

Metabolický význam a terapeutické možnosti tiamínu a benfotiamínu

P. Minárik, D. Mináriková

Súhrn

Tiamín (vitamín B1), voľakedy nazývaný aj ako „antiberiberi“ faktor, patrí do skupiny vo vode rozpustných vitamínov B komplexu. Bol izolovaný z ryžových otrúb v roku 1926. Jeho nedostatok sa prejaví súborom závažných, prevažne neurologických a kardiologických príznakov, známych pod názvom choroba beri-beri. V rozvojových krajinách sa beri-beri stále vyskytuje. Vo vyspelých krajinách trpia na nedostatok vitamínu B1 predovšetkým chronickí alkoholici. Črevná resorpcia vitamínu B1 – tiamínu rozpustného vo vode je nízka a pri terapeuticky odôvodnených dávkach tvorí iba 4 – 6 %. Vitamín B1 – tiamín je dôležitým kofaktorom pri metabolizme cukrov a rozvetvených aminokyselín, ale zúčastňuje sa aj syntézy tukov. Pri jeho nedostatku dochádza k celkovému poklesu glycidového metabolizmu ako aj poklesu interakcií s metabolizmom aminokyselín s následnými závažnými následkami. Z lipofilných derivátov tiamínu sa liečebne používa **benfotiamín** („pro-drug“), ktorý sa syntetizoval začiatkom 60. rokov. Vysokú biologickú dostupnosť benfotiamínu potvrdili výsledky mnohých vedeckých štúdií. Benfotiamín blokuje hlavné patofyziologické mechanizmy hyperglykemického poškodenia pri cukrovke, a má preto priaznivý liečebný účinok na **diabetické komplikácie** (neuropatia, retinopatia, nefropatia). Benfotiamín sa pri liečbe polyneuropatií používa buď samostatne, alebo v kombinácii s pyridoxínom (vitamínom B6), cyanokobalamínom (vitamínom B12), alebo kyselinou alfa-lipoovou.

Kľúčové slová

tiamín – benfotiamín – vitamín B1 – beri-beri – diabetické komplikácie – polyneuropatie

Summary

Thiamine and benfotiamine – metabolite role and therapeutic use. Thiamine (vitamin B1) has for many years been called “anti-beriberi” factor. It is one of the water-soluble vitamins. It was isolated from a rice bran in 1926. Insufficient intake of vitamin B1 is associated with a complex of serious, especially neurological and cardiological symptoms, well-known as the beriberi disease. In well-developed countries, lack of vitamin B1 is mostly seen in chronic alcoholics. Absorption of the water soluble vitamin B1 from the bowel is relatively small and only 4 – 6% of a therapeutic dose is absorbed. Vitamin B1 – thiamine - is an important co-factor in the metabolism of carbohydrates and of branched chain amino acids, and it also partakes in the lipid synthesis. Its insufficiency leads to reduced carbohydrate metabolism and decreased interactions with amino acid metabolism. Severe consequences may follow. A liposoluble thiamine derivative and a “pro-drug” **benfotiamine** synthesized in the early 1960s, is the most frequently used agent. High bioavailability has been confirmed by the results of various clinical trials. Benfotiamine is able to block the main pathophysiological mechanisms of hyperglycemic damage in diabetic patients and hence has positive effect on **diabetic complications**, such as neuropathy, retinopathy and nephropathy. Benfotiamine can be used alone or in combination with vitamin B6 (pyridoxine), vitamin B12 (cyanocobalamine) and alpha lipoic acid.

Keywords

thiamine – benfotiamine – vitamin B1 – beriberi – diabetic complications – polyneuropathy

TROCHU HISTÓRIE NA ÚVOD

Tiamín (vitamín B1) bol v minulosti známy skôr pod názvom *aneurín* (antineuritický vitamín). Chemicky sa dá vyjadriť vzorcom 3-(4-amino-2-metylpyrimidin-5-ylmetyl)-5-(2-hydroxyetyl)-4-methyl-tiazolium alebo 2-[3-[(4-amino-2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-4-metyl-tiazol-5-yl] etanol (obr. 1) [1,2]. Sumárny molekulárny vzorec tiamínu je C₁₂H₁₇CIN₄O₅.

História objavenia vitamínu B1 spadá do oblasti druhej polovice 19. a prvej polovice 20. storočia. Ťažkým, neraz až smrteľným neurologickým ochorením,

nazývaným *beri-beri*, trpeli predovšetkým vojaci – námorníci pri dlhých pobytoch na mori a jednostrannej potrave. Prvými vedcami, ktorí zistili súvislosť medzi chorobou beri-beri a charakterom potravy, boli vojenský lekár. Japonský námorný lekár *Kanehiro Takaki* (1849 – 1920) už v roku 1884 vyslovil hypotézu, že beri-beri námorníkov je dôsledkom jednostrannej potravy a nedostatočnej výživy. Keď sa k lúpanej ryži pridalo mäso, mlieko, chlieb a zelenina, ochorenie beri-beri sa u námorníkov ani počas dlhej 9-mesačnej plavby nevyskytovalo.

Neskôr sa zistilo, že aj konzumácia nelúpanej celozrnnej ryže s obsahom otrúb (a takisto aj celozrnných obilnín) je schopná chorobe beri-beri zabrániť. Tak vznikol pojem *antiberiberi faktor*. Ďalší pokrok pri objavovaní vitamínu B1 a vitamínov ako takých prišiel až v 20. storočí.

Názov „vitamíny“ pochádza od poľského biochemika *Casimira Funka* (1884 – 1967), ktorý okrem rôznych krajín Európy pôsobil vedecky prevažne v USA. Pretože antiberiberi faktor obsahoval aminoskupinu s dusíkom, a na-

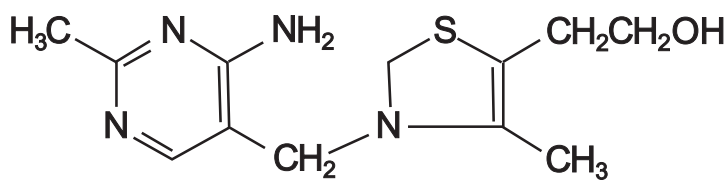
Tab. 1. Prehľad vitamínov – ich funkcia, prejavy deficiencie, hlavné potravinové zdroje a odporúčané denné dávky (RNI = Recommended Nutrient Intake) pre dospelých (voľne spracované s údajmi podľa citácií [7,8,10,11,26,27]).

