

مروری بر اثر درمانی بنفوتیامین (مشتق ویتامین ب ۱) در بهبود عوارض عروقی بیماران مبتلا به دیابت

• دکتر ناهید عین الهی

دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

cinolah@tums.ac.ir

• عاطفه علیرضایی

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران

alirezace.atefe@yahoo.com

• فاطمه صفری

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران

• راشد علییاری

کارشناسی 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 فوری راهبردهای درمانی جدید تاکید می‌کند. مطالعات متعددی حاکیست که بیماران مبتلا به دیابت در معرض کمبود تیامین (ویتامین ب ۱) می‌باشند که این ویتامین همراه با منیزیم کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌های متابولیسم کربوهیدرات است. امروزه تعدادی از مشتقات چربی دوست تیامین مانند بنفوتیامین سنتز شده اند که با کارایی بهتری نسبت به تیامین عمل می‌کنند. مطالعات بالینی

نشان می‌دهد که نتایج امیدوار کننده‌ای در درمان با بنفوتیامین در بهبود عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت وجود دارد. لذا هدف از این مقاله، مروری بر میزان اثر بخشی بنفوتیامین در کاهش عوارض ثانویه دیابت می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه مروری با جستجو در متون موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی شامل Scopus، Iranmedex، SID، Magiran و انگلیسی، Google scholar، Pubmed، proquest با کلید واژه‌های بنفوتیامین، تیامین، دیابت، رتینوپاتی، نوروپاتی و



نفرورپاتی مربوط به سال های ۲۰۱۵-۱۹۵۴ انجام گردید. به طور کلی از بین ۸۰ مقاله به دست آمده، ۶۰ مقاله که متن کامل آن ها موجود بود، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: داده های تجربی نشان می دهند که بنفوتیامین بسیاری از مسیرهای آسیب رسان هایپرگلیسمی مانند مسیر هگزوزآمین، تشکیل AGE (advanced glycation end products)، فعالیت پروتئین کیناز C و NF-KB را مهار می کند؛ در حالی که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز می شود. بنابراین بنفوتیامین یک گزینه درمانی مناسب به شمار می رود.

نتیجه گیری: از آنجایی که پزشکان اروپایی برای دهه ها از بنفوتیامین برای بیماران دیابتی تجویز نموده اند و همچنین در اکثر مقالات بر اثر مثبت بنفوتیامین در بهبود عوارض دیابت تاکید شده است، لذا امید است که اقدامات لازم جهت تولید این دارو و تجویز آن در بیماران مبتلا به دیابت در کشور ایران نیز انجام گردد.

کلید واژه ها: بنفوتیامین، تیامین، دیابت، نفرورپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی

مقدمه

دیابت شیرین یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک ناشی از اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دو می باشد. این بیماری اغلب با عوارض میکروواسکولار (رتینوپاتی، نوروپاتی و نفرورپاتی) و ماکروواسکولار (سکته مغزی، عروق کرونر قلب، بیماری عروق محیطی) در فرد همراه است [۱]. دیابت به دو نوع کلی دیابت شیرین و بی مزه تقسیم می شود. دیابت شیرین از انسولین ناکافی ایجاد می گردد و شامل دو نوع عمده است: دیابت نوع ۱ و ۲. دیابت بی مزه از ناتوانی در تغلیظ ادرار در کلیه ناشی می شود. به طور معمول اصطلاح دیابت معادل دیابت شیرین می باشد [۲]. دیابت نوع اول یا دیابت وابسته به انسولین اغلب در کودکان و جوانان رخ می دهد. این نوع دیابت به علت تخریب خود ایمنی سلول های بتا پانکراس که مسئول تولید انسولین هستند به وجود می آید [۳]. دیابت نوع ۲ یا دیابت غیر وابسته به انسولین در بیشتر موارد در سنین بالا و بعد از ۴۰ سالگی رخ می دهد. در این نوع دیابت میزان انسولین خون در بیماران

افزایش یافته که می تواند نشانه ای از کاهش حساسیت سلول های بدن به انسولین باشد [۴]. حدود ۱۰ درصد از کل بیماران دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۹۰ درصد بقیه مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشند. امروزه ۲۸۵ میلیون نفر بزرگسال مبتلا به بیماری دیابت شیرین هستند که انتظار می رود 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 (۹/۲ درصد در خانم ها و ۷/۵ درصد در آقایان) [۵].

