaban niveles de glutathionemia inferiores a los sujetos normales y además que en los normales estas cifras caían durante la sobrecarga con glucosa, lo cual nos hizo pensar que el glutathion está siendo utilizado por la célula beta para la biosíntesis de insulina, actuando así el glutathion como polipéptido transportador del radical cisteína en la forma que sugieren Hanes y col. (6).

Por otra parte, Ling y Chow (7) encuentran alteraciones en las cifras de glutathion de ratas a los cuales administran B<sub>12</sub>. Al mismo tiempo encuentran normalización de la curva de glicemia de estos animales hechos diabéticos.

Nosotros hemos pensado que la curva diabetoide que muestran ciertos obesos después de la administración de glucosa (curva aplanada aun cuando se inicia con niveles normales o bajos de glicemia basal), fuese debido a la utilización del glutathion en otros mecanismos bioquímicos, los cuales estarían aumentados en número (ya que no en intensidad), debido al aumento de tejido de estos pacientes. Estudiamos, por tanto, la influencia que tiene la administración de dosis elevadas de B<sub>12</sub> sobre los niveles de glutathion y paralelamente de glicemia sobre los obesos y los diabéticos.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 41 casos de obesos (peso promedio, 84,20 kilogramos; talla, 1,59 m.) y diabéticos diagnosticados por las pruebas corrientes de laboratorio y la clínica. La mayor parte de los diabéticos se encontraban bajo tratamiento activo con insulina y dieta y podían ser considerados como en etapa de diabetes compensada. A todos los sujetos se les administraban 100 gramos de glucosa en ayunas, y después de haberles extraído sangre para la medida de los niveles basales, tanto de glicemia como de glutathionemia, se les volvía a tomar sangre a la media hora y a la hora después de la administración de glucosa. Para la determinación de la glucemia se utilizó el método de Somogyi modificado por Nelson, y para la gluta-

tionemia, el del nitroprusiato de Grunnert y Phillips (8), modificado por Jaffé y Budowski (9). Desde ese mismo día se les comenzaba a administrar 1.000 microgramos de vitamina B<sub>12</sub> diariamente por vía intramuscular por un período de diez días; al cabo de este tiempo se repartía el examen de la curva de glutacionemia y glicemia en la misma forma que la anterior; los resultados pueden verse en las tablas y gráficos adjuntas.

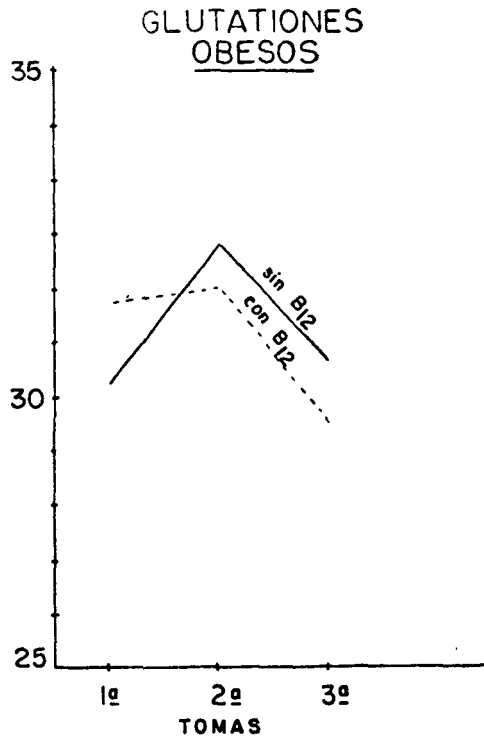
## VALORES DE t

OBESOS , GLICEMIAS		OBESOS , GLUTATIONES	
SIN B <sub>12</sub>		SIN B <sub>12</sub>	
1ª vs. 2	3 , 11	1ª vs. 3	0 , 27 *
2ª vs. 3	0 , 78 *	2ª vs. 3	1 , 67 (1)
1ª vs. 3	4 , 38		
CON B <sub>12</sub>		CON B <sub>12</sub>	
1ª vs. 2	2 , 6		
2ª vs. 3	2 , 1	2ª vs. 3	1 , 63 *
1ª vs. 3	0 , 5 *	1ª vs. 3	2 , 72 (+)
SIN B <sub>12</sub> vs. CON B <sub>12</sub>		SIN B <sub>12</sub> vs. CON B <sub>12</sub>	
3ª TOMA	3 , 21	1ª TOMA	1 , 1 *
DIABETICOS , GLICEMIAS		DIABETICOS , GLUTATIONES	
SIN B <sub>12</sub> vs. CON B <sub>12</sub>		SIN B <sub>12</sub> vs. CON B <sub>12</sub>	
2ª TOMA	2 , 14	1ª TOMA	5 , 62
		2ª TOMA	3 , 45
		3ª TOMA	6 , 58

