

بررسی اثر درمانی تیامین (ویتامین ب ۱) در بهبود عوارض عروقی بیماران دیابتی

• دکتر ناهید عین الهی

دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

einolahn@tums.ac.ir

• فاطمه صفری

دانشجوی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: شیوع روز افزون و پاتوژنز متغیر بیماری دیابت، بر لزوم اتخاذ راهبردهای درمانی جدید تاکید می‌کند. امروزه در درمان دیابت، پزشکان به کنترل قند خون تمرکز دارند و اغلب نیاز به محافظت در برابر عوارض دیابت مانند رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی نادیده گرفته می‌شود. مطالعات متعددی حاکی است که بیماران مبتلا به دیابت در معرض کمبود تیامین (ویتامین ب ۱) می‌باشند؛ که این ویتامین کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌های متابولیسم کربوهیدرات است. لذا هدف از این مطالعه، مروری بر نقش تیامین در متابولیسم انرژی و میزان اثر بخشی تیامین در کاهش عوارض ثانویه دیابت می‌باشد.

روش کار: این مطالعه مروری با جستجو در متون موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل Iranmedex.SID، Magiran و انگلیسی Scopus، Google scholar، Pubmed، proquest با کلید واژه‌های تیامین، دیابت، رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی مربوط به سال‌های ۲۰۱۵-۱۹۸۸ انجام گردید. به طور کلی از بین ۵۰ مقاله به دست آمده، ۳۸ مقاله که متن

کامل آن‌ها موجود بود، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها و نتایج: داده‌های تجربی نشان می‌دهند که تیامین بسیاری از مسیرهای آسیب‌رسان هایپرگلیسمی مانند مسیر هگزوزآمین، تشکیل AGE و فعالیت پروتئین کیناز C را مهار می‌کند؛ در حالی که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز می‌شود. بنابراین تیامین می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب و ارزان برای پیشگیری از عوارض ثانویه در بیماران دیابتی به شمار رود.

کلید واژه‌ها: تیامین، دیابت، نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی

مقدمه

دیابت شیرین^۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک ناشی از اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دو می‌باشد که در آن‌ها سطح گلوکز خون افزایش می‌یابد. این بیماری اغلب با عوارض میکروواسکولار^۲ (رتینوپاتی^۳، نوروپاتی^۴ و نفروپاتی^۵) و ماکروواسکولار^۶ (سکته مغزی، عروق کرونر قلب، بیماری عروق محیطی) در فرد همراه است [۱ و ۲]. بر طبق گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت

- 1- Diabetes mellitus
- 2- Micro vascular
- 3- Retinopathy
- 4- Neuropathy
- 5- Nephropathy
- 6- macro vascular



و فدراسیون بین‌المللی دیابت^۱ (IDF)، دیابت یک اپیدمی است و برای بهداشت عمومی در جهان خطر عمده‌ای به شمار می‌رود و وضعیت آن به سرعت در حال بدتر شدن است. تخمین زده می‌شود ۶/۵٪ جمعیت ۲۰ تا ۷۹ ساله جهان یعنی ۲۸۵ میلیون نفر به آن مبتلا خواهند بود؛ که انتظار می‌رود تعداد این افراد به بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد. بر اساس نتایج تحقیقات، میزان شیوع دیابت در ایرانیان با سن ۶۴-۲۵ سال ۸/۷ درصد است. [۳]

مطالعات حاکی از آن است که بیماران مبتلا به دیابت در معرض کمبود تیامین^۲ (ویتامین ب ۱) می‌باشند. درمان دارویی با تیامین و مکمل‌های تیامین ممکن است یکی از راه‌های پیشگیری از عوارض ثانویه هایپرگلیسمی مزمن باشد [۴]. لذا هدف از این مطالعه، مروری بر نقش تیامین در متابولیسم انرژی و میزان اثر بخشی تیامین در کاهش عوارض ثانویه دیابت می‌باشد.

