مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۱، صفحه ۵۴-۴۵

ارتباط مصرف دوزهای بالای نیاسین با دیابت نوع۲

مهدیه نیکنام(MSc)[۱]، زمزم پاکنهاد (PhD)[۲*]

۱-گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲-مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۹۰/۷/۱۴، اصلاح: ۹۰/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۱/۲/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: دیابت نوع ۲ با مقاومت انسولینی، اختلال در ترشح انسولین، هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود. از آنجائیکه افزایش شیوع دیابت نوع ۲ همزمان با گسترش غنی‌سازی مواد غذایی با نیاسین در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه مشاهده شده است، این امکان وجود دارد که مصرف دوزهای بالای نیاسین، به عنوان یک عامل خطرزای محیطی در ایجاد دیابت نوع۲ نقش داشته باشد. لذا این مطالعه با هدف، مروری بر مطالعات پیشین جهت بررسی ارتباط بین مصرف دوزهای بالای نیاسین و خطر دیابت نوع۲ انجام شده است.

مواد و روشها: جستجو در pubmed و Science direct با کلید واژه های Niacin، Diabetes، Oxidative stress، Insulin resistance و Obesity صورت گرفت و نتایج انواع مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده در این زمینه تا سال ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج بررسی ها نشان داد که نیاسین از طریق افزایش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، مقاومت انسولینی را افزایش داده و هیپرانسولینمیا ایجاد می‌شود. سپس، بهبود شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، توسط سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به افزایش حساسیت انسولینی و متعاقب آن هیپوگلیسمی می‌شود. هیپوگلیسمی پس از صرف غذا نیز با تحریک اشتها به دریافت مقادیر بالای انرژی و چاقی منجر می‌شود. افزایش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، مقاومت انسولینی و چاقی در طولانی مدت، از طریق تحریک مداوم سلول‌های بتای پانکراس، می‌تواند به ایجاد دیابت نوع ۲ منجر شود.

نتیجه گیری: کاهش دریافت نیاسین از طریق کاهش مصرف غذاهای غنی از نیاسین و غذاهای غنی سازی شده با نیاسین، شاید بتواند یک مداخله درمانی و پیشگیری‌کننده از دیابت نوع۲ باشد.

واژه های کلیدی: نیاسین، دیابت، مقاومت انسولینی، استرس‌اکسیداتیو، چاقی.

مقدمه

دیابت نوع ۲ با مقاومت انسولینی، اختلال در ترشح انسولین، هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو شناخته می‌شود (۲و۱). این بیماری شایع‌ترین عامل ایجاد نارسایی کلیه، قطع عضو غیر تروماتی و نوروپاتی است که در کشورهای در حال توسعه، چهارمین علت مرگ و میر و کوری می باشد (۵-۳). طبق آمارهای سال ۲۰۰۸، از جمعیت ۷۰ میلیون نفری ایران، ۳ میلیون نفر مبتلا به دیابت نوع ۲ شناسایی شده اند که انتظار می رود، این رقم، هر ۱۵ سال یکبار ۳ برابر افزایش یابد (۶). تعداد مبتلایان به دیابت در ایالات متحده در طی سال‌های ۲۰۰۶ - ۲۰۰۳ در افراد بالای ۲۰ سال، ۹/۶٪ یا ۲۰/۴ میلیون نفر گزارش شده است (۷). طبق پیش بینی‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) تعداد مبتلایان به دیابت، در طی ۱۰ سال آینده از ۲۴۶ میلیون نفر به ۳۸۰ میلیون نفر خواهد رسید (۸). دیابت نوع ۲، شایعترین اختلال متابولیکی است که نتیجه تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی است (۱۲-۹). فاکتورهای رژیمی از مهمترین عوامل محیطی، در ابتلا و شیوع گسترده این بیماری است. از جمله مهمترین تغییرات ایجاد شده در ترکیب رژیم غذایی در طول دهه‌های گذشته، گسترش استفاده از نیاسین (نیکوتین آمید و نیکوتینیک اسید) است (۱۳). در دهه ۱۹۳۰، کشف ارتباط پلاگر با کمبود نیاسین، منجر به استفاده گسترده از این ویتامین به عنوان یک افزودنی غذایی شد، بدون اینکه به اثرات مصرف دوزهای بالای این ویتامین بر سلامتی، توجه شود (۱۴). بگونه‌ای که مصرف روزانه نیاسین در ایالات متحده از اوایل دهه ۱۹۴۰ با افزایش قابل توجهی همراه بوده و به ۳۳mg/day در سال ۲۰۰۰ رسیده است (۱۵)، که این میزان، ۲ برابر RDA (RDA زنان ۱۴mg/day و مردان ۱۶mg/day) توصیه شده است (۱۶). غنی‌سازی مواد غذایی با نیاسین، ابتدا در بسیاری از کشورهای پیشرفته و سپس در کشورهای در حال توسعه مورد استفاده قرار گرفت (۱۸و۱۷). اندکی پس از غنی‌سازی با نیاسین، افزایش شیوع دیابت، در کشورهای پیشرفته و سپس در کشورهای در حال توسعه مشاهده شد (۲۰و۱۹)، افزایش شیوع

* مسئول مقاله:
آدرس: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، تلفن: ۷۹۲۲۷۸۴ - ۰۳۱۱
e-mail: paknahad@hlth.mui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

