

TIAMÍN a BENFOTIAMÍN – patogeneticky orientovaná liečba diabetických komplikácií

P. Minárik, D. Mináriková

Súhrn

Jednou z najčastejších príčin poškodenia telesných proteínov je glykácia. Jej výsledkom je tvorba potenciálne škodlivých látok AGEs. Ide o heterogénnu skupinu zlúčenín, ktoré okrem iného prispievajú k rozvoju diabetických komplikácií (retinopatia, neuropatia, nefropatia). Vitamín B1 – **tiamín** a jeho lipofilný derivát **benfotiamín**, blokujú hlavné patofyziologické mechanizmy hyperglykemického poškodenia pri cukrovke, a preto majú priaznivý liečebný účinok na diabetické komplikácie. Navyše sa u diabetických pacientov zistili znížené hladiny tiamínu, okrem iného aj v dôsledku jeho zvýšenej eliminácie obličkami. U diabetických pacientov je preto dopĺňanie vitamínu B1 logickým terapeutickým prístupom, a to tak pri liečbe, ako aj pri prevencii diabetických komplikácií. Vďaka lipofilným vlastnostiam má benfotiamín podstatne lepšiu biologickú dostupnosť než deriváty tiamínu rozpustné vo vode. Kyselina alfa-lipoová a benfotiamín sú zatiaľ jediné látky dostupné pre patogenetickú liečbu diabetickej polyneuropatie. Benfotiamín sa pri liečbe polyneuropatií používa buď samostatne, alebo v kombinácii s pyridoxínom (vitamínom B6), cyanokobalamínom (vitamínom B12) alebo kyselinou alfa-lipoovou. Novšou indikáciou pre použitie vysokých dávok tiamínu je liečba diabetickej nefropatie v štádiu mikroalbuminúrie (MAU). V uvedenej indikácii vysoké dávky tiamínu (300 mg/deň) dokázali spomaliť progresiu MAU a navodiť jej regresiu.

Kľúčové slová

diabetická polyneuropatia – diabetická nefropatia – mikroalbuminúria – patogenetická liečba – benfotiamín

Summary

THIAMINE and BENFOTIAMINE – pathogenetically oriented treatment of the diabetic complications. Glycation is one of the most frequent reasons of the body proteins impairment. Its result is creation of harmful substances called AGEs. AGEs are a heterogeneous group of chemical compounds which among other things contribute to the development of diabetic complications (retinopathy, neuropathy, and nephropathy). Vitamin B1 – **thiamine**, and its lipophilic derivate **benfotiamine**, inhibit the pathophysiological mechanisms of the hyperglycemic damage in diabetes, and therefore it has favorable therapeutic effect in diabetic complications. Furthermore decreased levels of thiamine have been found in diabetic patients, among other reasons also due to increased urinary excretion. Supplementation of vitamin B1 is therefore a logical therapeutic approach in patients with diabetes, both in treatment and also in prevention of diabetic complications. Thanks to its lipophilic properties benfotiamine has much better bioavailability than have the water soluble derivatives of thiamine. Alfa lipoic acid and benfotiamine are at present the only available compounds suitable for pathogenetic treatment of the diabetic polyneuropathy. In the treatment of polyneuropathies benfotiamine may be used either single or in combination with pyridoxine (vitamin B6), cyanocobalamin (vitamin B12), or alfa lipoic acid. The latest new therapeutic indication for high dosage thiamine treatment seems to be the early stage of diabetic nephropathy. In this indication high doses of B1 vitamin (300 mg OD) significantly slowed down and induced the regression of micro-albuminuria.

Keywords

diabetic polyneuropathy – diabetic nephropathy – microalbuminuria – pathogenetic treatment – benfotiamine

GLYKÁCIA, GLYKOZYLÁCIA, POKROČILÉ KONEČNÉ PRODUKTY GLYKÁCIE – AGEs

Výsledkom rozsiahlych výskumov sa zistilo, že jednou z najčastejších príčin poškodenia telesných proteínov je tzv. **glykácia**. Pod glykáciou sa rozumie väzba molekuly bielkovín alebo lipidov s molekulou cukru, napríklad fruktózy alebo glukózy, a to bez enzymatickej kontroly. Ku glykácii dochádza buď vo vnútri organizmu (*endogénna glykácia*),

alebo mimo organizmu (*exogénna glykácia*). Enzymaticky kontrolovaná adícia cukrov k proteínovým alebo lipidovým molekulám sa nazýva **glykozylácia**. *Glykácia* je náhodný proces, ktorý poškodzuje funkciu biomolekúl, kým **glykozylácia** je cielený proces, ku ktorému dochádza na presnej definovaných miestach v cieľových molekulách za účelom zaistenia ich správnej funkcie [1]. Pri exogénnej aj pri endogénnej glykácii dochádza k tvorbe

potenciálne škodlivých látok, tzv. pokročilých konečných produktov glykácie, ktoré sa bežne nazývajú „**Advanced Glycation Endproducts**“ alebo skrátene „**AGEs**“. AGEs sa tvoria v procesoch vzájomných neenzymatických reakcií medzi ketónovými a aldehydovými skupinami cukrov s voľnými aminoskupinami bielkovín, lipidov alebo nukleových kyselín. Tieto chemické procesy sa nazývajú **Maillardove reakcie**. AGEs sa konštantne tvoria v organizme v ma-

lých množstvách počnúc od embryonálneho vývoja a v priebehu života sa hromadia v tele. Ich tvorba sa pri cukrovke v dôsledku zvýšenej dostupnosti glukózy nápadne zrýchľuje [2]. AGEs sú heterogénnou skupinou zlúčenín, ktoré okrem iného prispievajú k rozvoju diabetickej nefropatie [3].

Pri **exogénnej glykácii** sa AGEs tvoria pri tepelnom spracovaní cukrov s bielkovinami a/alebo tukmi. Teploty nad 120 °C tvorbu AGEs urýchľujú. Avšak aj nižšie teploty pri dlhšom tepelnom spracovaní potravy umožňujú ich tvorbu. AGEs sa pri trávení vstrebávajú s 30% účinnosťou. Typickým príkladom takejto preformovanej glykácie v potravinách sú procesy hnednutia alebo karamelizácie známe ako **Maillardove reakcie**. Cukry sa často pridávajú do niektorých potravín, či už zemiakových hranolčekov alebo do pečiva, za účelom podpory získania hnejšej farby. Glykácia s tvorbou produktov v dôsledku Maillardovej reakcie môže prispieť aj k tvorbe akrylamidov, ktoré sa pokladajú za potenciálne karcinogény [4]. Pri procesoch **endogénnej glykácie** sa v krvnom obehú z malého množstva jednoduchých cukrov (glukóza, fruktóza a galaktóza) takisto tvoria produkty glykácie. Glykácia je prvým krokom pri vzniku molekúl, na ktorú nadväzujú ďalšie chemické reakcie – známe ako **Amadoriho reakcie, reakcie Schiffových báz a Maillardove reakcie**. Amadoriho produkty vznikajú chemickou prestavbou pôvodných molekúl cukrov pri reakcii s aminokyselinami. Sú to intermediárne chemické zlúčeniny pri procese tvorby pokročilých konečných produktov glykácie, tzv. AGEs. Intracelulárne a extracelulárne pokročilé konečné produkty glykácie AGEs, ako aj **pokročilé konečné produkty lipoxidácie (ALEs)**, spolu s poruchami metabolizmu glukózy a lipidov sa pokladajú za významné faktory oxidačného stresu s následným poškodením vrodenej imunity a príčiny neadekvátnych zápalových reakcií. Výskumy posledných rokov dokázali signifikantnú koreláciu medzi AGEs prijatých potravou a koncentráciou AGEs v cirkulujúcej

