

El pirofosfato de tiamina estable en solución e implante subcutáneo de hipófisis de lechón como medio para evitar las complicaciones de la *diabetes mellitus*. Reporte de dos casos

Alcázar-Montenegro Heberto†, ¹Alcázar-Leyva Susana,

^{1,2}Alvarado-Vásquez Noé, ^{1,3}Hernández-Montiel Hebert.

¹Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye A.C.

²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

³Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

RESUMEN

Introducción: la *diabetes mellitus* (DM) es una enfermedad caracterizada por alteraciones en el metabolismo de la glucosa, que ocasiona complicaciones como retinopatía, microinfartos cerebrales y la amputación de las extremidades. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en dos pacientes con DM que fueron estudiados y tratados con pirofosfato de tiamina (PPT) estable en solución X-2, así como con un implante subcutáneo de hipófisis intacta de lechón lactante.

Material y método: los pacientes fueron seleccionados en base a su mejor disciplina durante el tratamiento. En ambos casos se realizó un implante de hipófisis de lechón lactante, previa aplicación de un ácido ribonucleico de transferencia modificado, como inductor de la síntesis de interferón endógeno y pro-

motor de la tolerancia inmunológica; asimismo, se administró el pirofosfato de tiamina de la siguiente manera: 3 mL de PPT (40 mg/mL) por vía intramuscular diariamente durante dos semanas; cada tercer día por dos semanas; tres veces por semana durante un mes y dos veces por semana a largo plazo. Las variables de laboratorio que se evaluaron fueron la glucemia, la concentración de urea y creatinina y la hemoglobina glucosilada.

Resultados: mostraron una normalización de los valores de la glucosa, urea, creatinina y el porcentaje de hemoglobina glucosilada después del tratamiento. Además, se observó la ausencia de complicaciones clínicas secundarias a la *diabetes mellitus*, a pesar del tiempo transcurrido.

Conclusiones: los resultados obtenidos nos permiten sugerir que la aplicación del implante de hipófisis y la administración del PPT (X-2) es el tratamiento adecuado para el paciente diabético.

Palabras clave: cocarboxilasa, pirofosfato de tiamina, *diabetes mellitus*, ácido ribonucleico de transferencia, tolerancia inmunológica.

Abstract

The complications derived from the hyperglycaemia

in patients with diabetes mellitus, included among other alterations, the mutilation of the extremities, nephropathy or retinopathy. In this work, we show the results obtained in two patients with type 2 diabetes mellitus that have been treated for more than 20 years with the thiamine pyrophosphate (TPP) stable in solution (X-2), as well as with an subcutaneous implants of pituitary gland of sucking pig, previous application of a modified transfer ribonucleic acid, as inductor of the interferon synthesis and promoter of immunologic tolerance. Our results, after the application of thiamine pyrophosphate, do not showed adverse effects in the type 2 diabetic patients treated. For the above mentioned, our results suggest the TPP as an adequate treatment of the type 2 diabetes mellitus.

Key words: cocarboxylase, thiamine pyrophosphate, diabetes mellitus, transfer ribonucleic acid, immunologic tolerance, implant.

Introducción

En el tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 1 (DM 1) y tipo 2 (DM 2), se han empleado la dieta hipocalórica y la baja en carbohidratos, la administración de insulina y los hipoglucemiantes orales, el trasplante de islotes de Langerhans,^{1,2} y la administración de coenzimas o vitaminas como la tiamina.^{3,4} El objetivo fundamental de estas terapias ha sido disminuir la hiperglucemia y regular el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas para prevenir o evitar las complicaciones a corto y largo plazos de los efectos que la hiperglucemia tiene sobre la microvasculatura al ocasionar cambios en los tejidos. Desde hace varios años, se ha confirmado la importancia del pirofosfato de tiamina (PPT) o cocarboxilasa para el adecuado metabolismo de los carbohidratos en los pacientes diabéticos,⁵ en la inhibición de la formación de los productos de la glucosilación avanzada o AGE^{6,7} así como en la síntesis y liberación de la insulina.⁸ Su presencia es además importante para la síntesis del flavín adenín dinucleótido (FAD), de la nicotinamida adenín dinucleótido (NAD), así como para la nicotinamida adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH); en el ciclo de Krebs y en el de las pentosas, respectivamente.⁹ Por otra parte, se ha señalado que una disminución en la concentración del PPT tiene como resultado una inadecuada actividad de

