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
einolahn@tums.ac.ir

• عاطفه علیرضایی
کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
alirezaee.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 ب۱) می باشند که این ویتامین همراه با منیزیم کوفاکتور بسیاری از آنزیم های متابولیسم کربوهیدرات است. امروزه تعدادی از مشتقات چربی دوست تیامین مانند بنفوتیامین سنتز شده اند که با کارایی بهتری نسبت به تیامین عمل می کنند. مطالعات بالینی نشان می دهد که نتایج امیدوار کننده ای در درمان با بنفوتیامین در بهبود عوارض ماکروسکولار و میکروسکولار دیابت وجود دارد. لذا هدف از این مقاله، مروری بر میزان اثر بخشی بنفوتیامین در کاهش عوارض ثانویه دیابت می باشد.

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

نفروپاتی مربوط به سال های ۲۰۱۵-۱۹۵٤ انجام گردید. به طور کلی از بین ۸۰ مقاله به دست آمده، ٦۰ مقاله که متن کامل آن ها موجود بود، مورد بررسی قرارگرفت.

یافته ها: داده های تجربی نشان می دهند که بنفوتیامین بسیاری از مسیرهای آسیب رسان هایپرگلایسمی 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، نفروپاتی، 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 نفروپاتی) و ماکروواسکولار (سکته مغزی، عروق کرونر قلب، بیماری عروق محیطی) در فرد همراه است [۱]. دیابت به دو نوع کلی دیابت شیرین و بی‌مزه تقسیم می شود. دیابت شیرین از انسولین ناکافی ایجاد می‌گردد و شامل دو نوع عمده است: دیابت نوع ۱و ۲. دیابت بی‌مزه از ناتوانی در تغلیظ ادرار در کلیه ناشی می‌شود. 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 ٤۰ سالگی رخ می دهد. در این نوع دیابت میزان انسولین خون در بیماران افزایش یافته که می تواند نشانه ای از کاهش حساسیت سلول‌های بدن به انسولین باشد [٤]. 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 ٤۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد. بر اساس نتایج تحقیقات، میزان شیوع دیابت در ایرانیان با سن ٦٤-۲۵ 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 راه‌های پیشگیری از عوارض ثانویه هایپرگلایسمی مزمن باشد [٦]. ترکیبات مشتق شده از تیامین در گیاهانی از جنس آلیوم مانند پیاز، موسیر و تره فرنگی کشف شدند و به طور کلی آلیتیامین 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 کتوگلوتارات 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 دهنده‌های 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 ارگانیسم ها است که احتمالا نقش مهمی در تکامل مراحل اولیه زندگی دارد [۹].

کلیرانس کلیوی و دفع تیامین در افراد دیابتی (نوع ۱و۲) 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 پلاسما 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)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

یکی از مشـتقات چربی دوسـت تیامین اسـت که با کارایی بهتری نسـبت به تیامین عمل می کنـد [۱] که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز، یکی از آنزیم های ضروری برای متابولیسـم گلوکز می شود [۱۲]. بنفوتیامین پس از جذب در سـلول های بدن به فـرم فعال تیامین مونوفسـفات و تیامین دی فسـفات متابولیزه می گردد و همچنین بررسـی‌ها حاکی از آن اسـت که فراهمی زیسـتی و جذب خوراکی بنفوتیامین در مقایسـه با تیامین بیشتر می باشـد [۱۳]. امروزه در درمان دیابت، پزشـکان به کنترل قند خون تمرکز دارند و اغلب نیاز به محافظت در برابر عوارض دیابت مانند رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی نادیده گرفته می شـود. شواهد نشان می دهد که مصـرف تیامین و بنفوتیامین، ممکن اسـت علائم رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی دیابت را کاهش دهد [۱٤]. در مطالعات دیگر بیان می شود از آن جایی که مهار کننده‌های محصولات نهایـی گلیکاسـیون پیشـرفته (AGE) مثـل بنفوتیامیـن، پیریدوکسامین و آمینوگوآنیدین، توسعه نوروپاتی و رتینوپاتی را در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مهار می‌کند، بنابرایـن اعتقـاد بر این اسـت کـه درمان بـا مهارکننده‌های محصـولات نهایی گلیکاسـیون پیشـرفته (AGE) به عنوان یـک راهبـرد بالقوه برای پیشـگیری از بیمـاری های مرتبط با سـبک زندگی مانند تصلب شـرایین و عـوارض دیابت به شـمار می رود [۱۵]. لذا در این مقاله سـعی می گردد ضمن بیـان مختصری از عوارض بیماری دیابت از جمله رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی، مروری بر میزان اثر بخشـی بنفوتیامین در بهبود این عوارض داشته باشیم.

