

Pirofosfato de tiamina como terapia preventiva y regenerativa del proceso de envejecimiento de los diabéticos

Prof. Heberto Alcázar-Montenegro

Dra. Susana Alcázar-Leyva

Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye

Se han postulado diversas teorías sobre el envejecimiento, pero en el presente trabajo sólo se contempla a la depleción de la energía metabólica como causa inmediata y sustancial de los procesos degenerativos, cuya manifestación más visible es la disminución progresiva de las funciones normales del organismo, que se traduce en una pérdida gradual de la energía de adaptación y finaliza con la muerte.

La falla en la oxidación completa de la glucosa explica la merma energética sufrida por cualquier organismo aerobio, que exhibe una serie de eventos a nivel molecular, celular y orgánico consecuentes a un bloqueo del efecto Pasteur ocasionado por el efecto Crabtree.

Por tal motivo, se escogió a la diabetes como modelo de envejecimiento prematuro y al pirofosfato de tiamina (PPT) o cocarboxilasa como terapia preventiva y regenerativa.

Introducción

La diabetes es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una serie de trastornos a nivel energético, cuyas complicaciones a largo plazo ocasionan retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis progresiva.¹

En términos generales, esta enfermedad se manifiesta por un estado hiperglucémico primario con una sintomatología bien definida (astenia, adinamia, polifagia, polidipsia y poliuria).

Los valores séricos elevados de glucosa no explican *per se* la patología del proceso morboso, más bien deben considerarse como la consecuencia de una falta en la utilización completa de la glucosa.

Se sabe que la insulina estimula la actividad de la descarboxilasa del ácido pirúvico.

favoreciendo la síntesis de Acetil CoA. A *contrario sensu* la falta de esa hormona permite la reducción del piruvato a lactato por acúmulo del primero en el citosol, lo cual produce como consecuencia inmediata el efecto *Crabtree bloqueador* del efecto Pasteur.

Por otro lado, la falta de insulina deja fuera de la célula a la glucosa, cuyos valores séricos aumentados estimulan la formación de productos *Amadori*² como la hemoglobina glicosilada sin función biológica, sumándose a la basura metabólica ya existente en los tejidos, agravando así el trabajo de limpieza de los macrófagos.

Tanto en el diabético como en el geronte, los eventos descritos son más significativos en comparación con el resto de la población, por tal motivo se escogieron diabéticos ge-

rontes para la demostración de la acción terapéutica de la cocarboxilasa, aun cuando tiene efecto sobre individuos de cualquier edad.

Material y método

De un grupo de 94 pacientes diabéticos tratados con pirofosfato de tiamina (PPT) estable en solución,³ se seleccionaron los sujetos mayores de 60 años de edad (41 pacientes) con diabetes tipo I o tipo II, quienes habían sido tratados en el Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye desde 1986. Sus glucemias fueron valoradas antes, durante (mensualmente) y después del tratamiento. La dosis del PPT fue de 120 mg diariamente por vía intramuscular (3 ml) durante dos semanas, cada tercer día las dos siguientes semanas, tres veces por semana durante un mes y dos veces por semana durante el siguiente mes. De acuerdo a su evolución clínica y a otras patologías asociadas a la edad y a la diabetes (que se mencionan más adelante) se hicieron ajustes al tratamiento. Simultáneamente se les prescribió una dieta baja en carbohidratos (aproximadamente el 30% del contenido).

De los 41 pacientes, 12 presentaron hipertensión, cuatro cardiopatía isquémica, dos enfisema pulmonar, dos tenían insuficiencia vascular periférica, dos accidente vascular cerebral, tres insuficiencia renal y cinco de ellos cursaban con neurosis depresiva. Como síntomas predominantes se detectaron: mialgias, artralgias, parestesias, calambres, disnea, cefalea, depresión e insomnio.

Dentro de los pacientes tratados hubo cinco casos cuya glucemia se encontraba dentro de los valores normales en ese momento.

