



تغذية علاجية على أساس فردية كيميائية حيوية

يمكن إعادة طبع هذه المقالة مجانًا بشرط

1. أن يكون هناك إسناد واضح إلى "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" Orthomolecular Medicine News Service
2. أن يتم تضمين كلاً من رابط الاشتراك المجاني في "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/subscribe.html> وكذلك رابط أرشيف "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/resources/omns/index.shtml>

للنشر الفوري

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي ، 4 مارس ، 2025

التأثيرات التحويلية للعلاج بجرعات عالية من الثيامين: إرث الدكتور ديريك لونسديل

بقلم إيوت أوفرتون

الدكتور ديريك لونسديل، أحد أعلام طب التغذية الحقيقيين، توفي العام الماضي عن عمر يناهز 100 عام. بدأ مسيرته المهنية كطبيب أطفال في عيادة كليفلاند، وكّرّس ما يقرب من خمسين عامًا لاكتشاف الأثر العميق للثيامين (فيتامين ب1) بجرعات عالية على الأمراض المزمنة. كان مؤيدًا صريحًا لنهج طب التصحيح الجزيئي، وبذل جهودًا مستمرة لرفع الوعي بما أطلق عليه سوء التغذية عالي السرعات - وهي حالة يستهلك فيها الكثير من الأطعمة المعالجة بشكل مفرط والتي تستنفد المغذيات الدقيقة الأساسية، مما يضعف الأيض على المستوى الجزيئي ويشكّل أساسًا للأمراض المزمنة.



ديريك لونسديل، دكتور في الطب (1924 - 2024) صاحب رؤية في الطب الجزيئي ورائد في أبحاث الثيامين



د. ديريك لونسديل

علاوة على ذلك، تحدى عمله الرائد النظرة الضيقة للطب التقليدي لنقص الفيتامينات، كاشفًا أن الجرعات الدوائية من الثيامين يمكن أن تحقق أكثر من مجرد الوقاية من النقص - بل يمكنها استعادة الأيض الطاقوي. كان الدكتور لونسديل يصف هذا المغذي بأنه "شرارة الحياة" و"بوابة الأيض الطاقوي"، مؤكدًا دوره الحيوي في مواجهة الضغوط الأيضية للحياة الحديثة عند إعطائه بالكمية المناسبة. قدم مفهوم الاعتماد على الثيامين - الحالة التي يحتاج فيها بعض الأفراد إلى جرعات فوق فسيولوجية متواصلة للحفاظ على صحتهم - وهو إدراك قد يكون ذا صلة كبيرة بالعديد من الأمراض المزمنة الحديثة. ومن اللافت أن معظم ما افترضه منذ عقود يتم تأكيده الآن عبر أبحاث متطورة، مما يثبت دقة حدسه.

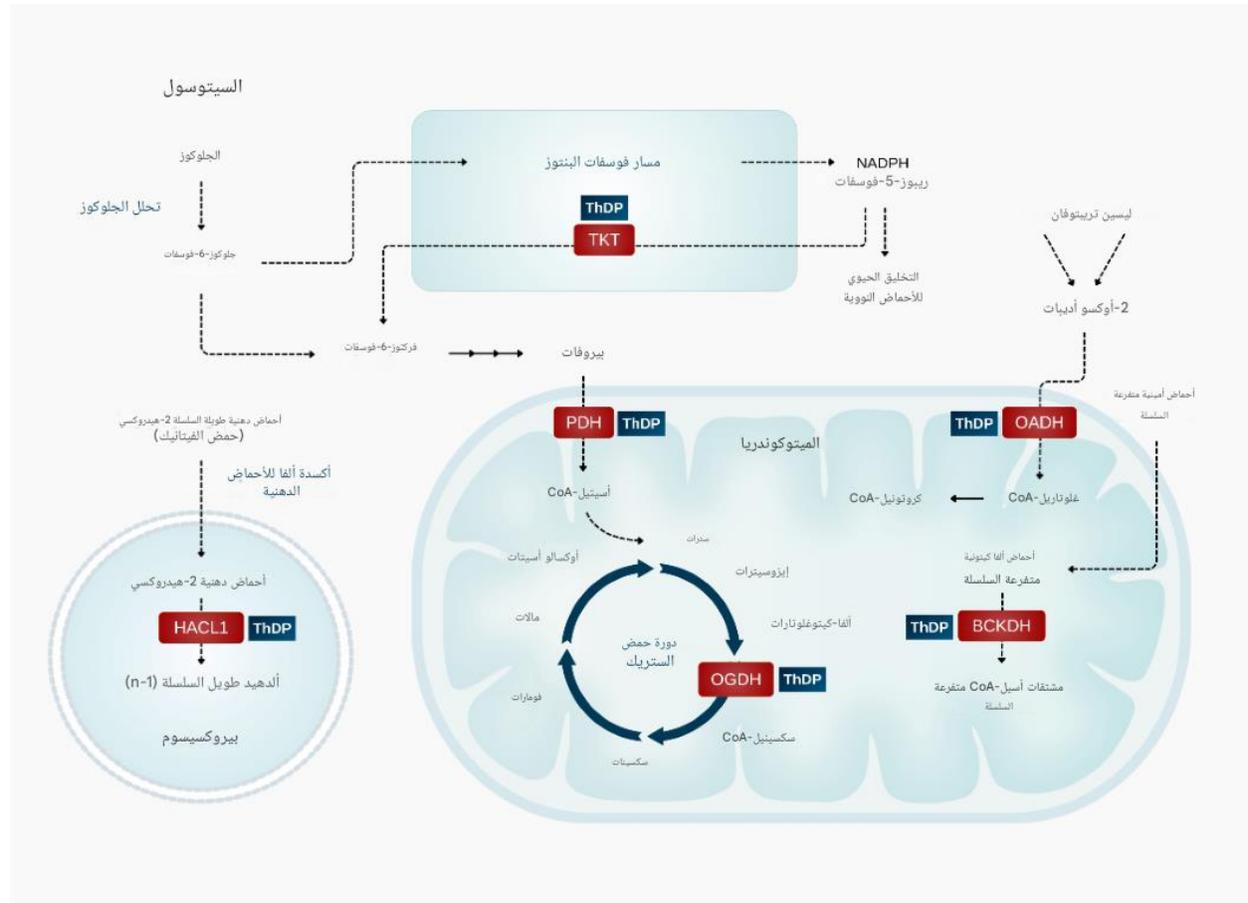
لكن، رغم أبحاثه الواسعة ومساهماته السريرية، يظل الثيامين من المغذيات التي تغاضى عنها الطب اليوم إلى حد كبير. وحتى بعد سبع سنوات من تطبيق هذه المبادئ، ما زلت أندھش من التأثيرات التحويلية التي يمكن أن يحصدها هذا الفيتامين في مجموعة واسعة من المشاكل الصحية.

في ما يلي، سنستعرض الدور الأساسي للثيامين في علم الطاقة الحيوية، وخصائصه الفريدة المضادة للإجهاد، ومفهوم النقص الموضوعي في أعضاء معينة والذي تم تجاهله - وهو ظاهرة ناشئة قد تكون حاسمة في حالات صحية محددة، لا سيما الأمراض التنكسية العصبية. كما سنبحث المبررات خلف استخدام جرعات دوائية كعلاج قوي لمجموعة واسعة من الأمراض الحديثة.

الثيامين: جزيء عالمي "مضاد للإجهاد"

الثيامين (المعروف أيضًا بفيتامين ب1 (B1)) هو فيتامين ضروري، يوجد طبيعيًا في مجموعة متنوعة من الأطعمة الكاملة، خاصة اللحوم والأعضاء والبقوليات والحبوب الكاملة. وبسبب طبيعته المحبة للماء ونصف عمره القصير، يحتاج إلى تجديد غذائي مستمر. يتركز دوره في الفيزيولوجيا البشرية على مشاركته كعامل مساعد أساسي للإنزيمات المشاركة في مسارات كيميائية حيوية مختلفة. من بينها، تقع ديهيدروجيناز الثيامين في مفاصل أيضية رئيسية، تمكن الخلايا من التكيف الأيضي وتعديل معدل الأيض الكلي للطاقة.

يقف بيروفات ديهيدروجيناز (PDH)، الإنزيم المحدد لمعدل أكسدة الجلوكوز في الميتوكوندريا، جسراً بين التحلل السكري ودورة حمض الستريك، مما يجعل الثيامين لا غنى عنه للاستخدام الفعال للكربوهيدرات. كما يرتبط ألفا-كيتوجلوتارات ديهيدروجيناز (KGDH)، وهو إنزيم آخر محدد معدل في دورة حمض الستريك، بالطاقة وتخليق الناقلات العصبية. بالإضافة إلى توليد NADH والتخلص من الغلوتامات، يعمل KGDH كمركز إشارات أيضي، مؤثراً على توازن الأكسدة، ونمو الخلايا، والاستجابة لنقص الأكسجين، وإشارات البروتين، وتنظيم الكالسيوم (1).



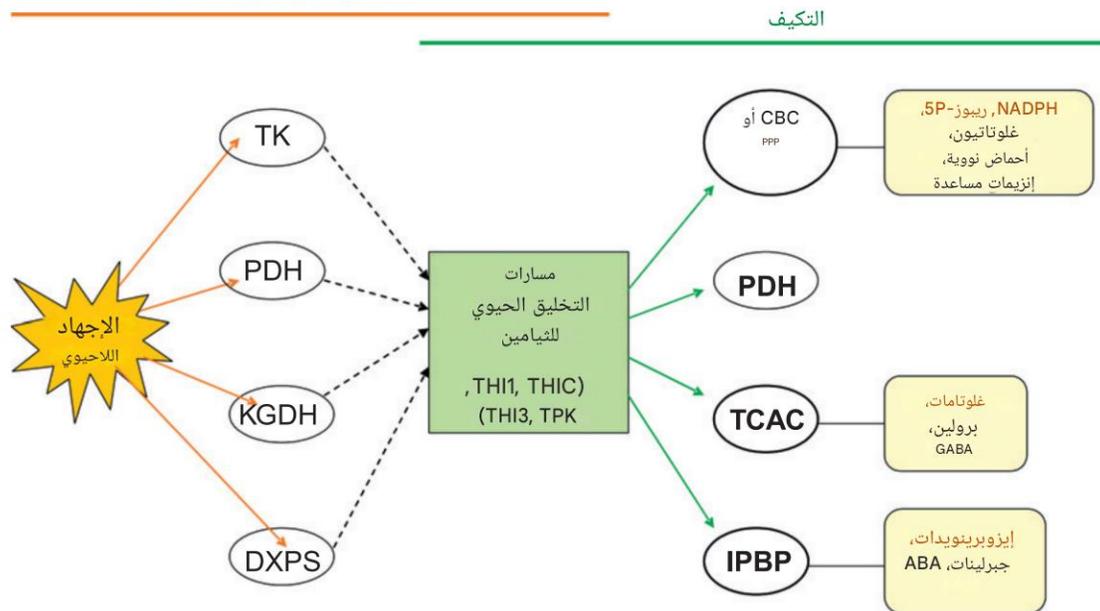
توضح هذه المواضع الفريدة لهذه الإنزيمات المعتمدة على الثيامين في نقاط رئيسة من الأيض أنها تتحكم بمعدل إنتاج ATP العام. لهذا السبب، يرتبط مستوى الثيامين داخل الخلايا ارتباطاً وثيقاً باستخدام الأكسجين في الميتوكوندريا. يؤدي نقص الثيامين إلى تعطيل العملية، مما يسبب نقص أكسجة كادئاً - حالة لا تستطيع فيها الخلايا استخدام الأكسجين رغم توفره، ما يؤدي إلى عجز طاقي واسع النطاق.