روش بررسی

این مطالعه مروری با جستجو در متون موجود در پایگاه های اطلاعاتی فارسـی شـامل magiran، SID، Iranmedex و انگلیسـی، Pubmed،google scholar،proquest scopus با کلیدواژه های بنفوتیامین، تیامین، دیابت شـیرین، هایپرگلایسـمی، نفروپاتی، نوروپاتـی و رتینوپاتی مربوط به سـال های ۱۹٥٤ تا ۲۰۱٥ انجام گردید. جسـتجو به مقالات با زبان انگلیسـی و فارسـی که متن کامل آن ها موجود بود، محدود گردید. به طور کلی از بین ۸۰ مقاله به دست آمده، ٦۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

فارماکولوژی بنفوتیامین

سـاختار بنفوتیامین برخلاف تیامین از یک حلقه تیازول باز تشـکیل شده است که هنگام جذب شدن درون سلول، به فرم فعـال تیامین تبدیل می شـود [۱۲-۱۰]. نیمه عمر بنفوتیامین مشابه نمک های تیامینی اسـت، در حالی که فراهمی زیستی بنفوتیامین ۸ روز بعد از تجویز تا ۲۵ درصد دوز اولیه می‌باشد، که تقریبـا ۳/٦ برابـر، بزرگتر از تجویـز خوراکی نمک‌های تیامین محلول در آب می باشـد [۱۹،۲۰]. متخصصان تغذیه در دانشـگاه فردریش شـیلر آلمان، ۳ نوع از مشتقات تیامین را در ۲۹ داوطلب سـالم مورد مطالعه و بررسـی قرار دادند. ایـن افراد ۱۰۰ میلی گـرم بنفوتیامین، تیامین دی سـولفید و فورسـولتیامین (Fursultiamine) را دریافـت کردنـد. سـطح تیامین خون این افراد به طور مرتب در طی یک دوره ۱۰ سـاعته، چندین مرتبه اندازه گیری شد. نتایج بررسی این محققان نشـان می دهد که بنفوتیامین باعث افزایش سریع تر غلظت تیامین در پلاسـما شده و فراهمی زیستی آن نسبت به سایر مشتقات تیامین بیشتر می باشد. این محققان به این نتیجه دسـت یافتند که بنفوتیامین بهترین شکل تیامین برای استفاده درمانی می باشـد [۲۱]. مطالعات متعددی نشـان می‌دهد که بنفوتیامیـن در مقایسـه با تیامین در نفوذ به غشـای سـلولی و محافظـت بافت های آسـیب پذیر در برابـر واکنش های گلوکز - پروتئین و گلوکز- لیپید بهتر و کارآمدتر عمل می‌کند. بنفوتیامین از طریق انتشـار غیرفعال به وسـیله موکوس روده جذب شـده و به سـرعت به فرم فعال تیامین تبدیل می شود [۲۲]. بیشـترین غلظـت پلاسـمایی تیامین بعـد از مصرف خوراکی بنفوتیامین، حداقل ۵ برابر بزرگتر از مصرف خوراکی نمک های تیامین محلول درآب جذب شده می باشد و غلظت تیامیـن خون و بافت ها به مدت طولانی تری حفظ می گردد [۱۹].

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

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 میکروووسکولار دیابتی مطرح می گردد که از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا این عارضه علت اصلی و اولیه نابینایی در افراد زیر ٦٥ سال می باشد [۲۸،۲۷]. 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 [۳۰،۲۹]. در این عارضه سطح AGE و فعالیت آنزیم پروتئین کیناز C در شبکیه چشم افزایش می یابد [۳۲،۳۱].