De los grupos estudiados se analizó lo siguiente: 1) tiempo de evolución de la enfermedad; 2) tiempo de respuesta al tratamiento con PPT; 3) la suspensión o disminución de la dosis de los hipoglucemiantes orales o de la insulina.

Resultados

En la tabla 1 se muestran los valores de las glucemias de los pacientes antes del tratamiento, después del mismo y en la columna de la derecha se enlista la diferencia entre los dos valores. Como puede observarse, en ge-

TABLA 1
Glucemia en mg/dl

Antes	Después	Diferencia
272	168	104
143	103	47
*117	100	17
144	120	24
356	97	259
180	103	67
181	96	85
126	92	34
158	72	86
125	100	25
260	185	75
312	98	214
214	121	119
*117	88	29
* 98	73	25
180	112	68
265	194	71
*115	106	9
201	133	68
140	73	67
145	85	60
423	88	335
174	110	64
216	157	59
133	78	55
151	89	62
240	115	125
156	115	41
250	100	150
248	121	127
180	100	80
176	109	67
*102	66	36
154	108	46
220	170	50
183	70	113
161	126	35
309	100	209
150	70	80
146	90	56
223	114	109
\bar{X} 191.39	107.93	83.46
* Normal		

neral todos los pacientes que se someten al tratamiento disminuyen los niveles de glucosa sérica en distintos grados, fundamentalmente de acuerdo a la proporción de la hiperglucemia; también se observó que de la totalidad de los pacientes tratados, sólo cinco, a la fecha de tiempo en que se considera el término del tratamiento (seis meses), no habían logrado estabilizar su glucemia; sin embargo, debe tomarse en cuenta, que los pacientes no

están bajo control absoluto, por lo que cabe la posibilidad de que no hayan seguido exactamente el tratamiento o hayan descuidado la dieta.

En la tabla 2 se observa que el mayor número de pacientes estudiados se ubicaron dentro de la edad de 60 a 69 años, mientras

TABLA 2

Edad (años)	Núm. de pacientes	%
60-69	25	60.98
70-79	15	36.58
Más de 79	1	2.44
Total:	41	100.00

que la tabla 3 muestra que el tiempo de evolución de la enfermedad fue un factor muy heterogéneo en la población estudiada, pues hubo pacientes que tenían menos de un año con el padecimiento, hasta quienes tenían más de 20 años, por lo que evidentemente presentaron un mayor número de afecciones asociadas a la enfermedad; sin embargo, como se aprecia en la tabla 4, la mayoría de los pacientes responden al tratamiento en corto tiempo (menos de tres meses) y los que responden tardíamente, coinciden con quienes

TABLA 3

Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	Núm. de pacientes	%
Menos de 1	4	9.76
1 - 5	9	21.95
6 - 10	5	12.20
11 - 15	6	14.63
16 - 20	11	26.83
Más de 20	6	14.63
Total:	41	100.00