يظهر التشابه الملحوظ في التغيرات النسيجية المجهرية في المخ عند نقص الثيامين وتلك الناتجة عن إصابة نقص الأكسجة (2-4). تنشط كل من حالة نقص الأكسجين ونقص الثيامين نفس الاستجابة الخلوية المنسقة لمواجهة الإجهاد، والتي تتسم بثنيت وتفعيل عامل نقص الأكسجين المُستحث 1-ألفا (HIF-1α) (5-7). علاوة على ذلك، ثبت ان كلاً من نقص الأكسجين ونقص

الثيامين يرفعان من تعبير ناقل الثيامين SLC19A3، الذي يقع على غشاء الخلية، كآلية تعويضية لتعزيز امتصاص الثيامين لتعزيز تخفيف الإجهاد. وتتوافق هذه النتائج مع ربط انخفاض حالة الثيامين بانخفاض حرارة الجسم وانخفاض ملحوظ في معدل الأيض التأكسدي في الحيوانات (8). علاوة على ذلك، أظهر نموذج هانز سيلي نسبة أعراض مشابهة لـ "متلازمة التكيف العامة" (9). وبناءً على هذا الترابط الوثيق بين الثيامين والطاقة الحيوية والتكيف مع الإجهاد، وصفه الدكتور لونسديل بدقة بأنه "شرارة الحياة" و"بوابة الأيض الطاقوي".

تبدو خصائص الثيامين المضادة للإجهاد محفوظة أيضًا عبر النباتات والفطريات والبكتيريا. يوصف هذا المغذي بأنه "حامي إجهاد بيئي" و"هامس تنبيهي للإجهاد" (10) في النباتات. في حالات الإجهاد البيئي والبيولوجي، تزيد النباتات من إنتاج الثيامين وترفع من إنزيمات معتمدة عليه لتحسين مرونتها في مواجهة الظروف البيئية غير المواتية. إضافةً إلى ذلك، يمنح الثيامين الخارجي مقاومة ضد أنواع متعددة من الأمراض (11).

استشعار الإجهاد والاستجابة له



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123864796000044>

في البكتيريا، لوحظت زيادة مماثلة في التعبير الجيني المشارك في تخليق الثيامين في الطحالب الزرقاء تحت الضغط (12)، ووجد أن الإشرىكية القولونية تزداد فيها كميات كبيرة من ثلاثي فوسفات الثيامين - مشتق الثيامين - تحت ضغط طاقي شديد (13). في الخميرة، يمنح الثيامين حماية ضد الإجهاد التأكسدي، وتنظيم الضغط الأسموزي، والحراري (14).

من منظور واسع، يبدو أن الثيامين يملك خصائص مميزة "مضادة للإجهاد" ويزيد من مرونة الخلايا عبر أنظمة بيولوجية متنوعة. سيساعد التعرف على هذه الخصائص على تأسيس فهم قوي لكيفية وفائدة الثيامين في تخفيف تأثير الأمراض المزمنة التي تتسم بإجهاد أيضي وتأكسدي وبيئي.

"المقد العظيم": الوجوه المختلفة للنقص

النقص الحاد في هذا المغذي معروف تقليدياً بأنه يؤدي إلى اضطرابات نقص الثيامين (TDDs)، التي تصيب بشكل رئيسي واحداً أو أكثر من ثلاثة أنظمة رئيسية في الجسم: الجهاز العصبي المركزي (مسبباً اعتلال ويرنيك)، الجهاز القلبي الوعائي (مسبباً البري بري الرطب)، والأعصاب الطرفية (مسبباً البري بري الجاف). يعتمد النمط الكلاسيكي للأعراض على النوع الفرعي وقد يشمل، لكنه لا يقتصر على، الترنح، شلل العين، اعتلال الأعصاب المحيطة، التتميل، الدوار، القصور الوعائي، الودمة، وحتى فشل القلب.

ومع ذلك، ينبغي فهم حالة المغذيات الدقيقة كاستمرار وليس اختيار ثنائي واضح بين "الكفاية" و"النقص". هذا التصور السابق مبسط جداً ويفشل في استيعاب الآثار المعقدة والمتطورة التي قد يحدثها النقص الجزئي على فسيولوجيا الإنسان. تُظهر الأدلة أن حتى النقص البسيط في الثيامين يمكن أن يظهر بأشكال دقيقة ولكن مهمة تؤثر سلباً على الأيض ووظائف الأعضاء قبل التشخيص الرسمي لاضطرابات النقص. وبما أن الإنزيمات المعتمدة على الثيامين موجودة على نطاق واسع وتتحكم في استقلاب الطاقة، فمن المعقول أن يؤثر توفر أو اختلال استخدام الثيامين على أي خلية أو نسيج أو عضو يحتاج إلى ATP. في الواقع، أظهرت أبحاث عقد كامل أن حتى النقص الخفيف يمكن أن يؤدي إلى مجموعة واسعة من الأعراض غير المحددة التي تتجاوز الطيف الكلاسيكي لـ TDDs. وبفضل الدور المركزي للثيامين في الأيض الطاقوي، فإن الأعضاء التي تتطلب طاقة عالية هي الأكثر عرضة، ويعكس العديد من الأعراض المرتبطة بعضاً من خلل في الجهاز العصبي المستقل.

قاد لونسديل بنفسه علاج اعتلال الجهاز العصبي المستقل باستخدام مشتقات الثيامين (15-17)، اعتماداً على مبدأ أن ذلك يمكن أن يعالج اضطراب الأيض الحيوي في مناطق دماغية مثل الجهاز الحوفي وجذع المخ المسؤولة عن تعديل الجهاز العصبي المستقل. وبكلماته الخاصة: "البري بري هو النموذج الأولي لاضطراب الجهاز العصبي المستقل الوظيفي في مراحله المبكرة" (16). وصف الدماغ بأنه يعاني من "فرط تهيج" تحت الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى ردود فعل مبالغ فيها للجهاز العصبي المستقل تجاه حتى المنبهات البسيطة مثل تغيرات الطقس أو التعرض لجهاز التكييف. لا تزال علامات وأعراض اضطراب الجهاز العصبي المستقل شائعة بشكل ملحوظ بين جميع حالات TDDs المعروفة (18-21)، وبخبرتي الشخصية، يمكن أن يكون الثيامين العلاج الأكثر فاعلية لهذه الحالات. تتراوح مظاهر المرض بين الخفيفة والشديدة، ويمكن أن تتقلب حسب الموسم ومستوى النشاط البدني والعوامل البيئية الأخرى. كما يمكن أن تكون الأعراض عامة وغير مميزة، مما يصعب تحديدها سريريًا.

تم توضيح الطابع العام وغير المحدد لهذه الأعراض منذ عام 1940 في أولى الدراسات التجريبية على النقص في البشر (22). ولاحظ الباحثون حينها غياب علامات البري بري الكلاسيكية خلال معظم فترة الدراسة (88 يوماً). وبدلاً من ذلك، وثقوا

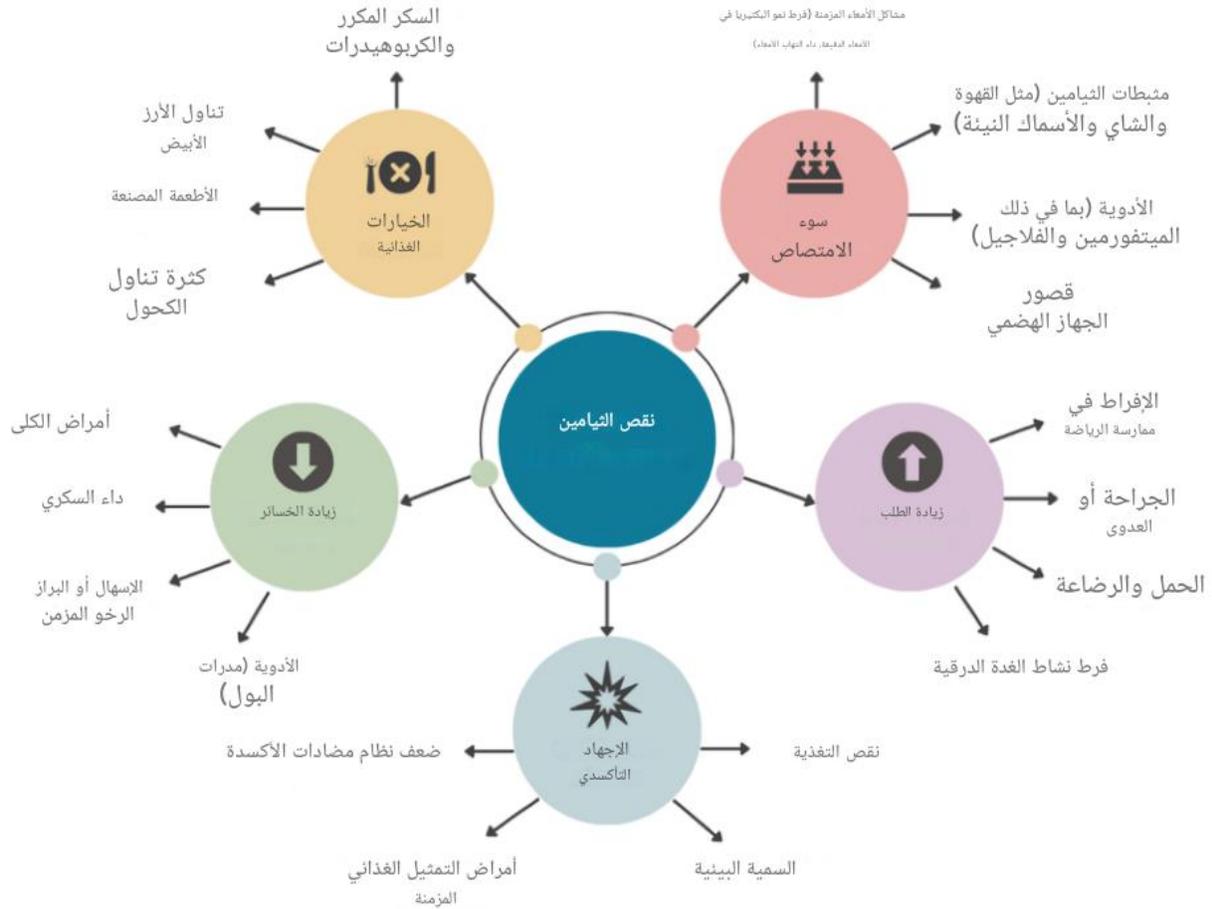
مجموعة واسعة من الأعراض التي تؤثر على معظم أنظمة الجسم، وكثير منها تتدرج اليوم تحت مظلة تشخيص اضطراب الجهاز العصبي المستقل الوظيفي.