krvi. Doterajšie štúdie na zvieratách poukazujú na to, že AGEs prijímané v potrave môžu rovnako poškodzovať cievne a obličkové tkanivá ako AGEs, ktoré vznikajú v dôsledku hyperglykémie alebo hyperlipidémie. Reštrikcia AGEs v potrave dokázala suprimovať viacero imunitných reakcií, ako aj inzulínovú rezistenciu a diabeticke komplikácie, a to nezávisle od toho, či tieto vznikli na genetickom podklade alebo boli navodené diétou. Tieto závery sú v súlade s klinickými dôkazmi pacientov s cukrovkou a chorobami obličiek. Predpokladá sa, že v súčasnej štruktúre stravovania a sociálnych väzieb môže excesívna konzumácia AGEs v potrave predstavovať nezávislý faktor prispievajúci k nevhodným odpovediam charakteru oxidatívneho stresu, ktoré môžu podporovať predčasný výskyt komplexu chorôb spojených s dospelým vekom, akými sú diabetes a kardiovaskulárne ochorenia [5].

PATOGENÉZA DIABETICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Diabetes je bežné ochorenie vyznačujúce sa početnými komplikáciami. Je dokázané, že hyperglykémia pri cukrovke spôsobuje **vaskulárne poškodenie**, ktoré sa manifestuje **mikrovaskulárnymi komplikáciami**, akými sú **retinopatia, neuropatia a nefropatia**, ako aj makrovaskulárnymi chorobami. Aj keď nie sú zatiaľ známe všetky mechanizmy, ktoré spôsobujú tieto komplikácie, predpokladajú sa **tri cesty**, ktoré k nim vedú:

- a) aktivácia izoformy proteínkinázy C,
- b) aktivácia aldózovej reduktázy a
- c) tvorba AGEs [6].

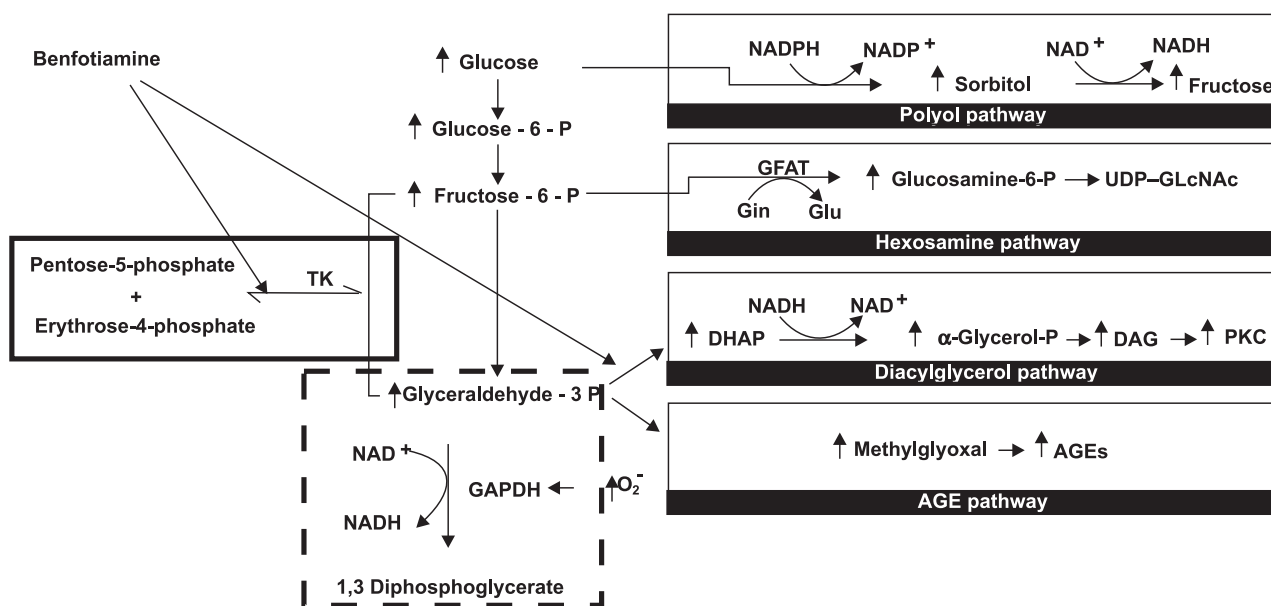
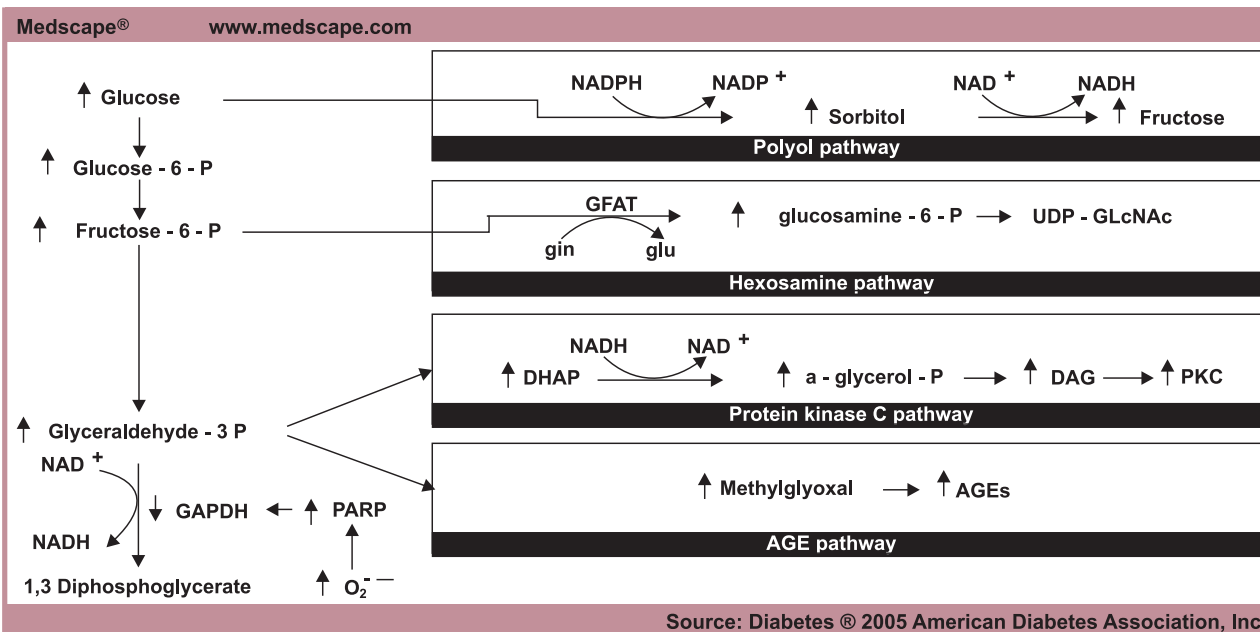
Práce z neskoršieho obdobia uvádzajú štyri **mechanizmy poškodenia tkanív hyperglykémiou** (obr. 1) [7]. Hyperglykémia zvyšuje produkciu reaktívneho kyslíka, čo má za následok oxidatívny stres. Oxidanty, akými sú napríklad superoxidový anión, peroxid vodíka a lipidové peroxidy, spôsobujú poškodenie tkanív cestou oxidácie, fragmentácie a tzv. cross-linking. Takisto produkcia