دیابت نوع ۲ در نیمه دوم قرن بیستم در ایالات متحده (همزمان با گسترش غنی سازی مواد غذایی با نیاسین) گزارش شده است (۲۱). این روند در چین نیز همزمان با استفاده گسترده نیاسین، از سال ۱۹۸۰ مشاهده شد، بگونه‌ای که شیوع دیابت از ۱٪ در سال ۱۹۸۰ به ۵/۵ ٪ در سال ۲۰۰۱ رسید (۲۲). اثرات درمانی این ویتامین، بویژه بر چربی‌های خون، گسترده است و بیش از ۵۰ سال است که نقش نیاسین (نیکوتینیک‌اسید) در کاهش LDL-c و افزایش HDL-c و کاهش تری‌گلیسیرید شناسایی شده و نیاسین به عنوان موثرترین دارو جهت درمان دیس-لیپیدمی در بیماران دیابتی و غیردیابتی بویژه در بیماران با HDL-c پایین، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۳). اما این ویتامین در دوزهای بالا، به صورت یک داروی بالقوه سمی عمل کرده و اثرات مضری بر سلامتی دارد (۲۴). نتایج مطالعات متعدد حاکی از ارتباط این ویتامین با نقص تحمل گلوکز (۲۶و۲۵) و مقاومت انسولینی است (۲۸و۲۷).

در کارآزمایی‌های کوتاه مدت، مصرف نیاسین با افزایش مقاومت انسولینی همراه بوده، هرچند که پاسخ گلیسمی ناشی از مصرف این ویتامین در افراد دیابتی و غیر دیابتی خفیف و گذرا است (۲۹). پس این امکان وجود دارد که افزایش استفاده از منابع غذایی غنی از نیاسین و نیز استفاده مزمن از دوزهای بالای این ویتامین، بتواند نقش بسزایی در شیوع افزایش یافته دیابت نوع ۲ داشته باشد و بحث بر سر اثرات بالقوه معکوس نیاسین بر حساسیت انسولینی، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است (۱۳).

با توجه به روند مزمن بیماری دیابت، عوارض متعدد، هزینه‌های سنگین، مرگ و میر بالا و نیز با در نظرگرفتن ابعاد رو به رشد این بیماری در نتیجه رشد جمعیت، پیری جمعیت کشورها، شهرنشینی و صنعتی شدن، تغییر درالگوی رژیم غذایی، افزایش شیوع چاقی و بی تحرکی جسمانی، مطالعات انجام شده با هدف یافتن علت‌های گسترش شیوع این بیماری بسیار ارزنده و مهم است. از طرف دیگر با توجه به مصرف دوزهای بالای نیاسین به علت‌های گوناگون در افراد دیابتی و غیر دیابتی، بدون توجه به اثرات سلامتی و عوارض ناشی از آن، از جمله احتمال بروز دیابت نوع ۲، هدف از مطالعه مروری حاضر، بررسی ارتباط مصرف دوزهای بالای نیاسین و دیافت نوع ۲ و مروری بر نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه و بررسی مکانیسم‌های دخیل در این ارتباط است.

مواد و روشها

جستجو در pubmed و Science direct با کلید واژه های Niacin، Diabetes، Oxidative stress، Insulin resistance و Obesity صورت گرفت و نتایج انواع مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده در این زمینه تا سال ۲۰۱۱ مورد بررسی بررسی قرار گرفت.

متابولیسم نیاسین: نیاسین که تحت عنوان ویتامین B_3 یا PP نیز شناخته می‌شود از گروه ویتامین‌های محلول در آب است (۳۰). نیکوتین آمید، مشتق آمیدی نیکوتینیک اسید، پیش‌ساز کوآنزیم‌های نیکوتین آمید دی نوکلئوتید (NAD) و نیکوتین‌آمید دی نوکلئوتید فسفات (NADP) است (۳۱) که در فعالیت بیش از ۱۰۰ آنزیم دخیل در پروسه‌های بیولوژیکی مهم، از جمله واکنشهای اکسیداسیون- احیا، متابولیسم انرژی، ترمیم DNA، پیری و تنظیم بیان ژن نقش دارند. بنابراین، هموستاز نیاسین در بدن اهمیت بسیار حیاتی دارد. نیاسین می تواند از طریق منابع غذایی (عمدتاً گوشت قرمز، ماهی، ماکیان، مخمر و غلات غنی سازی شده) تامین شود و یا در کبد از اسید آمینه تریپتوفان با بازده پائین (۶۰ میلی گرم تریپتوفان به ۱ میلی گرم نیاسین) سنتز شود (۱۸). نیاسین یکی از پایدارترین ویتامین‌هاست، در برابر اسید، قلیا، نور، حرارت و اکسیژن مقاوم بوده و در نتیجه در طی فرآیند پخت و آماده‌سازی غذا، کمترین اتلاف را دارد (۳۲). در صورت مصرف نیاسین به مقادیر بیشتر از سطح مورد نیاز بدن، نیاسین اضافی به صورت هیدروکسیله، متیله و اکسید شده، از طریق ادرار و پوست دفع می‌شود. متیلاسیون نیاسین به N- میتل نیکوتین‌آمید به عنوان مکانیسم اصلی در حذف نیاسین شناخته شده است (۳۳). پوست از طریق فعالیت آنزیم آلدهید اکسیژناز ۱ (AOX پوستی) و نیز فعالیت غدد عرق در سم‌زدایی و دفع مقادیر اضافی نیاسین، نقش مهمی بر عهده دارد. علاوه بر AOX پوستی، AOX کبدی نیز در دفع متابولیت‌های نیاسین نقش مهمی دارد، در نتیجه بیماری‌های شدید کبدی، منجر به افزایش سطح پلاسمایی، اختلال در دفع و بروز علائم مسمومیت با این ویتامین می‌شود (۳۴).

