

Trattamento dell'ipoglicemia da attività sportiva in diabetici tipo 1 mediante l'uso di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese

Treatment of exercise related hypoglycemia in people with type 1 diabetes mellitus by a liquid supplement containing glucose, thiamine and manganese



C. De Fazio¹, S. Gentile², F. Strollo³, V. Russo⁴, G. Corigliano⁵

gerardocorigliano@libero.it

RIASSUNTO

L'ipoglicemia è uno dei problemi più frequenti che la persona con diabete può riscontrare nella vita quotidiana; la paura dell'ipoglicemia è il principale ostacolo alla pratica regolare di attività sportiva per le persone con diabete insulino-dipendente (DMT1). La cattiva gestione dell'ipoglicemia in corso di attività fisica in termini di qualità, quantità ed indice glicemico dei carboidrati assunti implica la comparsa di frequenti iperglicemie reattive ed alta variabilità glicemica. Scopo del lavoro: valutare la capacità del prodotto GlucoSprint® di risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico o da attività sportiva in atleti adulti DMT1, analizzando il delta di incremento glicemico ad 8' e 15' e l'eventuale presenza di iperglicemia tardiva da ipercorrezione a 60'-75', ma anche la percezione dell'ipoglicemia e relativa soglia, la frequenza dell'ipoglicemia nell'ultimo mese, le abituali modalità di correzioni adoperate, la frequenza di iperglicemie reattive da ipercorrezione, la percezione soggettiva di gradimento del prodotto ed il benessere percepito. I 100 atleti DMT1 praticanti attività sportiva a vari livelli, reclutati nelle manifestazioni sportive di "diabete-sport" organizzate dall'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici, hanno manifestato un rapido recupero dell'ipoglicemia da esercizio fisico/sport nel giro di 8'-15' (delta

glicemico medio di 53.2 mg/dl con raddoppio del valore di partenza con dose media di 1,2 fialoidi/12gr di glucosio), con un'assunzione ritenuta comoda (77%) e quasi senza rimbalzi glicemici tardivi (89%). Solo il 7% riferisce di aver riscontrato un rimbalzo iperglicemico. Suggerimenti riportati dagli atleti DMT1: 3 diversi formati (15, 20 e 30 gr) con presenza di CHO a lento rilascio, confezione in formato gel spremibile, aggiunta di aromi (menta, agrumi, cannella, etc.). Con i dovuti miglioramenti il GlucoSprint® può essere il prodotto di elezione nella risoluzione di eventi ipoglicemici correlati alla pratica sportiva.

Parole chiave Attività fisica/sport, Ipoglicemia, Diabete mellito tipo 1.

SUMMARY

Hypoglycemia (hypo) is one of the most frequent complications of people with diabetes and being afraid of it is the main barrier to regular practice of sports in insulin-dependent (T1DM) patients. Poor exercise-related hypo management in terms of quality, carbohydrate load and glycemic index of ingested food often causes reactive hyperglycemia and large glycemic variability. The purpose of the study was to assess the ability of 10 g glucose vials (GlucoSprint®, Harmonium, Italy) to stop exercise-related hypoglycemic events in 100 adult T1DM athletes. To do so we verified (i) blood glucose increase within 8' and 15' after Glucosprint administration, (ii) measurable hyperglycemic effects of excess ingestion eventually occurring within 60'-75', but also (iii) perception of hypoglycemia, its threshold level, rate of hypoglycemia during the last month, usual correction style, rate of reactive hyperglycemia, subjective perception

¹ Specialista in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate, Consulente Motoria A.N.I.A.D.

² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Seconda Università di Napoli.

³ Comitato Scientifico A.N.I.A.D.

⁴ Biologa nutrizionista, Consulente nutrizionale A.N.I.A.D.