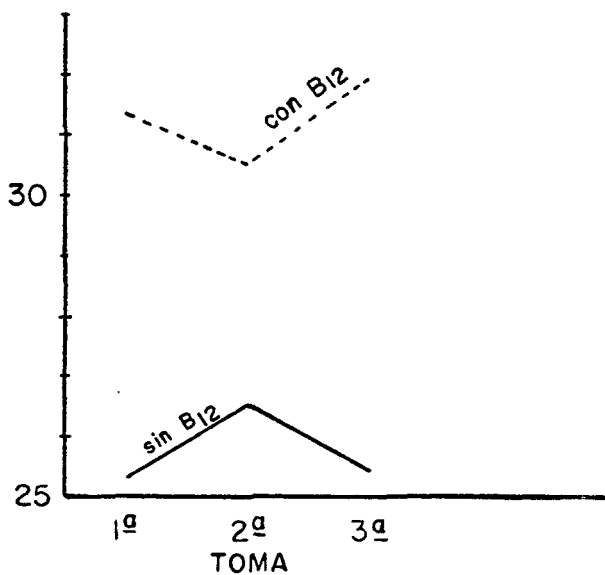
\* NO ES SIGNIFICATIVA

(+) t OBTENIDA CON DATOS PAREADOS

(1) SIGNIFICATIVA PARA EL NUMERO DE CASOS

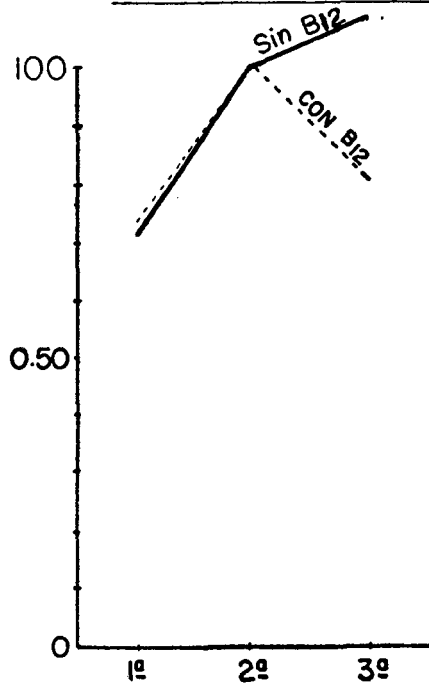


OBESOS ( sin B12 )			
1ª	36	30.25	5.35
2ª	36	32.80	5.74
3ª	36	30.60	5.50
TOMA	Nº DE CASOS	PROMEDIO	DESV. St
OBESOS ( con B12 )			
1ª	24	31.72	4.919
2ª	25	32.04	5.197
3ª	25	29.54	5.5758
TOMA	Nº DE CASOS	PROMEDIO	DESV. St