Vitamín	Funkcia	Prejavy deficiencie	Hlavné potravinové zdroje	Odporúčané denné dávky pre dospelých
Vitamín A – retinol	rast a diferenciácia buniek a tkanív antioxidant	xeroftalmia, šerosleposť, riziko zvýšené niektorých nádorov	pečeň, vaječný žĺtok, mlieko, maslo, rybí olej, žltá a červená zelenina a ovocie	500 – 600 µg RE [10] 800 µg RE – tehotné ženy [10] 850 µg RE – dojčiacie ženy [10] 900 – 1 000 µg RE [7,11]
Vitamín D - cholekalciferol (D3) - ergokalciferol (D2)	absorpcia a transport vápnika; homeostáza metabolizmu vápnika a fosforu, diferenciácia makrofágov	osteomalácia a osteoporóza (dospelí), krivica – rachitída (deti), poruchy imunity	rybí olej, rastlinné oleje, syntéza v koži vplyvom UV žiarenia	5 µg (dospelí 19 – 50 rokov) [10] 10 µg (nad 50 rokov) [10] 15 µg (nad 65 rokov) [10] 5 µg (tehotné ženy) [10] 5 µg (dojčiacie ženy) [10]
Vitamín E – tokoferol	antioxidant – ochrana buniek proti voľným radikálom a oxidatívne stresu	anémia, periférna neuropatia, myopatia	rastlinné oleje, obilné klíčky, ryža, kukurica, vajička, mlieko, vnútornosti	12 – 16 µg [7,11] 10 µg (muži) [10] 7,5 µg (ženy) [10]
Vitamín K – fytomenadion	syntéza koagulačných faktorov (II, VII, IX, X)	poruchy zrážania krvi, krvácanie	listová zelená zelenina (špenát, kel), karfiol, mrkva, obilniny, kvasnice, hovädzia pečeň; syntéza v čreve črevnými baktériami	65 µg (muži) 55 µg (ženy)
Vitamín B1 – tiamín (1926)	koenzým pri dekarboxylácii alfa-ketokyselín dekarboxylácia pri metabolizme sacharidov, tukov a aminokyselín	beri-beri - suchá forma s neurologickými senzoryckými a motorickými prejavmi - vlhká forma s kardiálnymi prejavmi – kardiálna insuficiencia, hepatomegália Wernicke-Korsakovov syndróm	otruby ryže a obilnín, strukoviny, kvasnice, ovsené vločky, mlieko, mäso, vaječný žĺtok, ryby, arašidy, väčšina druhov zeleniny	1 – 1,4 mg [7,11] 1,2 mg (muži) [10] 1,1 mg (ženy) [10] 1,4 µg (tehotné ženy) [10] 1,5 µg (dojčiacie ženy) [10]
Vitamín B2 – riboflavín (1930)	súčasť flavínových koenzýmov detoxikácia, oxidatívny metabolizmus	zápaly a lézie perí, dutiny úst, jazyka (cheilitída, glositída) a kože zhoršenie imunitných reakcií	kvasnice, obilné otruby, zelená listová zelenina, mlieko, sýr, jogurt, vajcia, ryby, mäso, pečeň	1,2 – 2,1 mg [7,11] 1,3 mg (muži) [10] 1,1 mg (ženy) [10]
Vitamín B3 – niacín Vitamín PP (pelagra-preventive) starší názov	obsahuje kyselínu nikotínovú a nikotinamid súčasť koenzýmov NAD/NADP v oxidatívnom metabolizme	pelagra – dermatitidy, hnačky, slabosť, pokles telesnej hmotnosti, demencia. hypercholesterolémia	kvasnice, otruby, celozrnný chlieb, obilné klíčky, vajcia, búrske oriešky, ovocie (avokádo, datle, figy, slivky), strukoviny, mäso, ryby, pečeň, údeniny	18 mg [7,11] 14 mg [10] 18 µg (tehotné ženy) [10] 17 µg (dojčiacie ženy) [10]
Vitamín B5 – kyselina pantotenová	súčasť koenzýmu A, intermediárny metabolizmus – získavanie energie zo sacharidov, tukov a aminokyselín	únava, depresie, neuromuskulárne poruchy – svalové kŕče, poruchy koordinácie, vracanie, hnačky, kožné zmeny – depigmentácie, alopecia	kvasnice, sója, obilniny, celozrnná múka, obilné otruby, obilné klíčky, ryža, strukoviny, orechy, mäso, vajcia, pečeň	6 mg [7,11] 5 mg [10] 6 mg tehotné ž./ /7 mg dojčiacie [10] 5 – 10 mg [13]
Vitamín B8 – biotín Vitamín H (starší názov) (1937)	koenzým karboxyláz	dermatitída, padanie vlasov, alopecia; myopatie – svalové kŕče a bolesti; neuropatie – depresie, halucinácie	kvasnice, čokoláda, zelenina (karfiol), strukoviny (sója, hrach), celozrnná ryža, orechy, vaječný žĺtok, mlieko, pečeň, vnútornosti, ryby + mäso (menej)	150 µg = 0,15 mg [7,11] 30 µg [10] 35 µg (dojčiacie ženy) [10] 150 – 300 µg [13]