⁵ Servizio di Diabetologia Accreditato AID Napoli.

of product approval and related perceived well-being. The 100 people with T1DM practicing exercise or sports at various levels who were recruited in events of “diabetes and sports” organized by the Italian National Association of Athletes with Diabetes (A.N.I.A.D. O.N.L.U.S.) recovered from exercise/sports-associated hypoglycemia within 8'-15' (average glycemic delta was +53.2 mg/dl) and a mean dose of 1.2 vials - i.e. 12g glucose - led glucose levels to about twice as high as starting ones. Most people considered ingestion to be very easy (77% cases) and were happy to rate no late hyperglycemic rebounds (89% cases). Only 7% reported on a hyperglycemic rebound (after 60'-75'), mainly explained by overreaching as a result of fear of long lasting hypoglycemia. Tips provided by DMT1 athletes were: try to produce (i) 3 different vial sizes (15, 20 and 30g), maybe even (ii) containing either fast-acting or slow-release carbohydrates, (iii) squeezable gel packs, and (iv) added flavors (mint, citrus, cinnamon, etc.). GlucoSprint®, after expected improvements, may be the product of choice to overcome exercise/sports related hypoglycemia.

Key words Exercise/sports, Hypoglycemia, T1DM.

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia rappresenta una delle più frequenti fonti di preoccupazione che la persona con diabete insulino-dipendente deve affrontare nella vita quotidiana; è stato infatti calcolato che questa vada incontro a parecchie migliaia di episodi ipoglicemici nel corso della vita⁽¹⁾. Essa costituisce un serio ostacolo all'intensificazione della terapia per il raggiungimento dei target glicemici e dell'HbA_{1c} al punto tale che spesso, di fronte al timore dell'ipoglicemia, si ha la tendenza ad “ipercorreggere”, mantenendo livelli glicemici elevati. L'“ipercorezione” infatti è un fenomeno frequentemente osservato nel DMT1. Infatti, per evitare di incorrere in episodi ipoglicemici, il paziente corregge bassi valori di glicemia in modo eccessivo senza attendere il tempo necessario a verificare che i livelli glicemici abbiano il tempo di riequilibrarsi⁽²⁾. La paura dell'ipoglicemia, inoltre, figura come la principale barriera ad una regolare attività sportiva in soggetti con diabete insulino-dipendente⁽³⁾. Molteplici sono i fattori che possono indurre una crisi ipoglicemica: dose di insulina basale inadeguata, bolo sovradosato, omissione di un pasto o intervallo eccessivo fra somministrazione di insulina e inizio di quest'ultimo, quantità insufficiente di carboidrati, eccessivo consumo di alcool, dispendio

energetico eccessivo per attività fisica e/o sportiva, soprattutto quando quest'ultima non era stata programmata.

L'obiettivo specifico del lavoro è stato quello di valutare la capacità del prodotto GlucoSprint® di risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico o attività sportiva in atleti adulti con diabete tipo 1 (DMT1).

Gli obiettivi secondari, determinati mediante la somministrazione di appositi questionari, sono stati rappresentati dagli effetti sulla percezione dell'ipoglicemia, sulla tendenza all'ipercorezione e sul gradimento del prodotto.

MATERIALI E METODI

In occasione di eventi di diabete e sport organizzati dall'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici (A.N.I.A.D. O.N.L.U.S.) sono state reclutate 100 persone con DMT1 praticanti attività motoria o attività sportiva a vari livelli, le cui caratteristiche sono mostrate in tabella 1.

Il GlucoSprint® (Harmonium, Italy) è un integratore in grado di risolvere la crisi ipoglicemica^(4,5), per tre caratteristiche fondamentali:

- a) rapidità di azione: produce un incremento della glicemia molto rapido con un'azione massima entro 15 min;
- b) praticità di utilizzo: di facile assunzione, immediato assorbimento in assenza di dispersione o rischio di deterioramento del prodotto grazie alla fialoide foto-opaca;
- c) misurabilità dell'effetto: possibilità di assumere quantità certe e note di glucosio (dosatore sul lato della fialoide che offre l'opportunità di visualizzare la quantità esatta di glucosio assunto) al fine di personalizzare la dose necessaria per risolvere le ipoglicemie. Esso è richiudibile e offre la possibilità di consumo successivo della quota non assunta.

