

PUNTO DE VISTA

Prescripción de glucosamina para la osteoartritis y sus efectos en personas con diabetes

Glucosamine Prescription for Osteoarthritis and its Impact on Patients with Diabetes

Levi González Rivero¹

¹ Hospital General Alberto Fernández Valdés, Cuba

Cómo citar este artículo:

González-Rivero L. Prescripción de glucosamina para la osteoartritis y sus efectos en personas con diabetes. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2012 [citado 2015 Abr 6]; 2(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/90>

Aprobado: 2012-02-06 15:57:55

Correspondencia: Levi González Rivero. Hospital General Alberto Fernández Valdés levisg@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población mundial propicia mayores prevalencias de enfermedades comórbidas, degenerativas, como la osteoartritis (OA), y endocrino-metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con altos costes socio-sanitarios por concepto de tratamiento. La limitación de la movilidad articular es un síntoma frecuente en la senectud y también en aquellos que padecen diabetes, condiciones significativamente extendidas en la era moderna.¹

La repercusión clínica y el deterioro sobre la calidad de vida de las personas en esos contextos es incuestionable.

Una de las anomalías bioquímicas comunes al envejecimiento y a la diabetes, es la glucosilación no enzimática de la proteína colágeno de la que resultan productos finales. La acumulación exagerada de esos productos finales de la glucosilación avanzada predomina en aquellos tejidos con poco recambio proteico, como la matriz extracelular de la cápsula articular, los ligamentos y los complejos mio-tendinosos, que pierden su elasticidad y fuerza tensora, causando rigidez mecánica. Además estimulan la producción de radicales libres, mediadores pro-inflamatorios y moléculas de adhesión. Ese análisis sugiere que, teóricamente, las alternativas para reducir los trastornos articulares en diabetes deben ser el control óptimo de la glucemia y el consumo sistemático de antioxidantes.

Múltiples compuestos se han ensayado para detener la progresión y aliviar los síntomas de la osteoartritis, entre ellos la glucosamina (2-amino-2-deoxi-D-glucosa), amino-monosacárido precursor de los glucosaminoglucanos y proteoglucanos que componen el cartílago articular.

La glucosamina (en forma de sulfato o hidrocloreto), es un suplemento dietético cuya real efectividad ha sido cuestionada por una parte de la comunidad médica.¹⁻⁴ Por su naturaleza química glucídica, persiste la preocupación sobre su impacto metabólico en sujetos con resistencia a insulina y/o diabetes.⁵⁻⁸ Como consecuencia de esto, han surgido dos interrogantes: si la glucosamina mejora efectivamente los síntomas clínicos de OA, regenerando los cartílagos articulares de cadera y rodillas, y por otro lado, si este monosacárido tiene efectos metabólicos deletéreos sobre personas sanas y en personas con diabetes.

Aunque se han propuesto varios mecanismos para sustentar la plausibilidad biológica de la acción de la glucosamina y su compañera de fórmula la condroitina, lo cierto es que no están bien esclarecidos.² La glucosamina endógena es un producto de la vía biosintética de las hexosaminas (VBH), importante para la modulación de los cambios postranslacionales de las proteínas, incluyendo la glucosilación. El 5% de la glucosa-6-fosfato se metaboliza a uridin-difosfo-N-acetil-glucosamina por una serie de enzimas, donde la fructosa-6-fosfato aminotransferasa limita la VBH. Ese nucleótido es a su vez precursor de glucosaminoglucanos, y de los proteoglucanos estructurales del tejido conectivo. La glucosamina extracelular es transportada a músculo, tejido adiposo y condrocitos mediante transportadores de glucosa específicos, subsecuentemente es fosforilada y entra a la VBH. Por eso se cree que la glucosamina exógena pudiera aumentar la síntesis de glucosaminoglucanos en el cartílago dañado, pero también pudiera inducir resistencia a insulina en los tejidos sensibles.⁸