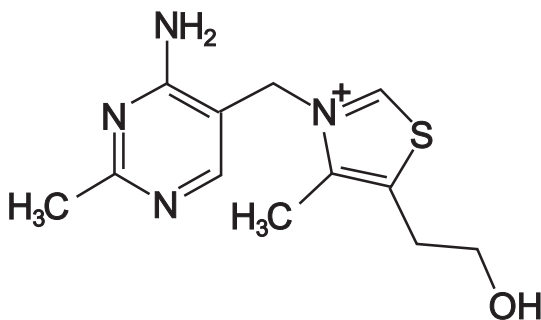
pokračovanie

Tab. 1 – pokračovanie

Vitamín	Funkcia	Prejavy deficiencie	Hlavné potravinové zdroje	Odporúčané denné dávky pre dospelých
Vitamín B9 – kyselina listová	metabolizmus nukleo- proteínov, (purínov a pyrimidínu) účasť na bunkovom delení	megaloblastická anémia, pancytopénia, hyperhomo- cysteinémia, retardácia rastu, defekty neurálnej trubice plodu pri deficiencii v gravid.	listová zelená zelenina, strukoviny (sója, fazuľa), mrkva, kvasnice, ovocie (marhule, avokádo, dyňa), orechy, celozrnné obilniny, obilné otruby a vločky, mlieko, vaječný žĺtok, vnútornosti	200 µg [7,11] 400 µg [10] 600 µg (tehotné ženy) [10] 500 µg (dojčiace ženy) [10] 500 µg = 0,5 mg [13]
Vitamín B12 - kobalamín - cyanokoobalamín - metylkobalamín (aktívna forma) (1948)	koenzým premeny homo- cysteínu na metionín – syntéza myelínu a fosfolipidov regene- rácia tetrahydrofolátu – hematopoéza; glukoneogenéza	megaloblastická anémia demyelinizácia neurónov kognitívne poruchy	živočíšne potraviny, pečeň syntéza črevnými baktériami	1 µg [7,11] 2,4 µg ([10] 2,6 µg (tehotné ženy) [10] 2,8 µg (dojčiace ženy) [10] 1 µg [13]
Vitamín C – kyselina askorbová (1928 – Szent Gyorgyi; 1932)	významný antioxidant účasť na syntéze kolagénu, účasť na vstrebávaní železa; podpora imunity zvyšuje aktivitu mikrozo- málnych enzýmov blokáda tvorby kancero- génnych nitrozamínov a ďalšie	skorbut – krvácanie, anémia, petéchie, vypadávanie zubov, slabosť, artralgie (závažný nedostatok); zhoršené hojenie rán; oxidatívne poškodenie, únava, svalová slabosť, znížená odolnosť voči infekciám (ľahší nedostatok)	čerstvé ovocie (citrusy, jahody, ríbezle, šípky), čerstvá zelenina (paradajky, paprika, karfiol, zemiaky); pečeň	75 – 100 mg [7,11] 45 mg [10] 55 mg (tehotné ženy) [10] 70 mg (dojčiace ženy) [10] 30 – 75 mg i viac [13]



tiamín



Obr. 1. Tiamín (vitamín B1) – chemická štruktúra.

vyše sa jednalo o látku životne dôležitú pre zdravie človeka, Funk v roku 1912 predpokladal, že sa jedná o „vitálny amín“ alebo skrátene „vitamín“. Podobne aj pri ďalších vitálne dôležitých esenciálnych látkach (vitamín B3-niacín-[pela-gra], vitamín C-kyselina askorbová [skor-but], vitamín D-kalciferol [rachitída]) sa spočiatku predpokladalo, že sa jedná o vitálne dôležité amíny. Aj keď neskoršie chemické rozbery nepotvrdili, že by životne dôležité esenciálne mikroživiny patrili chemicky medzi amíny, vžitý názov „vitamíny“ sa im už ponechal [3].

Prvým, presne popísaným vitamínom zo skupiny B vitamínov rozpustných vo vode bol práve tiamín. Izolovali ho v roku 1926 z ryžových otrúb holandskí chemici Barend Coenraad Petrus Jansen (1884 – 1962) a jeho blízky kolega Willem Frederik Donath (1889 – 1957) a štruktúru tohto vitamínu v roku 1934 popísal jeho kolega Robert Runnels Williams (1886 – 1965). Vitamín B1 spočiatku nazývali ako „antiberiberi faktor“.

V roku 1936 sa obom chemikom podarilo tiamín syntetizovať [4,5]. V roku 1937 Lohman a Schuster zistili, že difosforylovaný derivát tiamínu (tiamíndifosfát, TDP) pôsobí ako kofaktor pri oxidačnej dekarboxylácii pyruvátu [6].

VITAMÍNY – CELKOVÝ PREHĽAD

Mikronutrienty delíme na vitamíny a minerálne látky. Tie sa podľa prijímaného množstva rozdeľujú na *makroelementy* (prijímané v dávkach väčších ako 100 mg denne), *mikroelementy* (prijímané v množstve od 1 do 100 mg denne) a *stopové prvky* (mikrogramové dávky denne) [7].

Vitamíny sú nevyhnutnou súčasťou výživy človeka. Aj keď každodenná potreba ich príjmu tvorí iba nepatrné množstvo, patria vitamíny medzi nenahraditeľné (esenciálne) živiny. Pre ich nenahraditeľnosť a súčasne pre dostávajúce malé množstvá nevyhnutné pre zachovanie zdravého metabolizmu a fungovania organizmu, sa vitamíny radia medzi tzv. *esenciálne mikroživiny*. Z funkčného hľadiska sú vitamíny väčšinou súčasťou niektorých koenzýmov, ktoré spolu s bielkovinovou molekulou vytvárajú komplexné enzýmy, ktoré sú zapojené do väčšiny základných metabolických procesov [8]. Vitamíny sa delia do dvoch základných skupín – na vitamíny rozpustné vo vode a vitamíny rozpustné v tukoch [9].

Počas predchádzajúcich rokov vedecky nahromadené fakty prinášali stále viac dôkazov o dôležitej úlohe vitamínov a minerálnych látok pri prevencii chorôb a podpore celkového zdravia. Mnoho ľudí, ktorí majú voľný prístup k dostatočnému množstvu potravy, majú zároveň aj širokú slobodu výberu konkrétnych potravín. Veľká dostupnosť širokého spektra potravín, predovšetkým potravín rýchleho občerstvenia („fast food“) vo väčšine krajín sveta, spolu s mestským životným štýlom nemusia byť dostatočným faktorom adekvátneho príjmu vitamínov a minerálnych látok [10]. Podľa mnohých objektívnych údajov z literatúry pokiaľ chýbajú vitamíny,

Tab. 2. Fyziologický význam a prejavy deficiencie vitamínov B komplexu.

Vitamín	Fyziologický význam	Deficiencia
Tiamín (B1)	koenzým pri metabolizme sacharidov koenzým pri metabolizme vetvených aminokyselín	berí-berí polyneuritída Wernicke-Korsakoffov syndróm
Riboflavin (B2)	koenzým v rozličných oxidačne-redukčných reakciách	poruchy rastu, cheilóza, angulárna stomatitída, dermatitída
Niacín (B3) - kyselina nikotínová - nikotinamid	koenzým početných dehydrogenáz pri prenose vodíka	Pelagra: - hnačky - dermatitída - demencia
Pyridoxín (B6) - pyridoxín - pyridoxamín - pyridoxal	koenzým pri metabolizme: - aminokyselín - glykogénu - sfingoidných zlúčenín	nazo-laterálna seborea glositída periférna neuropatia (epileptiformné konvulzie u detí)
Kyselina pantoténová (B5)	súčasť koenzýmu A a fosfopanteteínu: účasť pri metabolizme mastných kyselín	únava, poruchy spánku poškodená koordinácia, nauzea
Biotín (B8)	koenzým pri bikarbonát – závislej karboxylácii	únava, depresia, nauzea dermatitída, bolesti svalov

Pozn.: Podľa FAO/WHO expertnej konzultácie o potrebách človeka vitamínov a minerálnych látok 2001.

intermediárny metabolizmus makroživín nemusí prebiehať optimálne. Niektoré vitamíny hrajú kľúčovú – niekedy i kritickú – úlohu pri metabolizme makroživín, kde pôsobia ako kofaktory a koenzýmy [11]. Systematický prísun vitamínov má za cieľ:

- udržať optimálny klinický stav;
- zabrániť rozvoju klinických príznakov deficitu;
- a podporovať fyziologické funkcie, akými sú napríklad regulácia imunitnej odpovede alebo hojenie rán [12].