All'atto dell'arruolamento, tutti i partecipanti hanno compilato il questionario 1 su percezione delle ipoglicemie (grado di percezione, numerosità, soglia di percezione) con relative modalità di correzione (Tabella 2) e al termine dell'assunzione di GlucoSprint® il questionario 2, rappresentato da un modulo riassuntivo dei valori glicemici e da due domande sulla percezione dell'efficacia del prodotto (Tabella 3). I due questionari non sono stati reperiti in letteratura né validati ma elaborati dagli autori sulla base di una precedente valutazione delle esigenze e percezioni di atleti con DMT1 seguiti negli ultimi 25 anni. I questionari sono pertanto il frutto di un'attenta

Tabella 1 Caratteristiche clinico-diabetologiche e antropometriche degli atleti con diabete.

	N	TIPO DM1	ETÀ (ANNI)	BMI	DURATA DM (ANNI)	HBA1C	TERAPIA
TOTALE	100	100	38.8±11.8	23.6±2.7	20.7±11.9	7.3±0.8	
M	77		38.8±11.7	23.8±2.4	20.5±11.8	7.3±0.7	
F	23		39.0±12.2	22.9±3.4	21.5±12.7	7.4±0.9	
MDI (M+F)							54
CSII (M+F)							46
AF/SPORT PRATICATO	Cammino	Calcio/ calcio a 5	Running su strada/su pista	Triathlon	Attività aerobica (nuoto, trekking, ciclismo)	Altri (canottaggio, pugilato, vela, palestra, basket, pallavolo)	
	14.0%	19.0%	34.0%	4.0%	15.0%	14.0%	

M = uomini; F = donne; MDI = soggetti con iniezioni multiple; CSII = soggetti con microinfusore.

Tabella 2 Questionario 1 su percezione delle ipoglicemie e modalità di correzione.

MODULO OSSERVAZIONE DELL'INCIDENZA E RELATIVA CORREZIONE DELL'IPOGLICEMIA NEL QUOTIDIANO	
1) Come consideri la percezione delle tue IPOGLICEMIE?	<input type="checkbox"/> ottima (le percepisci sempre) <input type="checkbox"/> buona (le percepisci quasi sempre) <input type="checkbox"/> scarsa (spesso non le percepisci più o comunque fai fatica)
2) Quante IPOGLICEMIE hai avuto nell'ultimo mese?	<input type="checkbox"/> n°= <input type="checkbox"/> fascia mattutina (7.00-13.00) = <input type="checkbox"/> fascia pomeridiana (13.00-19.00) = <input type="checkbox"/> fascia serale (19.00-24.00) = <input type="checkbox"/> durante la notte (24.00-7.00) =
3) Qual è la soglia di percezione dell'IPOGLICEMIA? Ti chiediamo di indicare a che livello in linea di massima attualmente avverti il verificarsi di una ipoglicemia; qualora hai un valore preciso di soglia in cui la percepisci la puoi indicare	<input type="checkbox"/> 60-70 mg/dL <input type="checkbox"/> 40-60 mg/dL <input type="checkbox"/> inferiore a 40 mg/dL
4) Cosa assumi abitualmente per la correzione dell'IPOGLICEMIA? Ti chiediamo di descrivere ciò che prendi in caso di ipoglicemia, indicandone sia il tipo che la quantità in gr (se i cibi sono solidi) o in volume (ad esempio: metà bottiglia di coca-cola da 500 mL oppure 250 mL di coca-cola)	<input type="checkbox"/> nella vita quotidiana <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> durante e/o dopo l'attività fisica <hr/> <hr/> <hr/>
5) Ti capita di "ipercorreggere" l'IPOGLICEMIA con un rimbalzo iperglicemico successivo?	<input type="checkbox"/> raramente (1-2 volte su 10) <input type="checkbox"/> spesso (3-6 volte su 10) <input type="checkbox"/> sempre

scrematura delle informazioni utili fino a ridurre al minimo il numero delle domande chiave necessarie a rendere snella e credibile la compilazione da parte dei partecipanti; vi hanno contribuito CDF e GC in collaborazione con 30 atleti esperti ed educati all'auto-regolazione del compenso metabolico in corso di esercizio fisico e durante un campo-scuola ad essi specificamente dedicato (dati non pubblicati).