مطالعات حاکی از آن است که بیماران مبتلا به دیابت در معرض کمبود تیامین (ویتامین ب ۱) می باشند. درمان دارویی با تیامین و مکمل های تیامین ممکن است یکی از راه های پیشگیری از عوارض ثانویه هایپرگلیسمی مزمن باشد [۶]. ترکیبات مشتق شده از تیامین در گیاهانی از جنس آلیوم مانند پیاز، موسیر و تره فرنگی کشف شدند و به طور کلی آلیتیمین نامیده شدند [۷]. تیامین متعلق به گروه بزرگی از ویتامین های ب می باشد که فرم فعال آن تیامین دی فسفات، همراه با منیزیم کوفاکتور بسیاری از آنزیم های متابولیسم کربوهیدرات شامل ترانس کتولاز، پیرووات دهیدروژناز، آلفا کتوگلو تارات دهیدروژناز و متابولیسم آمینو اسید ها شامل آلفا کتواسید دهیدروژناز با زنجیره شاخه دار می باشد [۱]. همچنین احتمالا تیامین به عنوان تنظیم کننده انتقال دهنده های عصبی-عضلانی از طریق فعال سازی کانال یونی برای کلر به شمار می رود [۸]؛ از طرف دیگر تیامین یکی از کوفاکتورهای ضروری در بسیاری از ارگانیزم ها است که احتمالا نقش مهمی در تکامل مراحل اولیه زندگی دارد [۹].

کلیرانس کلیوی و دفع تیامین در افراد دیابتی (نوع ۱ و ۲) در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته [۱۰] و میزان کلی تیامین حدود ۷۵ درصد در این افراد کاهش می یابد [۱].

تیامین آزاد در سراسر غشای پلازما توسط حامل هایی با میل پیوندی بالا منتقل می شوند، اما سرعت این انتقال به طور کلی خیلی کم است. امروزه تعدادی از مشتقات چربی دوست تیامین سنتز شده اند که قادر به انتشار از میان غشای پلاسمایی، مستقل از انتقال دهنده ها می باشند، بنابراین مؤثرتر از تیامین آزاد عمل می کنند [۱۱].

بنفوتیامین (s-benzylthiamineo-monophosphate)

فارماکولوژی بنفوتیامین

ساختار بنفوتیامین برخلاف تیامین از یک حلقه تiazolone باز تشکیل شده است که هنگام جذب شدن درون سلول، به فرم فعال تیامین تبدیل می شود [۱۲-۱۰]. نیمه عمر بنفوتیامین مشابه نمک های تیامینی است، در حالی که فراهمی زیستی بنفوتیامین ۸ روز بعد از تجویز تا ۲۵ درصد دوز اولیه می باشد، که تقریباً ۳/۶ برابر، بزرگتر از تجویز خوراکی نمک های تیامین محلول در آب می باشد [۱۹،۲۰]. متخصصان تغذیه در دانشگاه فردریش شیلر آلمان، ۳ نوع از مشتقات تیامین را در ۲۹ داوطلب سالم مورد مطالعه و بررسی قرار دادند. این افراد ۱۰۰ میلی گرم بنفوتیامین، تیامین دی سولفید و فورسولتیامین (Fursultiamine) را دریافت کردند. سطح تیامین خون این افراد به طور مرتب در طی یک دوره ۱۰ ساعته، چندین مرتبه اندازه گیری شد. نتایج بررسی این محققان نشان می دهد که بنفوتیامین باعث افزایش سریع تر غلظت تیامین در پلاسما شده و فراهمی زیستی آن نسبت به سایر مشتقات تیامین بیشتر می باشد. این محققان به این نتیجه دست یافتند که بنفوتیامین بهترین شکل تیامین برای استفاده درمانی می باشد [۲۱]. مطالعات متعددی نشان می دهد که بنفوتیامین در مقایسه با تیامین در نفوذ به غشای سلولی و محافظت بافت های آسیب پذیر در برابر واکنش های گلوکز - پروتئین و گلوکز - لیپید بهتر و کارآمدتر عمل می کند. بنفوتیامین از طریق انتشار غیرفعال به وسیله موکوس روده جذب شده و به سرعت به فرم فعال تیامین تبدیل می شود [۲۲]. بیشترین غلظت پلاسمایی تیامین بعد از مصرف خوراکی بنفوتیامین، حداقل ۵ برابر بزرگتر از مصرف خوراکی نمک های تیامین محلول در آب جذب شده می باشد و غلظت تیامین خون و بافت ها به مدت طولانی تری حفظ می گردد [۱۹].

ترانس کتولاز آنزیمی است که باعث هدایت پیش سازهای محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به مسیر پنتوز فسفات می شود. بنفوتیامین باعث افزایش غلظت تیامین دی فسفات در بافت ها شده و از آنجایی که تیامین، کوفاکتور آنزیم ترانس کتولاز است، در نتیجه، این فرآیند باعث کاهش محصولات AGE در بافت ها شده که در نهایت سبب کاهش عوارض