AGE spôsobuje tvorbu voľných radikálov a spotrebovanie až vyčerpanie oxidu dusíka. Oxid dusíka pôsobí ako vazodilatant a navyše má antiproliferatívny účinok na hladké svaly v cievach. Akumulácia AGE preto môže mať za následok **hrubnutie cievnej steny** so stratou elasticity, hypertenziou a **endotelovou dysfunkciou**. Ďalšími prejavmi vaskulárneho poškodenia v dôsledku AGE je proces zvaný "cross-linking". Tento proces sa týka subendoteliálnych stavebných proteínov, napríklad kolagénu alebo laminínu, čo spôsobuje remodeláciu tkanív, ktorá má za následok aktiváciu proliferácie hladkých svalov a zvýšenie cievnej permeability. Tieto zmeny sa pokladajú za významné patofyziologické prejavy spojené s diabetom. Ďalším dôležitým momentom, ktorý vedie k vaskulopatii, je účinok AGE na koaguláciu a fibrinolýzu. AGE spôsobujú predovšetkým skrátené prežívanie trombocytov a ich zvýšenú agregáciu, ďalej zmeny koagulačných faktorov, napr. anti-trombínu-III alebo trombomodulínu. Konečným dôsledkom je **prokoagulačný stav** [6].

Diabetickej retinopatii postihuje po 25 rokoch trvania cukrovky až 90 % diabetickej pacientov vo forme skrytej retinopatie a 8 – 26 % diabetickej pacientov vo forme proliferatívnej retinopatie [8]. Hyperglykémia vedie k mikrovaskulárnym retinálnym zmenám cestou niekoľkých mechanizmov, a to:

- a) *polyolovou cestou*,
- b) tvorbou pokročilých konečných produktov glykácie – AGEs,
- c) aktiváciou *renín-angiotenzínu*,
- d) cestou *angiogenézy* spojenej najmä s vaskulárnym endotelovým rastovým faktorom – VEGF, a
- (e) cestou *oxidatívneho poškodenia* [9].

Pri diabetickej retinopatii dochádza k abnormálnej tvorbe ciev, ktoré vedú k hemorágiám, ischemii a infarktom. K špecifickým morfológickým a funkčným zmenám patrí zhrubnutie bazálnej membrány, strata pericytov a zvýšenie cievnej permeability. Akumulácia AGE prispieva k vaskulopatii zvyšovaním



Obr. 1. Potenciálne cesty, ktorými benfotiamín blokuje štyri mechanizmy poškodenia hyperglykémiou.

Hyperglykémiou navodená nadprodukcia mitochondriálnych superoxidov čiastočne inhibuje glykolytický enzým GAPDH, čím sa odklonia metabolity glykolyzy na glukózou navodené signálne mechanizmy nadmerného využitia glukózy. Benfotiamín aktivuje tiamín-dependný pentózo-fosfátový mechanizmus, pomocou enzýmu transketolázy (TK), ktorý konvertuje excesívnu tvorbu fruktózo-6-fosfátu a glyceraldehyd-3-fosfátu na pentózo-5-fosfát a erytrózo-4-fosfát [7].

endotelovej bunkovej permeability s následným priesakom z ciev – tzv. vasculárnym leakage. Hrubnutie cievnej steny a koagulácia majú za následok oklúzie a ischémiu. Indukcia rastových faktorov spôsobuje angiogénu a neovaskularizáciu. Dôkazy o úlohe AGE pri patogenéze diabetickej retinálnej vas-

kulopatie prinieslo mnoho experimentálnych štúdií na laboratórnych zvieratách [6].

Diabetická neuropatia má komplexnú etiológiu a rôznorodú manifestáciu. Postihnuté môžu byť všetky hlavné nervové systémy – centrálny, autonómny aj periférny. Na vývoji diabetickej neu-

ropatie sa podieľajú početné, navzájom sa ovplyvňujúce mechanizmy. Sú to jednak metabolické abnormality (polyolový mechanizmus, oxidatívny stres a pokročilá glykácia), funkčné abnormality (znižené nervové vedenie vzruchov, obmedzenie krvného prietoku), ako aj štruktúrne abnormality (axónová dege-

nerácia, demyelinizácia vlákien a neuronálna apoptóza). AGE sa podieľa na poruchách nervov. Podobne ako pri diabetickej retinopatii, aj pri neuropatiách sa ukazuje, že vaskulárna dysfunkcia je dôsledkom hromadenia AGE vo vasa nervorum, čo vedie k hrubnutiu cievnej steny, ischémii a oklúziám s následným poškodením myelínu a segmentálnej demyelinizácii [10].

Diabetická vaskulopatia a nefropatia: očakáva sa, že súčasná globálna epidémia cukrovky bude mať za následok globálnu záťaž vaskulárnych diabetických komplikácií v neskoršom období. Vaskulárne komplikácie sa vyvíjajú po 5 – 40 rokoch trvania diabetu, avšak pri diabete 2. typu sa môžu objaviť aj skôr, pokiaľ je ochorenie spojené s dlhým obdobím nediagnostifikovanej cukrovky a poškodenej glukózovej tolerancie. Pri diabete sú proteíny vo fyziologických systémoch poškodzované glykáciou, oxidáciou a nitráciou. Glykované látky sa tvoria degradáciou glykolytických intermediárnych zlúčenín, glykovaných proteínov a lipidovou peroxidáciou. Rýchlo reagujú s bielkovinami za vzniku AGEs. Na vzniku početne najdôležitejších AGEs sa podieľa aminokyselina arginín [11]. Dominantným histologickým prejavom diabetickej nefropatie je expanzia extracelulárnej matrix, čo má za následok hrubnutie bazálnej membrány, presakovanie z ciev (vaskulárna „leakage“) a glomerulosklerózu [12]. Početné AGE sa identifikovali v obličkovom tkanive diabetických pacientov, a to tak v konečnom štádiu, ako aj v skorších fázach obličkového ochorenia. Pri vysvetľovaní patogenézy diabetickej nefropatie sa ujala aj koncepcia tzv. **karbonylového stresu**. Pri karbonylovom strese sa akumulujú reaktívne dikarbonyly, a to buď v dôsledku ich zvýšenej tvorby, zníženej detoxikácie alebo zníženia obličkového klirensu. Takéto medziprodukty už samotné spôsobujú poškodenie tkanív a navyše vytvárajú takisto aj AGE. Akumulácia reaktívnych karbonylov vedie ku karbonylovému stresu a pokladá sa za príčinu poškodenia glomerulov a akcelerácie

vaskulárnych zmien, ktoré sa pozorujú u pacientov s diabetes mellitus a pri end-stage obličkovom ochorení [6].

Diabetická ateroskleróza: diabetes je jedným z najdôležitejších nezávislých rizikových faktorov kardiovaskulárnych chorôb [13]. Aj tu sa ukazuje, že AGE majú nepriaznivý vplyv na lipidy, lipidový metabolizmus a rozvoj aterosklerózy, ktoré negatívne ovplyvňujú diabetickú vaskulopatiu.