enzimas en el metabolismo, tan importantes como la piruvato deshidrogenasa, la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y la transcetolasa.^{10,11} Del mismo modo, se ha encontrado una disminución en la concentración del NADPH y de las moléculas precursoras de los ácidos nucleicos en ausencia del PPT.⁹ Otro aspecto en el cual interviene el PPT es en la síntesis del ATP, pues su deficiencia ocasiona la inhibición del metabolismo energético,^{12,13} así como aumento en el daño por hipoxia.^{14,15} Se sabe que el metabolismo energético del paciente diabético se encuentra alterado¹⁶ y que una deficiente actividad mitocondrial puede llevar al desarrollo de la enfermedad.¹⁷

Nuestra experiencia clínica y farmacológica con el PPT data de la década los años de 1950 y hemos podido comprobar, en repetidas ocasiones, los beneficios proporcionados por esta coenzima en casos de daño del miocardio,¹⁸ así como en el tratamiento de los pacientes diabéticos.^{19,20} En los años sesenta también llevamos a cabo la aplicación de un implante subcutáneo, en el brazo, de hipófisis intacta de lechón lactante, a pacientes diabéticos e hipofisectomizados^{21,22} con el fin de sustituir la función perdida o deficiente, por medio de una hipófisis joven que se pueda integrar al sistema de retroalimentación endocrina del paciente. A este respecto, recientemente se ha vuelto a dar importancia a la administración de células liofilizadas o vivas de origen humano o animal para el tratamiento de algunas patologías tanto agudas como crónicas,^{23,24} por ejemplo, la DM.²⁵

Se tuvo como objetivo en este trabajo evaluar los efectos del tratamiento con el PPT y un implante subcutáneo de hipófisis de lechón lactante, previa aplicación de un ácido ribonucleico de transferencia modificado (ARNt HAM) como inductor de la síntesis de interferón endógeno y como promotor de la tolerancia inmunológica,^{26,27} en dos pacientes con DM 2.

Material y método

Se estudiaron dos de los pacientes tratados en el plazo más largo con el PPT:

a) Descripción clínica y terapia aplicada al primer paciente (EIM):

EIM masculino de 56 años de edad que tiene como antecedentes heredofamiliares: padre con DM 2, fallecido a causa de cáncer linfático; madre con DM 2,

hipertensión arterial y síndrome parkinsoniano; tío paterno fallecido por las complicaciones de la DM. EIM fue diagnosticado con DM 2 en la adolescencia y a los 31 años de edad acudió con análisis de laboratorio que mostraba glucemias de más de 350 mg/dL, a pesar de llevar una dieta hipocalórica y de usar hipoglucemiantes. Mostraba un sobrepeso de 40 kg y presentaba síntomas como astenia, adinamia, nerviosismo, polifagia, poliuria, polidipsia, dorsalgia y lumbalgia. Sus signos vitales eran normales y a la exploración física únicamente se le detectó una moderada disminución en la agudeza visual. Se le indicó una dieta baja en carbohidratos y un tratamiento con PPT, de acuerdo con el siguiente esquema: 3 mL de PPT (40 mg/mL) intramuscular diario, durante dos semanas; cada tercer día por dos semanas; tres veces por semana durante un mes y dos veces por semana a largo plazo, con descansos de uno a dos meses, de dos a tres veces por año. También se le aplicaron dos por vía intravenosa 35 mL de PPT, diluido en 200 mL de solución de cloruro de sodio a 0.9% en un lapso de tres horas, cada ocho días por dos meses y después esporádicamente. Los estudios realizados para evaluar variables asociadas con el inicio o establecimiento de algunas complicaciones de la DM fueron: glucosa, urea, creatinina y hemoglobina glucosilada en sangre. También se le realizaron electrocardiogramas periódicos.