یکی از مشتقات چربی دوست تیامین است که با کارایی بهتری نسبت به تیامین عمل می کند [۱] که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز، یکی از آنزیم های ضروری برای متابولیسم گلوکز می شود [۱۲]. بنفوتیامین پس از جذب در سلول های بدن به فرم فعال تیامین مونوفسفات و تیامین دی فسفات متابولیزه می گردد و همچنین بررسی ها حاکی از آن است که فراهمی زیستی و جذب خوراکی بنفوتیامین در مقایسه با تیامین بیشتر می باشد [۱۳]. امروزه در درمان دیابت، پزشکان به کنترل قند خون تمرکز دارند و اغلب نیاز به محافظت در برابر عوارض دیابت مانند رتینوپاتی، نوروپاتی و نوروپاتی نادیده گرفته می شود. شواهد نشان می دهد که مصرف تیامین و بنفوتیامین، ممکن است علائم رتینوپاتی، نوروپاتی و نوروپاتی دیابت را کاهش دهد [۱۴]. در مطالعات دیگر بیان می شود از آن جایی که مهار کننده های محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGE) مثل بنفوتیامین، پیریدوکسامین و آمینوگوانیدین، توسعه نوروپاتی و رتینوپاتی را در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مهار می کند، بنابراین اعتقاد بر این است که درمان با مهارکننده های محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGE) به عنوان یک راهبرد بالقوه برای پیشگیری از بیماری های مرتبط با سبک زندگی مانند تصلب شرایین و عوارض دیابت به شمار می رود [۱۵]. لذا در این مقاله سعی می گردد ضمن بیان مختصری از عوارض بیماری دیابت از جمله رتینوپاتی، نوروپاتی و نوروپاتی، مروری بر میزان اثر بخشی بنفوتیامین در بهبود این عوارض داشته باشیم.

روش بررسی

این مطالعه مروری با جستجو در متون موجود در پایگاه های اطلاعاتی فارسی شامل magiran, SID, Iranmedex و انگلیسی، Pubmed, google scholar, proquest, scopus با کلیدواژه های بنفوتیامین، تیامین، دیابت شیرین، هایپرگلیسمی، نوروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی مربوط به سال های ۱۹۵۴ تا ۲۰۱۵ انجام گردید. جستجو به مقالات با زبان انگلیسی و فارسی که متن کامل آن ها موجود بود، محدود گردید. به طور کلی از بین ۸۰ مقاله به دست آمده، ۶۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.



ثانویه دیابت می گردد [۲۶-۲۳].

با توجه به نتایج مقالات به نظر می رسد که تجویز خوراکی بنفوتیامین بدون هیچ گونه خطر و عارضه سمی است.



شکل ۱- (a) ساختار شیمیایی بنفوتیامین (b) ساختار شیمیایی تیامین

رتینوپاتی دیابتی

عارضه رتینوپاتی دیابتی به عنوان یکی از عوارض شایع میکروواسکولار دیابتی مطرح می گردد که از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا این عارضه علت اصلی و اولیه نابینایی در افراد زیر ۶۵ سال می باشد [۲۷،۲۸]. در رتینوپاتی دیابتی غشای پایه که سلول های اندوتلیال مویرگ ها را احاطه نموده است ضخیم می گردد که این موضوع خود سبب اختلالات بینایی و یا خونریزی می شود. محققان دریافته اند که بالا بودن سطح گلوکز خون از طریق یکسری پاسخ های بیوشیمیایی، واکنش ایجاد نموده و غشای پایه را چندین برابر ضخامت نرمال آن، ضخیم می نماید [۲۹،۳۰]. در این عارضه سطح AGE و فعالیت آنزیم پروتئین کیناز C در شبکه چشم افزایش می یابد [۳۱،۳۲].

محققان در یافته اند که در شرایط آزمایشگاهی، غلظت ۵۰ میکرومول از بنفوتیامین به طور کامل باعث کاهش میزان AGE و فعالیت PKC می شود. همچنین این محققان تاثیر بنفوتیامین را در شرایط داخل بدن بر روی شبکه چشم موش های دیابتی، غیر دیابتی و موش های دیابتی درمان نشده به عنوان گروه کنترل، مورد آزمایش قرار دادند. موش های دیابتی که به مدت ۳۶ هفته بنفوتیامین دریافت کردند، میزان فعالیت آنزیم ترانس کتولاز در این گروه در مقایسه با موش های دیابتی درمان نشده، به میزان ۲/۵ برابر افزایش یافت. همچنین تشکیل AGE و فعالیت PKC، فعالیت مسیر هگزوز آمین و فعالیت NF-κB در شبکه چشم این ۳

گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه موش های دیابتی، تجویز بنفوتیامین به مدت ۳۶ هفته باعث کاهش میزان UDP-N-acetylglucosamine)UDP-GLcNAC(نسبت به میزان مشاهده شده در گروه غیر دیابتی گردید. (غلظت UDP-GLcNAC یک شاخص برای ارزیابی فعالیت مسیر هگزوز آمین می باشد). همچنین میزان AGE و فعالیت PKC در این گروه کاهش یافت و فعالیت NF-κB توسط بنفوتیامین در شبکه چشم موش های دیابتی مهار شد [۳۱].

علاوه بر این، نتایج یک تحقیق نشان می دهد که بنفوتیامین از مرگ سلول های pericyte انسانی، نیز جلوگیری می کند [۳۳].

در مطالعه ای دیگر، اثر بنفوتیامین بر میزان بیان آنزیم آلدوز ردوکتاز mRNA و فعالیت آنزیم ترانس کتولاز در سلول های اندوتلیال انسانی و pericyte شبکه گاو 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 [۳۴].

