

Pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa) estable en solución como tratamiento de la diabetes

Prof. Heberto Alcázar Montenegro

Dra. Susana Alcázar Leyva

Dra. Rosa Maria Rivera López

Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye

*Inscripción No. 88/256 CONACYT, México. **

Biol. Jorge Moreno Hernández

Universidad Nacional Autónoma de México.

Se estudió la evolución de 94 pacientes diabéticos que habían recibido tratamiento con hipoglucemiantes orales, insulina o ambos sin conseguir el control de su diabetes.

El tratamiento con pirofosfato de tiamina (PPT) estable en solución con esquema preestablecido, controló —casi en su totalidad— en menos de un año las cifras de las glucemias y permitió la suspensión o disminución de los hipoglucemiantes orales o de la insulina del grupo en estudio.

En el presente trabajo se propone el uso de la solución estable del PPT para el control del paciente diabético en sustitución de los hipoglucemiantes orales o insulina, o disminución de los mismos. El PPT no produce efectos colaterales negativos; éste es indispensable en el metabolismo de los carbohidratos y no llegará a ocasionar hipoglucemia, que trae como consecuencia isquemia a nivel cerebral y vascular.

Introducción

Uno de los principales problemas de salud es la diabetes^{1,2,3} ya que ésta se encuentra dentro de las primeras causas de mortalidad en nuestro país. A futuro, el número de diabéticos se incrementará aún más por el cambio en la pirámide poblacional, respecto a los individuos mayores de 60 años. Otro factor importante de valoración es la dieta, ya que paulatinamente en los últimos años se ha incrementado la ingestión de carbohidratos en la población general, los que al estimular constantemente a las células beta del páncreas, lograrán su deficiencia en la secreción continua de insulina como respuesta a la frecuente presencia de la glucosa en la sangre, sobre todo porque una

de las causas de la hiperglucemia es la pérdida en la expresión génica de estas células, que traerá como consecuencia una disminución en la producción de la insulina.^{4,29}

La mitad de la población diabética desarrolla complicaciones importantes a corto o largo plazo, sobre todo a nivel cardiovascular y renal. La complicación que causa invalidez es la retinopatía proliferativa, que se presenta en el curso de los 5 años inmediatos al diagnóstico. De los diabéticos 50% desarrolla retinopatía a los 10 años.^{5,6}

El control del paciente diabético es hasta el momento un problema clínico frecuente, tanto en el insulín dependiente como el no dependiente.

Un alto porcentaje de las glucemias no se llega a controlar con la terapéutica tradicional (hipoglucemiantes orales e insulina), además se sabe que estos pacientes presentan reacciones secundarias a dicho tratamiento tales como: alteraciones cardíacas o resistencia a la insulina entre otras.⁷

Material y método

Se estudiaron 94 pacientes diabéticos tratados en el Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye desde enero de 1986 al 31 de noviembre de 1988. Los pacientes eran de uno u otro sexo y sus edades fluctuaron entre 12 y 90 años; la evolución de su enfermedad fue variable.

Todos presentaban como síntomas principales: astenia, adinamia, poliuria, polifagia y polidipsia. Sus glucemias fueron valoradas antes y después del tratamiento.

La dosis de PPT fue de 3 ml (120 mg) por vía intramuscular, diariamente durante dos semanas, cada tercer día dos semanas, tres veces por semana durante un mes, dos veces por semana durante el siguiente mes. De acuerdo a la evolución se hicieron ajustes a la dosis. A cada paciente se le dio una dieta baja en carbohidratos (aproximadamente 30% del total de la dieta).

Las determinaciones de las glucemias se realizaron cada mes, asegurándose de que el paciente estuviese en ayunas y que no se aplicara la insulina inmediatamente antes de la toma o que no se tomaran los hipoglucemiantes orales un día antes del estudio. Se compararon los valores de las glucemias con la cifra de inicio y se hizo una curva de evolución en cada paciente. El grupo se estudió bajo los siguientes parámetros: 1) tiempo de respuesta al tratamiento con el PPT; 2) tiempo de evolución del padecimiento; 3) suspensión, disminución o ambos de los hipoglucemiantes y de la insulina y 4) se valoraron las glucemias antes y después del tratamiento con el PPT.

Resultados

De los 94 pacientes estudiados 20.21% fueron diabéticos insulín dependientes y 79.79% no dependientes, (tabla 1).