۱) تازه‌های پاتوژنز دیابت

فرآیند‌های پاتوژنیک متعددی در ایجاد انواع دیابت شیرین دخیل هستند که گستره آن می‌تواند از تخریب خود ایمنی سلول‌های بتای پانکراس و متعاقباً کمبود انسولین تا ناهنجاری‌های منجر به مقاومت به عمل انسولین باشد. به هر حال اساس اختلالات متابولیسم و عملکرد کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها که در سیر دیابت دیده می‌شود ناشی از نارسایی در عمل انسولین در بافت‌های هدف است. در سال‌های اخیر، بعضی از فرآیندهای آسیب سلولی و

بافتی ناشی از هایپرگلیسمی معرفی شده‌اند، مانند فعال شدن مسیر پلی‌ال^۳، هگزوزآمین^۴، پروتئین کیناز C^۵ و تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۶ [۵، ۶]. هنگامی که صحبت از آسیب سلولی و بافتی ناشی از هایپرگلیسمی می‌شود، منظور آسیب به زیرمجموعه‌ای خاص از انواع سلول‌ها می‌باشد که شامل: سلول‌های اندوتلیال مویرگی در شبکه‌یکه چشم، سلول‌های مزانژیال در گلوامرول‌های کلیوی و سلول‌های عصبی و سلول‌های شوآن در اعصاب محیطی می‌باشند. اما چه تفاوتی در سلول‌ها وجود دارد که باعث می‌شود بعضی از انواع سلول‌ها نسبت به قند خون بالا آسیب پذیرتر باشند؟ پاسخ این است که بسیاری از سلول‌ها، در شرایط هایپرگلیسمی قادر هستند که گیرنده‌های گلوکز را در سطح خود کاهش دهند. بنابراین، گلوکز اضافی وارد سلول نمی‌شود. در حالی که، در انواعی از سلول‌ها همانند سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مزانژیال، سلول در مواجهه با قند خون بالا قادر نیست که گیرنده‌های گلوکز خود را به سرعت در سطح سلول کاهش دهد. بنابراین گلوکز اضافی وارد سلول شده و در واقع مکانیسم‌های آسیب‌رسان داخل سلولی منجر به بروز عوارض ثانویه دیابت می‌گردد. لذا دیابت به طور انتخابی باعث آسیب بعضی از بافت‌های بدن می‌شود [۷، ۸].

۲) نقش تیامین در متابولیسم انرژی

تیامین^۷ متعلق به ویتامین‌های گروه ب می‌باشد و اولین ویتامینی که از این گروه کشف شده است. فرم‌های مختلفی از تیامین وجود دارد: ۱- تیامین آزاد

- 1- International Diabetes Federation
- 2-Thiamine
- 3 - polyol pathway
- 4-hexosamine pathway
- 5- protein kinase C
- 6- Advanced glycation end products (AGEs)
- 7- Thiamine



۲- تیامین مونو فسفات^۱ ۳- تیامین دی فسفات^۲ ۴- تیامین تری فسفات^۳ ۵- آدنوزین تیامین تری فسفات^۴. فرم فعال تیامین، به صورت تیامین دی فسفات همراه با منیزیم، کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌های متابولیسم کربوهیدرات شامل ترانس کتولاز^۵، پیرووات دهیدروژناز^۶، آلفا کتوگلوترات دهیدروژناز^۷ و متابولیسم آمینو اسیدها شامل آلفا کتواسید دهیدروژناز^۸ با زنجیره شاخه دار می باشد. این ویتامین با دخالت در متابولیسم کربوهیدراتها، مستقیماً در متابولیسم انرژی نقش دارد. مطالعات نشان می دهند که افزایش دریافت کربوهیدرات، نیاز بدن به تیامین را افزایش می دهد [۱]. همچنین احتمالاً تیامین به عنوان تنظیم کننده انتقال دهنده‌های عصبی - عضلانی از طریق فعال سازی کانال یونی برای کلر به شمار می رود [۹]. از طرف دیگر، تیامین یکی از کوفاکتورهای ضروری در بسیاری از ارگانیسم‌ها است که احتمالاً نقش مهمی را در تکامل مراحل اولیه زندگی ایفا می کند [۱۰].