نتایج این بررسی ها حاکی از آن است که بنفوتیامین می تواند یک گزینه مناسب و ارزان برای پیشگیری و یا درمان عارضه رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت به شمار رود.

نفروپاتی دیابتی

نارسایی مزمن کلیه در اثر دیابت مهم ترین علت مرحله انتهایی نارسایی کلیوی در سراسر جهان و مهم ترین عامل مرگ زودرس در بیماران دیابتی می باشد. حدود ۳۰ درصد از مبتلایان به دیابت تیپ یک و درصد کمتری از مبتلایان به دیابت تیپ دو در نهایت دچار این عارضه می شوند. اولین تظاهر بالینی نفروپاتی دیابتی، دفع مقادیر بسیار کم آلبومین در ادرار است که در صورت عدم تشخیص و درمان می تواند پیشرفت نموده و منجر به پروتئینوری

شدید شود [۳۵]. همچنین نفروپاتی دیابتی با افزایش قابل توجه فاکتورهای خطر بیماری های قلبی - عروقی و مرگ زودرس همراه است [۳۶].

هایپر گلیسمی 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 تیامین و بنفوتیامین ۷۰ میلی گرم / کیلوگرم روزانه به مدت ۲۴ هفته بر روی موش های دیابتی به منظور بررسی میزان تجمع تریوز فسفات ها مورد آزمایش قرار گرفت [۲۲]. نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه نشان می دهد که دوز بالای تیامین و بنفوتیامین سبب افزایش بیان آنزیم ترانس کتولاز در گلو مریول های کلیوی و افزایش تبدیل تریوز فسفات ها به ریوز ۵ فسفات شده و از بروز میکرو آلبومینوری 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 [۱۰، ۲۲، ۳۷]. بنفوتیامین بدون تغییر بر غلظت افزایش یافته گلوکز خون و هموگلوبین گلیکوزیله، باعث مهار hyperfiltration نیز می گردد [۲۲].

در مطالعه ای اثر سینرژیک دو داروی فنوفیبرات (fenofibrate) با دوز 32mg/kg و بنفوتیامین با دوز 70mg/kg به مدت ۷ هفته بر روی موش های مبتلا به نفروپاتی دیابتی بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف همزمان این دو ماده نسبت به زمانی که هر کدام به تنهایی مصرف شوند موجب اثر بخشی بیشتر در بهبود نارسایی کلیوی از طریق کاهش میزان استرس اکسیداتیو شده که در نهایت منجر به بهبود عملکرد کلیوی می گردد [۳۸]. علاوه بر این نتایج مطالعه ای دیگر نشان می دهد که ویتامین های گروه ب و مشتقات آن می توانند موجب به تاخیر انداختن پیشروی مرحله انتهایی نارسایی کلیوی از طریق مهار التهاب عروقی و آسیب سلول های اندوتلیال شوند [۳۹].

در پژوهشی دیگر، بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که دچار عارضه میکرو آلبومینوری (۳۰۰-۱۵ میلی گرم / ۲۴ ساعت) بودند به طور تصادفی انتخاب شدند و به دو گروه تقسیم گردیدند. گروه اول به مدت ۱۲ هفته روزانه ۹۰۰ میلی گرم بنفوتیامین و گروه دوم دارو نما مصرف نمودند. نتایج این

بررسی نشان داد که مصرف بنفوتیامین به مدت ۱۲ هفته تاثیر قابل توجهی در کاهش AGE سرم و ادرار و مارکر های اختلال اندوتلیال و درجات پایین التهاب ندارد [۴۰].

با توجه به نتایج به دست آمده و تناقضات موجود لازم است که تحقیقات بیشتری در این رابطه صورت بگیرد.

نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی دیابتی از خانواده اختلالات عصبی ناشی از بیماری دیابت است. حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد افراد دیابتی شکلی از نوروپاتی دیابتی را به همراه دارند [۴۱، ۴۲]. تظاهرات دردناک نوروپاتی دیابتی حدود ۱۰ تا ۲۶ درصد از افراد دیابتی را تحت تاثیر قرار می دهد و به میزان بالایی با مرگ و میر زودرس در ارتباط است [۴۳]. علائم به نوع نوروپاتی و این که کدام اعصاب تحت تاثیر قرار می گیرند بستگی دارد. برخی از افراد با آسیب عصبی هیچ نشانه ای ندارند، در حالی که سایر افراد ممکن است علائمی مانند درد، سوزش و یا بی حسی در دست ها، پاها، بازوها و ساق پا داشته باشند [۴۱]. همچنین این عارضه نقش مهمی در ایجاد زخم پای دیابتی ایفا می کند [۴۴]. از طرف دیگر پلی نوروپاتی محیطی دیابتی، خطر ابتلا به نکروز و توسعه زخم پا را افزایش می دهد که در نهایت ممکن است منجر به قطع عضو اندام تحتانی گردد [۴۵].

پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی شامل تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGE)، افزایش فعالیت مسیر Polyol، هگزوز آمین و فعالیت زیاد پروتئین کیناز C در متابولیسم گلوکز می باشد [۲۴]. در مطالعه دو سوکور تصادفی کنترل شده با شاهد دارو نما، ۲۰ بیمار با نوروپاتی دیابتی به مدت ۳ هفته روزانه ۴۰۰ میلی گرم بنفوتیامین دریافت کرده و گروه کنترل از دارو نما استفاده نمودند. ارزیابی این افراد بر اساس درجه علائم نوروپاتی و احساس لرزش از طریق پزشک و بیمار انجام گردید. درمان با بنفوتیامین نتایج قابل ملاحظه ای را در مقایسه با گروه دارو نما در بهبود درد نشان می دهد در حالی که تاثیری در آزمون دیاپازون (اندازه گیری حس لرزش) ندارد [۲۴]. در مطالعه صورت گرفته توسط Stracke و همکاران روی ۱۶۵ بیمار مبتلا به نوروپاتی دیابتی نتایج نشان داد که بنفوتیامین باعث بهبود شدت درد می گردد [۴۶].



در یک مطالعه بالینی دیگر، به مدت ۶ هفته ۳۶ بیمار با نوروپاتی دیابتی به سه گروه ۱۲ نفره تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۴ نوبت و در هر نوبت دو کپسول Milgamma-N (۴۰ میلی گرم بنفوتیامین، ۹۰ میلی گرم پیریدوکسین، ۲۵۰ میکروگرم سیانوکوبالامین) دریافت کردند. گروه دوم روزانه در ۳ نوبت و هر نوبت یک کپسول Milgamma-N دریافت کرده، در حالی که گروه سوم روزانه در سه نوبت که در هر نوبت فقط بنفوتیامین به میزان ۱۵۰ میلی گرم مصرف نمودند. افراد بر اساس درجه علائم و احساس لرزش بعد از ۳ هفته و ۶ هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند. در هر سه گروه حتی پس از سه هفته اثرات درمانی مفیدی مشاهده شد، اما گروهی که بیشترین میزان بنفوتیامین را دریافت کردند (گروه اول)، اثرات بهبودی قابل توجهی را نسبت به سایر گروه ها نشان دادند [۴۷].

در مطالعه دیگری اثر بنفوتیامین همراه با سایر ویتامین های گروه ب بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به پلی نوروپاتی محیطی دردناک مورد آزمایش قرار گرفت. ۳۰ بیمار روزانه ۴ نوبت دو قرص Milgamma (۵۰ میلی گرم بنفوتیامین، ۲۵۰ میکروگرم سیانوکوبالامین) به مدت ۳ هفته مصرف نمودند، به دنبال آن به مدت ۹ هفته روزانه یک قرص در هر ۳ نوبت دریافت کردند. گروه دوم (۱۵ بیمار) روزانه دو قرص حاوی مکمل های ویتامین ب در هر ۳ نوبت به مدت ۱۲ هفته کامل مصرف نمودند. نتایج این تحقیق نشان داد که گروه دریافت کننده Milgamma، تسکین قابل توجهی را در دردهای نوروپاتی و بهبود چشمگیری را در احساس لرزش تجربه کردند، اما بیمارانی که فقط مکمل های ویتامین ب مصرف نمودند، از لحاظ آماری، بهبودی قابل ملاحظه ای را نشان ندادند [۴۸].

در مطالعه دو سوکور تصادفی کنترل شده با شاهد دارونما، ۲۴ بیمار با پلی نوروپاتی دیابتی به مدت ۱۲ هفته بنفوتیامین به همراه ب ۶ و ب ۱۲ دریافت کردند. نتایج این مطالعه بهبود معنی داری را در سرعت هدایت عصبی در عصب پروئال نسبت به گروه دارونما نشان داد. همچنین روند بهبود در حس لرزش نیز در گروه تحت درمان گزارش شد [۴۶]. در پژوهشی دیگر پیشنهاد می شود، درمان جایگزین با بنفوتیامین خوراکی می تواند در بهبود اثر ضد دردی آگونیست های

مخدری ۴۱، در بیماران مبتلا به نوروپاتی موثر باشد [۴۹]. بنابراین مطالعات بالینی نشان می دهد که نتایج امیدوارکننده ای، در درمان پلی نوروپاتی با بنفوتیامین یا به صورت تک درمانی و یا در ترکیب با ویتامین ب ۶ و ب ۱۲ وجود دارد. داده های تجربی حاکی از آن است که بنفوتیامین بسیاری از مسیر های آسیب رسان هایپرگلیسمی نظیر مسیر هگزوزآمین و تشکیل AGE را مسدود می کند و همچنین باعث مهار فعالیت آنزیم پروتئین کیناز C و NF-KB می شود. در نتیجه بنفوتیامین یک گزینه درمانی مناسب برای بهبود عارضه نوروپاتی دیابتی محسوب می گردد [۲۴].