آسیب‌های پوستی و کاهش فعالیت غدد عرق در نتیجه بیماری‌های خاص، بی‌تحرکی و هوای سرد نیز می‌تواند به افزایش سطح پلاسمایی و بروز علائم مسمومیت منجر شود (۳۵). اگرچه مسیرهای متابولیکی نیاسین بخوبی شناخته شده است، اما اثرات کاتابولیکی مقادیر اضافی نیاسین در بدن بطور کامل مشخص نشده است. از علائم مسمومیت با این ویتامین می‌توان به افزایش مقاومت انسولینی، هیپرگلیسمی خفیف، گرگرفتگی و مسمومیت کبدی اشاره کرد (۳۶).

نیاسین، مقاومت انسولینی و متابولیسم گلوکز: مقاومت به انسولین، با کاهش پاسخ طبیعی بافت‌های محیطی بدن، نسبت به عملکرد انسولین، هیپرانسولینمیا و نقص در تحمل گلوکز، مشخص می‌شود (۳۸و۳۷). در طی یک مطالعه مشاهده‌ای نشان داده شد که مقاومت انسولینی، احتمال بروز دیابت را ۱۵ برابر افزایش می‌دهد. روند رو به رشد شیوع اختلالات مرتبط با مقاومت انسولینی شامل دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی (Cardio vascular Disease, CVD)، عموماً به تغییرات در الگوهای غذایی و تغییر سبک شیوه زندگی و سطح فعالیت فیزیکی نسبت داده می‌شود. بنابراین راهکارهای پیشگیری از مقاومت انسولینی با توصیه‌های غذایی درهم آمیخته‌اند (۳۹).

در طی یک مطالعه مداخله‌ای، پس از انجام دو تست تحمل گلوکز خوراکی (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) ، در حضور ۳۰۰mg نیکوتین‌آمید (NA-OGTT) و بدون حضور نیکوتین‌آمید (C-OGTT) به فاصله ۴ روز، در ۷ مرد جوان غیردیابتی، نتایج نشان داد که در تست NA-OGTT، سطح پلاسمایی نیکوتین‌آمید و N- متیل نیکوتین‌آمید تقریباً پس از ۲ ساعت و سطح انسولین پلاسما نیز پس از ۱ ساعت در بالاترین حد خود قرار گرفت که نشان دهنده افزایش مقاومت انسولینی است . بدنبال هیپرانسولینمیا نیز، علائم هیپوگلیسمی (تعریق، گیجی، ضعف، گرسنگی شدید، غش)، مشاهده شد. در مقایسه در تست C-OGTT، سطوح انسولین و نیکوتین‌آمید پلاسما و گلوکز خون به طور آهسته و یکنواختی افزایش یافت و علائم هیپوگلیسمی نیز در این افراد مشاهده نشد (۱۳).

در مطالعه ای دیگری بین استفاده از ۱۰۰ mg نیکوتین‌آمید خوراکی، در ۱۴ فرد غیردیابتی ناشتا و افزایش سطح پلاسمایی N- متیل نیکوتین‌آمید و مقاومت انسولینی، ارتباط مستقیم و معنی‌داری ($p<0/001$)، دیده شد (۳۲). نتایج مشابه با دو مطالعه قبلی نیز، پس از استفاده از دوزهای بالای نیاسین (۵۰۰mg)، در یک مطالعه متقاطع تصادفی، مشاهده شد (۴۰). افزایش مقاومت انسولینی و افزایش

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

۵٪ سطح گلوکز خون ناشتا (Fasting Blood Sugar, FBS) متعاقب دریافت ۲۰۰۰mg نیکوتین‌آمید، باردیگر در یک مطالعه متقاطع تصادفی، مشاهده گردید (۴۱). مطالعات اندکی موجود است که میزان دقیق افزایش مقاومت انسولینی به دنبال مصرف نیاسین را اندازه گرفته و به صورت درصد بیان کرده باشد (۴۲). در یک مطالعه کاهش ۲۸ –۲۰٪ حساسیت انسولینی در افراد جوان پس از ۲ هفته استفاده از دوز ۱۰۰۰mg/day نیاسین گزارش شد، که این میزان کاهش در حساسیت انسولینی در افراد بالای ۶۰ سال، ۶۰–۵۵ ٪ گزارش شد (۴۳). در مطالعه دیگری مصرف دوزهای بالای نیاسین (۲۰۰۰mg/day)، در طی ۲ هفته، با ۱۸٪ کاهش در حساسیت انسولینی و نیز ۳٪ افزایش در FBS همراه بود (۴۴).