۳) مروری بر متابولیسم تیامین

از آنجایی که تیامین به عنوان ریز مغذی ضروری برای بدن به شمار می رود، لذا تیامین باید از طریق مواد غذایی غنی از تیامین مانند گوشت، سویا، خشکبار، دانه‌های خشک شده، نان غنی شده، غلات و حبوبات تامین شود. از طرفی آنزیمی به نام تیامیناز^۹ در ماهی خام، سخت پوستان، چای و قهوه باعث کاهش جذب تیامین در بدن می شود.

نیاز روزانه به تیامین مبنی بر مقدار کالری هایی است که در روز مصرف می شود، از این رو مقدار مجاز مورد نیاز این ویتامین به ازای هر ۱۰۰۰ واحد کالری ۰/۵ میلی گرم است. براساس میزان کالری مصرفی توصیه شده به زنان و مردان در رده های سنی مختلف، مردان از سن ۱۵ تا ۵۰ سالگی به ۱/۵ میلی گرم تیامین، بالای ۵۰ سال به ۱/۲ میلی گرم تیامین، زنان از سن ۱۱ تا ۵۰ سال به ۱/۱ میلی گرم تیامین و زنان بالای ۵۰ سال به ۱/۰ میلی گرم تیامین، زنان باردار به ۱/۵ میلی گرم و زنان شیرده به ۱/۶ میلی گرم تیامین در روز نیازمند هستند. تیامین در روده کوچک، عمدتاً در منطقه دئودنوم^{۱۱} جذب می شود. استرهای تیامین توسط آنزیم آلکانل فسفاتاز^{۱۱} هیدرولیز می شوند و فرم غیر فسفریله تیامین ایجاد می شود [۱۱]. تیامین آزاد در سراسر غشای پلازما توسط حامل هایی با میل پیوندی بالا منتقل شده و در نهایت وارد سلول های روده ای می شود. در داخل سلول های روده ای برای جلوگیری از بازگشت مجدد تیامین به درون مجرای روده، تیامین توسط آنزیم تیامین پیرو فسفو کیناز^{۱۲} (TPK) فسفریله شده و تیامین دی فسفات ایجاد می گردد. مقداری از تیامین دی فسفات برای عبور از غشای بازولترال^{۱۳} با استفاده از انتقال دهنده های وابسته به انرژی، باید هیدرولیز گردد [۱۲].

فراوان ترین فرم در پلاسما، به صورت اشکال تیامین و تیامین مونوفسفات مشاهده می شود. در نهایت، تیامین و تیامین مونوفسفات توسط حامل های اختصاصی تیامین به

- 1- Thiamine monophosphate
- 2- Thiamine diphosphate
- 3- Thiamine triphosphate
- 4- Adenosine thiamine triphosphate
- 5- Transketolase
- 6- pyruvate dehydrogenase (PDH).
- 7- alpha-ketoglutarate dehydrogenase
- 8- alpha-keto acid dehydrogenase
- 9- Thiaminase
- 10- duodenum
- 11- Alkaline phosphatase
- 12- thiamin pyrophosphokinase
- 13- basolateral



نام THTR1^۱ و THTR2^۲ جذب سلول ها می شوند. حدود ۹۰٪ تیامین در سیتوپلاسم توسط آنزیم تیامین پیرو فسفوکیناز به تیامین دی فسفات فسفریله شده [۱۳] و حدود ۹۰٪ تیامین دی فسفات توسط حامل های اختصاصی تیامین به درون میتوکندری منتقل می شوند [۱۴] علاوه بر این، تیامین می تواند از سد خونی- مغزی [۱۵] و جفت نیز عبور کند [۱۶].

در نهایت تیامین از طریق کلیه دفع می شود و میزان دفع آن به فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب توبولی و غلظت تیامین در پلاسما بستگی دارد [۱۷].

۴) کمبود تیامین در بدن

در مجموع ذخایر تیامین در بدن کم می باشد و به مقدار محدود (تا ۳۰ میلی گرم) در عضله اسکلتی، قلب و کلیه ها ذخیره می شود. همچنین نیمه عمر تیامین در بدن حدود ۹ تا ۱۸ روز است [۱۸]. کمبود تیامین می تواند به دلیل کاهش جذب (کمبود تیامین در ماده غذایی و یا اختلال در جذب سلولی)، افزایش نیاز بدن (در حاملگی) و یا افزایش دفع کلیوی رخ دهد. در کشور های توسعه یافته، کمبود تیامین به علت سوء تغذیه نادر است، چرا که مصرف دانه های مغذی غنی شده و محصولات از این گروه مواد غذایی در این کشور بسیار متداول است. با این حال، در شرایط مختلف مانند سوء مصرف الکل، بیماری های مزمن (سرطان)، نارسایی قلبی، عفونت های شدید و استفاده طولانی مدت از داروهای مدر^۳ (ادرار آور)، ممکن است کمبود تیامین در فرد رخ دهد.