Tutte le glicemie riferite (n. 1015) sono state effettuate da ciascun partecipante con il proprio glucometro personale (utilizzati esclusivamente glucometri rispondenti alle norme ISO 2013⁽⁶⁾ sottoposti preventivamente a verifica di qualità mediante soluzione di controllo).

L'HbA_{1c} è stata eseguita nei laboratori di riferimento di ogni partecipante con metodo HPLC (limite di normalità <6%).

La capacità di risolvere le crisi ipoglicemiche (obiettivo specifico) è stata valutata attraverso il delta di incremento glicemico precoce (rispettivamente a 8' e 15'). Per l'analisi degli obiettivi secondari, sono stati presi in considerazione

- a) la frequenza anamnestica (derivata dal questionario) e quella osservata di iperglicemia da ipercorrezione (definita arbitrariamente tale in base al riscontro di valori >250 mg/dl nella misurazione eseguita fra i 60' e i 75' dopo la sessione di esercizio fisico per la comparsa di sintomi tipici dell'iperglicemia) e
- b) i seguenti parametri derivati dai questionari: capacità soggettiva e soglia oggettiva di percezione dell'ipoglicemia, frequenza di episodi ipoglicemici nell'ultimo mese, abituali modalità di correzione adottate (integrazioni glicidiche), indici di gradimento del prodotto in riferimento a: velocità di risoluzione dell'ipoglicemia, comodità di assunzione, gusto, suggerimenti legati all'esperienza di utilizzo e percezioni soggettive di benessere riferite.

L'analisi statistica per i dati quantitativi (riportati come media ± DS) si è basata sull'analisi della varianza per misure ripetute fra le medie glicemiche a 0', 8' e 15'; per i dati qualitativi, la proporzione

di molte opzioni riportate alle domande a risposta multipla è stata espressa in percentuale del totale (%) e, ove possibile, ci si è avvalsi del metodo del chi quadro per verificare le differenze di distribuzione.

RISULTATI

Per quanto attiene all'obiettivo specifico del lavoro, in caso di ipoglicemia da attività motoria o sportiva riportiamo nella tabella 4 i valori della glicemia capillare a 0', 8' e 15' dall'assunzione della fialoide (con la relativa quantità media assunta in termini di unità fisiche e glucosio in grammi).

Per quanto riguarda gli obiettivi secondari distinguiamo fra ipercorrezione e parametri riferibili al grado di accettazione da parte dei partecipanti.

Riferiamo poi i dati percentuali relativi alle opzioni di risposta al questionario 1 riportati nella tabella 5. Osserviamo a tale riguardo che solo il 7% riferisce di aver riscontrato un rimbalzo iperglicemico tardivo, dato significativamente inferiore al 46% derivante dalla sommatoria delle risposte "spesso" o "sempre" al quesito sulla frequenza delle "ipercorrezioni" rilevabile dal questionario n. 1 (Tabella 6; $p < 0.005$).

Alla luce dei dati glicemici riportati e delle valutazioni soggettive, come dimostra la tabella 7, i partecipanti hanno risposto alle domande 5 e 6 del questionario 2 suggerendo di:

- modificare le formulazioni in 3 tipologie: 15, 20 e 30 gr;
- creare anche un formato gel da spremere in bocca durante le prove di endurance;
- eventuale aggiunta di una quota di CHO a lento rilascio per gli eventi sportivi di lunga durata;
- correggere il gusto per alcuni sgradevole perché troppo dolce, quasi di sciroppo, con l'aggiunta di aromi alla menta, agrumi, cannella, o altro.
- utilizzare il prodotto soprattutto nelle fasi interprandiali a basso tasso di insulina circolante, ma integrarlo con CHO a lento rilascio se l'esercizio è svolto in un momento in cui i livelli circolanti di insulina sono ancora elevati (tipica osservazione

Tabella 4 Glicemie ai tempo T₀, T₈ e T₁₅ e fialoidi assunti con corrispondenti gr di glucosio.