استرس اکسیداتیو

اکسیداسیون خود به خودی قند خون باعث تولید استرس اکسیداتیو شده که از طرف دیگر، این عارضه ممکن است تیامین را به محصولات بیولوژیکی غیر فعال خود مانند تیوکروم و اکسو دی هیدرو تیوکروم اکسید کند و در نهایت بیماری دیابت با افزایش میزان تولید استرس اکسیداتیو، منجر به آسیب غیر قابل بازگشت پروتئین های غشایی می شود. در یک مطالعه حیوانی بر روی موش های دیابتی، میزان اثر بخشی بنفوتیامین بر کاهش میزان استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت. موش های نر بالغ FVB با تزریق STZ دیابتی شدند. پس از گذشت ۱۴ روز، گروه کنترل و گروه دیابتی به مدت ۱۴ روز بنفوتیامین دریافت کردند. میزان استرس اکسیداتیو توسط سنجش گلوکاتایون دی سولفید/گلوکاتایون (GSH/GSSG) مورد بررسی قرار گرفت. یافته های اصلی این مطالعه نشان می دهد که درمان با بنفوتیامین از طریق کاهش استرس اکسیداتیو باعث بهبود آسیب قشر مغز در بیماران دیابتی می گردد [۱۴].

در اکثر مطالعات، بر تاثیر مثبت بنفوتیامین در کاهش میزان استرس اکسیداتیو تاکید شده است.

اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی خونی

عارضه پیشرونده عروقی به تدریج ۵ الی ۴۰ سال پس از شروع دیابت بیماران را درگیر می کند. اندوتلیوم، پوشش داخل عروقی است که حد فاصل عضلات صاف عروق و گردش خون را تشکیل داده و حجم عروق و جریان خون

عروق را تنظیم می کند. اختلال عملکرد اندوتلیال با کاهش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز و در نتیجه با کاهش تولید نیتریک اکساید و افزایش گونه های فعال اکسیژن همراه است. این عارضه با پاتوژنز دیابت و آترواسکلروز در ارتباط می باشد. مطالعات پایه و بالینی نشان داده اند که ارتباط تنگاتنگی بین دیابت و اختلال عملکرد اندوتلیال عروق وجود دارد. در حقیقت افزایش تریوز فسفات ها و *Methylglyoxal* (پیش ساز های اصلی AGE) منجر به اختلال در عملکرد اندوتلیوم می شوند، همچنین استرس اکسیداتیو و واسطه های سوپراکسید ناشی از اختلال در گلیکولیز نقش مهمی در بروز این عارضه ایفا می کنند [۳۸،۵۰،۵۱]. در مطالعه ای دیگر بیان شده که اختلال در پیام رسانی نیتریک اکساید، سیکلاز گوانیدین محلول و گوانوزین مونو فسفات حلقوی در بروز اختلال عروقی دیابتی نقش دارد [۵۲].

نتایج بررسی ها نشان می دهند که بنفوتیامین از تجمع AGE در پلاسما موش های دیابتی جلوگیری می کند. تیامین و بنفوتیامین سطح AGE حاصل از *Methylglyoxal* و *glyoxal* را نرمال کرده، در حالی که میزان کربوکسی متیل لایزین و *N-epsilon(1-carboxyethyl)lysine* فقط توسط تیامین نرمال می شود [۵۳].

بنفوتیامین از اختلال عملکرد اندوتلیال القا شده توسط اوریک اسید و نیکوتین جلوگیری کرده که این فرآیند از طریق کاهش میزان استرس اکسیداتیو می باشد؛ بنفوتیامین در نهایت یکپارچگی اندوتلیوم عروق را با افزایش تولید نیتریک اکساید بهبود می بخشد [۵۴]. در بررسی دیگری پیشنهاد می شود که بنفوتیامین می تواند از سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین به وسیله مهار شکل گیری گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن جلوگیری نماید [۵۵].

در مطالعه دیگری بررسی ها نشان می دهد که بنفوتیامین موجب کاهش میزان استرس اکسیداتیو پس از مصرف یک وعده غذایی غنی از AGE در افراد دیابتی نوع ۲ شده که در نهایت سبب بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال می گردد [۵۶].

بررسی ها حاکی از آن است که میزان آنزیم پروتئین فسفاتاز نوع ۲ (PP2A) در هایپر گلیسمی افزایش یافته و منجر به تغییرات سیگنالینگ و مرگ سلول های اندوتلیوم می گردد. در مطالعه Du و همکاران به بررسی اثر بنفوتیامین بر روی

PP2A در وضعیت هایپرگلیسمی در آنورت گاو پرداختند. نتایج تحقیقات آن ها نشان می دهد که فعالیت PP2A و NF-KB در آنورت گاو در شرایط هایپرگلیسمی افزایش می یابد. پس از این، انکوباسیون بنفوتیامین با سلول های اندوتلیال آنورت گاو، باعث مهار فعالیت آنزیم PP2A و مسدود شدن مسیر دفسفریلاسیون NF-KB، که در نتیجه افزایش قند خون می باشد، می گردد [۵۷]. علاوه بر این در مطالعه ای دیگر بنفوتیامین یک آنتی اکسیدان قوی به عنوان مکمل غذایی برای درمان عوارض دیابت معرفی می شود [۵۸]. بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیقات می توان گفت که بنفوتیامین می تواند یک پتانسیل درمانی مناسب و جدید برای بهبود و پیشگیری از عارضه اختلال عملکرد اندوتلیال به شمار رود [۵۹،۶۰].