اگر چه اکثر سلول های بدن به تیامین نیاز دارند، اما سیستم اعصاب به دلیل نقش اساسی تیامین در تولید استیل کولین^۴ و گاما آمینو بوتیریک اسید^۵ در مغز، به کمبود تیامین

بسیار حساس است. به علاوه، سیستم قلب و عروق هم به دلیل متابولیسم اکسیداتیو به کمبود تیامین بسیار حساس می باشد. علائم کمبود تیامین اغلب در سیستم اعصاب، معده و قلب نمایان می شود. علائم هشدار دهنده اولیه شامل خستگی، ضعف، بی اشتها، کاهش وزن، ناراحتی معده و حالت تهوع، گیجی، تحریک پذیری، افسردگی، ضعف حافظه، اختلال خواب، درد سینه و ناراحتی های شکمی است. اگر فقدان ویتامین ادامه یابد علائم تشدید شده و برخی آسیب ها دایمی خواهند شد. این آسیب ها می تواند شامل آسیب به قلب، پلی نوروپاتی با رفلکس افسردگی، مومور شدن^۶، ضعف و آتروفی عضلات، سندروم ورنیکه کورساکوف^۷ با مشخصات زوال عقلی، آتاکسی و فلج عضلات داخل چشم باشد. فرم نوزادی آن در نوزادانی رخ می دهد که برای ماه های طولانی بدون مکمل و فقط از شیر مادر تغذیه می شوند. احتمال دارد نارسایی در نوزادان، سریع و کشنده باشد. احتمال افزایش تیامین در بدن بیش از حد طبیعی حتی در صورت مصرف دوز بالای آن بسیار کم است چرا که این ویتامین محلول در آب است و در بدن ذخیره نمی شود و در نتیجه مواد سمی در بدن تولید نمی کند [۱۹].

کمبود شدید تیامین در انسان سبب بروز بیماری بری^۸ می گردد که معمولا با عوارض قلبی- عروقی و عوارض عصبی و خیز و ادم همراه است [۲۰].

۵) افزایش نیاز بدن به تیامین در بیماران مبتلا به دیابت

بیماری دیابت یک بیماری متابولیک است که با اختلال در متابولیسم گلوکز همراه می باشد و متعاقبا تاثیرات منفی قابل توجهی را بر متابولیسم لیپیدها و پروتئینها دارد [۲۱، ۲۲].

- 1- Thiamine transporter 1
- 2- Thiamine transporter 2
- 3- Diuretic drugs
- 4- Acetylcholine
- 5- Gamma-aminobutyric acid
- 6- Paresthesias
- 7- Wernicke-Korsakoff syndrome
- 8- Beriberi

تجمع تریوز فسفات ها^۱ به علت غلظت بالای گلوکز، می‌تواند از دلایل شروع عوارض ثانویه دیابت به شمار رود. به نظر می‌رسد، غلظت بالای گلوکز پلاسما منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد میتوکندریایی شده و به دنبال آن سبب غیر فعال شدن آنزیم گلیسر آلدهید^۳- فسفات دهیدروژناز^۲ (GAPDH) در سلول‌های اندوتلیال عروق و دیگر سلول‌های درگیر در عوارض دیابت می‌شود. در نتیجه، کاهش توانایی GAPDH، منجر به تجمع تریوز فسفات‌ها درون سلول‌ها می‌گردد. به دنبال آن سه مسیر آسیب رسان شامل تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، مسیر فعالیت پروتئین کیناز C و مسیر هگزوز آمین به راه می‌افتد. هر سه مسیر در پیام‌رسانی غیر نرمال سلولی نقش دارند [۲۱-۲۳]. از طریق فعال‌سازی مسیر پنتوز فسفات^۳ می‌توان تجمع تریوز فسفات‌ها را کاهش داد و از ایجاد عوارض جلوگیری کرد.