Prehľad vitamínov, ich hlavných potravinových zdrojov, denných výživových odporučených dávok a hlavných príznakov pri ich deficite je uvedený v tab. 1.

Hlavné biologické a fyziologické úlohy vitamínov zo skupiny B komplexu ako koenzýmov a stručný prehľad symptómov ich klinického nedostatku uvádza tab. 2.

VITAMÍN B1 – TIAMÍN Chémia

Tiamín (vitamín B1) je tepelne pomerne stabilná vo vode rozpustná zlúčenina.

Obsahuje pyrimidín a tiazolové 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 [13]. Tiamín pyrofosfát je difosfátovou formou tiamínu (vitamínu B1) a takáto forma sa vyskytuje v potravinách, a to v zelenine, obilninách, strukovinách, mäse, kvasničiach a v *E. coli* (Golda et al, 2004; Watanabe et al, 2004; Machlin, 1984). Tiamín pyrofosfát (kokarboxyláza) je enzymaticky aktívnou formou vitamínu B1 (Machlin, 1984) [14]. Chemický vzorec tiamínu je zobrazený na obr. 1. Vizualne porovnanie chemických štruktúrnych vzorcov jednotlivých molekúl tiamínu je na obr. 2. Tiamín monofosfát a tiamín pyrofosfát sa používajú ako zdroje vitamínu B1 v doplnkoch výživy.

Výskyt v potravinách, doplnkoch výživy a liekoch

Medzi potraviny, ktoré sú bohatým zdrojom tiamínu, patria celozrnné obilniny, mäso a mäsové výrobky, zelenina, ovo-

Tab. 3. Odporučené denné dávky (DDD, RNI) vitamínu B1 – tiamínu.

Skupina	DDD = RNI (mg/deň)
Deti	
0 - 6 mesiacov	0,2
7 - 12 mesiacov	0,3
1 - 3 roky	0,5
4 - 6 rokov	0,6
7 - 9 rokov	0,9
Adolescenti	
dievčatá 10 - 18 rokov	1,1
chlapci 10 - 18 rokov	1,2
Dospelí	
ženy nad 19 rokov	1,1
muži nad 19 rokov	1,2
Tehotné ženy	1,4
Dojčiace ženy	1,5
Minimálny odporúčaný príjem pre dospelých	0,8

DDD = doporučená denná dávka, RNI = Recommended Nutrient Intake (Podľa FAO/WHO expertnej konzultácie o potrebách človeka vitamínov a minerálnych látok 2001).

cie, strukoviny, vajcia a mliečne výrobky. Sú krajiny, kde sa tiamínom obohacujú niektoré potraviny. Napríklad vo Veľkej Británii je povinná fortifikácia bielej a hnedej ryže, a to až do úrovne nie menšej ako 0,24 mg/100 g múky. Týmto opatrením sa nahrádzajú straty, ktoré vznikajú počas výroby. Obilné výrobky sú preto (vo Veľkej Británii) takisto dobrým zdrojom tiamínu [13].

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 [13].

Telesné zásoby, požiadavky a odporúčané denné dávky

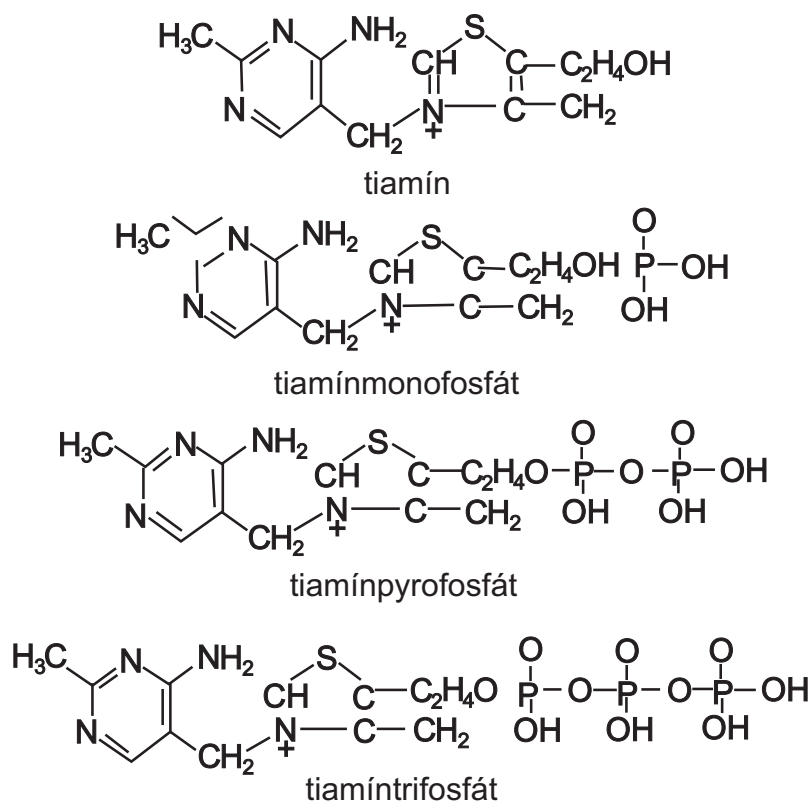
Zásoby tiamínu v organizme sú nízke, a preto sme odkázaní na jeho pravidelný

príjem. Celkový obsah vitamínu B1 v našom tele je 30 mg, z tohto množstva sa 40 % nachádza vo svaloch [15]. Požiadavky na príjem tiamínu sú závislé od spotrebovanej energie [13]. Keďže tiamín podporuje využitie energie, požiadavky na jeho príjem sa už tradične odvodzujú od energetického príjmu. Príjem energie kolíše okrem iného od fyzickej aktivity [10]. Minimálne potrebné množstvo vitamínu B1 u človeka je 0,3 mg na 1 000 kcal/4 200 kJ. Odporúča sa, aby dospelá populácia denne prijíjala 100 µg = 0,1 mg na 1 MJ/1 000 kJ/238 kcal, čo vedie k priemernému dennému príjmu 1,0 - 1,2 mg za deň. Pre ľudí s energetickým príjmom menším ako 8 MJ/8 000 kJ/1 900 kcal denne je minimálny denný odporúčaný príjem vitamínu B1 0,8 mg [1]. Pre prevenciu jeho nedostatku sa odporúča denný príjem 1,3 až 1,5 mg u mužov a 1,1 až 1,3 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné zvýšiť uvedené množstvo o 0,3 mg, v období dojčenia o 0,5 mg na deň [15]. Zmiešaná expertná komisia FAO/WHO pre posúdenie požiadaviek vitamínov a minerálnych látok na svojom zasadnutí v roku 2001 stanovila požiadavky pre tiamín (tab. 3).