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 شبکیه چشم موش‌های دیابتی، غیر دیابتی و موش های دیابتی درمان نشده به عنوان گروه کنترل، مورد آزمایش قرار دادند. موش‌های دیابتی که به مدت ۳٦ هفته بنفوتیامین دریافت کردند، میزان فعالیت آنزیم ترانس کتولاز در این گروه در مقایسه با موش‌های دیابتی درمان نشده، به میزان ۲/۵ برابر افزایش یافت. همچنین تشکیل AGE و فعالیتPKC ، فعالیت مسیر هگزوزآمین و فعالیت NF-κB در شبکیه چشم این ۳ گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه موش های دیابتی، تجویز بنفوتیامین به مدت ۳٦ 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 فعالیتPKC در این گروه کاهش یافت و فعالیت NF-κB توسط بنفوتیامین در شبکیه چشم موش‌های دیابتی مهار شد [۳۱].

علاوه بر این، نتایج یک تحقیق نشان می دهد که بنفوتیامین از مرگ سلول های perycite 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 سلول‌های اندوتلیال انسانی و pericyte شبکیه گاو در شرایط هایپرگلایسمی 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 [۳٤].

نتایج این بررسی ها حاکی از آن است که بنفوتیامین می‌تواند 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 می‌تواند پیشرفت نموده و منجر به پروتئینوری

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

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

هایپـر گلایسـمی منجـر به تجمـع تریوز فسـفات ها در سلول‌های 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 موش‌های دیابتی به منظور بررسـی میزان تجمع تریوز فسـفات‌ها 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 درگلومـرول های کلیوی و افزایش تبدیل تریوزفسـفات ها به ریبوز ۵ فسـفات شـده و از بروز میکروآلبومینـوری ممانعت می کننـد. همچنین ویتامین ب ۱ از فعال شـدن پروتئین کیناز C، فعال شدن مسیرهگزوزآمین، افزایش گلیکاسیون و اسـترس اکسیداتیو و تجمع AGE در بافت کلیه جلوگیری کرده و موجب بهبود پاسـخ های التهابی و فیبروتیـک می گردد [۱۰،۲۲،۳۷]. بنفوتیامین بدون تغییر بر غلظـت افزایش یافته گلوکز خـون و هموگلوبین گلیکوزیله، باعث مهارhyperfiltration نیز می گردد [۲۲].

در مطالعـه ای اثـر سینرژیسـم دو داروی فنوفیبـرات (fenofibrate) بـا دوز 32mg/kg و بنفوتیامیـن بـا دوز 70mg/kg بـه مـدت ۷ هفته بر روی مـوش های مبتلا به نفروپاتی دیابتی بررسـی شـد. نتایج این تحقیق نشان داد که مصـرف همزمان این دو ماده نسـبت به زمانی که هر کدام به تنهایی مصرف شوند موجب اثر بخشی بیشتر در بهبود نارسایی کلیوی از طریق کاهش میزان اسـترس اکسـیداتیو شده که در نهایت منجر به بهبود عملکرد کلیوی می گردد [۳۸]. علاوه بر این نتایج مطالعه ای دیگر نشان می دهد که ویتامین‌های 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 پژوهشـی دیگر، بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که دچار عارضـه میکرو آلبومینوری (۳۰۰-۱۵ میلی گرم/۲۴ سـاعت) بودنـد به طور تصادفی انتخاب شـدند و به دو گروه تقسـیم گردیدند. گروه اول بـه مدت ۱۲ هفته روزانه ۹۰۰ میلی گرم بنفوتیامیـن و گروه دوم دارو نما مصـرف نمودند. نتایج این بررسی نشان داد که مصرف بنفوتیامین به مدت ۱۲ هفته تاثیر قابـل توجهی در کاهش AGE سـرم و ادرار و مارکر های اختلال اندوتلیال و درجات پایین التهاب ندارد [۴۰].

بـا توجه به نتایج به دسـت آمـده 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 اسـت. حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد افراد دیابتی شـکلی از نوروپاتی دیابتی را به همراه دارند[۴۱،۴۲]. تظاهرات دردناک نوروپاتی دیابتی حدود ۱۰ تا ۲۶ درصد از افراد دیابتی را تحت تاثیـر قرار می دهد و به میزان بالایـی با مرگ و میر زودرس در ارتباط اسـت [۴۳]. علائم به نوع نوروپاتی و این که کدام اعصـاب تحت تاثیر قـرار می گیرند بسـتگی دارد. برخی از افراد با آسیب عصبی هیچ نشانه ای ندارند، در حالی که سایر افراد ممکن است علائمی مانند درد، سوزش و یا بی‌حسی در دسـت ها، پاها، بازوها و ساق پا داشته باشند [۴۱]. همچنین این عارضه نقش مهمی در ایجاد زخم پای دیابتی ایفا می کند [۴۴]. از طـرف دیگر پلی‌نوروپاتی محیطی دیابتی، خطر ابتلا به نکروز و توسـعه زخم پـا را افزایش می دهد که در نهایت ممکن است منجر به قطع عضو اندام تحتانی گردد [۴۵] .

پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی شـامل تشکیل محصولات نهایی گلیکاسـیون پیشـرفته (AGE)، افزایش فعالیت مسیر Polyol، هگـزوز آمیـن و فعالیت زیاد پروتئیـن کیناز C در متابولیسم گلوکز می باشد [۲۴]. در مطالعه دو سوکور تصادفی کنترل شـده با شاهد دارو نما، ۲۰ بیمار با نوروپاتی دیابتی به مـدت ۳ هفته روزانه ۴۰۰ میلی گرم بنفوتیامین دریافت کرده و گروه کنترل از دارونما اسـتفاده نمودنـد. ارزیابی این افراد بر اسـاس درجه علائم نوروپاتی و احسـاس لرزش از طریق پزشـک و بیمار انجام گردید. درمان بـا 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) نـدارد [۲۴]. در مطالعه صورت گرفته توسـط Stracke و همـکاران روی ۱۶۵ بیمـار مبتـلا بـه نوروپاتی دیابتی نتایج نشـان داد که بنفوتیامین باعث بهبود شـدت درد می گردد [۴۶].

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

در یـک مطالعــه بالینی دیگر، به مــدت ٦ هفته ٣٦ بیمار با نوروپاتی دیابتی به سه گروه ١٢ نفره تقسیم شدند. گروه اول روزانه ٤ نوبت و در هر نوبت دو کپسول Milgamma-N (٤٠میلی گــرم بنفوتیامین، ٩٠ میلی گرم پیریدوکســین، ٢٥٠ میکروگرم ســیانوکوبالامین) دریافت کردند. گروه دوم روزانه در ٣ نوبــت و هــر نوبت یــک کپســول Milgamma-N دریافت کرده، در حالی که گروه سوم روزانه در سه نوبت که در هــر نوبت فقط بنفوتیامین به میزان ١٥٠ میلی گرم مصرف نمودند. افراد بر اساس درجه علائم و احساس لرزش بعد از ٣ هفته و ٦ هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند. در هر سه گروه حتی پس از سه هفته اثرات درمانی مفیدی مشاهده شد، اما گروهی که بیشــترین میزان بنفوتیامین را دریافــت کردند (گروه‌اول)، اثرات بهبودی قابل توجهی را نسـبت به ســایر گروه ها نشان دادند [٤٧].

در مطالعه دیگری اثر بنفوتیامین همراه با سایر ویتامین های گــروه ب بــر روی ٤٥ بیمار مبتلا به پلــی نوروپاتی محیطی دردناک مورد آزمایش قــرار گرفت. ٣٠ بیمار روزانه ٤ نوبت دو قــرص Milgamma (٥٠ میلــی گــرم بنفوتیامین، ٢٥٠ میکرو گرم ســیانوکوبالامین) به مدت ٣ هفته مصرف نمودند، بــه دنبال آن به مدت ٩ هفته روزانه یک قرص در هر ٣ نوبت دریافــت کردند. گروه دوم (١٥بیمار) روزانه دو قرص حاوی مکمل های ویتامین ب در هر ٣ نوبت به مدت ١٢ هفته کامل مصرف نمودند. نتایج این تحقیق نشــان داد که گروه دریافت کننده Milgamma، تســکین قابل توجهــی را در دردهای نوروپاتی و بهبود چشــمگیری را در احســاس لرزش تجربه کردنــد، اما بیمارانی که فقــط مکمل های ویتامین ب مصرف نمودنــد، از لحاظ آماری، بهبودی قابل ملاحظه ای را نشــان ندادند [٤٨].