۱-۵) مسیر پنتوز فسفات

این مسیر در تمام موجودات زنده دیده می‌شود. مسیر پنتوز فسفات NADPH و ریبوز ۵ - فسفات را در سیتوزول تولید می‌کند. NADPH در بیوسنتزهای احیایی استفاده می‌شود. مسیر پنتوز فسفات دو فاز دارد. فاز اول اکسیداتیو و فاز دوم غیر اکسیداتیو است. در فاز اول با دهیدروژنه شدن گلوکز^۶- فسفات توسط آنزیم گلوکز^۶- فسفات دهیدروژناز آغاز و به تشکیل لاکتون^۴

منجر می‌شود. NADPH تولید شده به وسیله آنزیم گلوکز^۶- فسفات دهیدروژناز باعث می‌شود که همیشه سطح گلوکوتاتیون احیاء شده، در حد مناسبی حفظ شده و از تجمع مواد اکسیدان جلوگیری شود تا علاوه بر مقاومت در برابر تنش‌های اکسایشی، باعث تداوم شرایط احیایی مناسب در سلول شود. سلول‌هایی که دچار کمبود این آنزیم هستند در برابر استرس‌های اکسیداتیو^۵، واکنش‌های مختلفی نشان می‌دهند. با هیدرولیز^۶- فسفو گلوکونولاکتون^۶، فسفو گلوکونات^۷ تولید می‌شود که سپس به طور اکسایشی دکربوکسیله شده و ریبولوز^۵- فسفات^۸ را تولید می‌کند. در هر دو عمل اکسایش، NADPH⁺ پذیرنده الکترون است. حالت دیگر این مسیر زمانی فعال است که نیاز سلول‌ها به NADPH بسیار بیشتر از ریبوز ۵- فسفات است. در اینجا است که فاز دوم رنگ پر رنگ تری به خود می‌گیرد و موجبات رابطه پنتوز فسفات و گلیکولیز^۹ را فراهم می‌کند. در این فاز ریبولوز^۵- فسفات می‌تواند سوبسترای دو آنزیم قرار گیرد. در یک حالت می‌تواند ایزومره شود و به ریبوز ۵- فسفات تبدیل گردد.

آنزیم‌های ترانس کتولاز و ترانس آلدولاز^{۱۰} ارتباطی برگشت پذیر بین مسیر پنتوز فسفات و گلیکولیز برقرار می‌کنند. ریبوز ۵- فسفات، سدو هپتولوز^۷- فسفات^{۱۱} و اریتروز^۴- فسفات^{۱۲} واسطه‌های این تبدیلات قندی هستند. آنزیم ترانس کتولاز نقش انتقال ریشه‌های دو کربن دار را (کربن‌های ۲ و

- 1- Triose-phosphate
- 2- Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
- 3- pentose phosphate pathway
- 4- Lactone
- 5- Oxidative stress
- 6- 6-phosphogluconolactone
- 7- 6-Phosphogluconate
- 8- Ribulose 5-phosphate
- 9- glycolysis
- 10 - Transaldolase
- 11- Sedoheptulose 7-phosphate
- 12- Erythrose 4-phosphate



مطالعات متعددی در خصوص اثر تیامین در جلوگیری از فعالیت مسیر های آسیب رسان ناشی از قند خون بالا در شرایط آزمایشگاهی انجام گرفته است.

در کشت RBC در شرایط هایپرگلیسمی به همراه تیامین، مشاهده شد که فعالیت آنزیم ترانس کتولاز، غلظت سدو هپتولوز ۷- فسفات و ریپوز ۵- فسفات افزایش پیدا کرد، در حالی که غلظت تریوز فسفات ها و متیل گلی اکسال ها (پیش ساز های تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته) کاهش یافت [۲۷].

غلظت بالای گلوکز خون باعث مهار مهاجرت سلول های اندوتلیال شده و از طرفی، ترشح فاکتور ون ویلبراند^۱ که یک نشانگر آسیب رسان سلول های اندوتلیال است، افزایش می یابد. نتایج یک مطالعه نشان می دهد که تیامین، این نشانگرهای آسیب رسان سلول های اندوتلیال را سرکوب می کند [۲۸].