b) Descripción clínica y terapia aplicada al segundo paciente (AAM):

AAM, masculino, de 69 años de edad, fue diagnosticado con DM 2 a los 37 años de edad. Su padre y un hermano fueron diagnosticados con DM 1; este último falleció a los 40 años de edad por insuficiencia renal secundaria a la DM. El paciente fue tratado desde el inicio de su padecimiento con diferentes hipoglucemiantes orales, los cuales fueron ineficaces para el control de su glucemia (200 y 300 mg/dL) y además presentaba un aumento en la concentración de ácido úrico. Cuando acudió a revisión, a la edad de 42 años, presentaba adicionalmente secuelas de cisticercosis con pérdida de coordinación de las cuatro extremidades, astenia y adinamia, artralgias en miembros superiores, disminución incipiente de la agudeza visual y auditiva. A la exploración física no se le encontró ningún signo patológico y sus signos vitales fueron normales. Se le realizó una urografía excretora y se le detectó litiasis e hidronefrosis en riñón izquierdo.

do. Se utilizó el mismo esquema de tratamiento con PPT y se le realizaron, a su vez, estudios antes y durante el tratamiento como en el paciente anterior, además de sus evaluaciones clínicas.

En ambos pacientes se realizó, además, un implante subcutáneo de hipófisis intacta de lechón lactante en seis ocasiones, en el brazo, previa aplicación de 5 mL de ARNt HAM una hora antes del implante y 5 mL de PPT inmediatamente después del mismo, ambos por vía intramuscular. Las aplicaciones se repitieron cada tercer día durante semana y media, los puntos se retiraron a los cinco días de realizado el implante. A los tres meses se les volvió a evaluar y se le indicó un tratamiento de X-2 a largo plazo de manera preventiva, para ello se les entrenó de cómo podrían utilizar el tratamiento, sobre todo durante infecciones y situaciones de tensión. Los estudios de laboratorio también se le practicaron regularmente como al paciente anterior. El primer implante se aplicó a los tres meses del tratamiento con el PPT, los otros cinco, se realizaron cada 5 años aproximadamente.

Resultados

Evolución clínica y de laboratorio del primer paciente, EIM:

En el paciente EIM, se observó desaparición total de su sintomatología durante los primeros meses de tratamiento, además, mejoró su estado de ánimo y su actividad física e intelectual. Las concentraciones de glucosa en sangre se fueron normalizando en los primeros meses del tratamiento, lo que nos permitió suspenderle los hipoglucemiantes a los dos meses de iniciado el manejo. Desde entonces el paciente se encuentra asintomático, no utiliza hipoglucemiantes y la pérdida de la agudeza visual ha sido mínima. No continuó con la dieta estricta baja en carbohidratos, sino que ingiere carbohidratos en cantidad moderada. Desde 1976 hasta el año 2006 su biometría hemática se ha mantenido normal; su urea y su creatinina se han encontrado dentro de los rangos normales (42.4 mg/dL y 0.75 mg/dL respectivamente) y sus glucemias en contadas ocasiones han rebasado los 170 mg/dL (figura 1) cuando la ingesta de carbohidratos ha sido exagerada y durante periodos de estrés. La hemoglobina glucosilada se ha mantenido en los porcentajes límites considerados como normales (7-8 %).