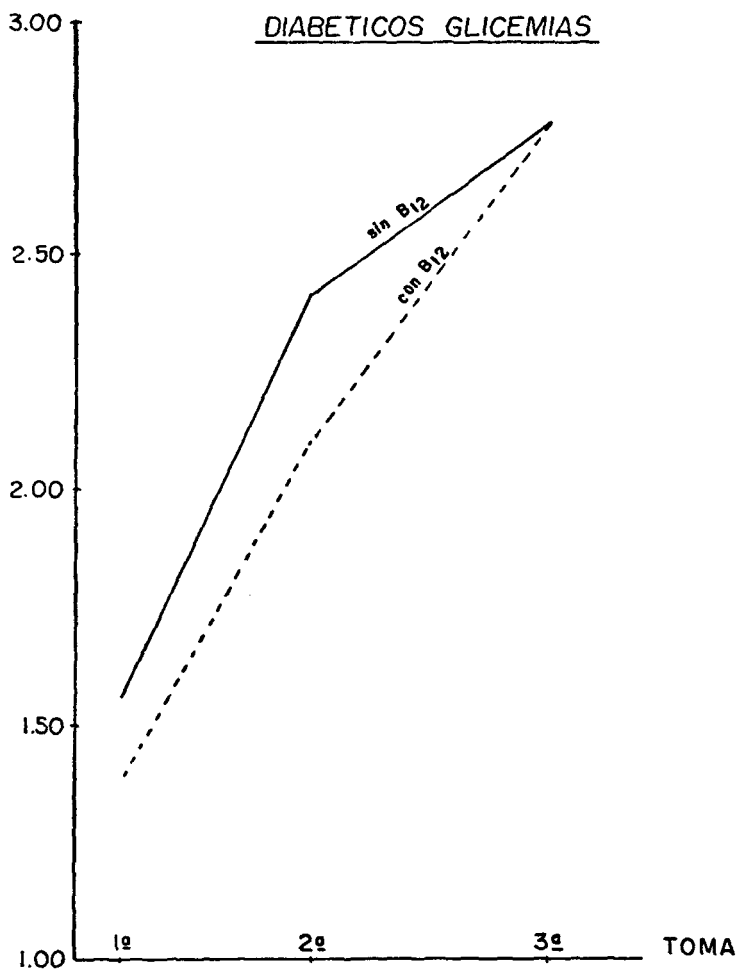
GLUTACIONES , DIABETICOS

DIABETICOS ( con B12 )			
TOMA	Nº CASOS	PROMEDIO	Desv. St
1ª	33	31.34	4.775
2ª	33	30.57	5.088
3ª	33	31.95	4.333
DIABETICOS ( sin B12 )			
1ª	49	25.33	4.694
2ª	49	26.60	5.072
3ª	49	25.50	4.480

GLICEMIAS , OBESOS



<i>OBESOS ( sin B12 )</i>			
TOMA	Nº CASOS	PROMEDIO	DESV. St.
1ª	27	0,73	0,3
2ª	28	1,01	0,4
3ª	27	1,08 *	0,3
<i>OBESOS ( con B12 )</i>			
1ª	15	0,76	0,23
2ª	16	1,02	0,30
3ª	16	0,81 *	0,24



DIABETICOS ( sin B <sub>12</sub> )			
TOMA	Nº DE CASOS	PROMEDIO	DESV. St
1ª	68	1,56	0,6
2ª	68	2,41	0,86
3ª	68	2,78	0,92
DIABETICOS ( con B <sub>12</sub> )			
1ª	46	1,38	0,58
2ª	46	2,106	0,69
3ª	46	2,77	0,88

## RESULTADOS

La observación de la curva y de sus valores en las tablas nos muestra que: a) en los obesos la curva de glicemia puede ser considerada como diabetoide, ya que los valores de la segunda y tercera glicemias son sensiblemente iguales, es decir, que no desciende la última hacia los niveles iniciales; después del tratamiento con  $B_{12}$  se transforma en una curva normal, ya que la tercera toma llega casi hasta el nivel basal, diferenciándose de la segunda en forma estadísticamente significativa; b) el estudio de la curva de los valores de glutatión en sangre de estos mismos sujetos muestra una elevación de los niveles iniciales con una caída profunda del valor de la tercera muestra; estos valores de la glutatiónemia corresponden a las modificaciones observadas en la glicemia; c) en los diabéticos sólo se encuentra una caída significativa del valor de la segunda toma después del tratamiento con  $B_{12}$  en la glicemia; d) en el caso de los glutationes los niveles se elevan enormemente hacia límites normales y se observa que en la segunda toma los valores caen, siguiendo, por tanto, los valores de la glicemia en este punto.

## DISCUSION

La administración de vitamina  $B_{12}$  provoca un fenómeno que hasta el momento actual no se había descrito en humanos. Fuera de la acción clínica en la anemia perniciosa que no puede considerarse como una descripción bioquímica, no se conocía acción de esta vitamina sobre ninguna substancia del ser humano. Hemos observado que la vitamina provoca alteración de la concentración de la glutatiónemia y colateralmente modificaciones en la curva de tolerancia de la glucosa de los sujetos estudiados por nosotros.

Es decir que la vitamina ejerce su influencia sobre los niveles de glutatión de la sangre. Posiblemente, esta influencia sobre la glutatiónemia sea la causa de la modificación de la curva de tolerancia a la glucosa.