شملت هذه الأعراض:

التعب مع المجهود البسيط، زيادة سرعة ضربات القلب، ألم صدري كاذب، عدم انتظام ضربات القلب، شحوب، احمرار، فرط التعرق، اضطراب تنظيم درجة الحرارة، تنميل في الأعضاء التناسلية والمسالك البولية، تكرار التبول، ضيق في التنفس، دوار، ضعف تحمل الجلوكوز، أرق، مع اضطرابات المزاج وتركيز ضعيف، سوء عام، إحساس ثقل في الأطراف السفلية، فقدان القوة، ضيق في الصدر، ضعف الرؤية، والأرق. كما تم تسجيل انتفاخ البطن، التجشؤ، والتناوب بين الإمساك والإسهال، نقص حمض المعدة أو انخفاضه، تأخر إفراغ المعدة، وانخفاض حركة الأمعاء.

توضح هذه الأعراض الواسعة والمبهمة غالبًا في حالات نقص النيامين تحديات كبيرة في التشخيص الدقيق، مما يسهم بلا شك في التشخيص الخاطئ لها. العديد من هذه الأعراض دقيقة وسهلة التغاضي عنها وعادة ما تُعزى بشكل خاطئ إلى حالات أخرى، مما يؤدي إلى نقص التقدير الواسع. في الواقع، يتطور نقص النيامين تدريجيًا، مما يثير سؤالًا هامًا: هل قد يكون جزء كبير من السكان متأثرًا بها دون وعي؟

نقص الثيامين: وباء خفي

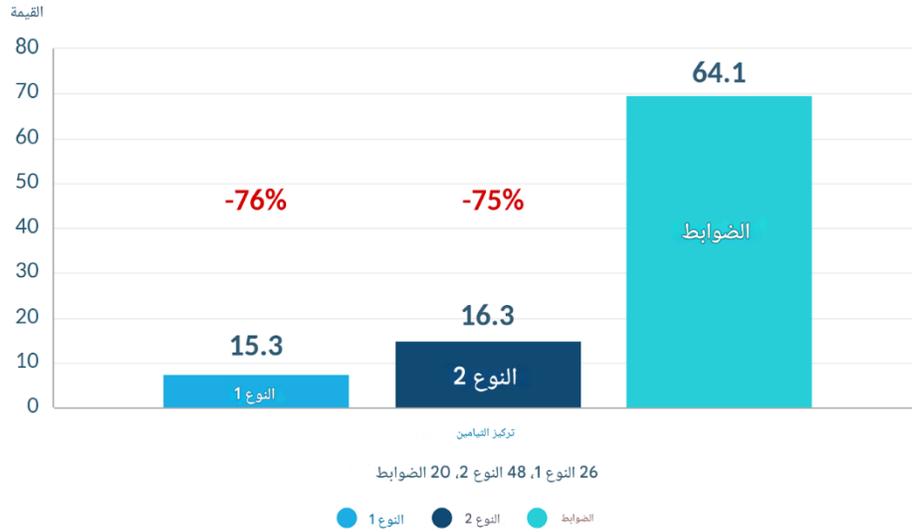


خارج سياق الأمراض المصاحبة مثل إدمان الكحول (23)، ومتلازمات سوء الامتصاص (24)، واضطرابات الأكل (25)، يعتبر النقص الصريح نادرًا في الدول المتقدمة مع افتراض شائع بأن تدعيم الأغذية قد قضى عليه إلى حد كبير. لكن فحصًا أدق للأدلة يشير إلى خلاف ذلك.

النقص أكثر انتشارًا بكثير مما يُعتقد عادة (26)، مع دراسات تظهر نسبتًا تتراوح بين 20-50% في السكان النفسيين (27) وكبار السن (28,29). كانت مستويات الثيامين في البلازما أقل بنسبة تصل إلى 76% لدى مرضى السكري من النوع 1 والنوع 2 (30). حتى الحالات الشديدة من اعتلال فيرنكي للدماغ غالبًا ما يتم تشخيصها بشكل غير صحيح (31)، بالإضافة إلى أن طرق الفحص غير كافية على الإطلاق لتقييم مستويات الثيامين داخل الخلايا (32).

ربما يكون المحرك الأساسي للنقص الواسع هو ما وصفه لونسديل بـ"سوء التغذية عالي السعرات"، وهو مصطلح يشير إلى الإفراط في استهلاك الأطعمة المعالجة بشكل مفرط والغنية بالسعرات ولكنها تفتقر للمغذيات الدقيقة، مما يؤدي إلى استنزاف مخزونات الجسم بالتدريج. يتعلق هذا خصوصًا بالعالم الحديث، حيث ازداد استهلاك الأطعمة المفرطة المعالجة بشكل ملحوظ في العقود الأخيرة (33) وتشكل الآن 50-60% من السعرات الحرارية اليومية في بعض الدول ذات الدخل المرتفع (34).

ثيامين المصل في داء السكري (الدراسة 2)



المصدر: ثورنالي، بي جيه وآخرون. "ارتفاع معدل انتشار انخفاض تركيز الثيامين في البلازما لدى مرضى السكري مرتبط بعلامة على أمراض الأوعية الدموية". مجلة داء السكري، المجلد 50، 10 (2007): 70-2164. doi:10.1007/s00125-007-0771-4

تتأثر حالة الثيامين بشكل كبير باستهلاك الكربوهيدرات، الذي يتطلب توفيرًا غذائيًا متناسبًا لتلبية الطلب الأيضي (35). وبعبارة أخرى، فإن الإفراط في استهلاك الأطعمة الغنية بالسكر والنشويات المكررة يفرض عبئًا كبيرًا على مخزونات الجسم من الثيامين. ومن أبرز الأمثلة على أهمية الثيامين في هذا السياق كانت وباء مرض البري بري في آسيا، حيث كان السكان الذين يعتمدون على الأرز الأبيض المقشر - الخالي من القشر الغني بالثيامين - أول من عانى من نقص حاد في الثيامين.

ومع ذلك، هناك عامل آخر خفي يتمثل في الاستهلاك الواسع لزيت البذور الصناعية الغنية بالأحماض الدهنية غير المشبعة والمؤكسدة، كما أوضحت دراسة حديثة (36). على الرغم من أن الآلية الدقيقة لم تُشرح جيدًا، تقترح الأبحاث أن منتجات تحلل الأحماض الدهنية مثل المألونديديهايد يمكن أن تؤثر سلبيًا على حالة الثيامين بطرق عدة (37,38). بالإضافة إلى ذلك، هناك العديد من الأدوية التي تظهر تأثيرات قوية مضادة للثيامين، مثل الميتفورمين (39)، الميترونيدازول (40)، المدرات البولية (41)، والأومبيرازول (42) وغيرها (43). كما يمكن أن تسهم التغيرات الدسببوتيكية (خلل التوازن الجرثومي) في ميكروبيوم الأمعاء (44) والمتطلبات التوتيرية المختلفة في خفض مستويات الثيامين (45).

لكن تعقيد هذه القضية يمتد إلى ما هو أكثر من مجرد نقص في تناول الثيامين الغذائي. في الواقع، قد لا يعاني جزء كبير من المرضى الذين تظهر عليهم أمراض تتجاوب مع الثيامين من نقص واضح في مستويات الثيامين النظامية. أي أنه رغم مستويات الثيامين الدموية الطبيعية، قد يبرر وجود خلل وظيفي على مستوى الخلية أو الإنزيم ضرورة التكميل بجرعات عالية. هذا المجال الناشئ من البحث، الذي أجده مثيّرًا للاهتمام بشكل خاص، يتحدى النماذج التقليدية لوضع المغذيات ويبرز الحاجة إلى فهم أكثر تعقيدًا لكيفية تعامل الجسم مع المغذيات وللعلاج الغذائي بشكل عام.

ما وراء معالجة النقص: الخلل الوظيفي أو الاستخدام الثيامين

كان الدكتور ديريك لونسديل يؤكد على أن جرعات الثيامين العالية تعمل كعامل دوائي لا يكمل غذائي فقط. فالجرعات المطلوبة لتحقيق تأثيرات علاجية - وغالبًا ما تكون بمئات أو آلاف أضعاف الجرعة الغذائية الموصى بها (RDA) - تتجاوز بكثير ما يلزم لتصحيح مجرد نقص غذائي، وتستخدم لفترات طويلة. وبكلماته الخاصة، قد "يجبر الثيامين عملية الأيض على العودة للحياة" وتعمل كنوع من المنشط الأيضي.

التأثير الدوائي للثيامين

يتجلى هذا المفهوم بوضوح في اضطرابات الأخطاء الخلقية للأيض، مثل مرض داء بول شراب القيقب القابل للاستجابة للعلاج بالثيامين، مرض لي، الأكاديميا الميثيلمالونية، الهوموسيستينوريا، وغيرها من اضطرابات الفيتامين الوراثة القابلة للعلاج (46). في هذه الحالات، تقلل الطفرات الجينية من تقارب الإنزيمات المعتمدة على الفيتامين مع عاملها المساعد، مما يؤدي إلى خلل أیضي حاد. لذا، يُطلب جرعات كبيرة من المغذي لتثبيح الخلايا، وتعويض هذه العيوب الإنزيمية، واستعادة الوظيفة بالرغم من الشذوذ الجيني.

رغم ندرتها، أظن أن مبادئ مماثلة قد تنطبق على مجموعة أوسع كثيرًا من الأمراض الحديثة التي تنطوي على تعطيل أو تثبيط إنزيمات مسارات معتمدة على الفيتامين. يمكن أن يحدث هذا التعطيل بشكل مستقل عن الاستعداد الوراثي، وقد يكون نتيجة للسموم البيئية، والمواد الغريبة، والالتهاب المزمن، أو الإجهاد التأكسدي.

في حالات الاستجابة للثيامين، ليست المشكلة نقصًا بسيطًا في تناول الثيامين، بل خلل وظيفي في التعامل الخلوي مع الثيامين أو عرقلة الإنزيمات المعتمدة على الثيامين، والتي تبدو حساسة للغاية لهذه التأثيرات (47).

هناك العديد من العوامل غير المتعلقة بتناول الطعام التي تؤثر بهذا الشكل، ومنها:

- المعادن الثقيلة (مثل الألمنيوم والزرنيخ) (48,49)

- الجزيئات المسببة للالتهاب العصبي (50)

- سموم الفطريات (51)

- معززات الأكسدة (52)

- المواد الغريبة على الجسم (53)

رغم أن التثبيط المؤقت للإنزيمات قد يؤدي أدوارًا فيزيولوجية طبيعية، فإن التعطيل المزمن يُعد سببًا رئيسًا للمرض (54,55)، لا سيما في سياق الأمراض التنكسية العصبية. يؤدي هذا التأثير التراكمي إلى خلل في الميتوكوندريا وعجز في توليد الطاقة الحيوية، مما يؤثر سلسلة من الاضطرابات الأيضية التي تفضي في النهاية إلى خلل وظيفي في الأنسجة والأعضاء.