Funkcia

Tiamín sa vo forme koenzýmu priamo podieľa na metabolizme glycidov. Reguluje metabolizmus glukózy a zabezpečuje tak tvorbu energie pre centrálny nervový systém a udržiava normálnu činnosť svalov (vrátane srdcového svalu).

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 ako koenzým pri premene kyseliny pyrohrozovej na acetyl-CoA a ako koenzým transketolázy, dôležitého enzýmu pentózového cyklu. Okrem toho sa zúčastňuje pri premene kyseliny 2-oksoketogutarovej na sukcinyl-CoA v citrátovom cykle. Následkom úzkeho prepojenia


Obr. 2. Tiamín, tiamínmonofosfát, tiamínpyrofosfát, tiamíntrifosfát – chemické štruktúrne vzorce.

s metabolizmom vznikajú interakcie s ostatnými vitamínmi B komplexu [15]. Pri nedostatku vitamínu B1, dochádza k celkovému poklesu glycidového metabolizmu, ako aj k poklesu interakcií s metabolizmom aminokyselín s následnými závažnými následkami, ako je napríklad pokles tvorby acetylcholínu určitého pre funkciu nervového systému [1].

Príznaky deficitu

Deficit môže viesť k ochoreniu známemu pod názvom beri-beri s neurologickými a kardiologickými príznakmi [16]. Prejav subklinického nedostatku sú bolesti hlavy, únava a úbytok svalov. Ak pravidelný príjem tiamínu poklesne pod 0,2 mg/1 000 kcal, vzniknú klinické príznaky z nedostatku tiamínu a nakoniec ochorenie beri-beri s postihnutím kardiovaskulárneho a nervového systému. Nedostatok tiamínu môže vyústiť do poruchy CNS známej ako Wernickeho encefalopatia. Jej hlavnými príznakmi sú zmätenosť, ataxia a poruchy vedomia (kóma). Tento stav je niekedy sprevádzaný syndrómom známym ako Korsakoffova psychóza. Obe poruchy sú typické pre alkoholizmus a pokiaľ sa vyskytujú spolu, nazývajú sa Wernicke-Korsakoffov syndróm. Beri-beri sa vyskytuje u dojčiat kŕmených materským mliekom žien s deficitom vitamínu B1. Takisto sa vyskytuje u dospelých s vysokým príjmom sacharidov v potrave, ktoré sú prevažne kryté vymletou ryžou (bez obsahu otrúb). Beri-beri sa stále endemicky vyskytuje v Ázii. 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 GIT a metabolické využitie [10].

Resorpcia, biologická dostupnosť, distribúcia a metabolizmus, interakcie, vylučovanie

Po normálnom jedle je tiamín v črevnom lumene prevažne vo voľnej forme, nakoľko jeho fosfoestery sa pravdepodobne kompletne hydrolyzovali fos-

fatázami GIT-u [14]. Resorpcia tiamínu z potravy a jeho biologická dostupnosť je vysoká. Resorpcia tiamín hydrochloridu, ako aj ostatných vo vode rozpustných foriem vitamínu B1 závisí od jeho dávky. Za fyziologických podmienok je vstrebávanie z čreva formou aktívneho transportu. Tento proces je však limitovaný. Ak sa pri vyšších koncentráciách tiamínu aktívny proces nasýti, prevažuje ďalej pomalšia pasívna difúzia. Biologický polčas tiamínu je približne 10 – 20 dní a jeho hraničný deficit sa môže vyvinúť pomerne rýchlo. Tiamín sa v krvi a v tkanivách vyskytuje vo voľnej forme, ako aj vo forme mono-, di- (pyro) a trifosforylovaných zlúčenín [10]. Približne 80 % tiamínu v krvi sa nachádza v erytrocytoch vo forme tiamín pyrofosfátu. Transport tiamínu do erytrocytov sa deje formou facilitovanej difúzie, kým do ostatných buniek vstupuje aktívnym procesom [14]. Jednotlivé formy sa môžu meniť jedna na druhú. Obe formy sa transportujú do erytrocytov, kým plazma a cerebrospinalný mok obsahujú iba voľné a monofosforylované formy. V tkanivách sa väčšina tiamínu mení na pyrofosfátovú formu. Tiamín pyrofosfát sa vyskytuje výlučne intracelulárne, kým tiamín a tiamín monofosfát sú intra- aj extracelulárne. Najväčšie zásoby tiamínu sú v pečeni [10]. Celkové telesné zásoby tiamínu sú asi 30 mg [14]. Denne sa pri katabolických metabolických reakciách spotrebuje približne 1 mg tiamínu. Väčšina týchto procesov sa deje v pečeni. Najznámejšou a zároveň najčastejšou interakciou tiamínu je jeho vzájomné pôsobenie s alkoholom. Alkohol poškodzuje resorpciu a utilizáciu tiamínu, čo vedie k prejavom jeho nedostatku u chronických alkoholikov. Alkohol takisto znižuje bunkovú aktivitu enzýmu tiamín difosfokináza. Tiamín je antagonistom acetylcholínu, a môže preto zvýšiť účinok neuromuskulárnych blokátorov. Fyziologická koncentrácia fosfátového esteru tiamínu je 20 – 75 µg/l. Tiamín tvorí v tele iba nevelké zásoby a vylučuje sa prevažne močom, a to buď v nezmenenej podobe, alebo vo forme niekoľkých (asi 20) metabolitov. Naras-

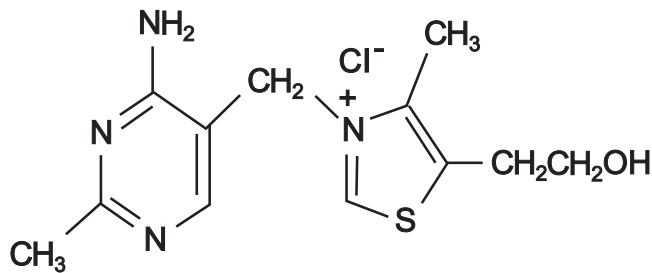
tajúca hladina vitamínu B1 v sére má za následok jeho aktívne vylučovanie močom závislé od klírensu kreatinínu (stredný pomer renálneho klírensu tiamín/kreatinín je 2,4) [1]. So zvyšujúcim sa množstvom prijatého tiamínu sa zvyšuje podiel nezmeneného tiamínu v moči [10].