بحث و نتیجه گیری

شیوع روز افزون، پاتوژنز متغیر، سیر طبیعی پیشرونده و عوارض دیابت، همگی بر لزوم اتخاذ فوری راهبرد های درمانی جدید تاکید می کند. امروزه در درمان دیابت پزشکان بر کنترل قند خون تمرکز دارند و اغلب نیاز به محافظت در برابر عوارض دیابت مانند کوری، سکنه مغزی و اختلال عملکرد اندوتلیوم و از دست دادن اندام نادیده گرفته می شود. مطالعات بالینی متعددی نشان می دهد که نتایج امیدوار کننده ای در درمان با بنفوتیامین در بهبود عوارض ماکرو و سکولار و میکرو و سکولار دیابت وجود دارد. داده های تجربی نشان می دهند که بنفوتیامین بسیاری از مسیرهای آسیب رسان هایپرگلیسمی مانند مسیر هگزوز آمین، تشکیل AGE، فعالیت پروتئین کیناز C و NF-KB را مهار می کند، در حالی که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز می شود. بنابراین بنفوتیامین یک گزینه درمانی مناسب بر اساس مفهوم پاتوژنز به شمار می رود. از آن جایی که پزشکان در کشور های پیشرفته برای دهه ها از بنفوتیامین (مشتق چربی دوست تیامین) برای بیماران دیابتی تجویز نموده اند و همچنین در اکثر مقالات بر اثر مثبت بنفوتیامین در بهبود عوارض ناشی از دیابت (شامل نوروپاتی، رتیئوپاتی، نفروپاتی و ...) تاکید شده است، لذا امید است که اقدامات لازم جهت تولید این دارو و تجویز آن در بیماران مبتلا به دیابت در کشور ایران نیز انجام گردد.



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- American diabetes association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes care.2005;28(1):537-542.
- 3- Scherbaum WA. *Insulin therapy in Europe*.Diabetes Metab. Res. Rev. 2002; 18(3): 50-56.
- 4- Reddy SS. Health outcomes in type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 113: 46-53.
- 5- karimiH, Namdar H , jouybari L. The Efficacy of Optimism: Benefit Finding in the Treatment of Diabetes in Iranian Patients. *ISRN Nurs.* 2014; 2014: 371296.
- 6- Al-attas O. Metabolic Benefits of Six-month Thiamine Supplementation in Patients With and Without Diabetes Mellitus Type 2. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2014; 7: 1–6.
- 7- Fujiwara M, Watanabe H, Matsui M. Allithiamine, a newly found derivative of vitamin B1. *J Biochem*,1954;41(1): 29–39.
- 8- Bender DA. Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(2):427–433.
- 9- Frank RAW, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cell Mol Life Sci.*2007; 64(7-8): 892–905.
- 10- Thornalley Pj. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007; 50(10): 2164–2170.
- 11- Volvert ML, Seyen S, Piette M, Evrard B, Gangolf M, Plumier JC, et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol.* 2008; 8:10.
- 12- Sugimori N, Espinoza JL, et al. Paraptosis cell death induction by the thiamine analog benfotiamine in leukemia cells. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0120709.
- 13- Xie F, Cheng Z, Li S, et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(6):688-95.
- 14- Wu S, Ren J. Benfotiamine alleviates diabetes induced cerebral oxidative damage independent of advance dglycation end-product, tissue factor and TNF-alpha. *Neuro sci Lett.*2006;394(2):158-162.
- 15- Nagai R, Shirakawa J, Ohno R, Moroishi N, Nagai M. Inhibition of AGEs formation by natural products. *Amino Acids.* 2014; 46(2):261-6.
- 16- Greb A, Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther.*1998;36(4):216-221.
- 17- Ziems M, Netzel M, Bitsch I. Biokinetic parametersand metabolism of S-benzoyl thiamine-Omonophosphate. *BioFactors.* 2000;11(1-2):109-110.
- 18- Bitsch R, Wolf M, Moller J, et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine ascompared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab.* 1991;35(5):292-296.
- 19- Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmcol Ther.* 1996;34(2):47-50.
- 20- Nikolić A, Kacar A, Lavrnić D, Basta I, Apostolski S. The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy. *Srp Arh Celok Lek.*2009;137(11-12):594-600.