Los pacientes se agruparon según su edad en ocho grupos de diez años cada uno, en los que más de 85% correspondió a pacientes

mayores de 40 años de edad (tabla 2).

En la tabla 3 se muestra el tiempo de evolución de su padecimiento, el cual tiene una variabilidad muy amplia que va desde un mes a 35 años. Se observó una mayor frecuencia en pacientes con un año de evolución.

La respuesta a la insulina se observa en la tabla 4, en donde 57.90% la suspendió y 42.10% la disminuyó.

La tabla 5 muestra la respuesta a los hipoglucemiantes, en ella se destaca que 61.33% de los pacientes lo suspendieron, 14.67% lo disminuyeron y 24% no llevaban algún tipo de tratamiento.

En la tabla 6 se muestra el tiempo de respuesta, se destaca que más de 75% de los pacientes llegó a la normalidad de sus glucemias en dos meses o menos. Sólo 3.19% se normalizó en un año o más (figura 1).

Del grupo en estudio 19.50% no llevaban algún tipo de tratamiento, y el resto (80.85%) eran tratados con hipoglucemiantes o insulina (tabla 7).

Dos semanas después del tratamiento todos los pacientes se encontraban asintomáticos. En la tabla 1 se observa que las glucemias se normalizaron en un lapso máximo de dos años y en un mínimo de una semana.

Se aprecia que las glucemias que se encontraban cerca de los valores normales no disminuyeron tanto como las que se encontraban con valores más elevados (figura 1).

Se realizó el estadístico de prueba "t" de las glucemias antes y después del tratamiento, se encontró que existen diferencias significativas, con una probabilidad de error de 0.05.

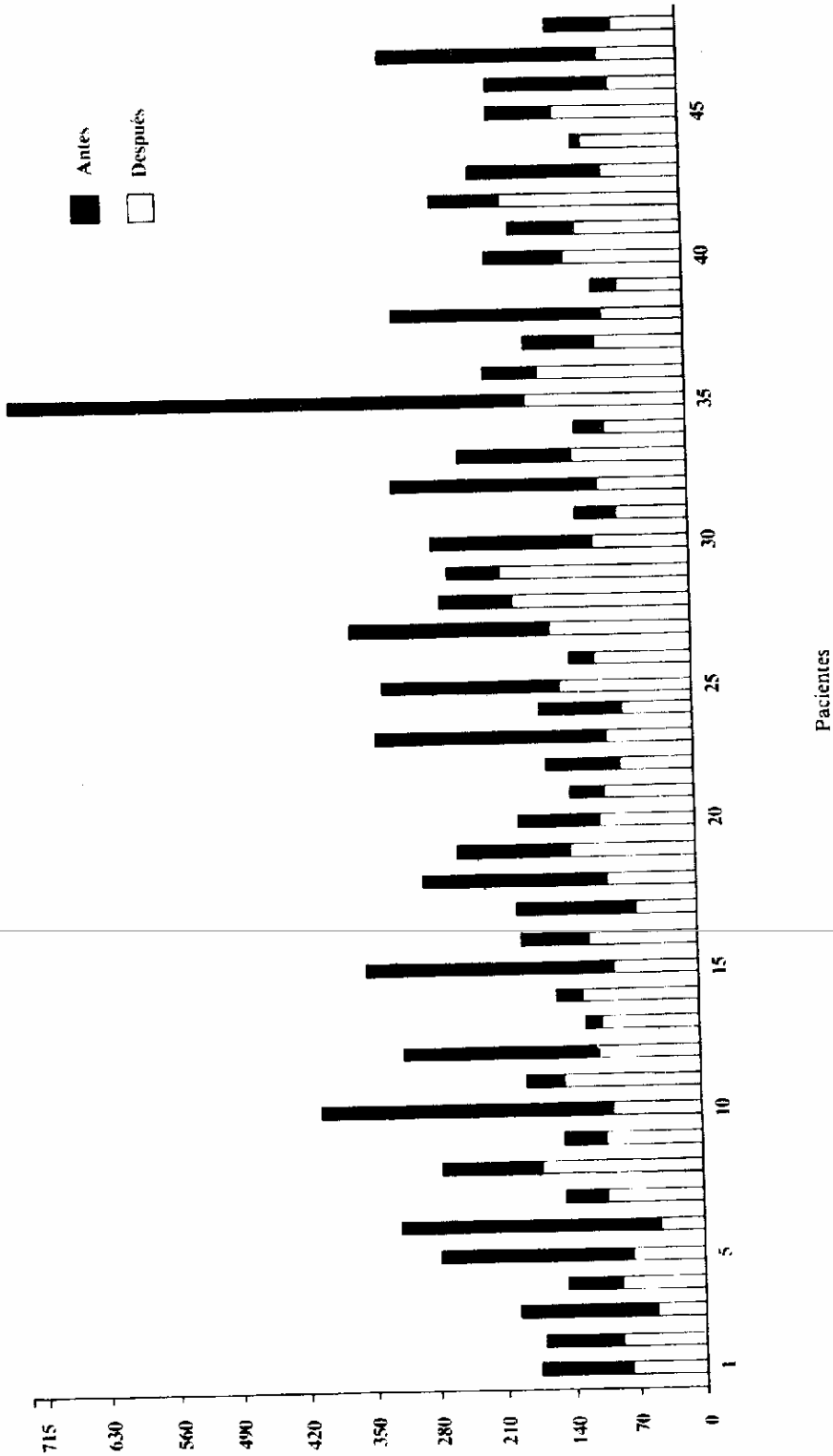
Los promedios y las desviaciones de las glucemias antes y después son las siguientes:

	Antes	Después
Promedio	216.85	106.38
Desviación estándar	90.21	34.06

Discusión

Como se sabe el PPT es una coenzima transferasa (al igual que el ATP), transporta

FIGURA I



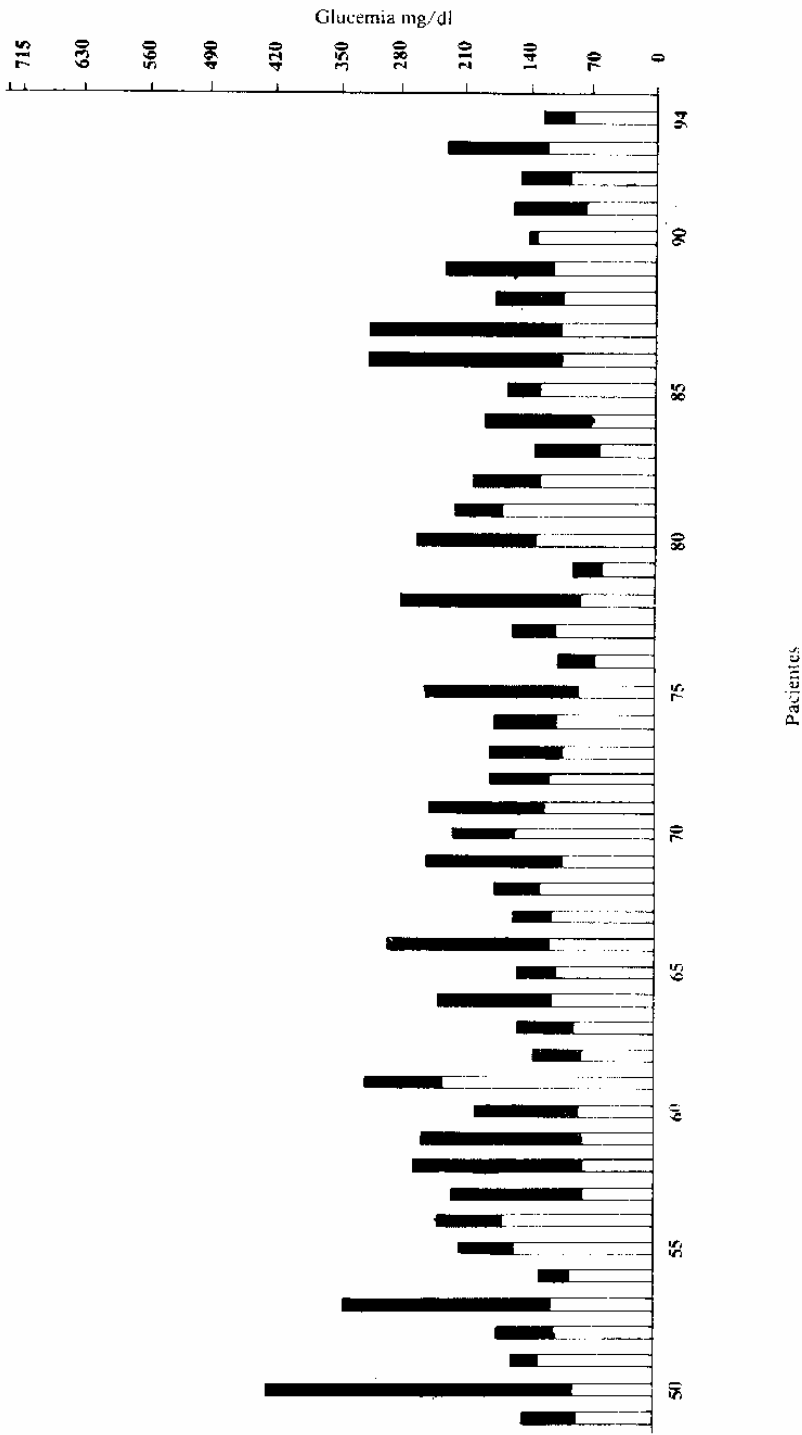


TABLA 1

Diabetes	Núm.	%
Tipo I	19	20.21
Tipo II	75	79.79
Total	94	100.00

TABLA 2

Edad (años)	Núm.	%
< 20	4	4.26
20-29	3	3.19
30-39	7	7.45
40-49	16	17.02
50-59	23	24.46
60-69	25	26.60
70-79	15	17.02
79 y más	1	1.06
Total	94	100.00

grupos fosfato. Actúa en la descarboxilación de los alfa-cetoácidos⁸⁻¹³ que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos y que entran en el ciclo del ácido cítrico. Sabemos que el PPT por sí solo promueve la descarboxilación del ácido pirúvico, punto clave del metabolismo intermediario y por tanto energético, ya que al descarboxilarse este da lugar al inicio del ciclo.

El proceso energético y el cociente respiratorio están en déficit en la diabetes, debido a que la oxidación de la glucosa se encuentra disminuida. Por tanto, al favorecer el metabolismo energético, disminuirán las complicaciones de la diabetes como consecuencia.¹⁴⁻¹⁶ La mejoría clínica (desaparición de la astenia y la adinamia, así como polirragia, pondipsia y poliuria), se aprecia en un tiempo considerablemente corto, reflejándose una regularización en el metabolismo.

Con base en nuestra experiencia clínica —a lo largo de más de 20 años y a las observaciones del presente estudio—, proponemos la utilización de esta terapéutica inocua inmediatamente después de los primeros signos y síntomas de la diabetes, y cuando se encuentren antecedentes heredofamiliares de diabetes, en casos de estrés (emociones, interven-

ción quirúrgica, infecciones, etc.) o como profilaxis a la acción de la adrenalina sobre las células beta del páncreas.