النقص "الموضعي" في أعضاء وأنسجة محددة

يمكن أن يحاكي تثبيط أو "حجب" الإنزيمات المعتمدة على الثيامين والمسؤولة عن التحكم بمعدل الأيض، والتي تشارك في استقلاب الطاقة، عواقب النقص النظامي في الثيامين، إلا أنه قد يقتصر على أنسجة وأعضاء معينة. تدعم الأدلة الناشئة مفهوم النقص الموضعي للثيامين في أنسجة وأعضاء مختلفة، منها المخ والقلب والبنكرياس وأيضًا الأمعاء.

لهذا السبب، يمكن اعتبار الثيامين منبهاً أيضاً، إذ أن الجرعات العالية قادرة على استعادة الأيض الطاقوي عندما تنتشع الخلايا، إذ تتجاوز أو تتغلب على الحواجز الأيضية المفروضة بواسطة تثبيط الإنزيمات. بالمحصلة، يحول هذا المنظور التركيز من مجرد تصحيح النقص الغذائي إلى معالجة الخلل الموضعي وتثبيط الإنزيمات، مما قد يفتح آفاقاً علاجية جديدة لمجموعة واسعة من الحالات المزمنة.

هناك اعتبار مهم آخر هو أن الأنسجة ذات الطلب الأيضي العالي - خصوصاً في سياق الإصابة أو العدوى المزمنة - يمكن أن تستنزف مخزون الثيامين بسرعة استجابة للإجهاد. وهذا سيناريو قد يؤدي إلى نقص موضعي في غياب علامات وأعراض

وتشخيصات نظامية ظاهرة. تدعم بيانات النسخ (نشر مستقل) هذا المفهوم، حيث تعكس اضطرابات أيضية مميزة، بما في ذلك تغييرات طويلة الأمد في إنزيمات معتمدة على الثيامين، في خلايا الأمعاء حتى 9 أشهر بعد جراحة تجاوز المعدة. ومن المعقول أن تحدث مثل هذه التغيرات في أي خلية أو نسيج أو عضو يتعرض لإصابة مزمنة، ولذلك ينبغي إدراجها في نهج التعامل مع الأمراض المزمنة.

علاوة على ذلك، تلعب العوامل الوراثية دورًا مهمًا بلا شك. فقد تجعل الطفرات أو الاختلافات الجينية في البروتينات المسؤولة عن نقل، وتنشيط، واستخدام الثيامين الفرد أكثر عرضة حتى للتقلبات الطفيفة في حالة الثيامين. وقد تساعد هذه الفوارق الجينية أيضًا في تفسير استجابة بعض الأفراد بشكل إيجابي للعلاج بينما قد لا يستجيب آخرون.

مفاتيح التنكس العصبي: الإمكانيات غير المستغلة في المخ المتقدم في العمر؟

تكون هذه الآليات ذات صلة خاصة في مجال التنكس العصبي، حيث أظهرت أبحاث لعقود قوية العلاقة بين اختلال توازن الثيامين والعمليات التنكسية العصبية. من اللافت أن خلل إنزيمات الثيامين المعتمدة يظهر كمعلم مميز لعدة حالات تنكسية عصبية، مما يشير إلى أن خلل الثيامين الموضوعي قد يكون مساهمًا رئيسيًا في ضعف ومراحل المرض في الجهاز العصبي المركزي CNS.

الزهايمر (الخرف الزهايمري) Alzheimer's Dementia (AD)

تم اقتراح النقص "الموضوعي" للثيامين في المخ كخاصية مميزة لـ AD (56)، ومن المعروف أنه يسبب العديد من التغيرات المرضية الرئيسية بشكل مستقل، منها: ضعف الأيض الجلوكوزي (57)، الالتهاب العصبي (58)، فقدان الأعصاب (59)، اختلال وظيفة الكولين (60) وزيادة وجود لويحات الأميلويد وتشابكها (61). تم التعرف على اضطرابات توازن الثيامين النظامي والأبيض الجلوكوزي في المخ (62)، ونقص نشاط ثلاثة إنزيمات معتمدة على الثيامين في المخ (63,64). ومن بينها إنزيم KGDH الذي ينخفض نشاطه بنسبة تصل حتى 57% (65,66) ويحدث هذا في الأشكال الوراثية (67) والعشوائية

(68) من AD. علاوة على ذلك، يتناقص تعبير ناقلات الثيامين (69) وترتبط اضطرابات الأيض في المخ بمستويات TPP النشطة (70). كما لوحظ انخفاض مستويات TPP بوضوح في قشرة الفص الجبهي، والجداري، والقذالي في حالات الخرف الجبهي الصدغي (71) عقب التشريح. لقد ثبت أن مشتق الثيامين الصناعي بنفوثيامين يواجه العديد من العوامل الممرضة في AD وتراجع الإدراك (72)، ويجري حاليًا تجربة بقيمة 45 مليون دولار على مرضى AD (73).

مرض باركنسون Parkinson's Disease

المستقلبات العصبية السامة الذاتية المرتبطة بمرض باركنسون PD، مثل MPP+ والإيزوكينولونات، هي مثبطات قوية للإنزيمات المعتمدة على الثيامين (74). كشفت دراسات عديدة أن إنزيم KGDH هدف مرضي رئيسي في مرض باركنسون (75). ينخفض نشاط KGDH بشكل كبير في المادة السوداء (76)، ويرتبط مدى التثبيط بشدة التنكس العصبي (77). كما يرتبط PD بانخفاض كبير في نشاط PDH (78,79). وتم العثور على تركيزات الثيامين الحرة في السائل الدماغي الشوكي أقل من الضوابط (80).

على الرغم من وجود تجربتين صغيرتين فقط تستخدمان جرعات دوائية من الثيامين لـ PD، إلا أن النتائج واعدة جدًا (81,82). في إحدى هذه التقارير، حقق المرضى بمتلازمة خفيفة تحسُّنًا سريريًا كاملاً باستخدام العلاج بالثيامين. اليوم، يوجد عبر الإنترنت شبكة من آلاف الأشخاص الذين يعالجون أنفسهم بهذه الطريقة ويشهدون فوائد عظيمة. وفقاً لمؤلف تقارير الحالات:

"من المعقول أن نستنتج أن نقصاً شديداً موضعياً للثيامين بسبب خلل في أيض الثيامين يمكن أن يسبب أضراراً انتقائية للخلايا العصبية في المراكز التي تتأثر عادةً في هذا المرض. كان حقن جرعات عالية من الثيامين فعالاً في عكس الأعراض، مما يشير إلى أن الشذوذ في العمليات المعتمدة على الثيامين يمكن التغلب عليه بواسطة النقل المعتمد على الانتشار عند تركيزات ثيامين فوق الطبيعية."

النظام الكولينري Cholinergic System

رغم أن عجز النظام الكولينري عام ومعروف كمعظم مرضي كلاسيكي في AD، قد تحدث اختلالات مماثلة - أو أشد - في PD، وإن كان في مناطق مختلفة من المخ (83,84). قد تساعد هذه الآليات المشتركة في توضيح سبب أهمية الثيامين كعلاج محتمل.

الثيامين لديه تأثيرات محفزة على الكولين بطبيعته، ويلعب دورًا حاسمًا في وظيفة الأسيتيل كولين (ACh) على مستويات متعددة. تنتج العلاقة الحميمة بين الثيامين والناقل العصبي الكولينري من أدوارها كعامل مساعد وغير عامل مساعد.

من الآثار الموثقة جيداً لنقص الثيامين انخفاض تكوين ACh (60)، ويرجع ذلك جزئياً إلى الدور المباشر لإنزيم PDH في توفير الأستيل-CoA - المباشر الضروري لتكوين ACh. بالإضافة إلى ذلك، تحكم KGDH في دورة TCA التوزيع وتوفير الأستيل-CoA لتكوين ACh، مما يربط توازن الثيامين بوظيفة الكوليني بشكل إضافي.

ومع ذلك، فضلاً عن دوره الأيضي كعامل مساعد، يعتبر الثيامين ضرورياً لإثارة غشاء المحور العصبي والجهد الكهربائي العصبي (85). تنظم مشتقات الثيامين الفسفورية نقل ACh العصبي (86) وتشارك في وظيفة المشابك العصبية (87,88). وقد وُجد أيضاً إطلاق مشترك للثيامين وACh في المشابك، حيث يسهل الثيامين النقل العصبي (89-92). عند التركيزات العالية، يرتبط الثيامين بمستقبلات نيكوتين ACh (93)، في حين أظهرت مشتقات صناعية مثل TTFD و سولبيتامين تأثيرات محفزة على النظام الكوليني في دراسات متعددة (94,95).

نظراً لهذه الآليات المتنوعة، يحتمل أن يمارس الثيامين تأثيره الحامي للمخ من خلال مزيج من الأدوار المعتمدة وغير المعتمدة كعامل مساعد، مما يعزز مكانته كمرشح واعد لدعم حالات التنكس العصبي التي تتضمن تراجع النظام الكوليني.

مرض هنتنغتون Huntington's Disease

تم العثور على تثبيط بيروفات ديهيدروجيناز (96,97) وإنزيم KGDH (98). وأظهر انخفاض محتوى الثيامين في السائل الدماغي الشوكي أنه يسبق ظهور الأعراض الحركية (99). وتم رصد اضطرابات أيض الثيامين في نماذج حيوانية لمرض هنتنغتون (100)، وحددت دراسة حديثة أن نقص نقل الثيامين قد يكون سبباً قابلاً للعلاج لهذا المرض. وبشكل محدد، تم التعرف على تعبير غير طبيعي لبولي أدينيلات ناقلات الثيامين (SLC19A3) في مرض هنتنغتون، مصاحباً لانخفاض محتوى الستريات النشط للثيامين في كل من البشر والحيوانات.

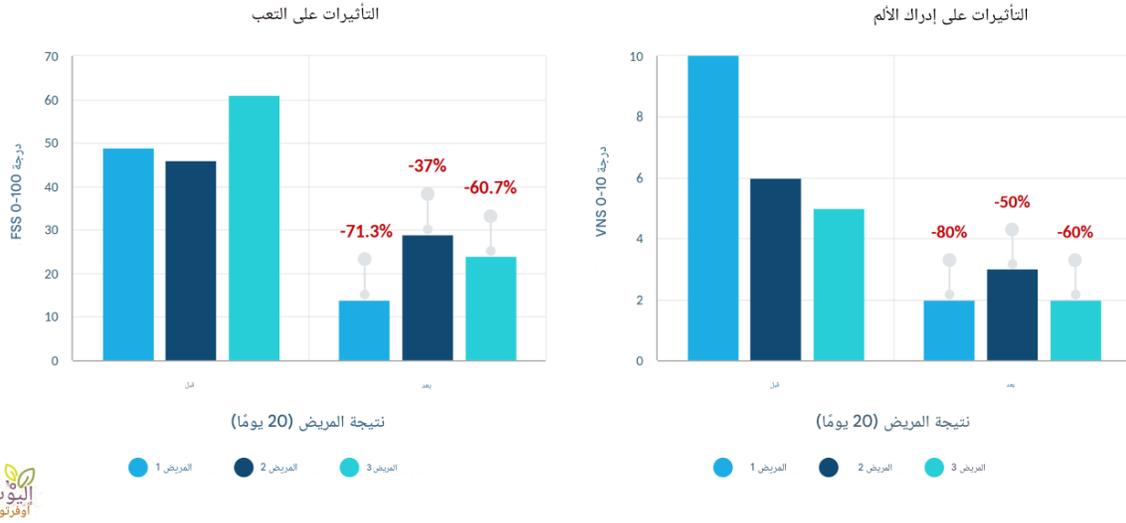
عززت المكملات بجرعات عالية من الثيامين مجتمعة مع البيوتين التحسينات في النماذج الإشعاعية والحركية والمرضية العصبية في النموذج الحيواني (101)، وتجرى دراسات حالية على البشر (102).