مصرف دوزهای بالای نیاسین در افراد دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی شایع است. در مطالعه ای ۶۴ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲، ۲/۵۵gr/day نیکوتین‌آمید به مدت ۴۸ هفته دریافت کردند، همزمان نیز به ۶۱ بیمار مبتلا با شرایط مشابه، پلاسبو داده شد. افزایش در سطح HbA1c در گروه دریافت کننده نیاسین ۰.۳٪ بیشتر از گروه دریافت کننده پلاسبو بود و همچنین میزان مصرف انسولین در نتیجه افزایش بیشتر مقاومت انسولینی ، ۱۳٪ افزایش یافت (۴۵). در مطالعه‌ای با طراحی متقاطع تصادفی در ۲۳۳ بیمار دیابتی، با مصرف ۱.۵gr/day– ۳ نیکوتین‌آمید، در مدت ۱۲ هفته، بطور میانگین ۰/۲٪ افزایش در سطح HbA1c و ۴/۸–۷/۳٪ افزایش در FBS گزارش شد (۴۶).

با توجه به اینکه، اثر نیکوتین آمید و نیکوتینیک اسید در ایجاد مقاومت انسولینی، هیپرانسولینمیا و افزایش خفیف و گذرای قندخون در مطالعات متعددی، گزارش شده است، دور از انتظار نیست که، افزایش سطح پلاسمایی نیکوتین آمید، از طریق افزایش مقاومت انسولینی و تحریک غیرمستقیم سلولهای بتای پانکراس در طولانی مدت، به ایجاد دیابت نوع ۲ منجر گردد.

نیاسین و استرس‌اکسیداتیو: استرس‌اکسیداتیو، در نتیجه عدم تعادل، میان تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن (Ractive Oxigen Species, ROS) و سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن ایجاد می‌شود (۴۸و۴۷). براساس شواهد موجود، استرس‌اکسیداتیو در پاتوژنز بیش از یکصد بیماری از جمله آترواسکلروز (۴۹) و دیابت ملیتوس نقش مهمی را ایفا می‌کند و شواهد زیادی نشان داده‌اند، که استرس‌اکسیداتیو، یک عامل بسیار مهم در افزایش مقاومت انسولینی است (۵۰).

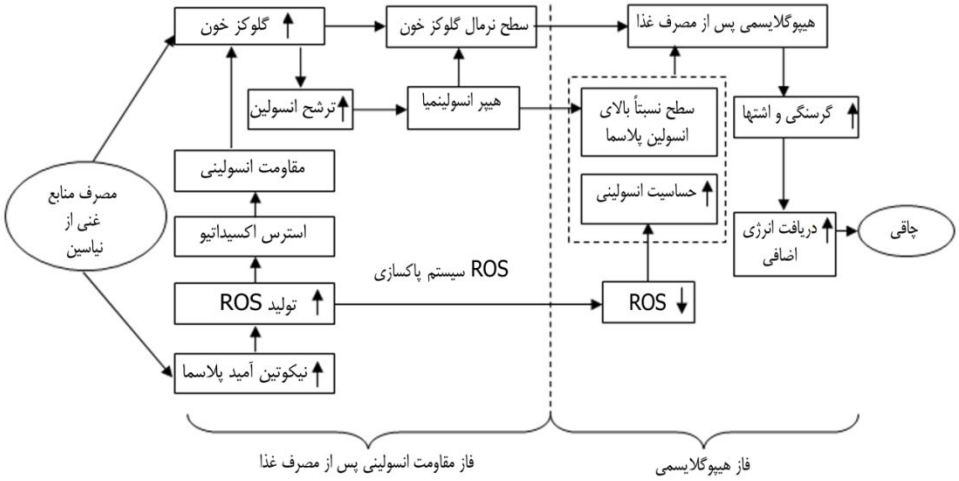
Kitamura و همکاران به منظور بررسی اینکه آیا نیاسین می تواند از طریق افزایش واسطه گرهای استرس اکسیداتیو در ایجاد مقاومت انسولینی نقش داشته باشد. ۲۵۰mg نیکوتین‌آمید را در طی ۵ روز ، به فاصله ۲ ساعت از یکدیگر به صورت صفاتی به موشها تزریق کردند، مشاهده نمودند که پس از دریافت دوزهای بالای نیاسین و همزمان با افزایش سطح پلاسمایی نیکوتین‌آمید، سطح H_2O_2 پلاسما (به عنوان یک شاخص مهم و متداول استرس‌اکسیداتیو) افزایش یافت. کاهش در نسبت $NAD^+/NADH$ (به عنوان یک شاخص آسیب سلولی) در سلول‌های ماهیچه و کبد و افزایش شدید مقاومت انسولینی، از نتایج دیگر مطالعه این محققین بود (۳۲). کاهش در میزان NAD^+ و افزایش در تولید H_2O_2 همچنین در اریتروسیت‌های انسانی پس از مواجهه با غلظت فیزیولوژیک، N- متیل نیکوتین آمید، در محیط آزمایشگاه (vitro) و نیز در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، در بافت‌های گوناگون، مشاهده شده است (۵۱). Li و همکاران در تحقیق خود مشاهده کردند که، همزمان با افزایش H_2O_2 پلاسما و کاهش $NAD^+/NADH$، مقاومت انسولینی افزایش می‌یابد و در ادامه با کاهش سطح H_2O_2، هیپوگلیسمی در نتیجه افزایش حساسیت انسولینی ایجاد می‌شود. در نهایت Li و همکاران اینطور نتیجه‌گیری کردند که در واقع افزایش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو ناشی از بالا بودن سطوح پلاسمایی نیکوتین‌آمید است که در افزایش مقاومت انسولینی ناشی از این ویتامین، نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند (۱۳). از مجموع یافته‌ها، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که افزایش سطح شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو و عدم تعادل در $NAD^+/NADH$ ناشی از افزایش سطحN- متیل نیکوتین آمید پلاسما می تواند، یکی از مکانیسم‌های نیاسین، در افزایش مقاومت انسولینی و بدنبال آن افزایش شانس ابتلا به دیابت نوع ۲ باشد.