Proponemos también la aplicación del PPT estable en solución, ya que éste interviene directamente en el metabolismo de los carbohidratos —principal problema de la diabetes— ejerciendo su función como coenzima. La descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil coenzima A es una de las principales funciones del PPT. Sin esta reacción el ácido pirúvico y láctico se acumulan. Interviene también en el ciclo de las pentosas, como cofactor de la enzima transcetolasa, y en el ciclo de Krebs es esencial para la descarboxilación oxidativa del alfa-cetoglutarato a succinato. Es indispensable en la síntesis de glucógeno y

TABLA 3

Evolución	Núm.	%
1 mes	7	7.45
2 meses	2	2.13
3 meses	1	1.06
5 meses	2	2.13
7 meses	1	1.06
8 meses	2	2.13
1 año	11	11.70
1.5 años	1	1.06
2 años	5	5.32
3 años	3	3.19
4 años	4	4.26
5 años	3	3.19
6 años	2	2.13
7 años	4	4.26
8 años	1	1.06
9 años	3	3.19
10 años	6	6.38
11 años	3	3.19
12 años	1	1.06
13 años	1	1.06
14 años	3	3.19
15 años	4	4.26
16 años	3	3.19
17 años	3	3.19
18 años	4	4.26
20 años	6	6.38
23 años	1	1.06
24 años	2	2.13
25 años	1	1.06
27 años	1	1.06
28 años	1	1.06
30 años	1	1.06
35 años	1	1.06
Total	94	100.00

en la transformación de glúcidos en lípidos. Posiblemente las manifestaciones neurológicas por falta de la coenzima sean secundarias al trastorno del metabolismo de los carbohidratos o a una deficiente formación de acetato activo, necesario para la síntesis de acetilcolina, sustancia indispensable para la transmisión del impulso nervioso a nivel de la sinapsis. Interviene en el mantenimiento de la normal permeabilidad de las membranas del tejido nervioso. Se conocen 24 enzimas que contienen PPT como coenzima.⁹⁻¹¹