در مطالعه دو سوکور تصادفی کنترل شده با شاهد دارونما، ٢٤ بیمــار با پلی نوروپاتی دیابتی به مدت ١٢ هفته بنفوتیامین به همراه ب ٦ و ب ١٢ دریافت کردند. نتایج این مطالعه بهبود معنی داری را در ســرعت هدایــت عصبی در عصب پرونئال نســبت به گروه دارونما نشــان داد. همچنیــن روند بهبود در حس لرزش نیز در گروه تحت درمان گزارش شــد [٤٦]. در پژوهشی دیگر پیشنهاد می شود، درمان جایگزین با بنفوتیامین خوراکــی مــی تواند در بهبود اثر ضد دردی آگونیســت های مخدری μ، در بیماران مبتلا به نوروپاتی موثر باشد [٤٩].

بنابرایــن مطالعــات بالینــی نشــان مــی دهــد کــه نتایج امیدوارکننــده‌ای، در درمان پلی نوروپاتی بــا بنفوتیامین یا به صــورت تک درمانی و یا در ترکیب با ویتامین ب ٦ و ب ١٢ وجود دارد. داده های تجربی حاکی از آن است که بنفوتیامین بســیاری از مسیر های آسیب رسان هایپرگلایسمی نظیر مسیر هگزوزآمین و تشــکیل AGE را مســدود می کند و همچنین باعث مهار فعالیت آنزیم پروتئین کیناز C و NF-KB می‌شود. در نتیجــه بنفوتیامیــن یک گزینه درمانی مناســب برای بهبود عارضه نوروپاتی دیابتی محسوب می گردد [٢٤].

استرس اکسیداتیو

اکسیداســیون خود به خودی قند خون باعث تولید استرس اکســیداتیو شــده که از طرف دیگر، این عارضه ممکن است تیامیــن را بــه محصــولات بیولوژیکی غیر فعال خــود مانند تیوکروم و اکســو 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 اســترس اکســیداتیو مورد بررسی قــرار گرفت. موش های نر بالغ FVB با تزریق STZ دیابتی شــدند. پس از گذشــت ١٤ روز، گروه کنترل و گروه دیابتی بــه مــدت ١٤روز بنفوتیامین دریافت کردند. میزان اســترس اکســیداتیو توسط ســنجش گلوتاتیون دی سولفید/گلوتاتیون (GSH/GSSG) مورد بررســی قرار گرفت. یافته‌های اصلی این مطالعه نشــان مــی دهد که درمان بــا بنفوتیامین از طریق کاهش اســترس اکســیداتیو باعث بهبود آســیب قشر مغز در بیماران دیابتی می گردد [١٤].

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

اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق خونی

عارضه پیشــرونده عروقی به تدریج ٥ الی ٤٠ سال پس از شــروع دیابت بیماران را درگیر می کند. اندوتلیوم، پوشــش داخل عروقی اســت که حد فاصل عضــلات صاف عروق و گردش خون را تشــکیل داده و حجم عــروق و جریان خون

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

عـروق را تنظیم می کند. اختلال عملکـرد اندوتلیال با کاهش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز و در نتیجه با کاهش تولید نیتریک اکسـاید و افزایش گونه های فعال اکسـیژن همراه اسـت. این عارضه با پاتوژنز دیابت و آترواسـکلروز در ارتباط می باشـد. مطالعـات پایه و بالینی نشـان 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 اسـترس اکسیداتیو و واسطه های سوپراکسید ناشی از اختـلال در گلیکولیز نقش مهمی در بـروز این عارضه ایفا می کننـد [۳۸،۵۰،۵۱]. در مطالعـه ای دیگر بیان شـده که اختلال در پیام رسـانی نیتریک اکسـاید، سـیکلاز گوانیدین محلول و گوانوزین مونو فسـفات حلقوی در بروز اختلال عروقی دیابتی نقش دارد [۵۲].

نتایج بررسـی ها نشـان می دهنـد که بنفوتیامیـن از تجمع AGE در پلاسـمای مـوش هـای دیابتی جلوگیـری می کند. تیامین و بنفوتیامین سطح AGE حاصل ازMethylglyoxal و glyoxal را نرمال کرده، در حالی که میزان کربوکسـی متیل لایزیـن و N-epsilon(1-carboxyethyl)lysine فقـط توسط تیامین نرمال می شود[۵۳].