همچنین در مطالعه ای دیگر، در سلول های اندوتلیال سیاهرگ بند ناف انسانی اثر تیامین بر میزان بیان آنزیم آلدوز ردوکتاز mRNA و فعالیت آنزیم ترانس کتولاز در شرایط هایپرگلیسمی مورد بررسی قرار گرفت. آلدوز ردوکتاز آنزیمی است که در مسیر Polyol باعث احیا D- گلوکز به D- سوربیتول شده که در نهایت منجر به برهم زدن هموستاز داخل سلولی می گردد.

یافته های این مطالعه نشان می دهد که میزان بیان و فعالیت آنزیم آلدوز ردوکتاز mRNA، غلظت سوربیتول و قند داخل سلولی کاهش یافت؛ در حالی که میزان فعالیت آنزیم ترانس کتولاز افزایش پیدا کرد [۲۹]. علاوه بر این، نتایج بررسی ها نشان می دهد که تیامین از مرگ سلول های پری سایت^۲ انسانی در شرایط هایپرگلیسمی نیز جلوگیری می کند [۳۰، ۳۱].

از یک کتوز^۱ بر روی عامل آلدیدی یک آلدوز^۲ کاتالیز می کند و بدین ترتیب یک قند کتوز را به یک قند آلدوز با دو اتم کمتر و تواما یک قند آلدوز را به یک کتوز با دو اتم بیشتر تبدیل می کند. کوآنزیم ترانس کتولاز، تیامین دی فسفات (مشتق ویتامن ب ۱) بوده و حضور یون منیزیم نیز ضروری است. ریشه های دو کربن دار عبارتند از ریشه های گلیکول آلدید^۳ که با تیامین دی فسفات پیوند می یابد و بدین ترتیب ترانس کتولاز، ریشه دو کربن دار را از گزیلوز ۵- فسفات^۴ بر روی ریپوز ۵- فسفات انتقال داده و یک قند کتوز هفت کربنه به نام سدوهپتولوز ۷- فسفات و یک آلدوز یعنی گلیسر آلدید ۳- فسفات تولید می نماید [۲۴].

مسیر پنتوز فسفات در کمبود خفیف و متوسط تیامین آسیب می بیند، زیرا بیان و فعالیت آنزیم وابسته به تیامین یعنی آنزیم ترانس کتولاز کاهش می یابد [۲۵].

نتایج بررسی ها حاکی از آن است که تیامین و مشتقات چربی دوست تیامین می توانند از عوارض ثانویه دیابت به وسیله تحریک فعالیت آنزیم ترانس کتولاز و در نتیجه راندن متابولیت ها به سمت مسیر پنتوز فسفات، جلوگیری کنند [۲۵]. یافته های اندکی در خصوص این که چگونه دیابت می تواند در متابولیسم تیامین اثر بگذارد، در دسترس است. با این حال، نتایج بررسی ها نشان می دهد که کلیرانس کلیوی و دفع تیامین در افراد دیابتی (نوع یک و دو) در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته [۲۶] و میزان کلی تیامین حدود ۷۵٪ در این افراد کاهش می یابد [۱].

۶) مروری بر اثر درمانی تیامین در مدل آزمایشگاهی، انسان و حیوان در شرایط هایپرگلیسمی

۱-۶) مطالعات آزمایشگاهی

- 1- ketose
- 2- Aldose
- 3- Glycolaldehyde
- 4- xylulose 5-phosphate
- 5- Methylglyoxal
- 6- Von Willebrand factor (vWF)
- 7- Pericytes

۲-۶ مدل های حیوانی

مطالعات متعددی در زمینه اثر تیمین در بهبود عوارض عروقی ناشی از هایپرگلیسمی در مدل های حیوانی انجام شده است.