نیاسین و چاقی: در طول دهه‌های گذشته، همواره چاقی به عنوان یکی از معضلات بهداشت جهانی مطرح بوده است (۵۲و۵۱). چاقی و افزایش ذخایر چربی عامل خطر بسیار مهمی برای بسیاری از بیماری‌های مزمن محسوب می‌شود (۵۳). گزارشات نشان می‌دهند که در ایران در حدود ۲۰٪ افراد میانسال چاق و ۴۰٪ دارای اضافه وزن می‌باشند (۵۴). شواهد زیادی، بر نقش بسیار مهم عوامل رژیمی در شیوع گسترده چاقی تاکید کرده‌اند (۵۶و۵۵). شیوع فراوان چاقی، همانند دیابت نوع ۲، همزمان در کشورهایی که غنی‌سازی با نیاسین را شروع کردند، افزایش یافته و سپس با گسترش غنی‌سازی در سایر کشورها، روندی مشابه گزارش شد (۵۷). نتایج مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شیوع چاقی در کودکان آمریکایی در همه گروه‌های سنی همزمان با افزایش مصرف نیاسین، افزایش یافته است. غلات آماده مصرف، غذایی محبوب در بین کودکان آمریکایی است و غنی‌سازی این غلات با نیاسین از سال ۱۹۷۴، همزمان با افزایش معنی‌داری در شیوع چاقی، در کودکان همراه بوده است (۵۸).

چاقی با دریافت مقادیر بالای انرژی مرتبط بوده و عوامل محرک اشتها، در دریافت اضافی انرژی موثرند (۵۶). طبق فرضیات جدید، عوامل ایجاد کننده هیپوگلیسمی، می‌تواند از طریق ایجاد گرسنگی و افزایش اشتها به دریافت مقادیر بالای انرژی منتهی گردند (۵۹). در مطالعات اخیر مشاهده شده که افزایش سطح نیکوتین‌آمید پلاسما اثری دو مرحله‌ای بر انسولین و متابولیسم گلوکز دارد. فاز اول یا فاز مقاومت انسولینی پس از صرف غذا، همزمان با افزایش عوامل استرس-اکسیداتیو، مقاومت انسولینی افزایش یافته که می‌تواند به افزایش سطح گلوکز خون و هیپر انسولینمیا منجر شود. فاز دوم یا فاز هیپوگلیسمی، به دنبال کاهش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو از طریق فعالیت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، حساسیت انسولینی بهبود یافته و گلوکز خون به سطح نرمال خود بر می‌گردد. اما همزمان، افزایش حساسیت انسولینی در فاز دوم منجر به ایجاد هیپوگلیسمی شده و این هیپوگلیسمی متعاقب مصرف غذا، باعث افزایش اشتها و دریافت مقادیر بالای انرژی شده که می‌تواند در طی زمان به ایجاد چاقی منجر شود (۶۰ و۱۳) (شکل ۱).

از آنجاییکه چاقی و افزایش وزن به عنوان مهمترین عامل ایجادکننده دیابت نوع ۲ شناخته شده اند و مقاومت انسولینی به عنوان برجسته‌ترین عارضه چاقی شناخته شده است (۶۱)، چاقی ایجاد شده در نتیجه دریافت مزمن دوزهای بالای نیاسین می‌تواند به عنوان مکانیسم دیگری در جهت توجیه ارتباط نیاسین و دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]



شکل ۱: مدل پیشنهادی نقش نیاسین در ایجاد چاقی. متابولیسم بیشتر نیکوتین‌آمید، می‌تواند اثری دو مرحله‌ای ایجاد کند. هیپرانسولینمی پس از صرف غذا و متعاقب آن هیپوگلیسمی. تولید ROS و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌توانند نقش بسیار مهمی را ایفا کنند (۱۳).

بحث و نتیجه گیری

افزایش شیوع دیابت نوع ۲ با افزایش مصرف نیاسین در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه مشاهده شده است. دریافت مقادیر بالای نیاسین، عمدتاً از طریق غذاهای غنی‌سازی شده صورت گرفته است. نیاسین از طریق افزایش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، مقاومت انسولینی را افزایش می‌دهد و هیپرانسولینمیا ایجاد می‌شود، سپس بهبود شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، توسط سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به افزایش حساسیت انسولینی و متعاقب آن هیپو-گلیسمی می‌شود. هیپوگلیسمی پس از صرف غذا نیز با تحریک اشتها به دریافت مقادیر بالای انرژی و چاقی منجر می‌شود. افزایش شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو، مقاومت انسولینی و چاقی با گذشت زمان از طریق تحریک مداوم سلول‌های بتای پانکراس می‌تواند به ایجاد دیابت نوع ۲ منجر شود.