Con la aspiración de que el aumento de la ingestión de esta molécula pueda estimular directamente la síntesis de proteoglucanos y atenuar la OA, en los últimos años se ha incitado a la venta y al consumo de sales de glucosamina por todo el mundo. Sin embargo, en sujetos con trastornos glucídicos, la efectividad y seguridad de glucosamina deben evaluarse en condiciones reales hasta quedar bien establecidas.⁹

Evidencias de sus efectos articulares

Silbert y colaboradores (2009) recordaron que la glucosamina natural se produce en estado activo a partir de la glucosa, esencialmente por todas las células, para la conformación de glucoproteínas y glucosaminoglucanos como la condroitina, y que no se han reportado deficiencias en la producción de glucosamina endógena bajo ninguna circunstancia en el curso de OA.³ En modelos animales, la glucosamina exógena tiene un efecto anti-inflamatorio al reducir el factor nuclear kappa beta inducido por interleukina-1 (IL-1).¹⁰ En humanos, la glucosamina hidrocloreto (HCl) disminuye la producción de enzimas catabólicas y de marcadores inflamatorios en los condrocitos y células sinoviales de enfermos con OA.¹¹

La significación de los estudios experimentales sobre tejidos es cuestionable, porque han empleado concentraciones de diez a mil veces

más altas que las que han podido determinarse en suero o plasma humano tras la ingestión de glucosamina. Se demostró que, para que sus efectos sobre los condrocitos sean significativos, la glucosamina tendría que acumularse en el cartílago en una concentración al menos 500 veces mayor que la contenida en el líquido sinovial de los pacientes que reciben las dosis terapéuticas, lo cual es improbable que ocurra, ni siquiera en los expuestos a un uso prolongado.¹²

A pesar de que algunos ensayos clínicos reportan mejoría significativa del dolor y la función articular con el uso de glucosamina, combinada con otros compuestos, en sentido general las revisiones sistemáticas y los meta-análisis confirman que por sí sola, ofrece muy poco beneficio sobre la OA.¹³⁻¹⁶

Por ejemplo, Clegg y colaboradores (2006) analizaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 24 semanas de duración, que incluyó a 1583 pacientes, y que evaluó la reducción del dolor de rodilla en OA. En ese periodo de estudio, que pudo ser insuficiente, el alivio del dolor no se verificó efectivamente en la totalidad de los sujetos que usaron glucosamina sola, o en combinación con condroitina, versus placebo.¹⁵

Con un enfoque clínico, Black y colaboradores (2009) publicaron una revisión sistemática sobre la costo- efectividad clínica del sulfato de glucosamina, que encontró efectos modestos sobre el dolor y la función articular de la rodilla, después de al menos 12 meses de tratamiento. Se observó una reducción beneficiosa del estrechamiento del espacio articular, cuya significación clínica tampoco quedó dilucidada.²

Un meta-análisis de 2010, publicado en BMJ por Wandel y colaboradores, exploró los efectos de la glucosamina, condroitina, o su combinación, sobre el dolor articular y la progresión radiológica de OA de cadera y rodilla. Para el estudio resultaron elegibles 10 ensayos clínicos (3803 pacientes). Se concluyó que, en comparación con placebo, glucosamina, condroitina, o su combinación, no redujeron el dolor articular, ni tuvieron un impacto sobre el estrechamiento del espacio articular, de manera clínicamente significativa. Por ello, disuadieron a las autoridades de salud y las aseguradoras para que no cubrieran los costos por prescripción de estas formulaciones.⁴

En rigor, los beneficios de la glucosamina en la

OA son modestos, con mejor éxito documentado sobre el dolor, y se considera que el suplemento puede jugar un papel secundario sin mayores expectativas en la terapéutica de dicha afección.

