

EN LA DIABETES MELLITUS COCARBOXILASA (PIROFOSFATO DE TIAMINA) ESTABLE EN SOLUCIÓN (X-2),

Coenzima que regula el metabolismo de los carbohidratos y
evita las complicaciones de la Diabetes mellitus
a corto y a largo plazo

La Diabetes mellitus (DM) es una patología que se caracteriza por la alteración del metabolismo de los carbohidratos (azúcares) y de la deficiencia en la secreción de insulina (hormona secretada por las células beta o islotes de Langerhans, del páncreas). Por lo tanto, es una patología con una alteración tanto metabólica como endocrina, y en algunas ocasiones autoinmune. La DM puede ser insulino dependiente o tipo 1 (DM 1) y no insulino dependiente o tipo 2 (DM 2). La causa de la DM puede ser genética, debida a la obesidad, al estrés -por la sobreproducción de hormonas diabetógenas como glucagón, adrenalina, cortisol, somatotropina u hormona del crecimiento- y/o por la alta ingesta de carbohidratos. La DM es la 1ª causa de muerte en México, con 64 mil fallecimientos anuales, por ello, se le considera ya, una pandemia. Se producen más de 70,000 muertes por año a causa de sus complicaciones. México es el 9º país con más casos de DM en el mundo, con 4,4 millones de diabéticos en el grupo de adultos de 20 a 79 años de edad. En Querétaro, el 56% de la población es diabética. La causa principal ha sido la alta ingesta de carbohidratos, por los malos hábitos alimenticios, cuando éstos se consumen en una proporción mayor a la requerida, pues la comida rápida, la chatarra, los refrescos, jugos preparados y las aguas de sabores endulzadas, junto con la falta de cultura y educación, han sido la mancuerna ideal para obtener estos nefastos resultados en nuestra población. Una población enferma con este tipo de complicaciones no sólo, genera gastos para la familia y el Estado, sino que pudiendo evitarse y frenarse, podríamos aliviar el dolor y el sufrimiento que causa.

Complicaciones: La retinopatía o lesión microvascular de la retina que ocasiona ceguera; la nefropatía o lesión microvascular de los glomérulos que ocasiona insuficiencia renal; la lesión microvascular de los vasos del cerebro que ocasiona microinfartos; la aceleración de la aterosclerosis macrovascular que afecta a las arterias del corazón con alto riesgo de sufrir infarto del miocardio; la aterosclerosis macrovascular en el cerebro y en las extremidades; y/o la neuropatía que puede conducir la amputación de las extremidades del paciente. Todas estas complicaciones lo conducen a su invalidez a corto o a largo plazo. Las alteraciones ocasionadas por la hiperglicemia se empiezan a dar a nivel molecular, y es ahí, en donde se puede actuar para evitarlas, coadyuvando con la homeostasis del organismo y sin ocasionar efectos secundarios.

A mayor ingesta de carbohidratos mayor producción de ácido pirúvico y láctico; y menor producción de energía. Por lo tanto, a mayor producción de ácido pirúvico, mayor necesidad de la coenzima cocarboxilasa, ya que ésta lo descarboxila impidiendo su acúmulo o piruvicemia y lactacidemia, y permite el inicio del ciclo de Krebs en las mitocondrias de las células para la completa oxidación de la glucosa, cuyo resultado final es la producción de energía. La coenzima cocarboxilasa participa en el metabolismo de los carbohidratos, descarboxila al ácido pirúvico (glucólisis) y al ácido alfa cetoglutarico (ciclo de los ácidos tricarboxílicos o de Krebs), que se llevan a cabo tanto en el citoplasma como en las mitocondrias de las células, respectivamente, favoreciendo la producción del

ATP (adenosina trifosfato), molécula energética necesaria para el funcionamiento óptimo de las células. Se ha comprobado en pacientes diabéticos que con la aplicación del X-2 se evita a corto y a largo plazo, el aumento de la glicemia, urea, creatinina y de la hemoglobina glicosilada. También se ha visto que está indicada en el coma diabético, precoma, acidosis diabética, el síndrome DIDMOAD (DM, atrofia óptica, diabetes insípida, sordera neurosensorial) y en el choque insulínico.