با توجه به اینکه مصرف دوزهای بالای نیاسین در افراد دیابتی و غیردیابتی جهت درمان هیپرلیپیدمی شایع است، انجمن دیابت آمریکا (ADA)، در سال ۲۰۰۷ گزارش داد که نیاسین در دوزهای بالا می‌تواند به صورت قابل توجهی سطح گلوکز خون را افزایش دهد، اما مصرف دوزهای متوسط این ویتامین (۲۰۰۰-۷۵۰ میلی گرم در روز) علاوه بر بهبود سطح لیپیدهای خون تنها افزایش متوسطی (۵-۴٪) در سطح گلوکز خون ایجاد می‌کند، که این افزایش در سطح گلوکز خون در نتیجه افزایش مقاومت انسولینی، از طریق تغییر در سبک زندگی (رژیم غذایی، فعالیت بدنی و کنترل وزن) و تغییرات اندکی در درمان دارویی قابل کنترل است و از تجویز مقادیر بیشتر از ۳ گرم در روز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، باید خودداری شود (۶۲).

انجمن ملی لیپید (National Lipid Association) نیز در همان سال گزارش داد که، پس از شروع استفاده از نیاسین و یا افزایش دوز مصرفی نیاسین، کنترل قند خون در بیماران دیابتی و غیردیابتی امری ضروری است (۶۳). هر چند که علیرغم اهمیت این موضوع، مطالعات اندکی با هدف بررسی ارتباط مصرف دوزهای بالای نیاسین و کنترل قند خون در بیماران دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی انجام شده است، اینطور به نظر می‌رسد که، استفاده از دوزهای متوسط این ویتامین همراه با تغییرات مناسب در سبک زندگی و کنترل مناسب دارویی، در مقایسه با ابتلا به CVD، اثرات سلامتی مطلوب‌تری را در این بیماران به همراه دارد، زیرا CVD مهمترین عامل ایجادکننده مرگ و میر در بیماران دیابتی است و کنترل هیپرلیپیدمی، مهمترین عامل تعدیل‌کننده و پیشگیری‌کننده از CVD است (۶۴و۴۰)، در نتیجه درمان اختلالات لیپیدی را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به سرعت تشخیص داده و درمان نمود (۶۵). امروزه غنی‌سازی مواد غذایی با نیاسین علاوه بر غلات، در بسیاری دیگر از منابع غذایی از جمله شیرخشک نوزادان، غذای کودکان و غذاهای فرآوری شده انجام می‌شود (۶۶)، در نتیجه افراد جامعه، به صورت نسبتاً ناآگاهانه‌ای در معرض دریافت مزمن مقادیر بالای نیاسین قرار دارند، یک راه حل مناسب جهت پیشگیری از اثرات سوء مصرف دوزهای بالای نیاسین، تغییرات مناسب در سبک زندگی از جمله فعالیت بدنی است.

فعالیت بدنی نه تنها از طریق کنترل وزن و بهبود حساسیت انسولینی و تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی بلکه از طریق افزایش فعالیت غدد عرق، به دفع متابولیت‌های نیاسین از بدن کمک می‌کند. اما سبک زندگی مدرن امروزی، که با بی‌تحرکی و استفاده گسترده از تهویه‌کننده‌های هوا همراه است، منجر به عدم فعالیت غدد عرق می‌شود و می‌تواند با تجمع مقادیر اضافی نیاسین و متابولیت‌های آن در بدن همراه باشد (۶۷).

با توجه به اثرات مضر مصرف دوزهای بالای نیاسین در ایجاد اختلالات متابولیکی، طراحی مطالعات آینده‌نگر با هدف بررسی نقش مصرف دوزهای بالای نیاسین در شیوع دیابت نوع ۲ و همچنین انجام مطالعات دقیق‌تر وگسترده‌تر، جهت تعیین اثر دوزهای دارویی نیاسین بر کنترل قند خون و متابولیسم گلوکز در بیماران دیابتی و غیر دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی، امری ضروری است. در مجموع یافته‌های مطالعات حاکی از این است که، کاهش دریافت نیاسین از طریق کاهش مصرف غذاهای غنی از نیاسین و غذاهای غنی‌سازی شده با نیاسین و تسهیل در دفع متابولیت‌های این ویتامین، از طریق تغییر در سبک شیوه زندگی می‌تواند یک

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

مداخله درمانی و پیشگیری‌کننده از دیابت نوع ۲ باشد و به نظر می‌رسد که ارزیابی اثرات غنی‌سازی طولانی مدت مواد غذایی با نیاسین، نیازمند مطالعـات بیشـتر در این زمینه است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری کارکنان مرکز تحقیقات و امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

Association between High Doses Consumption of Niacin and Type 2 Diabetes

M. Niknam (MSc) [1], Z. Paknahad (PhD) [2*]

1. Department of Clinical Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Food Security Research Center, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 45-54
Received: Oct 6th 2011, Revised: Feb 8th 2012, Accepted: May 2nd 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Type 2 diabetes, characterized by insulin resistance, impaired insulin secretion, hyperglycemia and oxidative stress. Increasing prevalence of type 2 diabetes in parallel with expanding of food fortification with niacin has observed in developed and developing countries, so it is possible that intake of high doses of niacin may play a role as an environmental risk factor in type 2 diabetes. The purpose of the present study was to assess the association between consumption of high doses of niacin and the risk of type 2 diabetes.