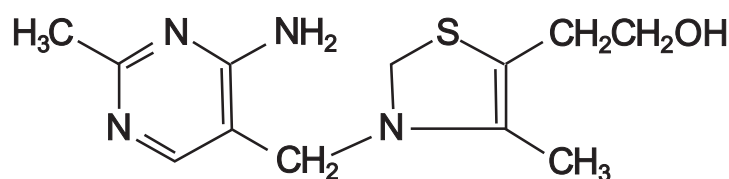
VITAMÍN B1 – TIAMÍN

Tiamín (vitamín B1) bol prvým presne popísaným vitamínom zo skupiny B vitamínov rozpustných vo vode. Izolovali ho v roku 1926 z ryžových otrúb, synteticky sa získal v roku 1936 [14,15]. Tiamín sa dá chemicky vyjadriť vzorcom 3-(4-amino-2-metylpyrimidin-5-ylmetyl)-5-(2-hydroxyetyl)-4-methylthiazolium alebo 2-[3-[(4-amino-2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-4-methylthiazol-5-yl] etanol [16,17]. Sumárny molekulárny vzorec tiamínu je $C_{12}H_{17}ClN_4OS$. Chemický vzorec tiamínu je zobrazený na obr. 2. Tiamín (vitamín B1) je tepelne pomerne stabilná, vo vode rozpustná zlúčenina. Obsahuje pyrimidín a thiazolové jadro prepojené metylénovým premostením.

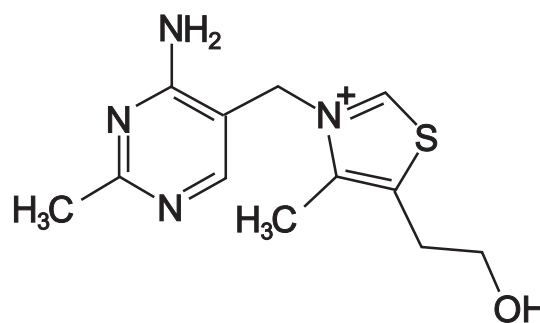
Zlúčeniny tiamínu obsahujú mono-, pyro- a trifosfátové formy, ako aj syntetický hydrochlorid a o niečo menej vo vode rozpustnú mononitrátovú soľ. Dostupné sú aj syntetické, vo vode nerozpustné zlúčeniny tiamínu. Tiamín pyrofosfát je difosfátovou formou tiamínu (vitamínu B1) a takáto forma sa vyskytuje v potravinách, a to v zelenine, obilninách, strukovinách, mäse, kvasniciach a v *E. coli* [18]. Tiamín pyrofosfát (kokarboxyláza) je enzymaticky aktívnou formou vitamínu B1 [19].

Mononitrátové a hydrochloridové zlúčeniny tiamínu sa vyskytujú vo viaczložkových multivitaminových liekoch a používajú sa pri deficite tiamínu, a to na prevenciu v dávke 1 – 5 mg denne a na liečbu v dávke 10 – 35 mg denne. Takisto sú dostupné aj prípravky s výlučným obsahom tiamínu a s dávkou niekedy až do 300 mg [18].

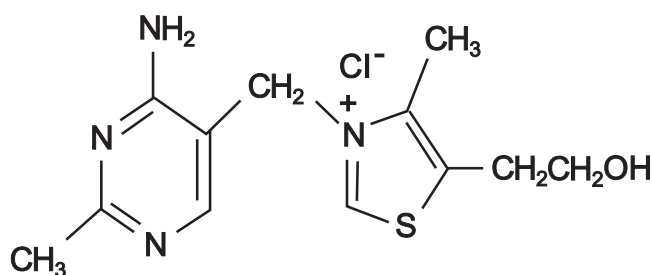
Vitamín B1 – tiamín funguje v organizme vo forme tiamíndifosfátu (TDP) a tiamínpyrofosfátu (TPP) ako koenzým pri rôznych enzymatických reakciách. Predovšetkým je dôležitým kofaktorom pri metabolizme cukrov a rozvetvených aminokyselín, ale zúčastňuje sa aj syntézy tukov. Tiamíndifosfát sa zúčastňuje



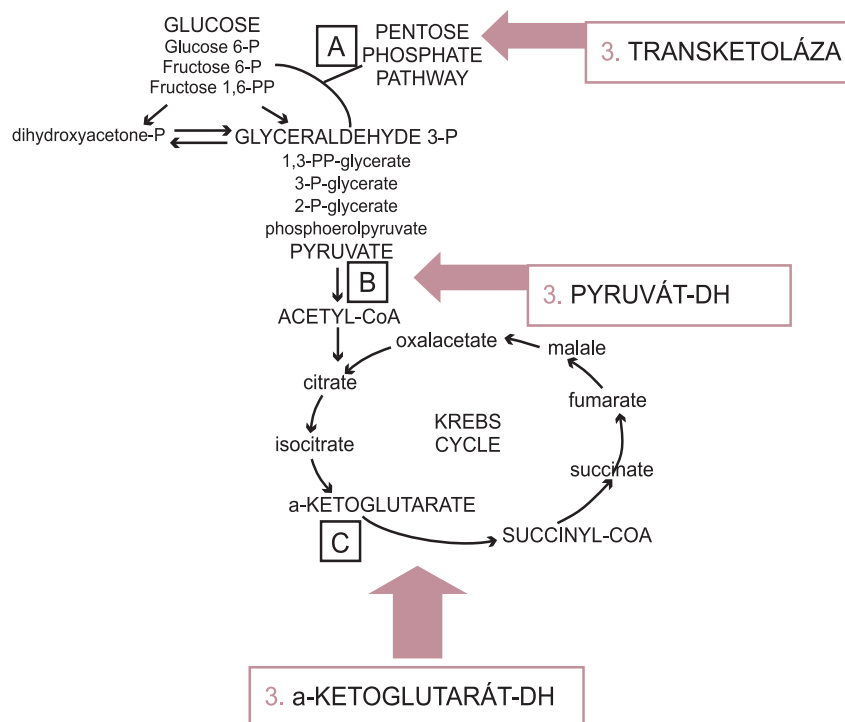
tiamín



Obr. 2. Tiamín (vitamín B1) – chemická štruktúra.



Obr. 3. Benfotiamín – chemický vzorec.


 Obr. 4. Vplyv tiamínu na metabolizmus glukózy ako kofaktora troch významných enzýmov: (a) transketoláza, (b) pyruvátdehydrogenáza, (c) α -ketoglutarátdehydrogenáza [24].

ako koenzým pri premene kyseliny pyrohroznovej na acetyl-CoA a ako koenzým transketolázy, dôležitého enzýmu pentózového cyklu. Okrem toho sa zúčastňuje pri premene kyseliny 2-oxoketoglutarovej na succinyl-CoA v citrátovom cykle. Následkom úzkeho prepojenia s metabolizmom vznikajú interakcie s ostatnými vitamínmi B-komplexu [20]. Reguláciou metabolizmu glukózy vitamín B1 – tiamín zabezpečuje tvorbu energie pre centrálny nervový systém a udržiava normálnu činnosť

svalov (vrátane srdcového svalu). Pri nedostatku vitamínu B1 dochádza k celkovému poklesu glycidového metabolizmu ako aj poklesu interakcií s metabolizmom aminokyselín s následnými závažnými následkami, ako je napríklad pokles tvorby acetylcholínu určeného pre funkciu nervového systému [16].