هایپرگلیسمی منجر به تجمع تریوز فسفات ها در سلول های کلیوی شده که در نهایت منجر به نفروپاتی دیابتی می گردد. در مطالعه ای تاثیر دوز بالای تیمین ۷۰ کیلوگرم/ میلی گرم روزانه به مدت ۲۴ هفته بر روی موش های دیابتی به منظور بررسی میزان تجمع تریوز فسفات ها مورد آزمایش قرار گرفت [۳۲]. نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه نشان می دهد که دوز بالای تیمین سبب افزایش بیان آنزیم ترانس کتولاز در گلو مروزول های کلیه و افزایش تبدیل تریوز فسفات ها به ریبوز ۵ فسفات شده و از بروز میکروآلبومینوری ممانعت می کنند. همچنین ویتامین ب ۱ از فعال شدن پروتئین کیناز C، فعال شدن مسیر هگزوز آمین، افزایش گلیکاسیون و استرس اکسیداتیو و تجمع AGE در بافت کلیه جلوگیری کرده و موجب بهبود پاسخ های التهابی و فیبروتیک می گردد [۲۶،۳۲،۳۳]. اما تیمین تاثیری در غلظت گلوکز پلاسما و HbA1c ندارد [۳۲].

افزون بر این که، درمان دارویی با دوز بالای تیمین، دیس لیپیدمی^۲، کلسترول و تری گلیسرید را در موش های دیابتی نرمال می کند [۳۴].

فیبروز قلبی ناشی از دیابت می تواند به سمت نارسایی قلبی پیش رود و منجر به افزایش مرگ و میر در بیماران دیابتی شود. فعالیت مسیر بیوسنتز هگزوز آمین، می تواند در پیام رسانی فرآیند فیبروز نقش اساسی داشته باشد. در مطالعه Kohda و همکاران، اثر تیمین در جلوگیری از فیبروز قلبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بررسی آن ها نشان می دهد که دوز بالای تیمین از طریق مهار مسیر بیوسنتز هگزوز آمین، از فیبروز قلبی ناشی از دیابت جلوگیری می کند [۳۵].

۳-۶ مطالعات انسانی

مطالعات اندکی در زمینه اثر تیمین در بیماران دیابتی که دارای عارضه نفروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی آشکار هستند، انجام شده است.

در یک بررسی، درمان با دوز بالای تیمین به مدت سه ماه، به طور قابل توجهی دفع آلبومین ادراری را بدون تاثیر در کنترل قند خون، چربی و فشار خون بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، کاهش داد [۳۶]. در حالی که، در مطالعات دیگر نتایج حاکی از آن است که تیمین در اتساع و گشاد سازی عروق [۳۷]، کنترل قند خون و لپتین^۳ [۳۸] در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نقش اساسی دارد.

بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیقات می توان گفت که تیمین می تواند یک پتانسیل درمانی مناسب و ارزان برای بهبود و پیشگیری از عوارض ثانویه دیابت به شمار رود.

بحث و نتیجه گیری

شیوع روز افزون و عوارض ثانویه در بیماری دیابت، بر لزوم اتخاذ راهبرد های درمانی جدید تاکید می کند. با توجه به نتایج مطالعات صورت گرفته توسط محققین، بیماران مبتلا به دیابت در معرض کمبود تیمین می باشند. مطالعات بالینی متعددی نشان می دهد که نتایج امیدوار کننده ای در درمان با تیمین در بهبود عوارض ماکرو و سکولار و میکرو و سکولار دیابت وجود دارد. داده های تجربی نشان می دهند که تیمین بسیاری از مسیر های آسیب رسان هایپرگلیسمی مانند مسیر هگزوز آمین، تشکیل AGE، فعالیت پروتئین کیناز C را مهار می کند، در حالی که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز می شود. از آنجایی که در اکثر مقالات بر اثر مثبت تیمین در بهبود عوارض ناشی از دیابت (شامل نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و...) تاکید شده است، لذا، تیمین می تواند یک گزینه درمانی مناسب و ارزان برای بیماران دیابتی به شمار رود.