El Síndrome Metabólico también está relacionado con la DM, y consiste en la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, patología en donde además de la hiperglicemia, hay hipertensión arterial, obesidad central (diámetro abdominal en las mujeres > 88 cm y en los hombres > 102 cm), dislipidemia (aumento de los triglicéridos, valores bajos de colesterol de alta densidad, HDL-C) y microalbuminuria.

Resultados comprobados y publicados: Mejoría clínica en todos los pacientes, al mejorar el metabolismo de la glucosa; estimula la síntesis de enzimas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la piruvato deshidrogenasa y la transcetolasa eritrocítica que se encuentran deprimidas y que participan en el metabolismo de los carbohidratos, debido al acúmulo del ácido pirúvico y del ácido láctico; disminuye los niveles de glucosa, al oxidarse en la glicólisis y ciclo de Krebs; favorece la síntesis de coenzimas como NAD, FAD y CoA, que participan en el metabolismo de los carbohidratos, al favorecer el metabolismo energético; disminuye la producción de los radicales libres que lesionan a las células; disminuyen la producción de los enlaces entrecruzados o cuerpos Amadori (glicación no enzimática de las proteínas séricas), que lesionan el endotelio de los vasos y coadyuvan con la formación de ateromas, y disminuye o impide el aumento de la hemoglobina glicosilada, HbA1c; disminuye los niveles de urea y creatinina, evitando la insuficiencia renal; disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos, al mejorar el metabolismo; disminuye y favorece la cicatrización de úlceras en el "pie diabético", impidiendo su amputación; disminuye las lesiones cardiovasculares; recupera el potencial de membrana, al mejorar el metabolismo de la glucosa; entre otros resultados.

Tratamiento: consiste en la aplicación de 3 ml de X-2 intramuscular muy lento (gota a gota), diario durante dos semanas, para continuar cada tercer día dos semanas. Después 3 veces por semana durante un mes y 2 veces por semana a largo plazo. Este tratamiento deberá hacerse junto con una dieta baja en carbohidratos; se practicarán glicemias cada 8 o 15 días según sea el caso y se ajustarán las dosis de los hipoglicemiantes. En el caso de los insulínoindependientes se harán glicemias (glucotest) diario y se ajustarán las dosis de la insulina. Otra parte del tratamiento consiste en la aplicación de islotes de Langerhans o células beta, productoras de insulina, por vía intramuscular.

Como médicos es nuestra obligación alertar a nuestros pacientes y a la población para impedir esta pandemia, por medio de su Prevención primaria, al evitar la enfermedad; su Prevención secundaria, al ofrecerle al paciente una mejor calidad de vida evitando las complicaciones y su Prevención terciaria, recuperando su salud; en esto consiste, la Medicina Preventiva.

Dra. Susana Alcázar
Tel. (442) 2 34 02 08
www.gerontologia.com.mx
salcazar@att.net.mx