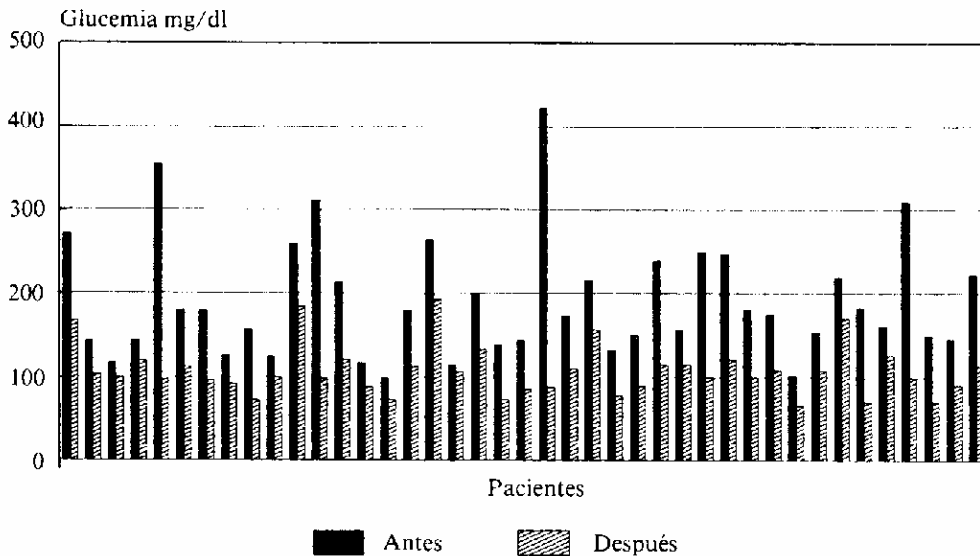
TABLA 4

Tiempo de respuesta	Núm. de pacientes	%
—1 mes	10	24.39
1 mes	10	24.39
2 meses	10	24.39
3 meses	1	2.44
4 meses	4	9.75
5 meses	3	7.32
6 meses	2	4.88
1 año	1	2.44
Total:	41	100.00

tenían mayor tiempo de establecido el padecimiento.

En la figura I se observa que las hiperglucemias próximas al valor normal no dismi-

FIGURA I



nuyen tan considerablemente como en las que se encuentran muy elevadas respecto al valor normal.

El tiempo de respuesta al tratamiento fue excelente, ya que más de 70% respondió en dos meses o menos, y sólo a 2.44% de los pacientes les tomó un año estabilizarse (tabla 4).

La aplicación de la prueba "t" proporciona evidencias para afirmar que sí hay diferencia significativa antes y después del tratamiento con $p < 0.05$.

Después de dos semanas de tratamiento ningún paciente mostró los síntomas de diabetes en la misma magnitud que antes del tratamiento; en 22 de los pacientes los síntomas disminuyeron en tanto que en 15 de ellos desaparecieron completamente.

De los pacientes con hipertensión arterial, 11 se mantuvieron dentro de los límites normales y en una persona hipotensa se normalizó su presión arterial.

Discusión

En cualquier tejido de la economía, se produce ácido láctico y se aumenta la velocidad de su formación cuando la oxigenación es inadecuada para cubrir las necesidades energéticas, lo cual significa una relación ATP/ADP disminuida. En contraste, la relación anaerobiosis/aerobiosis está aumentada.

Los diabéticos y los gerontes padecen de cierta acidosis láctica^{4,5} sugerente de un metabolismo energético reducido, que cuando se hace más intenso da lugar a la presentación del efecto Crabtree. Entre otros trastornos sistémicos se encuentra la falta de tiamina como causa de la acidosis láctica,⁴ lo cual significa que la falla consiste en la incapacidad de los tejidos para sintetizar PPT, puesto que la tiamina es la forma degradada o inactiva de la coenzima.

Previamente y en otras publicaciones se ha explicado^{3,6,7} la posición clave de esta coenzima en el metabolismo energético: en primer lugar, como factor descarboxilante del ácido pirúvico, etapa de arranque del ciclo de Krebs y dentro del propio ciclo, con una acción similar sobre el alfaacetoglutarato, que de otra suerte, saldría del ciclo en forma de glutamato.

La transcetolasa en el ciclo de las pentosas también requiere de coarboxilasa. indispen-

sable para reciclar a la glucosa-6-fosfato que entró a este ciclo internalizándola nuevamente en forma de D-fructuosa-6-fosfato y D-gliceraldehído-3-fosfato a la vía glucolítica; pero si se requiere ribosa-5-fosfato para la síntesis de ácidos nucleicos, el flujo irá desde la D-fructuosa-6-fosfato hasta la producción de fosfatos de pentosa.

Por otra parte, en el aparato de Golgi debe requerirse también la coarboxilasa en la etapa de extrusión de moléculas de desecho según se deduce de las altas concentraciones de la pirofosfatasa de tiamina.⁸

Según nuestra hipótesis, cuando se hable de la falta de cualquier enzima que requiera del PPT como coenzima, la falla debe consistir en la ausencia de la coenzima, cuyo *turn over* es más intenso que el de la enzima.