Evidencias de sus efectos metabólicos

En términos generales, la glucosamina fue considerada un suplemento nutricional seguro por la respectiva revisión Cochrane, actualizada hasta 2008.¹⁷ No se han reportado efectos adversos severos ni fatales relacionados con su consumo,¹⁸ no obstante, persiste la preocupación de que pueda afectar el metabolismo de la glucosa, al activar la VBH.¹⁹

Lamentablemente los ensayos clínicos sobre el efecto de glucosamina en el metabolismo de la glucosa han sido de corta duración, y los más prolongados están sesgados por la exclusión de pacientes con trastornos metabólicos.⁹

Experimentos en ratas demostraron que estimulaba la resistencia a insulina en músculo, tejido adiposo e hígado.²⁰ Se ha observado además que reduce la secreción pancreática de insulina, pero con concentraciones de glucosamina de 10 a 500 veces mayores a las que se consiguen por vía oral en humanos.²¹ No obstante, existen ensayos clínicos publicados que claramente establecen asociación entre el consumo de 1500mg/día de glucosamina con el empeoramiento de la resistencia a insulina. Pham y colaboradores (2007) suministraron glucosamina en dosis habitual (1500mg/día) a un grupo de voluntarios (n=38), -el 82 % eran sanos y el resto presentaba tolerancia alterada a la glucosa (TGA)-, a los que siguieron durante seis semanas. Al final del estudio se comprobó un incremento de la resistencia a insulina (índice HOMA-IR), reducción de la sensibilidad a insulina (QUICKI) y de la elasticidad arterial (análisis de ondas de pulso), así como elevación de triglicéridos y del colesterol LDL.²² Los cambios se verificaron especialmente entre aquellos con mayor HOMA-IR en la línea de base, lo que sugiere que el aumento de la resistencia a insulina y el deterioro de la función vascular mediados por glucosamina, es más marcado en los sujetos con menor sensibilidad a insulina, como las personas con diabetes y pre-diabetes.

Biggee y colaboradores determinaron glucemias e insulinemias seriadas en sujetos con OA y sin otras enfermedades conocidas. Administraron una sobrecarga oral de 75g de glucosa (PTG oral), sin consumo previo de glucosamina, y una

semana después repitieron la PTG oral luego de suministrarles glucosamina en dosis única de 1500mg. Obtuvieron niveles de glucosa significativamente más elevados asociados a la glucosamina, en aquellos que tenían una TGA subyacente, y no encontraron efectos sobre las concentraciones de insulina. Este estudio concluyó que la glucosamina puede afectar la glucemia y la sensibilidad a insulina en aquellas personas con diabetes no tratada o con TGA.²³

En contraste, otros estudios descartan que la glucosamina afecte el control glucídico de personas con diabetes tipo 2. Albert y colaboradores (2007), en un ensayo clínico de corta duración (2 semanas) y con una muestra muy pequeña (n=12), describieron que la glucosamina tuvo efectos neutros a corto plazo sobre la fructosamina, el perfil lipídico y la apolipoproteína AI.²⁴ Diez de los casos incluidos en el estudio consumían un fármaco hipolipemiente.

En 2003, Scroogie y colaboradores afirmaron que la suplementación oral de glucosamina más condroitina no afectó significativamente el metabolismo de la glucosa en pacientes con DM2, tras un ensayo clínico aleatorizado a doble ciegos que duró 3 meses. Esta investigación estuvo sesgada por la selección de una muestra con corto tiempo de evolución de la diabetes y excelente control glucémico: media de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6,45 %, con apenas el 18 % tratado con dieta y el resto con al menos un hipoglucemiante oral.²⁵ Se registró un incremento de 0,05 % en la HbA1c de los que consumieron glucosamina, comparado con una reducción del 0,16 % en el grupo placebo, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Considerando que la diabetes mellitus es una enfermedad progresiva, con un empeoramiento continuo de la insulino-secreción, esos resultados no podrían extenderse a una población diabética heterogénea, con control subóptimo y de mayor tiempo de evolución, incapaz de resolver los efectos de la glucosamina mediante un incremento compensatorio de la secreción de insulina.