BIBLIOGRAFÍA

- Alcázar MH, Alcázar LS. Utilidad del pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa) estable en solución en dos casos postinfarto del miocardio. *Inv Med Int* 1991; 17:170-80.
- Alcázar MH, Alcázar LS. Pirofosfato de tiamina como terapia preventiva y regenerativa del proceso de envejecimiento de los diabéticos. *Inv Med Int* 1991; 17:195-9.
- Alcázar MH, Alcázar LS, Rivera LRM, Moreno HJ. Pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa) estable en solución como tratamiento de la diabetes. *Inv Med Int*. 1989;16:83-91.
- Alcázar MH, Alcázar LS. Implante de hipófisis en pacientes hipofisectomizados. *Inv Med Int*. 1988;3:135-139.
- Alcázar MH, Alcázar LS. Incógnitas que plantea el implante heterólogo y heterotópico de hipófisis porcina en humanos. *Inv Med Int*. 1989;16:32-35.
- Alcázar MH, Alcázar LS, Alvarado VN, Drouin FG. Implante de islotes de Langerhans en pacientes diabéticos: resultados preliminares. *Inv Med Int*. 2000;27-31.
- Alcázar MH, Alcázar LS, Gámez MA, Benítez RMT. Actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes diabéticos tratados con pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa. *Inv Med Int*. 1992;19:67-74.
- Alvarado VN, Santiago CJR, Alcázar LS, Benítez MT, Castellanos C, Zamudio CP. Inducción de la producción de interferón endógeno en humanos e inhibición de la replicación in vitro de adenovirus tipo B, virus herpes simple tipo 1 y virus sincitial respiratorio utilizando un ARN de transferencia. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 1997;10:100-106.
- Bonilla NM, Alcázar LS, Benítez RMT. Valoración y correlación electrofisiológica del efecto del pirofosfato de tiamina y el nivel de glucemia en linfocitos de pacientes con Diabetes mellitus. *Bol Inst Inv Cient Hans Selye*. 1992;6:5.
- Booth AA, Khalifah RG, Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220:113-9.
- Booth AA, Khalifah RG, Todd P, Hudson BG. In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways. *J Biol Chem* 1997; 272:5430-7.
- Bretzel RG. Pancreatic islet and stem cell transplantation in diabetes mellitus: results and perspectives. *Adv Exp Med Biol*. 2003;534:69-96.
- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):527-37.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414,813-820.
- Bucala R, Vlassara H, Cerami A. Advanced glycosylation end-products. En: Haarding JJ, Crabbe MJC, Eds. *Post-translational Modification of Proteins*. CRC Press. Boca Raton, USA, 1992;53-79.
- Burdzinska A, Berwid S, Orzechowski A. Muscle cell transplantations: the ups and downs. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2005;59:299-308.
- Butterworth RF, Gueguere JF, Bernard AM. Activities of thiamine-depenent enzymes in two experimental models of thiamine-deficiency encephalopathy: 1. The piruvate dehydrogenase complex. *Neurochem Res* 1985; 10:1417-28.
- Butterworth RF, Gueguere JF, Bernard AM. Activities of thiamine-depenent enzymes in two experimental models of thiamine-deficiency encephalopathy. 2. alpha-Ketoglutarate dehydrogenase. *Neurochem Res* 1986;11:567-77.

Butterworth RF. Effects of thiamine deficiency on brain metabolism: implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 1989;24:271-9.

Cakatay U. Protein oxidation parameters in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Diabetes Metab*. 2005;31(6):551-7.

Cameron NE, Gibson TM, Nangle MR, Cotter MA. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:784-92.

Chobitko VG, Zakharova NB. Prediction of the effects of energy-stabilizing drugs in diabetes mellitus. *Klin Lab Diagn*. 1993;3:15-7.

Chobit'ko VG, Zakharova NB, Rubin VI. Relation between the changes in thiamine metabolism and energy processes in erythrocytes of patients with diabetes mellitus and approaches to their correction with drugs. *Vopr Med Khim*. 1986;32:118-21.

Diaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibanez-Hernandez MA, Pascoe-Lira D, Guzman-Greenfel AM, Kumate-Rodriguez J. Molecular aspects of chronic hyperglycemia-induced tissue damage. *Gac Med Mex*. 2004;140(4):437-47.

Ferreira MF, Palmeira MC, Seica R, Moreno JA, Santos MS. Diabetes and mitochondrial bioenergetics: alterations with age. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003; 17: 214-222.

Fosmark DS, Torjesen PA, Kilhovd BK, Berg TJ, Sandvik L, Hanssen KF, Agardh CD, Agardh E. Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(2):232-6.

Guzmán TE. Función del pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa como regulador en la incorporación de los carbohidratos en los tejidos. Tesis Profesional, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 1993.

Grill J, Leblanc T, Baruchel A, Daniel MT, Dresch C, Schaison G. Thiamine responsive anemia: report of a new case associated with a thiamine pyrophosphokinase deficiency. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1991;33:543-4.