Evolución clínica y de laboratorio en el segundo paciente, AAM:

El paciente AAM, quien inicialmente mostraba glucemias entre 200 y 300 mg/dL, exhibió un descenso de éstas, después de la aplicación del PPT en las primeras semanas, lo que nos permitió ir disminuyendo las dosis de los hipoglucemiantes orales, hasta suspenderlos, a los dos meses del tratamiento. Las concentraciones de glucosa en sangre se normalizaron antes de cumplir el año de tratamiento y a la fecha se mantiene entre los 100-200 mg/dL. El incremento en la glucemia también coincidió con la ingesta exagerada de carbohidratos y durante el estrés, como en el paciente anterior. La falta de coordinación en las extremidades fue desapareciendo paulatinamente después del primer año de tratamiento con el PPT. En las últimas evaluaciones clínicas no se ha detectado ningún tipo de sintomatología, ni patología secundaria a su padecimiento. Desde 1983 hasta 2006 su biometría hemática ha sido normal; la urea es de 46.4 mg/dL en promedio hasta la fecha; la creatinina estaba elevada en 1995 y en 1998 disminuyó hasta 0.9 mg/dL, manteniéndose a la fecha; el ácido úrico también estaba elevado en 1983 y se normalizó en 1993, hasta la fecha. Los niveles de hemoglobina glucosilada se mantienen entre un porcentaje del 7-8 por ciento.

Evolución clínica de los pacientes después de los implantes subcutáneos de hipófisis:

Después de cada implante, sobre todo a los tres meses de realizado, ambos pacientes refirieron, sentirse muy bien, clínicamente se les encontró mejor en cuanto a la coloración y textura de su piel, así como su estado de ánimo; los pacientes refirieron, además, que su capacidad física y mental había mejorado y se observó que las glucemias en el periodo en cual se realizó el implante fueron normales.

Discusión

Las complicaciones secundarias que se presentan, en general, en los pacientes con DM se relacionan fundamentalmente con la hiperglucemia crónica, la cual favorece, por una parte, la glucosilación no enzimática de las proteínas (GNE) y, por otra, al estimular el estrés oxidativo, a la formación de especies reactivas de oxígeno y de radicales libres.

Se ha demostrado que las elevadas concentracio-

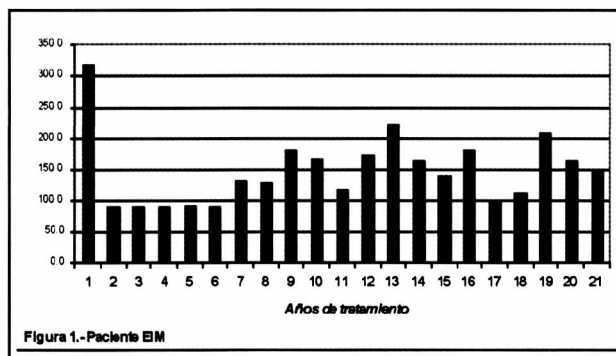


Figura 1.- Paciente BM

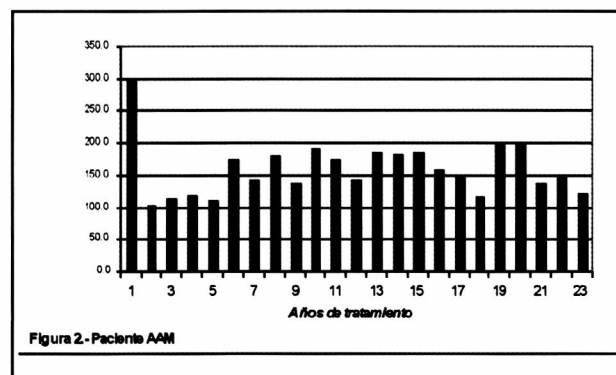


Figura 2.- Paciente AAM

nes de glucosa en sangre favorecen la glucosilación no enzimática de las proteínas (GNE), la cual incrementa el daño sobre los vasos de la retina, de los glomérulos renales, así como en los nervios periféricos. Sus consecuencias en el paciente con un pobre control son, entre otras: ceguera, insuficiencia renal, neuropatía periférica y aterosclerosis.²⁸ El estrés oxidativo en el paciente diabético se ha relacionado con un aumento en la actividad de la NADPH oxidasa,²⁹ a una mayor auto-oxidación de la glucosa³⁰ y a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno producidas en la cadena respiratoria por la mitocondria.³¹