También Simmon y colaboradores concluyeron que las dosis habituales de glucosamina oral no tienen efectos significativos sobre el metabolismo de la glucosa ni la sensibilidad a insulina.²⁶ Según su análisis, la glucosamina ni aumenta la VBH ni reduce la insulino-secreción

mediada por glucosa, aunque admiten que no hay estudios definitivos disponibles sobre el uso a largo plazo de glucosamina sobre individuos con pre-diabetes, y que existe evidencia preliminar de que la glucosamina pudiera empeorar la intolerancia a la glucosa en sujetos donde esta no se haya diagnosticado o tratado.⁶

Dostrovsky y colaboradores (2011) realizaron la revisión sistemática más reciente sobre los efectos de glucosamina exógena en el metabolismo glucídico, y concuerdan con revisiones previas en que son necesarios nuevos estudios para determinar si realmente se producen esos efectos adversos por su consumo. Se sugirió que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es el instrumento con mayor capacidad para detectarlos y que en el diseño se deben incluir sujetos con TGA y resistencia a insulina.¹⁹

CONSIDERACIONES FINALES

Existen criterios divididos respecto a la eficacia de la glucosamina como parte del tratamiento de la OA. Por el momento, es recomendable tomar medidas adicionales para optimizar el control metabólico de las personas con diabetes a las que se le indique glucosamina. En nuestra opinión, la evidencia disponible sobre la aparente inocuidad de glucosamina en aquellos con diabetes controlada y de corto tiempo de evolución, no puede extrapolarse a toda la población con diabetes y menos a aquellos en riesgo potencial de padecerla. Tampoco puede constituir un estímulo para su consumo indiscriminado, porque sus beneficios articulares reales todavía están por demostrarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 ; 23 (4): 997-1003.
2. Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009 ; 13 (52): 1-148.
3. Silbert JE. Dietary glucosamine under question. *Glycobiology*. 2009 ; 19 (6): 564-7.

4. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 ; 341: c4675.
5. Jain RK, McCormick JC. Can glucosamine supplements be applied for all patients with type 2 diabetes with osteoarthritis?. *Arch Intern Med*. 2004 ; 164 (7): 807.
6. Marshall PD, Poddar S, Tweed EM, Brandes L. Clinical inquiries: Do glucosamine and chondroitin worsen blood sugar control in diabetes?. *J Fam Pract*. 2006 ; 55 (12): 1091-3.
7. Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*. 2006 ; 40 (4): 694-8.
8. Muniyappa R. Glucosamine and osteoarthritis: time to quit?. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 ; 27 (3): 233-4.
9. Samson DJ, Grant MD, Ratko TA, Bonnell CJ, Ziegler KM, Aronson N. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 (157): 1-157.
10. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta. *Arthritis Res Ther*. 2006 ; 8 (6): R173.
11. Uitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J, et al. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 ; 14 (3): 250-7.
12. Meulyzer M, Vachon P, Beaudry F, Vinardell T, Richard H, Beauchamp G, et al. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 ; 16 (9): 973-79.
13. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2007 ; 24 (7): 573-80.
14. Vangsness CT, Spiker W, Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2009 ; 25 (1): 86-94.
15. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 ; 354 (8): 795-808.
16. Fox BA, Stephens MM. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms. *Clin Interv Aging*. 2007 ; 2 (4): 599-604.
17. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 ; 18 (2): CD002946.
18. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005 ; 43 (2): 187-201.
19. Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 ; 19 (4): 375-80.
20. Hussain MA. A case for glucosamine. *Eur J Endocrinol*. 1998 ; 139 (5): 472-5.
21. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 ; 12 (6): 506-11.
22. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am J Med Sci*. 2007 ; 333 (6): 333-9.
23. Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, McAlindon TE. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 ; 66 (2): 260-2.
24. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, Mcpherson T. The effect of glucosamine on serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2007 ; 30 (11): 2800-3.

25. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2006 ; 163 (13): 1587-90.

26. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. Diabetes Metab Res Rev. 2011 ; 27 (1): 14-27.