Hafiz MM, Faradji RN, Froud T, Pileggi A, Baidal DA, Cure P, Ponte G, Poggioli R, Cornejo A, Messinger S, Ricordi C, Alejandro R. Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogeneic islet cell transplantation. *Transplantation*. 2005;80:1718-28.

Hafiz MM, Faradji RN, Froud T, Pileggi A, Baidal DA, Cure P, Ponte G, Poggioli R, Cornejo A, Messinger S, Ricordi C, Alejandro R. Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogeneic islet cell transplantation. *Transplantation*. 2005;80(12):1718-28.

Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.

Jacqueminet S, Masseboeuf N, Rolland M, Grimaldi A, Sachon C. Limitations of the so-called "intensified" insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005;31(4 Pt 2):4S45-4S50.

Kagawa Y, Hun Cha S, Hasegawa K, Hamamoto T, Endo H. Regulation of energy metabolism in human cells in aging and diabetes: F0F1, mtDNA, UCP and ROS. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 266:662-676.

Jandeleit-Dahm KA, Lassila M, Allen TJ. Advanced glycation end products in diabetes-associated atherosclerosis and renal disease: interventional studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:759-66.

Larrieu AJ, Kao RL, Yazdanfar S, Redovan E, Silver J, Ghosh S, Magovern J. Preliminary evaluation of cocarboxylase on myocardial protection of the rat heart. *Ann Thorac Surg* 1987;43:168-71.

Larrieu AJ, Yazdanfar S, Rodovan E, Eftychiadis A, Kao R, Silver J, Ghosh S. Beneficial effects of cocarboxylase in the treatment of experimental myocardial infarction in dogs. *Am Surg* 1987;53:721-5.

Lotz JP, Pene F, Bouleuc C, André , Gisselbrecht S, Bonnack H, Merad Z, Estes A, Miccio-Bellaiche A, Avenin D. Therapeutic intensification and hematopoietic stem cell autotransplantation in the treatment of solid tumors in adults: principles, realization and application to the treatment of germ cell, trophoblastic, breast, ovarian and small-cell bronchial tumors. *Rev Med Interne*. 1995;16:43-54.

Markees S, Meyer FW. Die therapie des coma diabeticum mit cocarboxylase. Experimentelle grundlagen und klinische ergebnisse schweiz. *Med Wschr* 1949; 79,931.

M  rquez LC, Del Toro EM, Amaya AF. Valoraci  n de pacientes diabéticos no insulino-dependientes tratados con pirofosfato de tiamina. Tesis Profesional, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, 1995.

Meghal SK, O'Neal RM, Koeppe RE. Effect of thiamine deficiency, pyriethamine and oxythiamine on pyruvate metabolism in rat liver and brain in vivo. *J Nutr Sci Vitaminol* 1977;23:385-93.

Salvolini E, Rabini RA, Martarelli D, Moretti N, Cester N, Mazzanti L. A study on human umbilical cord endothelial cells: functional modifications induced by plasma from insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 1999;48(5):554-7.

Sen S, Kar M, Roy A, Chakraborti AS. Effect of nonenzymatic glycation on functional and structural properties of hemoglobin. *Biophys Chem*. 2005;113(3):289-98.

Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*. 2001;1:197-207.

Szoke E, Gosmanov NR, Sinkin JC, Nihalani A, Fender AB, Cryer PE, Meyer C, Gerich JE. Effects of glimepiride and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia. *Metabolism*. 2006;55(1):78-83.

Todorov I, Nair I, Ferreri K, Rawson J, Kuroda A, Pascual M, Omori K, Valiente L, Orr C, Al-Abdullah I, Riggs A, Kandeel F, Mullen Y. Multipotent progenitor cells isolated from adult human pancreatic tissue. *Transplant Proc*. 2005;37:3420-1.

Turk Z, Sesto M, Skodlar J, Ferencak G, Pokupec R, Turk N, Stavljenic-Rukavina A. Products of advanced glycation in patients with type 2 diabetes and vascular disease. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 5):552-9.

Whiteside CI. Cellular mechanisms and treatment of diabetes vascular complications converge on reactive oxygen species. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(2):148-54.