El objetivo fundamental de toda terapia para la DM ha sido mantener la concentración de glucosa dentro de las concentraciones fisiológicas normales, para evitar la glucosilación no enzimática de las proteínas y el estrés oxidativo, que ocasionan las complicaciones crónicas en estos pacientes. Lamentablemente, esto no se ha alcanzado con la dieta hipocalórica, los hipoglucemiantes orales, la insulino-terapia, ni con la combinación de estos tratamientos.^{32, 33} Todavía estamos en espera de conocer los resultados clínicos y de laboratorio de los estudios en pacientes que reci-

bieron la aplicación de los islotes de Langerhans, realizados por otros investigadores.³⁴

En trabajos previos, llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, hemos encontrado, en pacientes con DM y en modelos experimentales de DM, lo siguiente: 1) que las diversas causas de la DM son de origen metabólico y endocrino;^{19, 20, 35, 36} 2) que en pacientes jóvenes, así como en mayores de 60 años de edad con DM, la aplicación del PPT (X-2) tiene efectos positivos tanto a nivel clínico como de laboratorio;^{19, 20} 3) que en los pacientes diabéticos existe una deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenada y la transcetolasa, enzimas que después de la aplicación del PPT se normalizan;³⁷ 4) que la concentración suprafisiológica de la glucosa tiene otros efectos, como la alteración del potencial de membrana celular (PM) en los linfocitos de pacientes diabéticos, el cual se va normalizando después de que van disminuyendo las concentraciones de glucosa en sangre posterior a la aplicación del PPT;³⁸ 5) que la aplicación del implante de hipófisis intacta de lechón lactante, por vía subcutánea en el brazo de pacientes diabéticos (previa aplicación del ARNt HAM), proporciona una mejoría clínica en los pacientes hipofisectomizados, con DM 2, así como con diabetes insípida,^{21, 22} 6) que la aplicación de islotes de Langerhans de borrego lactante previa aplicación del ARNt HAM,²⁷ y con la administración posterior del PPT proporciona una mejor calidad de vida al paciente diabético.

Los resultados obtenidos son consecuencia de la importancia que el PPT tiene en la liberación de la insulina⁸ como cofactor de ciertas enzimas de importancia para el metabolismo energético,^{10, 11} o bien al inhibir la GNE,^{6, 7} con lo que se disminuye el desarrollo de las complicaciones secundarias características de la DM. Así, desde la década de 1980 autores como Cerami³⁹ y otros⁴⁰ han comprobado que el aumento en la concentración de hemoglobina glucosilada (Hb A1c) puede relacionarse con un mayor daño en el sujeto diabético.

El objetivo principal de nuestra terapia ha sido lograr la regulación del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, para asegurar el flujo constante y adecuado de los electrones provenientes de la oxidación de las moléculas biológicas a través de la cadena respiratoria y evitar la sobreproducción de superóxido por la alteración del transporte de los elec-

trones en las mitocondrias de las células.^{31, 41}

Por las características del PPT y su aplicación en el paciente diabético, probablemente actúe estimulando el metabolismo energético y contribuya a evitar los efectos secundarios propios de la diabetes. A este respecto, existen evidencias que muestran que en la DM está bloqueada la síntesis del ATP.^{16, 17, 42}

Las concentraciones suprafisiológicas de glucosa en el paciente diabético favorecen la unión entre la glucosa y las proteínas por el proceso conocido como glucosilación no enzimática, para formar finalmente a los productos de la glucosilación avanzada (productos AGE, por sus siglas en inglés), a los cuales se considera como los principales implicados en el desarrollo de las numerosas alteraciones observadas en el enfermo con diabetes.^{43, 44, 45} Diversos autores han experimentado con sustancias como la aminoguanidina⁴⁶ o la piridoxamina,⁴⁷ buscando inhibir a la GNE. A pesar de lo anterior, aún quedan muchas interrogantes por responder.