بنفوتیامیـن از اختـلال عملکرد اندوتلیال القا شـده توسـط اوریک اسید و نیکوتین جلوگیری کرده که این فرآیند از طریق کاهش میزان اسـترس اکسیداتیو می باشد؛ بنفوتیامین در نهایت یکپارچگی اندوتلیوم عروق را با افزایش تولید نیتریک اکسـاید بهبود می بخشـد [۵۴]. در بررسی دیگری پیشنهاد می شود که بنفوتیامین می تواند از سـمیت کلیوی ناشـی از سـیس پلاتین به وسیله مهار شـکل گیری گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن جلوگیری نماید [۵۵].

در مطالعه دیگری بررسـی ها نشـان می دهد که بنفوتیامین موجب کاهش میزان اسـترس اکسـیداتیو پـس از مصرف یک وعده غذایی غنی از AGE در افراد دیابتی نوع ۲ شـده که در نهایت سبب بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال می گردد [۵۶].

بررسی ها حاکی از آن است که میزان آنزیم پروتئین فسفاتاز نـوع ۲ (PP2A) در هایپر گلایسـمی افزایش یافته و منجر به تغییرات سـیگنالینگ و مرگ سـلول های اندوتلیوم می گردد. در مطالعـه Du و همکاران به بررسـی اثر بنفوتیامین بر روی PP2A در وضعیت هایپرگلایسـمی در آئورت گاو پرداختند. نتایـج تحقیقات آن ها نشـان می دهد کـه فعالیت PP2A و NF-KB در آئورت گاو در شـرایط هایپرگلایسـمی افزایش می‌یابـد. پس از ایـن، انکوباسـیون بنفوتیامین با سـلول های اندوتلیـال آئـورت گاو، باعث مهار فعالیـت آنزیم PP2A و مسـدود شدن مسـیر دفسفریلاسـیون NF-KB، که در نتیجه افزایش قند خون می باشـد، می گـردد [۵۷]. علاوه بر این در مطالعـه ای دیگر بنفوتیامین یک آنتی اکسـیدان قوی به عنوان مکمل غذایی برای درمان عوارض دیابت معرفی می شود [۵۸]. بر اسـاس نتایج به دسـت آمده از تحقیقات مـی توان گفت که بنفوتیامین می تواند یک پتانسـیل درمانی مناسب و جدید برای بهبود و پیشـگیری از عارضه اختلال عملکرد اندوتلیال به شمار رود[۵۹،۶۰].

بحث و نتیجه گیری

شـیوع روز افزون، پاتوژنز متغیر، سـیر طبیعی پیشـرونده 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، سـکته مغزی و اختلال عملکرد اندوتلیوم و از دسـت دادن اندام نادیده گرفته می شـود. مطالعات بالینی متعددی نشـان می دهد که نتایج امیـدوار کننده‌ای در درمان با بنفوتیامین در بهبود عوارض ماکرووسکولار و میکرووسکولار دیابت وجود دارد. داده‌های تجربی نشان می دهند که بنفوتیامین بسیاری از مسیرهای آسیب رسـان هایپرگلایسمی مانند مسیر هگـزوز آمیـن، تشـکیل AGE، فعالیت پروتئیـن کیناز C و NF-KB را مهـار می کند، در حالی که باعث افزایش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز می شـود. بنابرایـن بنفوتیامین یک گزینه درمانی مناسـب بر اساس مفهوم پاتوژنز به شـمار می رود. از آن جایی که پزشـکان در کشور های پیشـرفته برای دهه ها از بنفوتیامین (مشـتق چربی دوسـت تیامین) برای بیماران دیابتی تجویـز نموده انـد و همچنیـن در اکثر مقالات بـر اثر مثبت بنفوتیامین در بهبود عوارض ناشـی از دیابت (شامل نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و ...) تاکید شـده اسـت، لذا امید است که اقدامات لازم جهت تولید این دارو و تجویز آن در بیماران مبتلا به دیابت در کشور ایران نیز انجام گردد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

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 P.j. 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 benfothiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy. Srp Arh Celok Lek.2009;137(11-12):594-600.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

21- Goepp, 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 Haeften 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 .

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]

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 nouropathy. 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 periferal 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, Boyacıoglu 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 anduric 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 dysfunctionand oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end productsin 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- Pomero 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2024-03-28]