METHODS: The present study is a literature search in PubMed and Science direct with the use of niacin, diabetes, oxidative stress, insulin resistance and obesity as keywords. The results of animal and human studies published until 2011 in this field were considered.

FINDINGS: Niacin by elevation of oxidative stress indices increases insulin resistance and leads to hyperinsulinemia, thereafter, improvement of oxidative stress indices by the antioxidant systems leads to elevation of insulin sensitivity that followed by hypoglycemia. Postprandial hypoglycemia induces excess energy intake and obesity. The elevation of oxidative stress indices, insulin resistance and obesity in long-term by continuous stimulation of pancreatic β cells can lead to type 2 diabetes.

CONCLUSION: Reducing niacin intake through reduction of niacin-rich foods and niacin fortified foods may be a useful preventive and therapeutic intervention in type 2 diabetes.

KEY WORDS: *Niacin, Diabetes, Insulin resistance, Oxidative stress, Obesity.*

* **Corresponding Author;**
Address: Clinical Nutrition Center, Isfahan University of Medical Sciences, Hezar-Jarib St., Isfahan, Iran
Tel: +98 311 7922784
E-mail: paknahad@hlth.mui.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

References

1.Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2007;30(10):2529-35.

2.Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. Diabetes Care 2008;31(Suppl 2):S170-80.

3.Martinez-Castelao A, Gòrriz JL, Garcia-López F, et al. Perceived health related quality of life and comorbidity in diabetic patients starting dialysis. J Nephrol 2004;17(4):544-51.

4.Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In diabetes in America. Washington, D.C., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases1995; 349-85 (NIH Publication No. 95- 1468).

5.Centers for Disease Control and Prevention: Blindness caused by diabetes: Massachusetts, 1987-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45(43):937-41.

6.Azadbakht L, Rouhani MH, Surkan PJ. Omega-3 fatty acids, insulin resistance and type 2 diabetes. J Res Sci Med 2011; 16(10):1259-60.

7.Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, ET AL. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33(3):562-8.

8.International Diabetes Federation (IDF). Diabetes prevalence. Available at: URL: http://www.idf.org/diabetes-prevalence. Accessed: 2009/05/16.

9.Hazavehei MM, Khani Jyhouni A, Hasanzadeh A, Rashidi M. The effect of educational program based on BASNEF model on diabetic (Type II) eyes care in Kazemi's clinic, (Shiraz). Iran J Endocrinol Metab 2008;10(2):145-54. [in Persian]

10.Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. Mutat Res 2009;667(1-2):35-43.

11.Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. J Appl Physiol 2000;88(2):774-87.

12.Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. Proc Nutr Soc 2005;64(3):371-7.

13.Li D, Sun WP, Zhon YM, et al. Chronic niacin overload may be involved in the increased prevalence of obesity in US children. World J Gastroenterol 2010;16(19):2378-87.

14.Kinp M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-nicotinamide: a review. Diabetologia 2000;43(11):1337-45.

15.The Economic Research Service of the US Department of Agriculture. U.S. food supply: Nutrients and other food components, 1909 to 2004. Available from: URL: http://www.ers.usda.gov/data/foodconsumption/Nutrient AvailIndex. htm. Accessed: December 1, 2009.

16.The US Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, itamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D.C., National Academy Press, 1998. Available at: URL:http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=6015. Accessed December 1, 2009.

17.World Health Organization. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Available at: URL: http://www.wpro.who.int/internet/files/eha/toolkit/web/Technical%20References/Nutrition/Pellagra%20in%20 emergencies. pdf. Accessed December 1, 2009.

18.Food and agriculture organization of the United Nations. Food fortification: Technology and quality control. (FAO Food and Nutrition Paper -60), 1996. Available at: URL: http://www.fao.org/docrep/W2840E/w2840e00.htm. Accessed December 1, 2009.

19.Wylie-Rosett J, Segal-Isaacson CJ, Segal-Isaacson A. Carbohydrates and increases in obesity: does the type of carbohydrate make a difference? Obes Res 2004;12 (Suppl 2):124S-9S.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