La utilización del PPT presenta dos ventajas en nuestra opinión: 1) por una parte, interviene en una mejor actividad del metabolismo energético y 2) interviene para evitar la formación de los productos AGE. Esta es la razón por la cual los pacientes que se les administra PPT presentan menos complicaciones a corto y a largo plazos.

Otro aspecto interesante es que con la administración del PPT se disminuye o se llega a suspender la administración de los hipoglucemiantes orales, lo cual evita el agotamiento prematuro de las células beta del páncreas, productoras de insulina, así como los efectos secundarios de estos productos, tal y como lo hemos comentado en otros trabajos.^{28, 29, 30, 31}

Por otra parte, el implante subcutáneo de hipófisis intacta de lechón lactante interviene al mejorar el sistema endocrino dañado o deficiente,^{18, 19} mientras que la aplicación de los islotes de Langerhans libera la insulina necesaria en los pacientes diabéticos.³⁶ Los implantes se logran con la aplicación previa del RNAt HAM que evita el rechazo; no se requiere su aplicación a largo plazo ni tampoco de otro tipo de sustancias que lleven al sistema inmunológico a una inmunodepresión severa que inevitablemente ocasiona efectos secundarios. Lograr la mejoría del metabolismo energético ha sido nuestro objetivo principal, no sólo en el caso de la DM sino en otras patologías.

Investigaciones previas, así como en ésta, muestran una mejoría en diversos aspectos en los pacientes que reciben el PPT, el implante de islotes de Langerhans o ambos. A nivel clínico, se ha observado en los pacientes diabéticos una mejoría en la agudeza visual, en la circulación, así como disminución de las neuropatías. La normalización de la concentración de la urea, la creatinina y el ácido úrico en sangre muestra que la coenzima protege a los pacientes de otra complicación: la nefropatía.

Conclusión

Con el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa se apreció una mejoría clínica así como de las variables de laboratorio normalmente alteradas en el paciente diabético. Los individuos estudiados durante el periodo programado presentaron una disminución en las complicaciones a corto y largo plazos; por otra parte, se observó que los hipoglucemiantes orales pueden disminuirse o suspenderse paulatinamente, según los resultados de los exámenes de laboratorio que se les realizan periódicamente.

Perspectivas

Existen aspectos que todavía es necesario evaluar. Aún se necesita demostrar en que otra parte de la célula o sobre qué moléculas actúa el PPT, si fosforila directamente al ADP, si estimula la actividad de enzimas como la hexocinasa o glucocinasa, si influye directamente sobre los receptores de la insulina y sobre el potencial eléctrico de la membrana de las mitocondrias. Actualmente estamos evaluando el

efecto del PPT sobre células endoteliales cultivadas en altas concentraciones de glucosa, ya que es uno de los principales tipos celulares afectados en la DM.

Además de lo que hemos comprobado nosotros y otros investigadores, es muy probable que el PPT rompa el círculo vicioso en que se encuentra el metabolismo energético, en el paciente diabético, lo cual ayudaría a explicar en parte la mejoría observada.

Comentario

El profesor Heberto Alcázar-Montenegro logró la estabilización del pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa (X-2) en la década de 1950 y desde entonces se ha utilizado el ácido ribonucleico (ARNt HAM) y otras moléculas usadas en la clínica en pacientes de diferentes edades, durante el embarazo y la lactancia y en diversas patologías, pero sobre todo en pacientes diabéticos. También recibió varios reconocimientos por parte de la Asociación de Bioquímica Clínica, así como por la Sociedad de Geriatria y Gerontología de México en los años 1989 y 1999 por sus trabajos relacionados con la *diabetes mellitus*.



Autor para correspondencia: Alcázar LS. Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye, A.C. Próspero C. Vega 32-B. Centro. CP76000. Querétaro, Qro. Email: salcazar@att.net.mx

N de la R. Las referencias de este artículo se encuentran a su disposición en esta editorial.