Toxicita

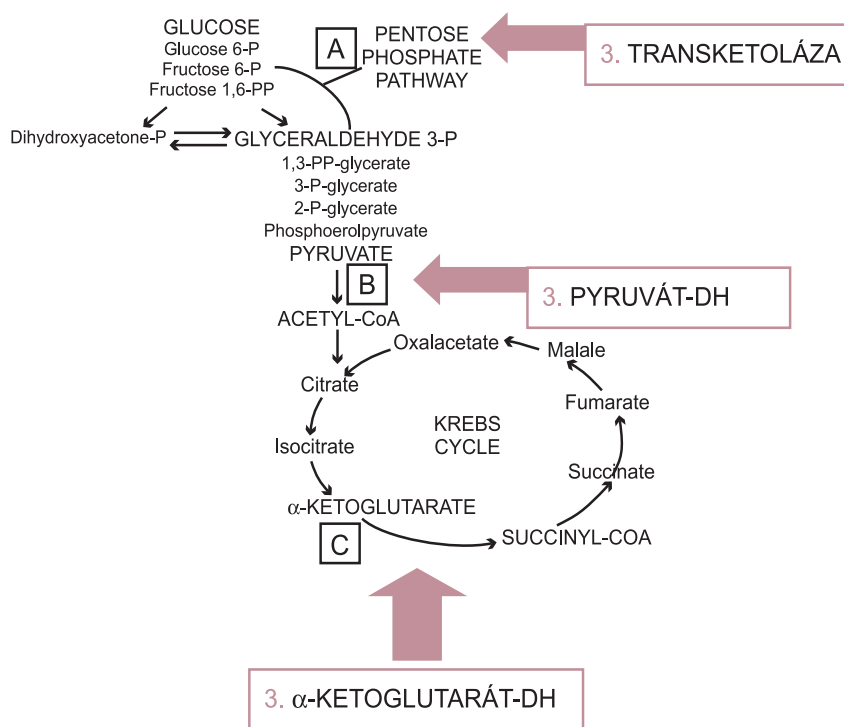
Tiamín sa vylučuje obličkami a jeho toxicita je zriedkavá [16]. Perorálny príjem tiamínu vedie iba zriedkakedy u človeka k toxickým prejavom. Väčšina nežiaducich účinkov tiamínu sa hlásila ako následok parenterálneho použitia (parenterálna výživa). Veľmi vysoké perorálne dávky (nad 7 000 mg) môžu spôsobiť bolesť hlavy, nauzeu, podráždenosť, nespavosť, zrýchlenie pulzovej frekvencie a slabosť. Po ukončení podávania tiamínu alebo znížení podávaných dávok nežiaduce účinky rýchlo odznejú. Nie sú známe žiadne údaje o účinkoch tiamínu na reprodukciu u ľudí.

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). Neskôr sa zistilo, že podobné zlúčeniny tiamínu možno získať aj zo zeleniny z rodu *Allium*, a to zo zlúčenín podobných allícínu. Štúdie na králikoch potvrdili, že allitiamíny sa tvoria aj in situ v čreve za prítomnosti cesnaku a tiamínu (Fujiwara, 1976). Chemické reakcie s allícínom a s ostatnými zlúčeninami s obsahom síry v cibulovej a cesnakovej zelenine otvárajú u tiamínu jeho tiazolový kruh, čo vedie k vzniku lipofilnej molekuly, ktorá dobre prechádza cez bunkové membrány. Molekulárny vzorec benfotiamínu je C19H23N4O6PS a jeho chemický štruktúrny vzorec je na obr. 3 [14]. Chemicky sa benfotiamín vyznačuje tým, že má otvorený tiazolový kruh na rozdiel od tiamínu, ktorý má tiazolový kruh uzavretý. Vďaka tomu sa



Obr. 3. Benfotiamín – chemický vzorec.



Obr. 4. Vplyv tiamínu na metabolizmus glukózy ako kofaktoru troch významných enzýmov: (a) transketoláza, (b) pyruvátdehydrogenáza, (c) α -ketoglutarátdehydrogenáza [18].

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 5krát vyššie po benfotiamíne a biologická dostupnosť je 3,6krát vyššia ako u tiamín hydrochloridu. Jeho biologická dostupnosť je takisto lepšia ako u iných lipofilných zlúčenín tiamínu [14]. 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 (5krát vyššie zabudovanie) a v mozgu (25krát 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) [14].

Toxicita

Pri benfotiamíne sa študovala toxicita na zvieratách a pri podávaní vysokých dávok do 100 mg benfotiamínu/kg telesnej hmotnosti počas 6 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 [14].

BENFOTIAMÍN – PATOGENETICKY ORIENTO VANÁ LIEČBA

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

- transketolázy,
- pyruvát dehydrogenázy a
- 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 [17]. 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 medziproduktov glykolýzy (GA-3P, F-6P), ktoré aktivujú kľúčové patogenetické cesty, sprevádzajúce chronickú hyperglykémiu, zodpovedné za neskoré komplikácie diabetu. Vplyv tiamínu ako

kofaktoru uvedených troch enzýmov na glycidový metabolizmus prehľadne pri- náša obr. 4 [18].

Benfotiamín blokuje tri hlavné pato- fiziologické mechanizmy hyperglyke- mického poškodenia. Stracke (2008) uvádza zhrnutie patogenetického tera- peutického zásahu benfotiamínu nasle- dovne: benfotiamín je derivát tiamínu (vitamín B1) rozpustný v tukoch. Vďaka lipofilným vlastnostiam má podstatne lepšiu biodostupnosť než deriváty tia- mínú rozpustné vo vode. Účinný meta- bolit je tiamín difosfát (TDP), ktorý je dôležitý najmä pre metabolizmus karbo- hydrátov. Tiamín je koenzým komplexu pyruvátdehydrogenázy, alfa-ketoglutará- tdehydrogenázy a transketolázy. Zvýše- ním aktivity transketolázy benfotiamín zamedzuje patologickej metabolizácii glukózy prostredníctvom inhibície hexo- zaminovej dráhy, dráhy tvorby AGE, PKC dráhy a polyolovej dráhy – obr. 5.