Deficit môže viesť k ochoreniu známemu pod názvom beri-beri s neurologickými a kardiologickými príznakmi [21]. Nedostatok tiamínu môže vyústiť do poruchy CNS známej ako Wernickeho

encefalopatia, niekedy sprevádzaná aj syndrómom s názvom Korsakoffova psychóza. Obe poruchy sú typické pre alkoholizmus. V rozvinutých krajinách sa väčšinou nedostatok tiamínu vyskytuje pri chronickom alkoholizme, pri ktorom je znížený príjem vitamínu B1 v potrave a zároveň je porušené aj jeho vstrebávanie z GI a metabolické využitie [22].

BENFOTIAMÍN

Benfotiamín (*S*-benzoyltiamin-*O*-monofosfát) je syntetický v tukoch rozpustný derivát vitamínu B1 (tiamínu). Ide o tzv. allitiamín, čiže člen skupiny lipofilných derivátov tiamínu. Prvýkrát identifikovali benfotiamín v tepelne upravenom cesnaku v roku 1950 (Fujiwara et al, 1954). Molekulárny vzorec benfotiamínu je $C_{19}H_{23}N_4O_6PS$ a jeho chemický štruktúrny vzorec je na obr. 3 [19]. Chemicky sa benfotiamín vyznačuje tým, že má otvorený tiazolový kruh na rozdiel od tiamínu, ktorý tiazolový kruh uzavretý. Vďaka tomu sa benfotiamín rozpúšťa v tukoch, a je tak biologicky dostupnejší a fyziologicky aktívnejší než klasický tiamín. Benfotiamín sa vstrebáva podstatne lepšie ako vo vode rozpustné soli tiamínu. Maximálne plazmatické hladiny tiamínu sú približne 5-krát vyššie po benfotiamíne a biologická dostupnosť je 3,6-krát vyššia ako u tiamín hydrochloridu. Jeho biologická dostupnosť je takisto lepšia ako u iných lipofilných zlúčenín tiamínu [19]. Benfotiamín sa dobre vstrebáva aj pri vyšších dávkach na rozdiel od solí vo vode rozpustného tiamínu, u ktorých pri vyššom dávkovaní dochádza k poklesu absorpcie. Vzostup relatívnej biologickej dostupnosti je najviac zreteľný vo svaloch (5-krát vyššie zabudovanie) a v mozgu (25-krát vyššie zabudovanie). Avšak benfotiamín sa o 10 – 40 % lepšie inkorporuje aj do iných orgánov, ako napríklad pečene a obličky. Panel expertov z EFSA (European Food and Safety Agency) pokladá biologickú dostupnosť tiamínu z benfotiamínu za vyššiu ako z ostatných zdrojov. Benfotiamín sa používa ako zdroj vitamínu B1 v prípravkoch, a to vo forme tabliet, kapsúl,

žuvacích tabliet, šumivých práškov alebo tekutín. Odporúčanie dávky benfotiamínu bude obdobné ako je popísané pre vitamín B1, a to 100 mg/deň suplementovaného vitamínu B1 (EVM 2003) [19]. Prehľad vlastností benfotiamínu oproti klasickému vitamínu B1 tiamínu je v tab. 1.

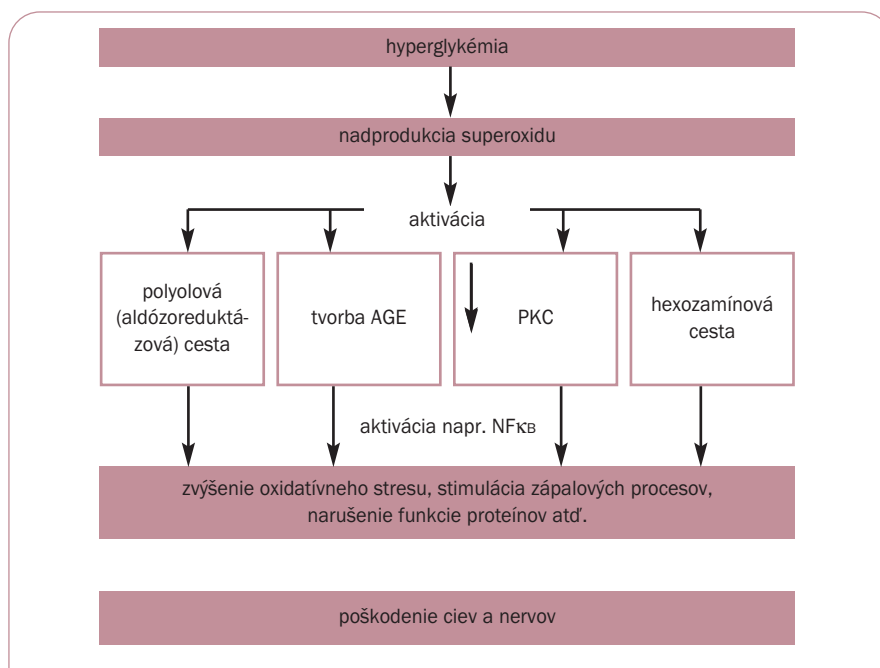
Pri benfotiamíne sa študovala toxicita na zvieratách a pri podávaní vysokých dávok do 100 mg benfotiamínu/kg telesnej hmotnosti po dobu šiestich mesiacov sa nepozorovali žiadne nežiaduce vedľajšie účinky. O akútnej, subakútnej alebo chronickej toxicite benfotiamínu nie sú dostupné dáta. Výsledky väčšiny kontrolovaných humánnych štúdií s benfotiamínom konzistentne ukázali, že neexistovali žiadne štatisticky významné diferencie v sledovaných parametroch bezpečnosti medzi benfotiamínom exponovanou a kontrolnou skupinou [19].

TIAMÍN A BENFOTIAMÍN – PATOGENETICKY ORIENTOVANÁ LIEČBA DIABETICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Tiamín, resp. **vitamín B1**, je základným kofaktorom troch dôležitých enzýmov zúčastnených na metabolizme glukózy:

- a) *transketolázy*,
- b) *pyruvát dehydrogenázy* a
- c) *α-ketoglutarát dehydrogenázy*.

Tieto tri enzýmy majú význam pri znižovaní hladiny metabolitov intracelulárnej glykolýzy na kriticky dôležitých miestach cyklu kyseliny citrónovej (Krebsov cyklus) a pentózo-fosfátovovej cesty [23]. Tiamín ako kofaktor enzýmu transketolázy aktivuje pentózofosfátovú cestu, pri ktorej sa mení glyceraldehyd-3-fosfát (GA-3P) a fruktózo-6-fosfát (F-6P) na pentózo-5-fosfát a ďalšie cukry. Týmto spôsobom sa znižuje množstvo tých medzi-produktov glykolýzy (GA-3P, F-6P), ktoré aktivujú kľúčové patogenetické cesty, sprevádzajúce chronickú hyperglykémiiu, zodpovedné za neskoré **komplikácie diabetu**. Vplyv tiamínu ako kofaktora uvedených troch enzýmov na glycidový metabolizmus prehľadne prináša obr. 4 [24].



Obr. 5. Patofyziológia hyperglykémie a diabetických komplikácií [25].