En la bibliografía se informa que una de las principales acciones de la insulina es estimular la formación de coarboxilasa.⁹

Además de las experiencias descritas en los tratamientos de ancianos diabéticos, el Instituto Hans Selye ha comprobado sistemáticamente, en la práctica clínica en pacientes con insuficiencia respiratoria de origen diverso que no han respondido a la oxigenoterapia salir del cuadro agudo con la aplicación intravenosa o intramuscular de coarboxilasa.

Todo esto es indicativo de que una vez establecido el efecto Crabtree por acúmulo de piruvato, el oxígeno suministrado no podrá emplearse en la producción de energía en virtud del bloqueo del efecto Pasteur; además, las altas concentraciones de piridín nucleótidos reducidos, descargan sus hidrógenos principalmente en el piruvato para producir lactato y con ello mantener el bloqueo del efecto Pasteur, cuyo desbloqueo se podrá lograr sólo con la aplicación oportuna de la coarboxilasa.

Conclusiones

Como puede apreciarse en las tablas y figura correspondientes, las glucemias de los pacientes tratados con PPT o coarboxilasa estable en solución, se modifican de acuerdo a diversos factores, dentro de los que sobresalen la edad del paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que el tiempo de respuesta al tratamiento varía en cada uno de ellos, aunque todos logran esta

bilizar sus glucemias a valores normales si continúan el tratamiento como se prescribe, lo que permite proponer al PPT o cocarboxilasa estable en solución como un método apropiado en el tratamiento de hiperglucemias en diabéticos y ancianos que han perdido la capacidad de oxidar a la glucosa de manera adecuada.

REFERENCIAS

1. **Cahill, GF, Arky, RA, Perlman, AJ** (1988) VI. Diabetes Mellitus. En: Sci. Amer. Medicina 6:1-11.
2. **Cerami, A, Vlassara, H, Brownlee, M** (1987) Glucosa y envejecimiento. Invest. Cienc. 130:52-59.
3. **Alcázar, MH, Alcázar, LS, Rivera, I, RM, Moreno, HJ** (1989) Pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa) estable en solución como tratamiento de la diabetes. Inv. Med. Int. 16:83-91.
4. **Kreisberg, RA** (1980) Lactate homeostasis and lactate acidosis. Ann. Int. Med. 92:227.
5. **Wodds, HF** (1982) The role of altered lactate kinetics in the pathogenesis of type B lactic acidosis in metabolic acidosis. Ciba Foundation Symp. Putnam, Londres. 87.
6. **Alcázar Leyva, S** (1984) 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.
7. **Alvarez Buylia, R** (1987) Consumo de glucosa bajo la acción de una cocarboxilasa no degradable utilizando cianuro como estimulante. Comp. Inv. Clin. Lat. Am. 2, 7:33.
8. **Bettendorf, L** (1987) Thiamine triphosphate and membrane-associated thiamine phosphatases in the electric organ of *Electrophorus electricus*. J. Neurochem. 49, 2:495-501.
9. **Markees, S** (1966) Cocarboxylase bei diabetischer acidose experiment und klinik. B Vitamine. Klinische und Physiologische-Chemische probleme. Schattauer-Verlag, Stuttgart. 171-176.

SUMMARY

Diverse theories on aging have been postulated, but in the present work we only look at the depletion on the metabolic energy as an immediate and substantial cause of the degenerative processes, which are seen through the progressive decrease of the normal organic functions, which represents a gradual loss of the adaptative energy and ends with death.

The failure on the glucose complete oxidation explains the energetic reduction in any aerobic organism, which shows a series of events at a molecular, cellular and organic levels, which are the result of a blockage of the Pasteur effect caused by the Crabtree reaction.

This is the reason why diabetes was chosen as the model of premature aging and why thiamine pyrophosphate (TPP) or cocarboxylase was chosen as a preventive and regenerative therapy.