Okrem toho má benfotiamín priame antioxidantívne účinky.

Podľa prác Thornalley et al sa v po- slednej dobe sa zistilo, že diabetickí pacienti majú znížené plazmatické hla- diny tiamínu o približne 75 % v dôsledku zvýšenej eliminácie obličkami. 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 vita- mínú B1 logickým terapeutickým prístu- pom, a to tak pri liečbe, ako aj pri pre- vencii diabetických komplikácií [19].

Je pomerne dávno známym a mno- hými experimentálnymi aj klinickými štúdiami dokázaným faktom, že tiamín, a najmä jeho lipofilný derivát *benfotia- mín*, majú priaznivý protektívny aj lie- čebný účinok na *diabetické komplikácie*. V roku 2003 Hammes et al v experi- mentálnej štúdií skúmali účinky benfo- tiamínu pri diabetick *retinopatii*. Ben- fotiamín dokázal inhibovať všetky tri hlavné mechanizmy hyperglykemického

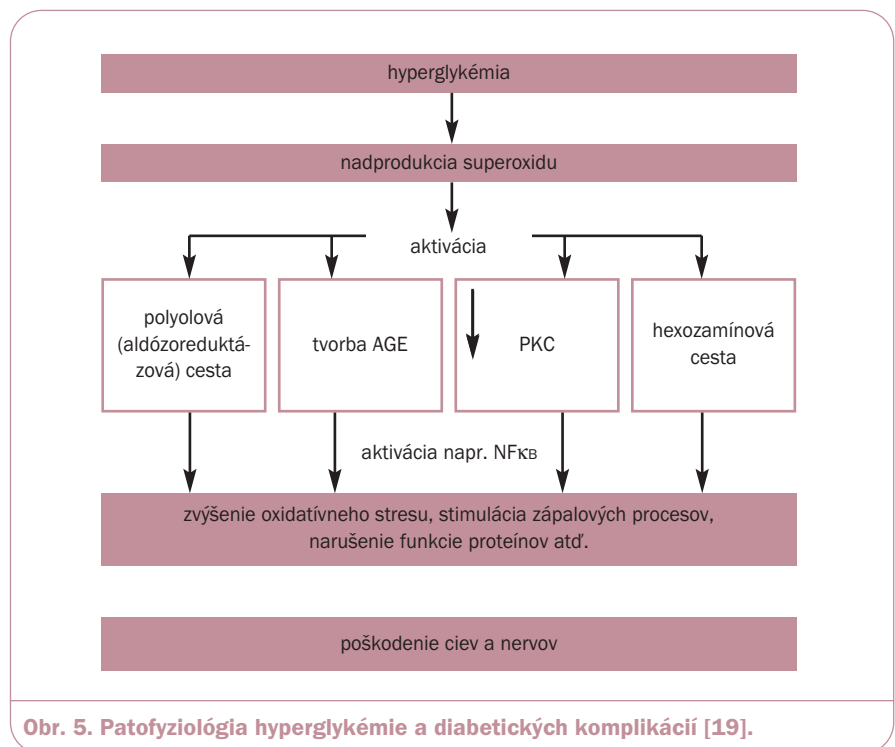
poškodenia a navyše aktivoval transketo- lázu. Výsledky štúdie dokázali, že liečba benfotiamínom pôsobila preventívne voči experimentálne navodenej diabe- tickej retinopatii [20]. Podávanie benfo- tiamínu inhibuje základné alternatívne patofyziologické mechanizmy, ktoré vznikajú ako dôsledok hyperglykémie (pokročilá glykácia proteínov, aktivácia diacylglycerol proteínkinázy-C, hexoza- mínový mechanizmus). Ďalším priazni- vým 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 [21].

ĎALŠIE MOŽNOSTI TERAPEUTICKÉHO POUŽITIA BENFOTIAMÍNU

Asi 20 % chronických alkoholikov trpí v dôsledku toxikománie na degeneráciu axónov a demyelinizáciu periférnych nervov. Zároveň sa dá u nich zistiť signi- fikantný nedostatok vitamínu B1. Okrem dodržiavania alkoholickéj abstinencie, patrí preto medzi kauzálnu liečbu alko- holickej polyneuropatie aj dlhodobé podávanie vitamínu B1. Účinná per-

orálna liečba vyžaduje vysokú biologickú dostupnosť tiamínu. Miera resorpcie tia- mínú je aj u zdravých jedincov po podá- vaní terapeutických dávok (50 – 100 mg) malá (4 – 6 %). U alkoholikov je črevná resorpcia často ešte aj narušená, preto je u nich možné očakávať ešte nižší stu- peň resorpcie. Naopak pri benfotiamíne mnoho štúdií potvrdilo extrémne vysokú biologickú dostupnosť. Navyše sa pri zvieracích experimentoch ukázalo, že ben- fotiamín je menej toxický než vo vode rozpustný tiamín B1. Metaanalýzou viacerých štúdií s benfotiamínom sa ukázalo, že monoterapia s benfotia- mínom (t. j. bez súčasného podávania vitamínu B6 a/alebo vitamínu B12) je pri alkoholickéj polyneuropatii vysoko- účinnou liečbou, ktorá dokáže upraviť viacero perцепčných, motorických a cel- kových funkcií. Navyše zlepši u pacien- tov bolesti, ako aj koordináciu [22].

Vysoká účinnosť benfotiamínu sa preukázala aj pri ďalších chorobných stavoch periférnych nervov a svalov, či už zápalového, toxického alebo meta- bolického pôvodu. Benfotiamín sa po- užíva v monoterapii (u nás dostupný prípravok BENFOGAMMA® pre orálne použitie s obsahom 50 mg benfotia-



Obr. 5. Patofyziológia hyperglykémie a diabetických komplikácií [19].

mínu) alebo často v dvojkombinácii s vitamínom B12 (MILGAMMA®: 50 mg benfotiamínu + 250 µg B12) alebo v trojkombinácii (MILGAMMA N®: benfotiamín 40 mg + 250 µg B12 + 90 mg B6).