El PPT al descarboxilar al ácido pirúvico, desbloquea el efecto Pasteur, efectuándose en forma adecuada la fosforilación oxidativa. Como se sabe, si la molécula de oxígeno se reduce completamente para dar lugar a la formación de dos moléculas de agua, al aceptar a los 4 hidrógenos que vienen de la cadena respiratoria, se evita la producción de radicales libres. Estos son producidos cuando el oxígeno se reduce parcialmente al aceptar únicamente 2 electrones y el producto será el peróxido de hidrógeno. Si el oxígeno acepta sólo un electrón, el producto será el radical superóxido.

TABLA 4

Diabetes Tipo I	Núm.	%
Suspendió insulina	11	57.90
Disminuyó insulina	8	42.10
Total	19	100.00

TABLA 5

Diabetes Tipo II	Núm.	%
Suspendió hipoglucemiantes	46	61.33
Disminuyó hipoglucemiantes	11	14.67
Sin tratamiento farmacológico	18	24.00
Total	75	100.00

TABLA 6

Tiempo de respuesta	Núm.	%
< 1 mes	27	28.73
1 mes	25	26.61
2 meses	19	20.21
3 meses	3	3.19
4 meses	6	6.38
5 meses	5	5.32
6 meses	3	3.19
9 meses	1	6.38
10 meses	1	1.06
11 meses	1	1.06
1 años	2	2.13
2 años	1	1.06
Total	94	100.00

TABLA 7

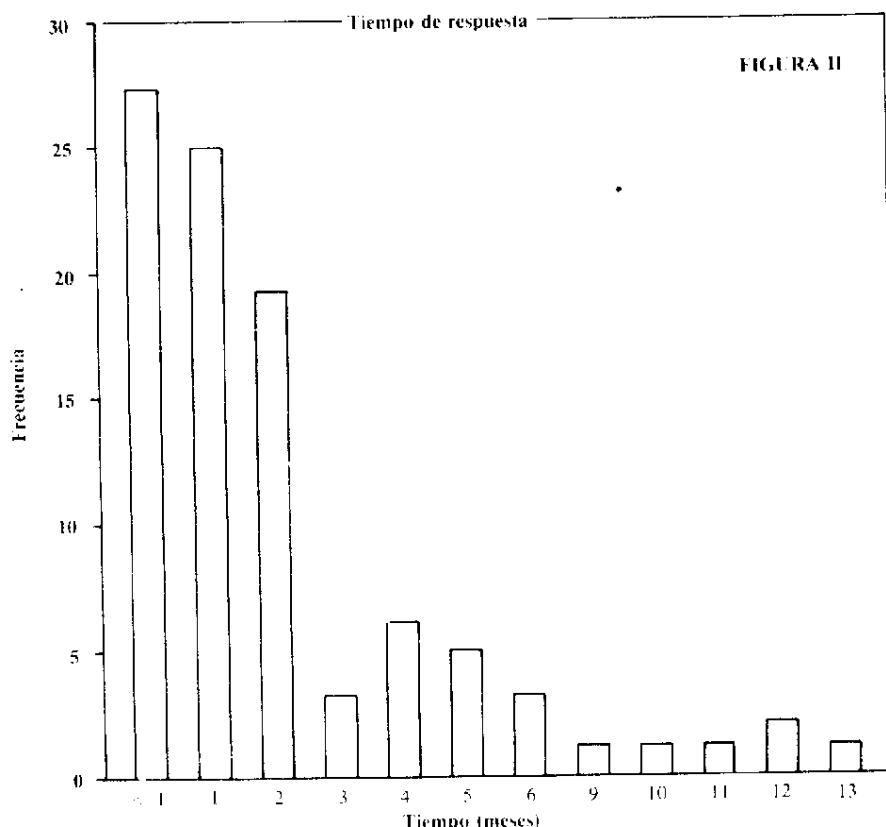
Tratamiento	Núm.	%
Si	18	19.15
No	74	80.85
Total	94	100.00

do. El peróxido de hidrógeno y el superóxido atacan a los ácidos grasos insaturados presentes en los lípidos de la membrana, alterando su estructura, por tanto, son tóxicos a la célula.¹⁸