التصلب الجانبي الضموري (ALS) Amyotrophic Lateral Sclerosis

تظهر القشرة الجبهية في ALS مستويات منخفضة بشكل ملحوظ من إنزيم TPPase، الذي ينشط الثيامين إلى ثيامين بايرو فوسفات (103)، ويظهر المرضى انخفاضاً في مشتقات الثيامين في السائل الدماغي الشوكي (104). وقد تم الإبلاغ عن علامات مورفولوجية للاعتلال الدماغ الفيبرينيكي في ALS (105). أظهرت دراسة حالة باستخدام بنفوتيامين (مشتق للثيامين بجرعة عالية) نتائج واعدة في مرضى ALS (106). وبالمثل، أعطت جرعات عالية من مشتق آخر يسمى داينزوبلثيامين تنشيطاً وظيفياً طبيعياً ونتائج تحسين في جميع المؤشرات الفسيولوجية، ووظائف الحركية، وضمور العضلات في نموذج حيواني لـ ALS (107).

سلسلة من تقارير الحالات للدكتور أنطونيو كوستانتيني أظهرت استجابات إيجابية لعلاج جرعات عالية من الثيامين (HDT) في حالات عصبية أخرى متنوعة مثل الديستونيا والأتكاسا النخاعية المخيخية (108)، مع تقرير حالة عن الألم العضلي الليفي أظهر تحسناً يصل إلى 70% في التعب و80% تقليل في مستوى الألم (109). يمكن تفسير هذه النتائج المحتملة من خلال خلل في استخدام الثيامين تم الإبلاغ عنه في هذا المرض، مدعوماً بتأثير TPP مرتفع بشكل ملحوظ للإنزيم ترانس كيتولاز (110)، ومستويات TPP منخفضة (111)، إلى جانب انخفاض تقارب الثيامين لإنزيم PDH (112) وترانس كيتولاز (113).

جرعة عالية من الثيامين والألم العضلي الليفي



جرعات عالية من الثيامين والألم العضلي الليفي

تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن خلل الإنزيمات المعتمدة على الثيامين و/أو العيوب في أيض الثيامين، استخدامه أو نقله قد تمتد لتشمل أمراضاً متعددة لا ترتبط تقليدياً بنقص الثيامين.

الاستفادة من الثيامين كـ "حامي خلوي"

كما نوقش، تدعم الأدلة بقوة دور الثيامين كعامل حماية ضد خلل الميتوكوندريا. ومن الجدير بالذكر أن هذه المنافع لا تقتصر على تصحيح النقص التقليدي، بل تحدث عبر تحسين مسارات أيضية رئيسة للحفاظ على الأيض الطاقوي. ومع ذلك، من المهم الإشارة إلى أن هذه التأثيرات لا تقتصر على التنكس العصبي فقط، بل قد تنطبق أيضاً على أنواع مختلفة من الإصابات.

درست الدكتورة فيكتوريا بونيك وفريقها في معهد بيلوزرسكي لبيولوجيا الفيزيائية والكيميائية في موسكو تأثيرات الثيامين في نماذج مختلفة على نطاق واسع. وأظهرت أبحاثهم أن العلاج المسبق بجرعات دوائية من الثيامين يوفر حماية عصبية كبيرة ويقلل الأضرار في نموذج حيواني لإصابات الدماغ الرضحية (114). بعد الإصابة، تم الحفاظ على إنتاج ATP في الميتوكوندريا، مع تقلبات كبيرة في سمية الغلوتامات وتحسن في الالتهاب العصبي. الآلية المقترحة للحماية كانت تنشيط KGDH الدوائي بواسطة الثيامين.

اقتباس من الباحثين:

"يقوم العجز في [KGDH] [OGDHC] بدور رئيسي في سمية الغلوتامات للخلايا العصبية أثناء إصابة الدماغ الرضحية؛ لذلك فإن التنشيط الدوائي لـ [KGDH] [OGDHC] قد يحمل إمكانات حماية عصبية."

وقد قدم الفريق نفسه لاحقاً تقارير عن نتائج مشابهة في نموذج إصابة الحبل الشوكي، حيث أظهر الثيامين حفظ مستويات الغلوتاثيون وتخفيف آثار زيادة النيتريك أو أكسيد (115). مرة أخرى، كانت آلية الحماية هي تنشيط الثيامين لـ KGDH، الذي حفظ وظيفة الميتوكوندريا واستمرار إنتاج ATP.

لقد أبرزت العديد من الدراسات الأخرى تأثيرات حماية مماثلة للثيامين (116). حافظ العلاج بدواء ثيامين بايرو فوسفات على وظيفة القلب من خلال الحفاظ على إنتاج ATP في نموذج خلل التروية (117). حافظ الثيامين على نشاط (نازعات هيدروجين البيروفات) PDH في الحيوانات بعد توقف القلب (118). كذلك كان الثيامين وقائياً في نموذج سمية النحاس، عبر منع تعطيل PDH (119). بجانب دور الحماية هذا، يحسن الثيامين مؤشرات خلل الأيض وتنظيم الجلوكوز (120) ويخفف من التعب عبر تقليل استنفاد ATP في عضلات الهيكل العظمي أثناء التعب الناتج عن العمل (121).

ما وراء الدعم الأيضي: تأثيرات الثيامين غير المعتمدة على العامل المساعد

(non-coenzyme)

تمتد الفوائد لما هو أبعد من دور الثيامين كعامل مساعد، إذ يوجد طيف من التأثيرات غير المعتمدة على كونه عاملاً مساعداً والتي قد تسهم في حماية الخلايا والأنسجة من التلف. على سبيل المثال، أثبت ثيامين بايرو فوسفات قدرته على حماية الكبد من سمية السيسبلاتين في الفئران (122)، ومنع العقم المرتبط بنقص التروية (123).

أظهر الثيامين نفسه فعالية مقارنة بإن أسيتيل سيستايين NAC في الحماية من تلف الكبد الناتج عن الباراسيتامول (123). بالإضافة إلى ذلك، حُميت الخلايا من التلف الجيني الناتج عن الإشعاع (124)، وقد تمكن كل من الثيامين و البنفوثيامين من مواجهة العدوان والإجهاد التأكسدي الناتج عن الموجات فوق الصوتية، واستعادة التعبير عن مستقبلات AMPA ومؤشرات اللدونة في دراسات حيوانية (125).

تُرَاجع الجرعات العالية من الثيامين مؤشرات الإجهاد التأكسدي والالتهاب في نماذج سمية الرصاص (126)، وقد حفظت العلاج المسبق الخلايا القلبية من موت الخلايا المبرمج الناتج عن نقص الأكسجين والتكسر في الحمض النووي (127).

تكريم إرث الدكتور لونسديل بتطوير علاج الثيامين: حدود جديدة

لا تزال العديد من نظريات الدكتور لونسديل حول آليات الثيامين وإمكاناته العلاجية تحظى بالتأكيد عبر أبحاث حديثة ومتطورة.

شخصياً، استلهمت من عمله، ودرست وطبقت علاج الثيامين بجرعات عالية في السبع سنوات الماضية، ولا تزال تأثيراته تذهلني. لقد شهدت تحسناً ملحوظاً لدى مرضى كثيرين - بعضهم بدون عوامل خطر تقليدية للنقص - يعانون من التعب المزمن، ضباب الدماغ، الألم العضلي الليفي، اضطراب الجهاز العصبي المستقل، اضطرابات الأمعاء الوظيفية، اختلالات المزاج، والمزيد.

ومع ذلك، بالرغم من تأثيره العميق، لا يزال الثيامين مهملاً إلى حد كبير حتى ضمن دوائر الطب الوظيفي والطب البديل. خلال فترة تعاملتي ودراستي لهذا المغذي، وجدت أن ملاحظاتي تتفق مع ما صرح به الدكتور لونسديل، الذي أدرك منذ زمن بعيد أن الثيامين بجرعات عالية يفعل أكثر من تصحيح نقص غذائي بسيط - بل يعيد تنشيط أبيض الطاقة بطرق لم يستطع الطب التقليدي استيعابها بالكامل بعد.

طوال عقود، عمل لونسديل بلا كلل لرفع الوعي، لكن الطب التقليدي لم يستجب.

ورغم أنني لم أحظ بلفائه شخصياً، تبادلنا العديد من الرسائل الإلكترونية، وأستطيع أن أشهد أنه تابع البحث العلمي عن قرب حتى عامه الأخير.

يبرز التزامه في إنتاجه العلمي الضخم، بما في ذلك "أمراض نقص الثيامين، اضطراب الجهاز العصبي المستقل، وسوء التغذية عالي السعرات"، التي شارك في تأليفها مع الدكتور تشاندلر مارس.

وبينما نستمر في استكشاف تبعات بحوثه، ونكرم إرثه - شهادة على التأثيرات العميقة التي يمكن أن تحدثها المغذيات في استعادة الصحة.

وبكلماته:

"نحن نستخدم الفيتامين كدواء ونجبر الأيض الطاقى على العودة إلى الحياة."

نبذة عن المؤلف:

إليوت هو أخصائي تغذية طبيعية حصل على تدريب إضافي في برنامج الزمالة التابع لجمعية A4M في مجالات مضاد الشيخوخة، الأيض، والطب الوظيفي. يركز بحثه الأساسي على الآليات الأساسية والتطبيق السريري لمشتقات الثيامين (فيتامين ب1 B1) بجرعات عالية.

كمتحدث، يلقي محاضرات منتظمة في الفعاليات المهنية لتعزيز المعرفة والاستخدام العلاجي للثيامين بجرعات دوائية لمجموعة واسعة من الأمراض المزمنة بما في ذلك التنكس العصبي، اضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية، والحالات المعقدة مثل متلازمة التعب المزمن والألم العضلي الليفي.

من خلال التعليم والتأييد، يهدف إليوت إلى جعل هذه المعرفة متاحة لكل من الممارسين والجمهور العام. هو المؤسس المشارك لشركة Objective Nutrients للمكملات الغذائية، ويدير قناة "EONutrition" على YouTube والموقع الإلكتروني thiamineprotocols.com.

إليوت عضو في هيئة تحرير خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي OMNS.