Medzi hlavné terapeutické indikácie BENFOGAMMA® a MILGAMMA® okrem verifikovanej kariencie (napríklad u *chronicky chorých, nedostatočne živých – najmä starších pacientov, stavu po operáciách a ťažkých infekciách, chronický alkoholizmus a jeho komplikácie*) patria *zápalové zmeny periférnych nervov pri infekčných chorobách* (pásový opar, borelióza) a *bolestivé postihnutie koreňov periférnych nervov pri radikulopatiách alebo diskopatiách*, resp. pri poruchách statických a dynamických funkcií chrbtice, ktoré sprevádza útlak miechových nervov. Použitie polyvitamínovej liečby v terapeutických dávkach vitamínov B1 + B6 + B12 so štandardnou dávkou diklofenaku 25 mg/deň sprevádza rýchlejší a výraznejší pokles bolesti ako pri monoterapii diklofenakom 25 mg/deň [23,24]. Podobne je to aj pri iných stavoch, kedy dochádza k *bolestivému útlaku nervových pletení a nervov*, pri ktorých sa uplatňuje mechanický vplyv kompresie alternujúci mikrocirkuláciu a neurotrofiku. „*Bolestivé natiahnutie svalov*“, resp. *svalová horúčka*, ktorých podstatou je anaeróbná glykolýza s akumuláciou laktátu a mikrotraumy pri nadmernom zaťažení svalov, sprevádzané zápalom, sú tiež aspoň parciálne dôsledkom energetického „kolapsu“, kde stimulácia transketolázy (benfo-)tiamínom napomáha reštitúcii porúch metabolizmu. Vysoké dávky vitamínu B1 (300 mg) dokázali u pacientov s diabetom 2. typu v dvojito zaslepanej klinickej štúdii znížiť *mikroalbuminúriu* sprevádzajúcu *incipientnú diabetickú nefropatiu* [25].

ZÁVER – DÁVKOVANIE A KOMBINOVANÁ VITAMÍNOVÁ LIEČBA

U diabetických pacientov je dopĺňanie vitamínu B1 logickým terapeutickým prístupom, a to tak pri liečbe, ako aj pri prevencii diabetických komplikácií. Ben-

fotiamín, derivát tiamínu rozpustný v tukoch s podstatne lepšou biodostupnosťou než deriváty tiamínu rozpustné vo vode, podľa klinických štúdií zlepšuje rôzne symptómy *diabetickej polyneuropatie* v dávkach 150 – 600 mg/deň po dobu 3 – 6 týždňov. Iniciálne vyššie perorálne dávky alebo liečba parenterálne aplikovaným tiamínom by mohli mať priaznivý vplyv na zrýchlenie nástupu účinku. V závažných prípadoch by sa mohla zväziť kombinovaná terapia alfa-lipoovou kyselinou a benfotiamínom, pretože obe tieto látky majú základný význam pre aktiváciu dvoch enzýmov citrátového cyklu. Prvé náznaky zlepšenia by sa mali dostaviť počas iniciálnej terapie do 3 – 6 týždňov. Ak je odpoveď po 3 mesiacoch liečby nedostatočná, malo by sa uvažovať o iných možnostiach liečby [19]. Na Slovensku je nateraz dostupný prípravok BENFOGAMMA® (benfotiaminum 50 mg v 1 obalenej tablete). Do budúca sa očakáva dostupnosť lieku s obsahom 300 mg benfotiamínu/1 tbl.

Kombinovaná vitamínová liečba

Pri liečbe nervových a svalových chorôb a porúch sa využíva efekt podávania viacerých vitamínov skupiny B komplexu v kombinácii. Benfotiamín sa kombinuje s pyridoxínom (vitamínom B6), cyanokobalamínom (vitamínom B12). Patogenetické odôvodnenie podávania multivitamínovej liečby v uvedených indikáciách presahuje rámec tohto súhrnu. Kombinované prípravky sú aj na našom trhu (napríklad perorálne liekové formy MILGAMMA®, MILGAMMA® N). Odporúčané dávkovanie v závislosti od základnej diagnózy je 3- až 4krát denne počas niekoľkých mesiacov s prípadnou korekciou podľa klinickej odpovede, resp. do laboratorne potvrdeného vymiznutia kariencie.

Literatúra

1. 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. Available from: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html. 2001; 1-8.

2. Kluger R. Lessons from thiamin-watching. *Pure & Appl Chem IUPAC*, 1967; 69(9): 1997, 1957-1967.
3. Wikipedia, the free encyclopedia. Thiamine. 2011.
4. Jansen BC, Donath WF. On the isolation of antiberiberi vitamin. *Proc Kon Ned Akad* 1926; 29: 1390-1400.
5. Williams RR, Cline WF. Synthesis of vitamin B1. *J Am Chem Soc* 1936; 58: 1504-1505.
6. Lohmann K, Schuster P. Untersuchungen über die Cocarboxylase. *Biochem Z* 1937; 294: 188-214.
7. Müllerová D. Základní složky výživy. In: Svačina S et al (eds). *Klinická dietologie*. Praha: Grada Publishing 2008; 27, 36-42.
8. Kohout P, Kotříková E. *Základy klinické výživy*. Praha: FORSAPI 2009; 78-80.
9. Urbánek L, Urbánková P, Marková J. *Klinická výživa v současné praxi*. Brno: NCO NZO 2010; 40-41.
10. FAO and WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Rome: FAO 2001: 1-10, 27-30, 302.
11. Shenkin A. Adult micronutrient requirements. In: Paynes-James J, Grimble G, Silk D (eds). *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. 2nd ed. London: Greenwich Medical Media 2001: 151-166.
12. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(5): 548-562.
13. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Food Standards Agency 2003: 74-80.
14. Aguilar F 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). *The EFSA Journal* 2008; 864: 1-31.
15. Benfogamma. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Wörwag Pharma GmbH & Co 2006: 1-5.
16. Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. 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): S51.
17. Arora S, Lidor A, Abularrage CJ et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg* 2006; 20(5): 653-658.
18. 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.
19. Stracke H. Patogenetická terapia diabetickej neuropatie. Nové chápanie možností benfotiamínu a alfa-lipoovej kyseliny. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 8-11.
20. 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.

- 21.** Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orvosi Hetilap* 2010; 151(24): 971-990.
- 22.** Woelk H, Lehl S, Bitsch R et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol* 1998; 33(6): 631-638.
- 23.** Brüggeamnn G, Koehler CO, Koch EMW. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden in Lendenwirbelsäulenbereich. *Klin Wschr* 1990; 68: 116-120.
- 24.** Levin OS, Moseikin L. Vitam B complex (Milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Z Nevrol Psichiat* 2009; 109(10): 30-35.
- 25.** Rabhani N, Alam SS, Riaz S et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomized, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia* 2009; 52(2): 208-212.
- 26.** Bučko A, Ambrová P. *Praktická dietetika*. Martin: Osveta 1979: 88-124.
- 27.** Mindell E. *Vitaminová bible pro 21. Století*. Praha: Knižní klub 2000: 50-75.

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