En forma colateral al no mantenerse a la glucosa dentro de los límites normales —en la diabetes, por ejemplo—, ésta no se metaboliza en forma adecuada y da oportunidad a que actúe como radical libre, uniéndose a proteínas o a la hemoglobina, para formar después los productos de glicosilación avanzada (AGE). Estos AGE al unirse con otras proteínas, dan lugar a la formación de enlaces entrecruzados, presentes en los diabéticos y senescentes.¹⁹

La dieta baja en carbohidratos la indicamos en estos y otros casos, porque una de las causas de la diabetes tipo II es el agotamiento relativo de las células beta del páncreas como se señaló antes, por tanto, la insulina endógena a través de una reducción de los carbohidratos en la dieta, reduce el trabajo de estas células. Una ingestión menor de carbohidratos resultará en una menor secreción de insulina.

Con la terapéutica a base del PPT y la



dieta, se evita también la administración de fármacos exógenos que producen efectos secundarios a corto o largo plazo, como los ya conocidos efectos cardiovasculares de los hipoglucemiantes orales (The University Group Diabetes Program, 1970).

Se hace notar que el PPT no actúa como hipoglucemiante, la evolución clínica y los resultados lo subrayan. A pesar de que los pacientes continúen indefinidamente con el tratamiento, éste no los llevará a la hipoglucemia. Este mismo tratamiento se ha aplicado en sujetos normales desde infantes hasta gerontes, como profilaxis y en pacientes con otros padecimientos.

Los pacientes de este estudio que no han llegado aún a los niveles normales de sus glucemias, o no han logrado suspender la insulina o los hipoglucemiantes orales al continuar el tratamiento deberán obtener el éxito de los otros (72.34%).

En forma paralela se realizó otro estudio en

pacientes diabéticos *versus* sujetos sanos²² *in vivo* e *in vitro*. En proceso de investigación se encuentran los siguientes estudios: 1) la acción molecular del PPT sobre la glucosa; 2) el estudio y diagnóstico a fondo del paciente diabético y la aplicación del PPT como solución; 3) la aplicación del PPT en ratas diabéticas y 4) estudio experimental y clínico a largo plazo en la prevención y disminución de las complicaciones de la diabetes, aplicando el PPT.

Son conocidos algunos trabajos realizados desde 1937 por el Doctor Siliprendi²¹, entre otros²⁷⁻²⁸, de la aplicación del PPT en la diabetes, con buenos resultados a pesar de haberse utilizado una coarboxilasa no estable en solución.

El estudio de otra posible terapéutica para la diabetes ha ido demasiado lejos hasta el grado de querer intervenir en la regulación de la expresión de los genes, pero los resultados han sido pobres.²⁹ No se han obtenido tam-

poco resultados en cuanto a la disminución y prevención de las complicaciones a largo plazo ya que el tratamiento actual no restaura completamente la homeostasis metabólica de la diabetes.³⁰⁻³³

El mecanismo bioquímico esencial y central del metabolismo de los carbohidratos se ha olvidado.