المراجع

1. Hansen GE, Gibson GE. The α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex as a Hub of Plasticity in Neurodegeneration and Regeneration. *Int J Mol Sci* (2022) 23:12403. <https://doi.org/10.3390/ijms232012403>
2. Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Hypoxia-ischemia and thiamine deficiency. *Clin Neuropathol* (1993) 12:184-190.
3. Johkura K, Naito M. Wernicke's encephalopathy-like lesions in global cerebral hypoxia. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* (2008) 15:318-319. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.10.022>
4. Vortmeyer AO, Colmant HJ. Differentiation between brain lesions in experimental thiamine deficiency. *Virchows Arch A* (1988) 414:61-67. <https://doi.org/10.1007/BF00749739>
5. Valle ML, Anderson YT, Grimsey N, Zastre J. Thiamine insufficiency induces Hypoxia Inducible Factor-1 α as an upstream mediator for neurotoxicity and AD-like pathology. *Mol Cell Neurosci* (2022) 123:103785. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103785>

6. Zera K, Zastre J. Thiamine deficiency activates hypoxia inducible factor-1 α to facilitate pro-apoptotic responses in mouse primary astrocytes. PLOS ONE (2017) 12:e0186707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186707>
7. Sweet RL, Zastre JA. HIF1- α -mediated gene expression induced by vitamin B1 deficiency. Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr (2013) 83:188-197. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000159>
8. Langlais PJ, Hall T. Thiamine deficiency-induced disruptions in the diurnal rhythm and regulation of body temperature in the rat. Metab Brain Dis (1998) 13:225-239. <https://doi.org/10.1023/a:1023276009477>
9. Some Specific and Non-Specific Effects of Thiamine Deficiency in the Rat. - Floyd R. Skelton, 1950. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-73-17729> [Accessed February 20, 2025]
10. Rapala-Kozik M. "Vitamin B1 (Thiamine).," In: Rébeillé F, Douce R, editors. Advances in Botanical Research. Biosynthesis of Vitamins in Plants Part A. Academic Press (2011). p. 37-91 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386479-6.00004-4>
11. Ahn I-P, Kim S, Lee Y-H. Vitamin B1 functions as an activator of plant disease resistance. Plant Physiol (2005) 138:1505-1515. <https://doi.org/10.1104/pp.104.058693>
12. Upregulation of thiamine (vitamin B1) biosynthesis gene upon stress application in *Anabaena* sp. and *Nannochloropsis oculata*. <https://www.kspbtjpb.org/journal/view.html?volume=44&number=4&spage=462> [Accessed February 20, 2025]
13. Gigliobianco T, Lakaye B, Makarchikov AF, Wins P, Bettendorff L. Adenylate kinase-independent thiamine triphosphate accumulation under severe energy stress in *Escherichia coli*. BMC Microbiol (2008) 8:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-16>
14. Wolak N, Kowalska E, Kozik A, Rapala-Kozik M. Thiamine increases the resistance of baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae* against oxidative, osmotic and thermal stress, through mechanisms partly independent of thiamine diphosphate-bound enzymes. FEMS Yeast Res (2014) 14:1249-1262. <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12218>
15. Lonsdale D, Nodar RH, Orlowski JP. The Effects of Thiamine on Abnormal Brainstem Auditory Evoked Potentials. J Adv Med (1998) 11:199-207. <https://doi.org/10.1023/A:1023344513264>
16. Lonsdale D. Exaggerated Autonomic Asymmetry: A Clue to Nutrient Deficiency Dysautonomia. (2011) <https://www.semanticscholar.org/paper/Exaggerated-Autonomic-Asymmetry%3A-A-Clue-to-Nutrient-Lonsdale/2f66f5baa669933fed0b4e23fb2bac616f2c558e> [Accessed February 20, 2025]

17. Lonsdale D, Nodar RH, Orlowski JP. Brainstem dysfunction in infants responsive to thiamine disulfide: preliminary studies in four patients. *Clin EEG Electroencephalogr* (1982) 13:82-88. <https://doi.org/10.1177/155005948201300203>
18. Shible AA, Ramadurai D, Gergen D, Reynolds PM. Dry Beriberi Due to Thiamine Deficiency Associated with Peripheral Neuropathy and Wernicke's Encephalopathy Mimicking Guillain-Barré syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep* (2019) 20:330-334. <https://doi.org/10.12659/AJCR.914051>
19. Lonsdale D, Marrs C. Thiamine-Deficient Dysautonomias. Elsevier (2018). p. 161-211 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810387-6.00005-8>
20. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Current concepts. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* (1985) 312:1035-1039. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504183121606>
21. Branco de Oliveira MV, Irikura S, Lourenço FH de B, Shinsato M, Irikura TCDB, Irikura RB, Albuquerque TVC, Shinsato VN, Orsatti VN, Fontanelli AM, et al. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain Behav Immun - Health* (2021) 14:100252. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100252>
22. Williams RD. Observations on induced thiamine (vitamin B1) deficiency in man. *Arch Intern Med* (1940) 66:785. <https://doi.org/10.1001/archinte.1940.00190160002001>
23. Laforenza U, Patrini C, Gastaldi G, Rindi G. Effects of acute and chronic ethanol administration on thiamine metabolizing enzymes in some brain areas and in other organs of the rat. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf* (1990) 25:591-603. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045055>
24. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke's encephalopathy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nutrition* (2021) 86:111182. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111182>
25. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* (2000) 28:451-454. [https://doi.org/10.1002/1098-108x\(200012\)28:4<451::aid-eat14>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1098-108x(200012)28:4<451::aid-eat14>3.0.co;2-i)
26. Marrs C, Lonsdale D. Hiding in Plain Sight: Modern Thiamine Deficiency. *Cells* (2021) 10:2595. <https://doi.org/10.3390/cells10102595>
27. Carney MW, Ravindran A, Rinsler MG, Williams DG. Thiamine, riboflavin and pyridoxine deficiency in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci* (1982) 141:271-272. <https://doi.org/10.1192/bjp.141.3.271>
28. Kwok T, Falconer-Smith JF, Potter JF, Ives DR. Thiamine status of elderly patients with cardiac failure. *Age Ageing* (1992) 21:67-71. <https://doi.org/10.1093/ageing/21.1.67>

29. Nichols HK, Basu TK. Thiamin status of the elderly: dietary intake and thiamin pyrophosphate response. *J Am Coll Nutr* (1994) 13:57-61. <https://doi.org/10.1080/07315724.1994.10718372>
30. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, Ahmed A, Rayman G, Bodmer CW. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* (2007) 50:2164-2170. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>
31. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem* (2021) 58:38-46. <https://doi.org/10.1177/0004563220939604>
32. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, Fattal-Valevski A, Fischer PR, Frank EL, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci* (2018) 1430:3-43. <https://doi.org/10.1111/nyas.13919>
33. Monteiro CA, Moubarac J-C, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* (2013) 14 Suppl 2:21-28. <https://doi.org/10.1111/obr.12107>
34. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Jansana A, Wagner K-H, Kyrø C, Tjønneland A, Katzke V, Bajracharya R, et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *Lancet Reg Health - Eur* (2023) 35: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100771>
35. Elmadfa I, Majchrzak D, Rust P, Genser D. The Thiamine Status of Adult Humans Depends on Carbohydrate Intake. *Int J Vitam Nutr Res* (2001) 71:217-221. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.71.4.217>
36. Leano J, Raut G, Martinez-Lomeli J, Chen G, Luna C, Degnan P, Curras-Collazo M, Sladek F, Deol P. Vitamin B1 Supplementation Ameliorates Obesogenic Effects of a High Fat Diet in Male Mice. *Physiology* (2024) 39:1230. <https://doi.org/10.1152/physiol.2024.39.S1.1230>
37. Vuorinen PJ, Rokka M, Ritvanen T, Käkälä R, Nikonen S, Pakarinen T, Keinänen M. Changes in thiamine concentrations, fatty acid composition, and some other lipid-related biochemical indices in Baltic Sea Atlantic salmon (*Salmo salar*) during the spawning run and pre-spawning fasting. *Helgol Mar Res* (2020) 74:10. <https://doi.org/10.1186/s10152-020-00542-9>
38. Lukienko PI, Mel'nichenko NG, Zverinskii IV, Zabrodskaya SV. Antioxidant properties of thiamine. *Bull Exp Biol Med* (2000) 130:874-876. <https://doi.org/10.1007/BF02682257>
39. Liang X, Chien H-C, Yee SW, Giacomini MM, Chen EC, Piao M, Hao J, Twelves J, Lepist E-I, Ray AS, et al. Metformin Is a Substrate and Inhibitor of the Human Thiamine Transporter,

THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm* (2015) 12:4301-4310.

<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501>

40. Hassan M, Awadalla E, Ali R, Fouad S, Abdel-Kahaar E. Thiamine deficiency and oxidative stress induced by prolonged metronidazole therapy can explain its side effects of neurotoxicity and infertility in experimental animals: Effect of grapefruit co-therapy. *Hum Exp Toxicol* (2020) 39:834-847. <https://doi.org/10.1177/0960327119867755>

41. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review. *Am J Med* (2016) 129:753.e7-753.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.037>

42. Nixon PF, Diefenbach RJ, Duggleby RG. Inhibition of transketolase and pyruvate decarboxylase by omeprazole. *Biochem Pharmacol* (1992) 44:177-179. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90053-1)

43. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GTh. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. *EPMA J* (2016) 7:10. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0059-1>

44. Costliow ZA, Degnan PH. Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron*. *mSystems* (2017) 2:e00116-17. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00116-17>

45. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci* (2018) 356:382-390. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.015>

46. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased $K(m)$): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* (2002) 75:616-658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.616>

47. Tretter L, Adam-Vizi V. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase: a target and generator of oxidative stress. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* (2005) 360:2335-2345. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1764>

48. Mailloux RJ, Bériault R, Lemire J, Singh R, Chénier DR, Hamel RD, Appanna VD. The Tricarboxylic Acid Cycle, an Ancient Metabolic Network with a Novel Twist. *PLOS ONE* (2007) 2:e690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000690>

49. Bergquist ER, Fischer RJ, Sugden KD, Martin BD. Inhibition by methylated organo-arsenicals of the respiratory 2-oxo-acid dehydrogenases. *J Organomet Chem* (2009) 694:973-980. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.12.028>

50. Inhibition of the α -ketoglutarate dehydrogenase complex by the myeloperoxidase products, hypochlorous acid and mono-N-chloramine - Jeitner - 2005 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.2004.02868.x> [Accessed February 20, 2025]
51. Pirrung MC, Nauhaus SK, Singh B. Cofactor-Directed, Time-Dependent Inhibition of Thiamine Enzymes by the Fungal Toxin Moniliformin. *J Org Chem* (1996) 61:2592-2593. <https://doi.org/10.1021/jo950451f>
52. Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inhibition of NADH-linked mitochondrial respiration by 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry* (1998) 37:552-557. <https://doi.org/10.1021/bi971958i>
53. Park LC, Gibson GE, Bunik V, Cooper AJ. Inhibition of select mitochondrial enzymes in PC12 cells exposed to S-(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-L-cysteine. *Biochem Pharmacol* (1999) 58:1557-1565. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00247-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00247-6)
54. Tretter L, Adam-Vizi V. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase: a target and generator of oxidative stress. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* (2005) 360:2335-2345. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1764>
55. Gibson GE, Park LC, Sheu KF, Blass JP, Calingasan NY. The alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem Int* (2000) 36:97-112. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(99)00114-x)
56. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Pharmacological thiamine levels as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Front Med* (2022) 9:1033272. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
57. Hakim AM, Carpenter S, Pappius HM. Metabolic and histological reversibility of thiamine deficiency. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* (1983) 3:468-477. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.73>
58. Hazell AS, Rao KV, Danbolt NC, Pow DV, Butterworth RF. Selective down-regulation of the astrocyte glutamate transporters GLT-1 and GLAST within the medial thalamus in experimental Wernicke's encephalopathy. *J Neurochem* (2001) 78:560-568. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00436.x>
59. Ke Z-J, Gibson GE. Selective response of various brain cell types during neurodegeneration induced by mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochem Int* (2004) 45:361-369. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2003.09.008>
60. Barclay LL, Gibson GE, Blass JP. Impairment of behavior and acetylcholine metabolism in thiamine deficiency. *J Pharmacol Exp Ther* (1981) 217:537-543.
61. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, Chen LH, Pedrini S, Pechman D, Baker H, Beal MF, Gandy SE, Gibson GE. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque

pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol Aging* (2009) 30:1587-1600.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013>

62. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Pharmacological thiamine levels as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Front Med* (2022) 9:

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>

63. Gibson GE, Hirsch JA, Cirio RT, Jordan BD, Fonzetti P, Elder J. Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes. *Mol Cell Neurosci* (2013) 55:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.09.001>

64. Héroux M, Raghavendra Rao VL, Lavoie J, Richardson JS, Butterworth RF. Alterations of thiamine phosphorylation and of thiamine-dependent enzymes in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* (1996) 11:81-88. <https://doi.org/10.1007/BF02080933>

65. Butterworth RF, Besnard AM. Thiamine-dependent enzyme changes in temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* (1990) 5:179-184.