Tab. 1. Prehľad vlastností benfotiamínu oproti klasickému vitamínu B1 tiamínu.

- je v tuku rozpustná forma
- má 3,6× vyššiu biologickú dostupnosť
- má 5× vyššiu plazmatickú koncentráciu
- má 5× vyššiu inkorporáciu do svalu
- má 25× vyššiu inkorporáciu do mozgu
- má o 10 – 40 % lepšiu inkorporáciu do pečene a obličiek
- má vyššiu rezistenciu voči tiamináze
- má nižší výskyt nežiaducich účinkov vrátane iritácie tráviaceho traktu
- je bez chuti a typického zápachu
- nespôsobuje zápchu

Benfotiamín **blokuje tri hlavné patofyziologické mechanizmy hyperglykemického poškodenia**. Stracke [25] uvádza zhrnutie patogenetického terapeutického zásahu benfotiamínu nasledovne: benfotiamín je derivát tiamínu (vitamín B1) rozpustný v tukoch. Vďaka lipofilným vlastnostiam má podstatne lepšiu biologickú dostupnosť než deriváty tiamínu rozpustné vo vode. Účinný metabolit je tiamín difosfát (TDP), ktorý je dôležitý najmä pre metabolizmus karbohydrátov. Tiamín je koenzým komplexu pyruvátdehydrogenázy, alfa-ketoglutarátdehydrogenázy a transketolázy.

Zvýšením aktivity transketolázy benfotiamín zamedzuje patologickej metabolizácii glukózy prostredníctvom inhibície hexozamínovej dráhy, dráhy tvorby AGE, PKC dráhy a polyolovej dráhy (obr. 5). Sú to mechanizmy, ktoré spadajú do úhrnného pojmu „glukotoxicita“.

Pod **glukotoxicitou** sa rozumie poškodenie tkanív v dôsledku hyperglykémie, zlyhávania prirodzeného cyklu metabolizmu glukózy a následnej aktivácii nežiaducich alternatívnych ciest glukózového metabolizmu prostredníctvom akumulácie toxických medzi-produktov pri diabete. **Tiamín**

dokáže odčerpať až 1/3 týchto toxických medziproduktov, ktoré aktivujú neželané a poškodzujúce metabolické cesty (polyolovú, hexozamínovú, aktiváciu proteínkinázy C a tvorbu neskorých produktov glykácie – AGEs), a podieľať sa tak na znižovaní úrovne poškodenia predovšetkým tých tkanív, ktoré nie sú závislé od inzulínu, najmä cievného endotelu, ako aj obličkových, nervových buniek a buniek sietnice. Tiamín má tak uplatnenie a pevné miesto pri prevencii neskorých komplikácií cukrovky. Podľa viacerých autorov je patogenetická liečba neskorých komplikácií diabetu tiamínom plne oprávnená, pretože žiadny z ďalších liekov používaných v záujme liečby diabetických komplikácií nedokáže úplne zastaviť proces progredujúceho poškodenia tkanív a orgánov. Preto je oprávnené využitie všetkých dostupných liečebných modalít, vrátane tiamínu (benfotiamínu). Okrem toho má benfotiamín priame antioxidantné účinky.

Podľa prác Thornalley et al sa v poslednej dobe zistilo, že diabetickí pacienti majú znížené plazmatické hladiny tiamínu o približne 75 % v dôsledku zvýšenej eliminácie obličkami [26]. Tento deficit sa však ťažko deteguje, pretože transportéry tiamínu v erytrocytoch sú upregulované a tento nedostatok v plnej krvi zakrývajú. V ostatných tkanivách však podobné kompenzačné mechanizmy nemusia byť prítomné, čo vedie k symptómom z nedostatku, ako sú neurologické poškodenia. **Preto je u diabetických pacientov dopĺňanie vitamínu B1 logickým terapeutickým prístupom, a to tak pri liečbe, ako aj pri prevencii diabetických komplikácií** [25].

Je pomerne dávno známym a mnohými experimentálnymi aj klinickými štúdiami dokázaným faktom, že tiamín, a najmä jeho lipofilný derivát **benfotiamín**, má priaznivý protektívny aj liečebný účinok na diabetické komplikácie. V roku 2003 Hammes a kolektív v experimentálnej štúdii skúmali účinky benfotiamínu pri **diabetickej retinopatii**. Benfotiamín dokázal inhibovať všetky

tri hlavné mechanizmy hyperglykemického poškodenia a navyše aktivoval transketolázu. Výsledky štúdie dokázali, že liečba benfotiamínom pôsobila preventívne voči experimentálne navodenej diabetickej retinopatii [7].

Okrem trvalej, v ideálnom prípade blízko normoglykemickkej metabolickej kontroly, poskytuje pochopenie patomechanizmu hyperglykémie a patofyziológie diabetických komplikácií ďalšie možnosti patogeneticky orientovanej liečby. Inhibícia alternatívnych metabolických patofyziologických mechanizmov, ktoré sú dôsledkom hyperglykémie, je starým terapeutickým cieľom. Zistilo sa, že podávanie benfotiamínu inhibuje základné alternatívne patofyziologické mechanizmy, ktoré vznikajú ako dôsledok hyperglykémie (pokročilá glykácia proteínov, aktivácia diacylglycerol proteínkinázy-C, hexozamínový mechanizmus). Ďalším priaznivým účinkom benfotiamínu je aktivácia enzýmu transketolázy, v dôsledku čoho sa zvyšuje aktivita pentózo-fosfátového skratu. Neskôr sa navyše ukázalo, že benfotiamín takisto inhibuje aj škodlivý vplyv polyolového patomechanizmu [27].

Chronická a liečebne nekorigovaná hyperglykémia a následná zvýšená koncentrácia glukózy vo vnútri buniek systematicky poškodzuje telesné bunky, tkanivá a orgány. Škody sa prejavujú predovšetkým na stenách ciev (cievny endotel). Okrem cievného poškodenia (fibrotizácia, vazokonstrikcia) podporuje hyperglykémia aj vznik krvných zrazenín (protrombogénny stav), ako aj tvorbu

látok, ktoré vedú k zápalom v tkanivách až k apoptóze buniek. Následkom cievného poškodenia dochádza k závažným ba až fatálnym škodám dôležitých orgánov a tkanív (srdce, obličky, CNS, periférne nervy, dolné končatiny, očná sietnica). Tiamín podporuje vazodilatačnú ciev a dokáže účinne zabrániť makrovaskulárnej a mikrovaskulárnej endotelovej dysfunkcii u pacientov s cukrovkou 2. typu [23,28]. Navyše tiamín odklonom od alternatívnych a poškodzujúcich metabolických ciest odbúravanja glukózy a podporou jej prirodzeného metabolizmu znižuje hladinu oxidačného stresu, ktorý vzniká následkom hromadenia škodlivých látok pri hyperglykémii.