- 21- Goepf, Julius G. *Protecting Against Glycation and High Blood Sugar with Benfotiamine*. *Life Extension*. 2008;14(4): 52.
- 22- Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, et al. *Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine*. *Diabetes*.2003;52(8):2110-2120.
- 23- Balakumar P. *The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine*. *Pharmacol Res*. 2010; 61(6):482-8.
- 24- Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. *Benfotiamine in the treatment of diabetic poly neuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study)*. *Int J ClinPharmacolTher*.2005;43(2) :71-77.
- 25- Lin J, Alt A, Liersch J, Bretzel RG, Brownlee MA, Hammes HP. *Benfotiamine inhibits intracellular formation of advanced glycation end products in vivo*. *Diabetes*. 2000;49:583.
- 26- stirban A, negrean M, Stratmam B,Gotting C, et al. *Adiponectin decreases postprandially following a heat-processed meal in individuals with type 2 diabetes: an effect prevented by benfotiamine and cooking method*. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2514-6.
- 27- Kalthur SG, Padmashali S, Gupta C, Dsouza AS. *Anatomic study of the occipital condyle and its surgical implications in transcondylar approach*. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2014;5(2):71-7.
- 28- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet*.2005; 365 (9467): 1333–1346.
- 29- Jawa A. *diabetic nephropathy and retinopathy*. *Med Clin N Am* . 2004; 8: 1001–1036.
- 30- Bergfeld R, Matsumara T, Du X, Brownlee M. *Benfotiamin prevents the consequences of hyperglycemia induced mitochondrial overproduction of reactive oxygen species and experimental diabetic retinopathy*. *Diabetologia*.2001;44:39.
- 31- 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(3):294-299.
- 32- Milne R, Brownstein S. *Advanced glycation end products and diabetic retinopathy*. *Amino Acids*. 2013; 44(6):1397-407.
- 33- Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, Porta M. *Different apoptotic responses of human and bovine pericytes to fluctuating glucose levels and protective role of thiamine*. *Diab Metab Res Rev*. 2009;25(6):566–76.
- 34- 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(14):9307-13.
- 35- Parving H-H, Harrington JT, Lewis J, Boner G, Lewis EJ, Viberti G, Gilbert R, Raz I, Cooper M, Rossing K: *Diabetic nephropathy: prevention and treatment*. *Kidney Internat* , 2001; 60:2041–2055.
- 36- Night AJ, Duffy S, Maxwell AP. *Genetics of diabetic nephropathy: a long road of discovery*. *Curr Diab Rep*. 2015; 15(7):610.
- 37- Bakker SJ, Heine RJ, Gans RO. *Thiamine may indirectly act as an antioxidant*. *Diabetologia* 1997; 40(6):741–2.
- 38- Balakumar P, Chakkarwar VA, Singh M. *Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat*. *Mol Cell Biochem*. 2009;320(1-2):149–62.
- 39- Raval AD, Thakker D, Rangoonwala AN, Gor D, Walia R. *Vitamin B and its derivatives for diabetic kidney disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ;1:CD009403.
- 40- Alkhalaf A, Kleefstra N, et al. *Effect of Benfotiamine on Advanced Glycation End products and Markers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Diabetic Nephropathy*. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40427.
- 41- Bethesda W. *diabetic nouropathy*. NIH Publication February 2009 No. 09–3185 .



- 42- Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:168039.
- 43- Allen R. clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res.* 2014 ;7:339-51.
- 44- Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Neuropathy and diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2002; 25(10):1835-9.
- 45- Tabur S, Korkmaz H, Ozkaya M, Aksoy SN, Akarsu E. Is calprotectin a novel biomarker of neuro inflammation in diabetic peripheral neuropathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2015 ; 7:36.
- 46- Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(4):311-316.
- 47- Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(3):220-224.
- 48- Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, et al. Therapeutic efficacy of “Milgamma” in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv).* 1997; 39(4):5-10.
- 49- Nacitarhan C, Minareci E, Sadan G. The effect of benfotiamine on mu-opioid receptor mediated antinociception in experimental diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014; 122(3):173-8.
- 50- Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: A randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia.* 2009; 52(2):208–212.
- 51- Oztürk Z, Gurpinar T, Vural K, Boyacioglu S, Korkmaz M, Var A. Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet. *Biotech Histochem.* 2015; 90(7):506-15.
- 52- Goulopoulou S, Hannan JL, Matsumoto T, Ogbi S, Ergul A, Webb RC. Reduced Vascular Responses to Soluble Guanylyl Cyclase but Increased Sensitivity to Sildenafil in Female Rats with Type 2 Diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309(2):297-304.
- 53- Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidemia and advanced glycation of plasma protein in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043(1):777–783.
- 54- Balakumar P, Sharma R, Singh M. Benfotiamine attenuates nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction in the rat. *Pharmacol Res.* 2008; 58(5-6):356–63.
- 55- Harisa GI. Benfotiamine enhances antioxidant defenses and protects against cisplatin-induced DNA damage in nephrotoxic rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2013; 27(8):398-405.
- 56- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(9):2064–71.
- 57- DU Y. PP2A contributes to endothelial death in high glucose: inhibition by benfotiamine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(6): 1610–1617.
- 58- Shoeb M, Ramana KV. Anti-inflammatory effects of benfotiamine are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2012; 52(1):182-90.
- 59- Pomeroy F, Molinar Min A, La Selva M, Allione A, Molinatti G.M, Porta M. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol.* 2001; 38(3): 135–138.
- 60- Beltramo E, Berrone E, Buttiglieri S, Porta M. Thiamine and benfotiamine prevent increased apoptosis in endothelial cells and pericytes cultured in high glucose. *Diab Metab Res Rev.* 2004; 20(4): 330–336.