<https://doi.org/10.1007/BF00997071>

66. Mastrogiacoma F, Lindsay JG, Bettendorff L, Rice J, Kish SJ. Brain protein and alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* (1996) 39:592-598.

<https://doi.org/10.1002/ana.410390508>

67. Gibson GE, Zhang H, Sheu KF, Bogdanovich N, Lindsay JG, Lannfelt L, Vestling M, Cowburn RF. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase in Alzheimer brains bearing the APP670/671 mutation. *Ann Neurol* (1998) 44:676-681. <https://doi.org/10.1002/ana.410440414>

68. Albers DS, Augood SJ, Park LC, Browne SE, Martin DM, Adamson J, Hutton M, Standaert DG, Vonsattel JP, Gibson GE, et al. Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment. *J Neurochem* (2000) 74:878-881.

<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740878.x>

69. Alzheimer's disease is associated with disruption in thiamin transport physiology: A potential role for neuroinflammation - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750148/> [Accessed February 20, 2025]

70. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Pharmacological thiamine levels as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Front Med* (2022) 9:

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>

71. Rao VLR, Richardson JS, Butterworth RF. Decreased activities of thiamine diphosphatase in frontal and temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res* (1993) 631:334-336.

[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91554-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91554-6)

72. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Pharmacological thiamine levels as a therapeutic approach in Alzheimer's disease. *Front Med* (2022) 9:1033272. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
73. Burke Neurological Institute Receives a \$45 Million NIH Grant to Study a Vitamin B1 Precursor for Treatment of Alzheimer's Disease in Multi-center Clinical Trial. *Burke Neurol Inst* <https://burke.weill.cornell.edu/gibson-lab/impact/news-articles/burke-neurological-institute-receives-45-million-nih-grant-study> [Accessed February 20, 2025]
74. Shen XM, Li H, Dryhurst G. Oxidative metabolites of 5-S-cysteinyldopamine inhibit the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex: possible relevance to the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 (2000) 107:959-978. <https://doi.org/10.1007/s007020070045>
75. Schmidt S, Stautner C, Vu DT, Heinz A, Regensburger M, Karayel O, Trümbach D, Artati A, Kaltenhäuser S, Nassef MZ, et al. A reversible state of hypometabolism in a human cellular model of sporadic Parkinson's disease. *Nat Commun* (2023) 14:7674. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42862-7>
76. Gibson GE, Kingsbury AE, Xu H, Lindsay JG, Daniel S, Foster OJF, Lees AJ, Blass JP. Deficits in a tricarboxylic acid cycle enzyme in brains from patients with Parkinson's disease. *Neurochem Int* (2003) 43:129-135. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00225-5](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00225-5)
77. Mizuno Y, Matuda S, Yoshino H, Mori H, Hattori N, Ikebe S. An immunohistochemical study on alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (1994) 35:204-210. <https://doi.org/10.1002/ana.410350212>
78. Zagare A, Preciat G, Nickels SL, Luo X, Monzel AS, Gomez-Giro G, Robertson G, Jaeger C, Sharif J, Koseki H, et al. Omics data integration suggests a potential idiopathic Parkinson's disease signature. *Commun Biol* (2023) 6:1-14. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05548-w>
79. Schmidt S, Stautner C, Vu DT, Heinz A, Regensburger M, Karayel O, Trümbach D, Artati A, Kaltenhäuser S, Nassef MZ, et al. A reversible state of hypometabolism in a human cellular model of sporadic Parkinson's disease. *Nat Commun* (2023) 14:7674. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42862-7>
80. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Hernánz A, Fernández-Vivancos E, de Bustos F, Barcenilla B, Gómez-Escalonilla C, Zurdo M, Berbel A, Villanueva C. Cerebrospinal fluid levels of thiamine in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* (1999) 271:33-36. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00515-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00515-7)
81. Costantini A, Fancellu R. An open-label pilot study with high-dose thiamine in Parkinson's disease. *Neural Regen Res* (2016) 11:406-407. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179047>
82. Costantini A, Pala MI, Grossi E, Mondonico S, Cardelli LE, Jenner C, Proietti S, Colangeli M, Fancellu R. Long-Term Treatment with High-Dose Thiamine in Parkinson Disease: An

Open-Label Pilot Study. *J Altern Complement Med N Y N* (2015) 21:740-747.

<https://doi.org/10.1089/acm.2014.0353>

83. Bohnen NI, Albin RL. The Cholinergic System and Parkinson Disease. *Behav Brain Res* (2011) 221:564-573. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>

84. Bohnen NI, Yarnall AJ, Weil RS, Moro E, Moehle MS, Borghammer P, Bedard M-A, Albin RL. Cholinergic system changes in Parkinson's disease: emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol* (2022) 21:381-392. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00377-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00377-X)

85. Sasa M, Takemoto I, Nishino K, Itokawa Y. The Role of Thiamine on Excitable Membrane of Crayfish Giant Axon. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* (1976) 22:21-24. https://doi.org/10.3177/jnsv.22.Supplement_21

86. Nghiem H-O, Bettendorff L, Changeux J-P. Specific phosphorylation of Torpedo 43K rapsyn by endogenous kinase(s) with thiamine triphosphate as the phosphate donor. *FASEB J* (2000) 14:543-554. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.3.543>

87. Parkhomenko IM, Strokina AA, Pilipchuk SI, Stepanenko SP, Chekhovskaia LI, Donchenko GV. Existence of two different active sites on thiamine binding protein in plasma membranes of synaptosomes. *Ukr Biokhimichniy Zhurnal* 1999 (2010) 82:34-41.

88. Parkhomenko YuM, Vovk AI, Protasova ZS, Pylypchuk SY, Chorny SA, Pavlova OS, Mejenska OA, Chehovska LI, Stepanenko SP. Thiazolium salt mimics the non-coenzyme effects of vitamin B1 in rat synaptosomes. *Neurochem Int* (1999) 178:105791. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105791>

89. Parkhomenko YuM, Pavlova AS, Mezhenskaya OA. Mechanisms Responsible for the High Sensitivity of Neural Cells to Vitamin B1 Deficiency. *Neurophysiology* (2016) 48:429-448. <https://doi.org/10.1007/s11062-017-9620-3>

90. Von Muralt A. The role of thiamine (vitamin B1) in nervous excitation. *Exp Cell Res* (1958) 14:72-79.

91. Von Muralt-(Bern) A. "Thiamine and Peripheral Neurophysiology.," In: Harris RS, Thimann KV, editors. *Vitamins & Hormones*. Academic Press (1947). p. 93-118 [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60807-9](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60807-9)

92. Minz, B. Sur la liberation de la vitamine B1 par le trone isole de nerf pneumogastrique soumis a l'excitation electrique. *CRSoc Biol* (1938) 127:1251-1253.

93. Waldenlind L, Elfman L, Rydqvist B. Binding of thiamine to nicotinic acetylcholine receptor in *Torpedo marmorata* and the frog end plate. *Acta Physiol Scand* (1978) 103:154-159. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1978.tb06202.x>

94. Ollat H, Laurent B, Bakchine S, Michel B-F, Touchon J, Dubois B. Effets de l'association de la Sulbutiamine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale* (2007) 33:211-215. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)91552-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(07)91552-3)
95. Nagata M, Sugimoto J. The Influences of Drugs on the Experimental Constipation of Mice treated with Atropine and Papaverine. *J Kansai Med Univ* (1973) 25:300-321. https://doi.org/10.5361/jkmu1956.25.3_300
96. Sorbi S, Bird ED, Blass JP. Decreased pyruvate dehydrogenase complex activity in Huntington and Alzheimer brain. *Ann Neurol* (1983) 13:72-78. <https://doi.org/10.1002/ana.410130116>
97. Naia L, Cunha-Oliveira T, Rodrigues J, Rosenstock TR, Oliveira A, Ribeiro M, Carmo C, Oliveira-Sousa SI, Duarte AI, Hayden MR, et al. Histone Deacetylase Inhibitors Protect Against Pyruvate Dehydrogenase Dysfunction in Huntington's Disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* (2017) 37:2776-2794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2006-14.2016>
98. Chang C-P, Wu C-W, Chern Y. Metabolic dysregulation in Huntington's disease: Neuronal and glial perspectives. *Neurobiol Dis* (2024) 201:106672. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106672>
99. Pose-Utrilla J, Martínez-Horta S, Macías-García D, Vázquez-Oliver A, Picó S, Ojeda-Lepe E, Castro M, Rivas-Asensio E, Pérez B, Iglesias T, et al. D013 Thiamine deficiency in CSF of Huntington's disease presymptomatic carriers evidences etiological relevance and value as predictive biomarker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2024) 95:A39-A40. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-EHDN.88>
100. Lim RG, Al-Dalahmah O, Wu J, Gold MP, Reidling JC, Tang G, Adam M, Dansu DK, Park H-J, Casaccia P, et al. Huntington disease oligodendrocyte maturation deficits revealed by single-nucleus RNAseq are rescued by thiamine-biotin supplementation. *Nat Commun* (2022) 13:7791. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35388-x>
101. Picó S, Parras A, Santos-Galindo M, Pose-Utrilla J, Castro M, Fraga E, Hernández IH, Elorza A, Anta H, Wang N, et al. CPEB alteration and aberrant transcriptome-polyadenylation lead to a treatable SLC19A3 deficiency in Huntington's disease. *Sci Transl Med* (2021) 13:eabe7104. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe7104>
102. Study on the Use of Thiamine and Biotin for Patients with Huntington's Disease. *Eur Clin Trials Inf Netw* <https://clinicaltrials.eu/trial/study-on-the-use-of-thiamine-and-biotin-for-patients-with-huntingtons-disease/> [Accessed February 20, 2025]
103. Laforenza U, Patrini C, Poloni M, Mazzarello P, Ceroni M, Gajdusek DC, Garruto RM. Thiamin mono- and pyrophosphatase activities from brain homogenate of Guamanian amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia patients. *J Neurol Sci* (1992) 109:156-161. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(92\)90162-e](https://doi.org/10.1016/0022-510x(92)90162-e)