TIAMÍN A BENFOTIAMÍN V LIEČBE POLYNEUROPATIÍ

Asi 20 % chronických alkoholikov trpí v dôsledku toxikománie na degeneráciu axónov a demyelinizáciu periférnych nervov. Zároveň sa dá u nich zistiť významný nedostatok vitamínu B1. K nedostatku dochádza v dôsledku nutričného deficitu tiamínu v strave u chronického alkoholika, ktorá je zväčša bohatá na sacharidy. Na tomto nedostatku sa podieľa aj znížená absorpcia vitamínu B1 z čreva pri chronickom alkoholizme. Navyše pečeneľová schopnosť udržať dostatočné zásoby tiamínu sú znížené a nakoniec toxický účinok alkoholu a jeho metabolitu acetaldehydu interferuje s užitím vitamínu B1. Okrem dodržiavania alkoholického abstinencie patrí preto medzi

Na inzulíne závislé tkanivá:

- kostrové svalstvo
- srdcový sval
- tukové tkanivo
- pečeneľové bunky (hepatocyt)

Na inzulíne nezávislé tkanivá:

- endotel
- nervové bunky (bunky CNS, periférne neuróny a glia)
- obličky
- ostatné bunky pečene
- črevo
- placenta
- semenníky
- β -bunky pankreasu...

Obr. 6. Inzulín a regulácia glykémie [31,32].

kauzálnu liečbu alkoholickéj polyneuropatie aj dlhodobé podávanie vitamínu B1. Účinná perorálna liečba vyžaduje vysokú biologickú dostupnosť tiamínu. Avšak črevná absorpcia tiamínu rozpustného vo vode je závislá od aktívneho transportu. Miera rezorpcie tiamínu je aj u zdravých jedincov pri podávaní terapeutických dávok (50 – 100 mg) malá (4 – 6 %). U alkoholikov je črevná rezorpcia často ešte aj narušená. Možno preto u nich očakávať ešte nižší stupeň rezorpcie. Naopak – pri benfotiamíne viaceré štúdie potvrdili extrémne vysokú biologickú dostupnosť. Navyše benfotiamín sa ukázal pri zvieracích experimentoch ako menej toxický než vo vode rozpustný tiamín B1. Metaanalýza viacerých štúdií s benfotiamínom preukázala, že monoterapia s benfotiamínom (t.j. bez súčasného podávania vitamínu B6 a/alebo vitamínu B12) je pri alkoholickéj polyneuropatii vysokoúčinnou liečbou, ktorá dokáže upraviť viacero perceptorických, motorických a celkových funkcií. Navyše zlepšil u pacientov bolesť, ako aj koordináciu [29].

Podľa klinických štúdií **benfotiamín spomaľuje progresiu a zlepšuje symptómy diabetickej polyneuropatie** v dávkach 300 mg/deň. Iniciálne vyššie perorálne dávky alebo liečba parenterálne aplikovaným tiamínom by mohli mať priaznivý vplyv na zrýchlenie nástupu účinku. Okrem patogenetických dôvodov použitia benfotiamínu pri liečbe neuropatie, ktoré sa objektivizovali zlepšením EMG nálezu či neuropatického skóre, je potrebné spomenúť aj jeho **priaznivé symptomatické účinky**, predovšetkým jeho **analgetický efekt**, čo pozitívne hodnotili pacienti s diabeticou polyneuropatiou v randomizovaných, dvojito zaslepených a placebo kontrolovaných štúdiách (BEDIP, BENDIP) [30].

Z hľadiska synergie účinku možno zväziť kombinovanú terapiu s alfa-lipoovou kyselinou a benfotiamínom, pretože obe tieto látky majú základný význam nielen pre aktiváciu dvoch enzýmov citrátového cyklu, ale aj synergický antioxidantný a inzulínovú rezistenciu a endotelovú dysfunkciu zmierňujúci

účinkov. Prvé náznaky zlepšenia by sa mali dostaviť počas iniciálnej terapie do 3 – 6 týždňov. Ak je odpoveď po troch mesiacoch liečby nedostatočná, malo by sa uvažovať aj o iných možnostiach liečby [25]. Je však potrebné mať na zreteli, že **metabolický stres nie je ovplyvniteľný symptomatickou liečbou**, ale len **maximálnou kontrolou glykémie a minimalizáciou účinkov intermediárnych produktov glykolýzy** práve prostredníctvom etio-patogeneticky orientovanej liečby.

Vysoká účinnosť benfotiamínu sa preukázala aj pri ďalších chorobných stavoch periférnych nervov a svalov, či už zápalového, toxického alebo metabolického pôvodu. Benfotiamín sa používa v monoterapii (u nás dostupný prípravok BENFOGAMMA® 300 s obsahom 300 mg benfotiamínu a BENFOGAMMA® 50 pre orálne použitie s obsahom 50 mg benfotiamínu).

TIAMÍN A BENFOTIAMÍN V LIEČBE DIABETICKEJ NEFROPATIE

Glukóza a jej degradačné produkty prispievajú aj k vzniku a k progresii obličkového poškodenia. Je to dané predovšetkým tým, že **mnohé obličkové bunky sú z hľadiska regulácie vstupu glukózy nezávislé** (alebo aspoň čiastočne nezávislé) na inzulíne (mezangiové bunky, podocyty, bunky tubulov, endotélie...) (obr. 6) [31,32]. **Glukotoxičita je preto priamo úmerná plazmatickej koncentrácii glukózy, resp. obsahu glukózy v primárnom moči**, ktorá preniká do buniek nielen aktívnym transportom, ale aj na základe fyzikálno-chemických vlastností (koncentračný gradient). Permanentným zahľtením glukózou a zlyhaním oxidoredukčných systémov až na úrovni mitochondrií dochádza k energetickému kolapsu (hyperglykemická pseudohypoxia) a ku kumulácii medziproduktov, ktoré aktivujú opakovane spomínané „nechcené“ metabolické dráhy. Nefropatia – jej mikroalbuminurické štádium – patrí k relatívne skorým „cievnym“ komplikáciám diabetu a je považovaná

v tomto kontexte za významný kardio-renálny rizikový faktor. Progresiu diabetickej nefropatie na druhej strane sprevádza nielen **pokles expresie tiamínových transportérov** (THTR-1 a THTR-2) v enterocytoch, bunkách myokardu, v pečeni a bunkách CNS [33], ako aj **pokles aktivity transketolázy** v bunkách [34], ale aj **akumulácia uremických toxínov** vrátane **neskorých produktov neenzymatickej glykácie** (AGEs), ktorým sa prisudzuje podiel na vzniku **amyloidózy** súvisiacou s hemodialýzou, **uremickej osteopatie a na akcelerácii aterosklerózy** [35]. Ako bolo spomenuté – benfotiamín sa ukázal byť účinný práve blokadou týchto neželaných procesov.

Blumberg et al [36] zistili u pacientov v ambulantnom peritoneálnom dialyzačnom programe **nízke koncentrácie tiamínu, ktoré** – na rozdiel od úpravy plazmatických koncentrácií po suplementácii napr. u vitamínov C, A, E – **zostávali hlboko pod odporúčané hodnoty aj po liečbe vo vode rozpustnou formou vitamínu B1**.

V experimentálnej štúdii Khim et al sledovali účinok benfotiamínu pri ťažko poškodených obličkách, ako aj poškodenom peritoneu u potkanov s urémiou liečených pomocou peritoneálnej dialýzy. V uvedenej štúdii viedlo podávanie benfotiamínu počas **peritoneálnej dialýzy** u uremických potkanov k zníženiu fibrózy peritonea, ako aj k poklesu zápalových markerov a neovaskularizácie [37].