20.King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21(9):1414-31.
21.Backstrand JR. The history and future of food fortification in the United States: a public health perspective. Nutr Rev 2002;60(1):15-26.
22.Gu D, Reynolds K, Duan X, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). Diabetologia 2003; 46:1190-8.
23.Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. Curr Atheroscler Rep 2000;2(1):36-46.
24.Guyton JR, MD, Bays HF. Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol 2007;99(6A):22-31.
25.Haffner SM, Miettinen H, Stern MP, et al. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study: a prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:1087-92.
26.Tornvall P, Walldius G. A comparison between nicotinic acid and acipimox in hypertriglyceridaemia-effects on serum lipids, lipoproteins, glucose tolerance and tolerability. J Intern Med 1991;230(5):415-21.
27.Miettinen TA, Taskinen MR, Pelkonen R, Nikkila EA. Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of nicotinic acid. Acta Med Scand 1996;186(4):247-53.
28.Gaut ZN, Pocelinko R, Solomon HM, Thomas GB. Oral glucose tolerance, plasma insulin, and uric acid excretion in man during chronic administration of nicotinic acid. Metabolism 1971;20(11):1031-5.
29.Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol 2006;97(4):477-9.
30.Li F, Chong ZZ, Maiese K. Cell Life versus cell longevity: the mysteries surrounding the NAD+ precursor nicotinamide. Curr Med Chem 2006;13(8):883-95.
31.Lee KF, Hau LB. Effect of γ-irradiation and post-irradiation cooking on thiamine, riboflavin and niacin contents of grass prawns (Penaeus monodon). Food Chem 2005;55(4):379-82.
32.Kitamura S, Nitta K, Tayama Y, et al. Aldehyde oxidase-catalyzed metabolism of N1-methylnicotinamide in vivo and in vitro in chimeric mice with humanized liver. Drug Metab Dispos 2008;36(7):1202-5.
33.Moriwaki Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi S, Higashino K. Immunohistochemical localization of aldehyde and xanthine oxidase in rat tissues using polyclonal antibodies. Histochem Cell Biol 1996;105(1):71-9.
34.Ueda O, Sugihara K, Ohta S, Kitamura S. Involvement of molybdenum hydroxylases in reductive metabolism of nitro polycyclic aromatic hydrocarbons in mammalian skin. Drug Metab Dispos 2005;33(9):1312-8.
35.Zhou SS, Li D, Sun WP, et al. Nicotinamide overload may play a role in development of type 2 diabetes. World J Gastroenterol 2009;15(45):5674-84.
36.Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996;334(15):952-7.
37.Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37(12):1595-607.
38.O'sullivan TA, Bremner AP, Oneill S, Lyons-Wall P. Glycemic load is association with insulin resistance in older Australian women. Eur J Clin Nutr 2010; 64(1):80-7.
39.Vogt A, Kassner U, Hostalek U, Steinhagen-Thiessen E, NAUTILUS Study Group. Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. Curr Med Res Opin 2006; 22(2):417-25.
40.Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 39(3):419-25.
41.Goldberg RB, Jacobson TA. Effect of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. Mayo Clin Proc 2008; 83(4):470-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

42.Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. JAMA 2000; 284(10):1263-70.

43.Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L; European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. Curr Med Res 2005;21(5):665-82.

44.Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. Am J Cardiol 2000;85(9):1100-5.

45.Alvarsson M, Grill V. Impact of nicotinic acid treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in low and high insulin responders. Scand J Clin Lab Invest 1996;56(6):563-70.

46.Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. Diabet Med 1997;14(Suppl 3):S45-9.

47.Harman D. Aging and oxidative stress. J Int Fed Clin Chem 1998;10(1):24-7.

48.Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. Ann Clin Biochem 1998;35(Pt 2):181-200.

49.Paknahad Z, Mahdavi R, Askari GH, Mahboub S, Pajabi P, Karim Abadeh N. A comparison of effects of diet enriched by olive oil and hydrogenated fat on serum Lipoprotein, Lipid peroxidation and atherosclerosis development in rabbits. J Guilan Univ Med Sci 2003;12(46):18-28. [in Persian]

50.Ido Y. Pyridine nucleotide redox abnormalities in diabetes. Antioxid Redox Signal 2007;9(7):931-42.

51.Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894(i-xii):1-253.

52.Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001;414(6865):782-7.

53.Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. Proc Nutr Soc 2005;64(3):371-7.

54.Rashidi A, Mohammadpour- Ahranjani B, Vafa MR, Karandish M. prevalence of obesity in Iran. Obes Rev 2005: 6(3):191-2.

55.Paknahad Z, Mahboob S, Omidvar N, Ebrahimi M, Ostadrahimi A, Afiatmilani Sh. Body mass index and its relationship with hematological indices in Iranian women. Pakistan J Nutr 2008;7(2):377-80.

56.Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Diabetologia 2009;52(11):2277-87.

57.Gerrior S, Bente L, Hiza H. Nutrient content of the U.S. Food supply, 1909-2000. Home Economics Research Report 2004;56:1-168.

58.Chaput JP, Tremblay A. The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes. Int J Obes (Lond) 2009;33(1):46-53.

59.Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature 2006;440(7086):944-8.

60.Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. Eur J Endocrinol 2008;159(Suppl 1):S67-74.

61.Mohammadifard N, Shams HR, Paknahad Z, et al. Relationship between obesity and cardiovascular risk factors in adults living in central Iran: Results of Isfahan healthy heart program**.** Iran J Nutr Sci Food Technol 2009;3(4):19-28.

62.Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol 2007;99(6A):22C-31C.

63.Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). Am J Cardiol 2004;93(3):307-31

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]

64.Del Pilar Solano M, Goldberg RB. Management of diabetic dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34(1):1-25.

65.Fallahi F, Roghani M, Bagheri A. Time-dependent hypoglycemic and hypolipidemic effect of Allium Ascalonicum L. feeding in diabetic rats. J Babol Uni Med Sci 2010;12(1):16-23. [in Persian]

66.Warraich HJ, Javed F, Faraz-UL-Hag M, Khawaja FB, Saleem S. Prevalence of obesity in school-going children of Karachi. PLoS One 2009;4(3):e4816.

67.Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A1C, and blood pressure in diabetic patients. Diabetes Care 2007;30(10):2501-2.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.6.2]