GLICEMIE	0'	8'	15'
	54.3±7.4	90.6±10.8*	108±12.9*

N/GR	FIALOIDI	GRAMMI
	1.2±0.4	12.1±4.2

* Sta a indicare $p < 0.001$.

Tabella 5 Dati espressi sotto forma percentuale del questionario “percezione delle ipoglicemie”.

1) Come consideri la percezione delle tue IPOGLICEMIE?

OTTIMA	54%
BUONA	37%
SCARSA	9%

2) Quante IPOGLICEMIE hai avuto nell'ultimo mese?

IPO%	7,1 ± 5	FASCIA MATTINA	26,5%
TOT IPO/TOT DM	750/100	FASCIA POMERIGGIO	19,7%
		FASCIA SERA	28,9%
		FASCIA NOTTE	24,9%

3) Qual è la soglia di percezione dell'IPOGLICEMIA?

SOGLIA IPO	60-70 mg/dL	69%
	40-59 mg/dL	25%
	< 40 mg/dL	6%

5) Ti capita di “ipercoreggiare” l'IPOGLICEMIA con un rimbalzo iperglicemico successivo?

CORREZIONE IPO	54% raramente
	44% spesso
	2% sempre

degli atleti di endurance più competenti ed “educati” all’auto-regolazione del compenso metabolico).

Tabella 6 Percentuale di iperglicemie reattive tardive espressione di ipercorezione ($p < 0.005$).

IPERGLICEMIE REATTIVE 60'-75' (%)	DA QUESTIONARIO		OSSERVATE SOTTO GLUCOSPRINT	
	SI	NO	SI	NO
	45	54	7	93

DISCUSSIONE

La paura dell’ipoglicemia è il principale ostacolo alla realizzazione di programmi di attività motoria e/o sportiva in persone con diabete, specie se insulino-trattate⁽³⁾. Spesso la correzione è lasciata al caso sulla base del prodotto/alimento che l’atleta con diabete ha disponibile in quel momento. I principali prodotti utilizzati presentano dei limiti alla rapida risoluzione dell’ipoglicemia (saccarosio che deve essere scisso nelle due molecole costituenti, di cui una sola è glucosio; dolciumi o biscotti nei quali il costituente principale saccaridico è formato da amidi a lunga catena e che spesso contengono grassi che ritarda-

Tabella 7 Percezione del grado di risoluzione delle crisi ipoglicemiche con l'assunzione del prodotto e giudizi sulle caratteristiche principali dello stesso.

5) Ho percepito una risoluzione dell'IPOGLICEMIA:

RISOLUZIONE DELLE CRISI IPOGLICEMICHE	COMPLETA	PARZIALE
		88%

6) Descrivi in breve il giudizio che conferisci al prodotto tenendo presente questi aspetti:

	GIUDIZI SUL PRODOTTO
VELOCITÀ RISOLUZIONE	94% ottima
ASSENZA/SCARSE IPERGLICEMIE REATTIVE	89%
COMODITÀ ASSUNZIONE	77%
GUSTO	74% sgradevole
PREZZO	69% elevato

no lo svuotamento gastrico e quindi l'assorbimento dei monosaccaridi) o alla praticità di assunzione (la coca-cola è effervescente ed i relativi gas ostacolano l'atto sportivo, i succhi di frutta provocano ingombro e contengono soprattutto fruttosio, a minor indice glicemico rispetto al glucosio), oltre al fatto di non consentire di dosare con sicurezza il contenuto in grammi di carboidrati assunti. Ciò determina molto di frequente un'assunzione eccessiva di carboidrati, spesso a lento assorbimento, per cui si manifesta un rimbalzo iperglicemico tardivo.

A questi concreti limiti si aggiungono fattori psicologici e comportamentali come la paura dell'ipoglicemia "di per sé", il desiderio di portare a compimento l'evento sportivo per tutta la sua durata, il disagio legato al giudizio/valutazione dei compagni di squadra-allenatori-avversari-pubblico in caso di evento ipoglicemico ed infine la preoccupazione di non avvertire in tempo i sintomi premonitori. Tutto ciò comporta molto spesso ipercorrezione, caratterizzata da una cattiva gestione dell'evento in termini di quantità, qualità e indice glicemico dei carboidrati ingeriti con la conseguenza di frequenti fenomeni di iperglicemia reattiva ed alta variabilità glicemica.