REFERENCIAS

1. Diabetes Mellitus. Informe de un grupo de estudio de la OMS. Serie de Informes Técnicos 727. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 65-100. 1985.
2. National Diabetic Advisory Board. The prevention and treatment of diabetes. A guide for primary care practitioners. Bethesda, Maryland. 6. 1983.
3. Sussman E J, Tsiaras W G, Seper K A: Diagnosis of diabetic eye disease. *JAMA*, 247:3231-3234. 1982.
4. Martínez Arronte F: Diabetes Mellitus en el anciano. *Rev. Mexicana de Gerontología*. 2,2:4-5. 1987.
5. IMSS. Subdirección General Médica. Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación. *Bases para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus*. México, 24-32. 1987.
6. Kohner E M, McLeod D, Marshall J: Diabetic eye disease. H. Keen & J. Jarred. Ed. Complications of diabetics. Oxford, 19-29. 1982.
7. Cahill G F, Arky R A y Perlman A J: VI. Diabetes Mellitus. En: *Scientific American*, Medicina. 61-23. 1988.
8. Larrieu A J, Yasdanfar S, Redovan E, Eftychiadis A, Kao R, Silver J, Ghosh C: Beneficial effects of cocarboxylase in the treatment of experimental myocardial infarction in dogs. *Amer. Surgeon*. 53:721-725. 1987.
9. Bettendorf L: Thiamine triphosphate and membrane-associated thiamine phosphatases in the electric organ of *Electrophorus electricus*. *Jour. Neurochem*. 49,2:495-501. 1987.
10. Goodman A G y Gilman A: "Bases farmacológicas de la terapéutica". 5a. Ed. Interamericana. México, 1308. 1978.
11. Bowman W C y Rand M J: "Farmacología". 2a. Ed. Interamericana. México, 43.10. 1984.
12. Mertz E T: "Bioquímica". Ed. Publicaciones Culturales. México, 104. 1975.
13. West E S: "Bioquímica Médica". 4a. Ed. Interamericana. México, 589-590. 1966.
14. Alcázar Leyva S: Investigación demostrativa de la acción energética de la cocarboxilasa en el bloqueo respiratorio producido por cianuro y su proyección terapéutica. *Bioquímica VI*. 34:1281-1282. 1984.
15. *Vopr. Med. Khim.* 32,3:118-121. 1986.
16. Alvarez Buylia R: Consumo de glucosa bajo la acción de una cocarboxilasa no degradable, utilizando cianuro como estimulante. *Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas*. 2,,7:33. 1989.
17. Langley Danysz P, Dossier: Para qué sirven las vitaminas. *Mundo Científico*, 80,8:548-557. 1989.
18. Jones A F, Winkles J W, Thornalley, Lunec J, Jennings P E y Barnett A H: Inhibitor effect of Superoxide Dimutase on Fructosamine Assay. *Clin. Chem*. 33,1:147-149. 1987.
19. Cerami A, Vlassara H y Brownlee M: Glucosa y Envejecimiento. *Investigación y Ciencia*. 130:52-59. 1987.
20. Méndez M E: Estudio del ácido pirúvico como centro del metabolismo intermediario y sustrato específico de la forma coenzimática de la vitamina B1. Tesis. Facultad de Química. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. 1988.
21. Lucidi A, Giustiniani A: El empleo de las coenzimas en la diabetes mellitus y en la enfermedad hepática. *Min. Med*. 1956.1:1986-1989.
22. Markees S, Meyer F W: Die Therapie des Coma diabeticum mit cocarboxylase. Experimentelle Grundlagen und klinische Ergebnisse. *Schweiz Med. Wschr.* 9:931. 1949.
23. Boulin R: Le traitement du coma diabétique par la cocarboxylase. *Paris Med. Arztl. Wschr.* 6:1149. 1951.
24. Markees S: Zur Wirkungsweise der Cocarboxylase bei der diabetischen acidose. *Schweiz. Med. Wschr.* 82:1290. 1952.
25. Klinger R, Dalle Coste P: Trattamento con cocarboxilasi dell'acidosi diabetica e di alcune complicanze diabetiche. *Minerva Med.* 43,2:1158. 1952.
26. Giraud P, Orsini A: Augenblicklicher Stand der Behandlung des Coma diabeticum beim Kind. *Pediatric* 42. 137. *Arch. Kinderheilk.* 149:297. 1954.
27. Chávez Montes J: Empleo de la cocarboxilasa en ciertas complicaciones de la diabetes mellitus. *Semana Médica de México*. 254,20:231-236. 1959.
28. Markees S: Cocarboxylase bei diabetischen acidose, in B-Vitamine Klinische u. physiologische-chemische Probleme, herausgegeben von H. Frhr. von Kress u K. V. Blum. *Schattauer-Verlag*. Stuttgart, 171-176. 1966.
29. Selden R F, Skoskiewicz M J, Russell P S y Goodman H M: Regulation of insulin-gene expression. Implications for gene therapy. *N. Engl. J. Med.* 317:1067-75. 1987.
30. Berenak J T: La retinopatía diabética: un proceso que se perpetua. *The Lancet* (Ed. Esp.), 3,3:196. 1988.
31. Krowleski A S: Epidemiologic approach to the etiology of Type I Diabetes Mellitus and its Complications. *N. Eng. J. Med.* 317,22:1390-1397. 1987.
32. Jaldhausl W K: The physiological basis of insulin treatment-clinical aspects. *Diabetologia*. 29:837-