104. Poloni M, Patrini C, Rocchelli B, Rindi G. Thiamin monophosphate in the CSF of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* (1982) 39:507-509. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510200049009>
105. Jesse S, Thal DR, Ludolph AC. Thiamine deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2015) 86:1166-1168. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309435>
106. Mann RH. Impaired Thiamine Metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Potential Treatment With Benfotiamine: A Case Report and a Review of the Literature. *Cureus* 15:e40511. <https://doi.org/10.7759/cureus.40511>
107. Probert F, Gorlova A, Deikin A, Bettendorff L, Veniaminova E, Nedorubov A, Chaprov KD, Ivanova TA, Anthony DC, Strekalova T. In FUS[1–359]-tg mice O,S-dibenzoyl thiamine reduces muscle atrophy, decreases glycogen synthase kinase 3 beta, and normalizes the metabolome. *Biomed Pharmacother* (2022) 156:113986. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113986>
108. Antonio Costantini's research works | American University of Rome and other places. ResearchGate <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Antonio-Costantini-2004482521> [Accessed February 20, 2025]
109. Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep* (2013) 2013:bcr2013009019. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009019>
110. Eisinger J, Ayavou T. Transketolase stimulation in fibromyalgia. *J Am Coll Nutr* (1990) 9:56-57. <https://doi.org/10.1080/07315724.1990.10720350>
111. Eisinger J, Plantamura A, Ayavou T. Glycolysis abnormalities in fibromyalgia. *J Am Coll Nutr* (1994) 13:144-148. <https://doi.org/10.1080/07315724.1994.10718387>
112. Eisinger J. Metabolic Abnormalities in Fibromyalgia. *Clin Bull Myofascial Ther* (1998) 3:3-21. https://doi.org/10.1300/J425v03n01_02
113. Vitamin B1 abnormalities in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and chronic alcoholism. ResearchGate https://www.researchgate.net/publication/297350573_Vitamin_B1_abnormalities_in_persons_with_fibromyalgia_myofascial_pain_syndrome_and_chronic_alcoholism [Accessed February 20, 2025]
114. Mkrtchyan GV, Üçal M, Müllebnner A, Dumitrescu S, Kames M, Moldzio R, Molcanyi M, Schaefer S, Weidinger A, Schaefer U, et al. Thiamine preserves mitochondrial function in a rat model of traumatic brain injury, preventing inactivation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* (2018) 1859:925-931. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.05.005>

115. Boyko A, Ksenofontov A, Ryabov S, Baratova L, Graf A, Bunik V. Delayed Influence of Spinal Cord Injury on the Amino Acids of NO• Metabolism in Rat Cerebral Cortex Is Attenuated by Thiamine. *Front Med* (2018) 4: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00249>
116. Voloboueva LA, Lee SW, Emery JF, Palmer TD, Giffard RG. Mitochondrial Protection Attenuates Inflammation-Induced Impairment of Neurogenesis In Vitro and In Vivo. *J Neurosci* (2010) 30:12242-12251. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1752-10.2010>
117. Yamada Y, Kusakari Y, Akaoka M, Watanabe M, Tanihata J, Nishioka N, Bochimoto H, Akaike T, Tachibana T, Minamisawa S. Thiamine treatment preserves cardiac function against ischemia injury via maintaining mitochondrial size and ATP levels. *J Appl Physiol* (2021) 130:26-35. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00578.2020>
118. Ikeda K, Liu X, Kida K, Marutani E, Hirai S, Sakaguchi M, Andersen LW, Bagchi A, Cocchi MN, Berg KM, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation* (2016) 105:138-144. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.04.024>
119. Sheline CT, Choi EH, Kim-Han J-S, Dugan LL, Choi DW. Cofactors of mitochondrial enzymes attenuate copper-induced death in vitro and in vivo. *Ann Neurol* (2002) 52:195-204. <https://doi.org/10.1002/ana.10276>
120. Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M, Kitaura Y. Thiamine attenuates the hypertension and metabolic abnormalities in CD36-defective SHR: Uncoupling of glucose oxidation from cellular entry accompanied with enhanced protein O-GlcNAcylation in CD36 deficiency. *Mol Cell Biochem* (2007) 299:23-35. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9032-3>
121. Nozaki S, Mizuma H, Tanaka M, Jin G, Tahara T, Mizuno K, Yamato M, Okuyama K, Eguchi A, Akimoto K, et al. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide improves energy metabolism and physical performance during physical-fatigue loading in rats. *Nutr Res* (2009) 29:867-872. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.10.007>
122. Turan MI, Siltelioglu Turan I, Mammadov R, Altinkaynak K, Kisaoglu A. The Effect of Thiamine and Thiamine Pyrophosphate on Oxidative Liver Damage Induced in Rats with Cisplatin. *BioMed Res Int* (2013) 2013:783809. <https://doi.org/10.1155/2013/783809>
123. Yapca OE, Turan MI, Cetin N, Borekci B, Gul MA. Use of thiamine pyrophosphate to prevent infertility developing in rats undergoing unilateral ovariectomy and with ischemia reperfusion induced in the contralateral ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2013) 170:521-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.027>
124. Konopacka M, Rogoliński J. Thiamine prevents X-ray induction of genetic changes in human lymphocytes in vitro. *Acta Biochim Pol* (2004) 51:839-843.
125. Gorlova A, Pavlov D, Anthony DC, Ponomarev ED, Sambon M, Proshin A, Shafarevich I, Babaevskaya D, Lesch K-P, Bettendorff L, et al. Thiamine and benfotiamine counteract

ultrasound-induced aggression, normalize AMPA receptor expression and plasticity markers, and reduce oxidative stress in mice. *Neuropharmacology* (2019) 156:107543.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.025>

126. Nourian K, Shahsavani D, Baghshani H. Effects of lead (Pb) exposure on some blood biochemical indices in *Cyprinus carpio*: potential alleviative effects of thiamine. *Comp Clin Pathol* (2019) 28:189-194. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2814-2>

127. Shin BH, Choi SH, Cho EY, Shin M-J, Hwang K-C, Cho HK, Chung JH, Jang Y. Thiamine attenuates hypoxia-induced cell death in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Mol Cells* (2004) 18:133-140.

طب التغذية هو طب التصحيح الجزيئي

يستخدم طب التصحيح الجزيئي علاجًا غذائيًا آمنًا وفعالًا لمحاربة المرض. لمزيد من المعلومات :

<http://www.orthomolecular.org>

اعثر على طبيب

لتحديد موقع طبيب في التصحيح الجزيئي بالقرب منك:

<http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي التي تمت مراجعتها من قبل الأقران هي مصدر معلومات غير ربحي وغير تجاري.

مجلس مراجعة التحرير:

Jennifer L. Aliano, M.S., L.Ac., C.C.N. (USA)

Albert G. B. Amoa, MB.Ch.B, Ph.D. (Ghana)

Seth Ayettey, M.B., Ch.B., Ph.D. (Ghana)

Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)

Greg Beattie, Author (Australia)

Barry Breger, M.D. (Canada)

Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australia)

Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spain)

Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)

Ian Dettman, Ph.D. (Australia)

Susan R. Downs, M.D., M.P.H. (USA)

Ron Ehrlich, B.D.S. (Australia)
Hugo Galindo, M.D. (Colombia)
Gary S. Goldman, Ph.D. (USA)
William B. Grant, Ph.D. (USA)
Claus Hancke, MD, FACAM (Denmark)
Patrick Holford, BSc (United Kingdom)
Ron Hunninghake, M.D. (USA)
Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)
Dwight Kalita, Ph.D. (USA)
Felix I. D. Konotey-Ahulu, M.D., FRCP (Ghana)
Peter H. Lauda, M.D. (Austria)
Fabrice Leu, N.D., (Switzerland)
Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)
Homer Lim, M.D. (Philippines)
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)
Pedro Gonzalez Lombana, M.D., Ph.D. (Colombia)
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)
Juan Manuel Martinez, M.D. (Colombia)
Mignonne Mary, M.D. (USA)
Dr.Aarti Midha M.D., ABAARM (India)
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)
Sarah Myhill, MB, BS (United Kingdom)
Tahar Naili, M.D. (Algeria)
Zhiyong Peng, M.D. (China)
Pawel Pludowski, M.D. (Poland)
Isabella Akyinbah Quakyi, Ph.D. (Ghana)
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)
Thomas N. Seyfried, Ph.D. (USA)
Han Ping Shi, M.D., Ph.D. (China)
T.E. Gabriel Stewart, M.B.B.CH. (Ireland)
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)
Dr. Sunil Wimalawansa, M.D., Ph.D. (Sri Lanka)

المحرر المؤسس: [أندرو ديليو. سول](#) ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 رئيس التحرير: ريتشارد تشينج ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مشارك: روبرت جي. سميث ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر الطبعة اليابانية: أتسو ياناغيساوا ، M.D. ، Ph.D. (اليابان)
 محرر الطبعة الصينية: ريتشارد تشينج ، M.D. ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر الطبعة النرويجية: داج فيلين يوليزينسكي ، Ph.D. (النرويج)
 محرر الطبعة العربية: مصطفى كامل ، R.Ph ، P.G.C.M (جمهورية مصر العربية)
 محرر الطبعة الكورية: هايونجو شين ، M.D. (كوريا الجنوبية)
 محرر الطبعة الأسبانية: سونيا ريتا رايبال ، Ph.D. (الأرجنتين)
 محرر الطبعة الألمانية: برنارد ويلكر ، M.D. (ألمانيا)
 محرر مساعد الطبعة الألمانية: جيرهارد داتشler ، M.Eng (ألمانيا)
 محرر مساعد: مايكل باسووتر (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: توماس إي. ليفي ، M.D. ، J.D (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: داميان داوونينج ، M.B.B.S. ، M.R.S.B. (المملكة المتحدة)
 محرر مساهم: ديليو تود بينثيري ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: كين واكر ، M.D. (كندا)
 محرر مساهم: مايكل ج. جونزاليس ، N.M.D. ، Ph.D (بورتوريكو)
 محرر تقني: مايكل إس. ستيوارت ، B.Sc.C.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر تقني مساعد: روبرت سي. كينيدي ، M.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 مستشار قانوني: جيسون إم سول ، J.D. (الولايات المتحدة الأمريكية) ،

للتعليقات والاتصال الإعلامي:

editor@orthomolecular.org

ترحب OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" برسائل البريد الإلكتروني للقراء ولكنها غير قادرة على الرد على بشكل فردي على جميع الرسائل.

تصبح تعليقات القراء ملكاً لـ OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" وقد يتم استخدامها للنشر أو لا.

للتسجيل مجاناً:

<http://www.orthomolecular.org/subscribe.html>

لإلغاء التسجيل في هذه القائمة:

<http://www.orthomolecular.org/unsubscribe.html>