1- hemoglobin A1c (HbA1c)

2- Dyslipidemia

3- Leptin



References

- 1-Pacal L, kuricova k, kankova k. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation?-world j diabetes. 2014;5(3):288-295.
- 2-Alvin CP. Diabetes mellitus. In: Braunwald E. editor. Harrison principles of internal medicine. 5th ed. New York: Mc Graw Hill Co. 2001; 2109-2129.
- 3- karimiH, Namdar H , jouybari L. The Efficacy of Optimism: Benefit Finding in the Treatment of Diabetes in Iranian Patients. ISRN Nurs. 2014; 2014: 371296.
- 4- Alberti L, Girola A, Gilardini L, Conti A, Cattaldo S, Micheletto G, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects. *Int J Obes.* 2007;31(12):1826-31.
- 5- Kon Ko K, et al. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? *Cardiovascular Research.* 2009; 81, 649-659.
- 6- Shental-Bechor D, Levy Y. Effect of glycosylation on protein folding: A close look at thermodynamic stabilization. *PNAS.* 2008; 105, 8256-8261.
- 7- Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes.* 1993; 42: 80-89.
- 8- Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1802-1814.
- 9- Bender DA. Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58:427-433.
- 10- Frank RAW, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 892-905.
- 11- Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;224:246-255.
- 12- Ganapathy V, Smith SB, Prasad PD. SLC19: the folate/thiamine transporter family. *Pflugers Arch.* 2004;447:641-646.
- 13- Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, Detry O, Nisolle M, Jouan C, Martin D, Chantraine F, Lakaye B, Wins P, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PLoS One.* 2010;5:e13616.
- 14- Bettendorff L. The compartmentation of phosphorylated thiamine derivatives in cultured neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1222:7-14.
- 15- Patrini C, Reggiani C, Laforenza U, Rindi G. Blood-brain transport of thiamine monophosphate in the rat: a kinetic study in vivo. *J Neurochem.* 1988;50:90-93.
- 16- Rajgopal A, Edmondson A, Goldman ID, Zhao R. SLC19A3 encodes a second thiamine transporter ThTr2. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1537:175-178.
- 17- Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail.* 2007;13:244-247.
- 18- Rucker RBZJ, Suttie JW, McCormick DB. *Handbook of vitamins.* CRC Press. 2007.
- 19- McCandless D. *Thiamine deficiency and associated clinical disorders.* Humana Press. 2009.
- 20- Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:541-544.
- 21- Mokini Z, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Molecular pathology of oxidative stress in diabetic angiopathy: role of mitochondrial and cellular pathways. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:313-321.
- 22- Naudi A, Jove M, Ayala V, Cassanye A, Serrano J, Gonzalo H, Boada J, Prat J, Portero-Otin M, Pamplona R. Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:696215.
- 23- Brownlee M. *Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications.* Nature. 2001; 414 (6865): 813-820.

- 24- Anna Stincone, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway *Biol. Rev.* (2015), 90, 927–963.
- 25- Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2003; 9:294-299.
- 26- Thornalley Pj. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007; 50(10): 2164–2170.
- 27- Thornalley PJ, Jahan I, Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. *J Biochem.* 2001;129:543–549.
- 28- Ascher E, Gade PV, Hingorani A, Puthukkeril S, Kallakuri S, Scheinman M, Jacob T. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery.* 2001;130:851–858.
- 29- Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape AU, Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem.* 2006;281:9307–9313.
- 30- Beltramo E, Nizheradze K, Berrone E, Tarallo S, Porta M. Thiamine and benfotiamine prevent apoptosis induced by high glucose-conditioned extracellular matrix in human retinal pericytes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:647–656.
- 31- Milne R, Brownstein S. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Amino Acids.* 2013; 44(6):1397-407.
- 32- Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes.* 2003;52:2110–2120.
- 33- Bakker SJ, Heine RJ, Gans RO. Thiamine may indirectly act as an antioxidant. *Diabetologia* 1997; 40:741–2.
- 34- Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia.* 2004;47:2235–2246.
- 35- Ceylan-Isik AF, Wu S, Li Q, Li SY, Ren J. High-dose benfotiamine rescues cardiomyocyte contractile dysfunction in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Appl Physiol (1985)* 2006;100:150–156.
- 36- Alkhalaf A, Kleefstra N, Groenier KH, Bilo HJ, Gans RO, Heeringa P, Scheijen JL, Schalkwijk CG, Navis GJ, Bakker SJ. Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2012;7:e40427.
- 37- Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, Weiswasser JM, Nysten E, Kellicut D, Sidawy AN. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:653–658.
- 38- González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Ramírez-Ramírez V, Ramos-Zavala MG. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Eur J Nutr.* 2011;50:145–149.