Este efecto de la vitamina  $B_{12}$  podría también contribuir a un conocimiento más claro de la acción de la vitamina sobre

el glóbulo rojo, ya que se ha descrito un sistema oxidorreductor ácido ascórbico-glutation, en el interior del glóbulo rojo, que mantendría íntegra la molécula de hemoglobina (10). Por otra parte, hemos visto que en numerosos casos de anemia se presentan curvas de glicemia de tipo diabetoide que desaparecen después de la curación del síndrome. Estas curvas podrían ser debidas a la disminución del glutation, ya que éste se encuentra solamente en el interior del eritrocito en este tipo de afección. El fenómeno de la curva diabetoide ya ha sido descrito para el esprú, pero no para los otros tipos de anemia (11).

La modificación de la curva de la glutacionemia y de la glicemia de los obesos y de los diabéticos es una prueba más de la relación estrecha que tienen los tioles, en especial el glutation, con la etiología de la diabetes.

### RESUMEN

Se estudiaron pacientes diabéticos y pacientes obesos con respecto a la evolución de los niveles de glucemia y de glutacionemia cada media hora por tres tomas en condiciones basales (una vez) y después de la administración de 100 gramos de glucosa por la vía oral, antes y después del tratamiento con 1.000 microgramos de vitamina B<sub>12</sub> diariamente por diez días.

### CONCLUSIONES

- 1<sup>a</sup> La vitamina B<sub>12</sub> ejerce acción sobre el metabolismo del glutation en humanos.
- 2<sup>a</sup> La administración de B<sub>12</sub> modificó los niveles de glutation en sangre de obesos y diabéticos.
- 3<sup>a</sup> La administración de B<sub>12</sub> lleva a lo normal la curva diabetoide de glicemia de los obesos.
- 4<sup>a</sup> La administración de B<sub>12</sub> modifica algo la curva de glicemia de los diabéticos.

### SUMMARY

The author studies the evolution of the values of blood glucose and glutathione every half hour at basal levels and after the oral administration of 100 gr. of glucose in obese and also in diabetic patients, before and after the administration of 1000 micrograms of vitamin B<sub>12</sub> per day for ten days consecutively. He arrives at the following results: 1st.-Vitamin B<sub>12</sub> acts on the metabolism of glutathione; 2nd.-This vitamin modifies the levels of glutathione and glucose of the blood of diabetics and obese at the dosage used; 3rd.-The administration of B<sub>12</sub> makes normal the curve of blood glucose in the obese; 4th.-The administration of this vitamin alters the evolution of the curve of blood glucose of the diabetics.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Blutzuckerwerte und Blutglutathionwerte von Zuckerkranken und fettsüchtigen Patienten untersucht vor und nach der oralen Verabreichung von 100 gr. Glukose und der Versuch wurde wiederholt nach einer 10 tägigen Behandlung mit 1 mg. Vitamin B<sub>12</sub> täglich. Es wurde gefunden:

1. Vitamin B<sub>12</sub> hat eine Wirkung auf den menschlichen Glutathionstoffwechsel.
2. Die Verabreichung von B<sub>12</sub> änderte die Blutglutathionspiegel von Fettsüchtigen und Diabetikern.
3. Die Verabreichung von B<sub>12</sub> normalisierte die diabetisähnliche Blutzuckerkurve von Fettsüchtigen.
4. Auch die Blutzuckerkurve von Diabetikern wurde etwas durch die Verabreichung von B<sub>12</sub> beeinflusst.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Jukes, T. H. — Fed. Proc. 12, 626 (1953).
- (2) Sanger. — 2eme. Congres. Inter. Biochimie, Paris, (1952).
- (3) Planchart, A. — Act. Cien. Ven. 4, 130 (1953).
- (4) Lazarow, A. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 61, 441 1956.
- (5) Planchart, A., y R. Villalba. — Arch. Ven. Nut. 2, 379 (1951).
- (6) Hanes C. S., G. H. Dixon y G. E. Connell, en Glutathione A Symposium. Academic. Press. New York (1954).
- (7) Ling C. T. y B. F. Chow. — Jour. Biol. Chem. 202, 443 (1953).
- (8) Grunert R. R. y Phillips P. H. — Arch. Biochem. 30, 217 (1951).
- (9) Jaffé, W., y P. Budowsky. — Acta Cien. Ven. 5, 131 (1954).
- (10) Sievers, R., y J. Ryon. — Arch. Int. Med. 76, 299 (1946).
- (11) Planchart, A. — Trabajo por publicar.