Frank et al [38] v porovnávej štúdii **u pacientov v chronickom dialyzačnom programe** liečených tiamínnitratom alebo benfotiamínom porovnávali farmakokinetické a farmakodynamické rozdiely týchto derivátov. Pacienti liečení benfotiamínom mali 4,3-krát väčšiu 24-hodinovú plazmatickú koncentráciu tiamíndifosfátu (TDP) (hodnotenú ako plocha pod krivkou, AUC), 1,84-krát vyššie koncentrácie TDP v erythrocytoch, čo sprevádzalo aj **paralelné zlepšenie aktivity transketolázy**.

Dlhodobá hyperglykémia u pacientov s cukrovkou 2. typu sa už vočas-

ných štádiách prejavuje mikroalbuminúriou. Pilotná štúdia autorov Rabbaniovej et al dokázala vysokými dávkami tiamínu u pacientov s diabetom 2. typu navodiť **regresiu vylučovania albumínu do moču**. V uvedenej štúdii použili – podobne ako v neurologických štúdiách – **vysoké dávky tiamínu** (300 mg/deň). Navyše sa zistilo, že vysoké dávky tiamínu dokázali pri experimentálnom diabete **zabrániť progresii diabetickej nefropatie aj bez zlepšenia glykemického kontroly** [39].

ZÁVER

V našich dvoch prehľadných článkoch (viď aj SKP 1/2012) sme sa pokúsili poskytnúť kompletný farmakologický i klinický obraz o metabolickom význame a terapeutických možnostiach využitia vitamínu B1 a predovšetkým jeho v tukoch rozpustnej forme – benfotiamínu. Výskum posledných rokov potvrdil v minulosti skôr emocionálne či empiricky zdôvodnené klinické využívanie vitamínov zo skupiny B – vrátane tiamínu. Dnes vieme, že tiamín má kľúčovú úlohu v metabolizme substrátov a je – predovšetkým z aspektu diabetológie – jedným z kľúčových hráčov pri ochrane viac-menej každej bunky pred hyperglykemiou a najmä jej degradačnými produktmi – aktivátormi neželaných metabolických ciest, ktoré vedú k včasným, ale najmä neskorým komplikáciám diabetu. Tento **etiopatogenetický prístup k metabolickému stresu**, ktorý diabetes a hyperglykemické stavy predstavujú – je **z hľadiska patofyziologického kontinua metabolických abnormalít rovnako dôležitý ako snaha o normalizáciu glykémie**. Nevýhodou je, že na rozdiel od glykémie nie sme schopní hladinu metabolického stresu rutinne zmerať. Uvedený prehľad má ambíciu tlmočiť dôkazy, ktoré racionalitu tohto chápania podporujú a zdôvodňujú **vysoké terapeutické dávky tiamínu** na základe experimentálnych i klinických dôkazov. Benfotiamín prináša modalitu liečby s vyššou biologickou dostupnosťou aktívnej formy tiamínu, a to aj v takých hraničných stavoch,

ako je terminálne renálne zlyhanie a chronická hemodialýza a jej modality.

Literatúra

- Ahmed N, Furth AJ. Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. *Clin Chem* 1992; 38(7): 1301–1303.
- Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin Diabetes* 2003; 21(4): 186–187.
- Wihler C, Schäfer S, Schmid K et al. Renal accumulation and clearance of advanced glycation end-products in type 2 diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme and vasopeptidase inhibition. *Diabetologia* 2005; 48(8): 1645–1653.
- Stadler RH, Blank I, Varga N et al. Acrylamide from Maillard reaction products. *Nature* 2002; 419(6906): 449–450.
- Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 452–460.
- Singh R, Barden A, Mori T et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44(2): 129–146.
- Hammes HP, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9(3): 294–299.
- Boel E, Selmer J, Flodgaard HJ et al. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosylation endproducts formation hold promise? *J Diabetes Complications* 1995; 9(2): 104–129.
- Chang LK, Sarraf D. Current and future approaches in the prevention and treatment of diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(2): 425–433.
- Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999; 42(7): 773–788.
- Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Rabbani N et al. Increased protein damage in renal glomeruli, retina, nerve, plasma and urine and its prevention by thiamine and benfotiamine therapy in a rat model of diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(7): 1506–1516.
- Chapley O, Dosquet C, Wautier MP et al. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(2): 97–108.
- Farouque HM, O'Brien RC, Meredith IT. Diabetes mellitus and coronary heart disease – from prevention to intervention: Part 1. *Aust N Z J Med* 2000; 30(3): 351–359.
- Jansen BC, Donath WF. On the isolation of antidiabetic vitamin. *Proc Kon Ned Akad* 1926; 29: 1390–1400.
- Williams RR, Cline WF. Synthesis of vitamin B1. *J Am Chem Soc* 1937; 59: 1052–1054.
- Scientific Committee on Food. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake of Vitamin B1.

2001. Available from: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html.

17. Kluger R. Lessons from thiamin-watching. *Pure Appl Chem* 1997; 69(9): 1957–1967.
18. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe upper levels for vitamins and minerals. Food Standards Agency 2003: 74–80. Available from: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>.
19. Aguilar F, Charrondiere UR, Dusemund B et al. Benfotiamine, thiamine monophosphate chloride and thiamine pyrophosphate chloride, as sources of vitamin B1 added for nutritional purposes to food supplements. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA J* 2008; 864: 1–31.
20. Benfogamma. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Bratislava: Wörwag Pharma GmbH & Co 2006: 1–5.
21. Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Paed Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (Suppl 2): S1–S87.
22. FAO and WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. FAO. Rome 2001: 1–10: 27–30: 302.
23. Arora S, Lidor A, Abularrage C et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg* 2006; 20(5): 653–658.
24. Beltramo E, Berrone E, Tarallo S et al. Effects of thiamine and benfotiamine on the intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol* 2008; 45(3): 131–141.
25. Stracke H. Patogenetická terapia diabetickej neuropatie. Nové chápanie možností benfotiamínu a alfa-lipoovej kyseliny. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 8–11.
26. Thomalley PJ, Babei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50(10): 2164–2170.
27. Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orv Hetil* 2010; 151(24): 971–981.
28. Stirban A, Negrean M, Stratmann B et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2064–2071.
29. Woelk H, Lehl S, Bitsch R et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol* 1998; 33(6): 631–638.

30. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(10): 600–605.
31. Ukropcová B, Ukropec J, Klimeš I. Endokrinný pankreas. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008.
32. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795.
33. Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P et al. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(7): 2137–2144.
34. Sterzel RB, Semar M, Lonergan ET et al. Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest* 1971; 50(11): 2295–2304.
35. Schupp N, Heidland A, Stopper H. Genomic damage in endstage renal disease – contribution of uremic toxins. *Toxins* 2010; 2(10): 2340–2358.
36. Blumberg A, Hanck A, Sander G. Vitamin nutrition in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 1983; 20(5): 244–250.
37. Khim LP, Müller-Krebs S, Klein J et al. Benfotiamine protects against peritoneal and kidney damage in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(5): 914–926.
38. Frank T, Bitsch R, Maiwald J et al. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(3): 251–257.
39. Rabbani N, Alam SS, Riaz S et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 2009; 52(2): 208–212.

MUDr. Peter Minárik^{1,2}

PharmDr. Daniela Mináriková, PhD.³

¹Gastroenterologické oddelenie,
Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.,
Bratislava

²ONLIFE – Poradňa pre obezitu, výživu
a zdravý životný štýl, Bratislava

³Katedra organizácie a riadenia
farmácie, Farmaceutická fakulta UK
v Bratislave
drminarik@onlife.sk