Il prodotto GlucoSprint® da noi sperimentato sembra ovviare alla maggior parte delle problematiche

precedentemente esaminate. Esso, infatti, consente un sollecito recupero dell'ipoglicemia da esercizio fisico/sport nel giro di 8'-15' ($p < 0.001$) con delta glicemico medio di 53.2 mg/dl, pari di fatto al raddoppio del valore di partenza e abbatte significativamente la percentuale di ipercorrezione ($p < 0.005$). La causa della rapidità di azione è da ricercarsi innanzitutto nel fatto che l'unico carboidrato presente nel prodotto è glucosio puro (destrosio), un esoso a rapidissimo assorbimento che non deve subire alcuna scissione enzimatica e nelle tabelle dell'indice glicemico rappresenta il prodotto di riferimento con I.G. pari a 100 contro quello del pane bianco, pari a 75, del saccarosio, pari a 70, della Coca Cola⁽⁷⁾, pari a 65 e del fruttosio, pari a 23⁽⁸⁾.

Importante è la presenza del Manganese, attivatore della vitamina B1, un cofattore enzimatico che interviene nel metabolismo di zuccheri e proteine ed antiossidante cellulare, coinvolto nei processi di protezione dai radicali liberi prodotti durante l'attività sportiva, specie se intensa e prolungata⁽⁹⁾. Infine la stessa Vitamina B1 presente nel GlucoSprint®, entrando in molteplici processi enzimatici della glicolisi, contribuisce alla rapida metabolizzazione del glucosio e quindi alla produzione di energia di pronto impiego particolarmente importante in caso di sport⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONI

In soggetti con DMT1 praticanti sport o attività motoria regolare l'uso del prodotto GlucoSprint® alla dose media di 1,2 fialoidi pari a 12gr di glucosio è utile per la sua capacità intrinseca di produrre una completa risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico (88%) in tempi rapidi (15') nel 94% dei casi benché già dopo 8' si osservi un incremento significativo (media glicemica di 90.6 ± 10.8 rispetto al valore medio glicemico basale 54.2 ± 7.4), con un'assunzione ritenuta comoda (77%) e pressoché in assenza di rimbalzi glicemici tardivi (89%).

Seppure siano auspicabili dei miglioramenti del prodotto sulla scia di quanto suggerito dagli utilizzatori, riteniamo, in attesa di ulteriori lavori controllati, che il GlucoSprint® possa essere il prodotto di elezione nella risoluzione di eventi ipoglicemici correlati alla pratica fisica e sportiva.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Awoniyi O1, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Curr Diab Rep* 13:669-78, 2013.

2. Bruttomesso D, Cipponeri E, Paura dell'ipoglicemia e sue implicazioni nella gestione ed educazione del paziente. *G It Diabetol Metab* 35:213-217, 2015.

3. Anne-Sophie Brazeau et al, Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 31:2108-2109, 2008.

4. Tubili C, Di Folco U. Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Dipartimento internazionale trapianti. Osservazioni di ipoglicemie e trattamento con GlucoSprint® in pazienti diabetici tipo 1 con microinfusione, Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

5. Costantino F. Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Servizio di diabetologia pediatrico. Studio clinico sperimentale: ipoglicemia e trattamento con GlucoSprint®. Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

6. Norme ISO 6.3, 15197: 2013 emanate dal Ministero della Salute.

7. Azienda Sanitaria Locale Roma Ospedale S. Giuseppe, Marino. Comparazione del trattamento dell'ipoglicemia lieve con succo di frutta, coca-cola e GlucoSprint®. Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

8. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. Human Nutrition Unit, School of Molecular and Microbial Biosciences, University of Sydney, NSW, Australia. *Am J Clin Nutr* 77:994, 2003.

9. Palabiyik B, Jafari Ghods F, Onay Ucar E. A potential protective role for thiamine in glucose-driven oxidative stress. *Genet Mol Res* 13:5582-93, 2014.

10. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 1:287-98, 2005.