

## Działanie benfotiaminy w farmakoterapii powikłań cukrzycy

### *Benfotiamine effects in pharmacotherapy of diabetic complications*

Michalina Majewska<sup>1</sup>, Patrycja Kozanecka<sup>1</sup>, Edyta Szalek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### Streszczenie

Powikłania naczyniowe, mikroangiopatie takie jak neuropatia, nefropatia czy retinopatia, związane z cukrzycą, powstające w wyniku chronicznej hiperglikemii są jednymi z poważniejszych wyzwań dla współczesnej medycyny i farmakoterapii. Poszukiwane są substancje, które mogłyby zapobiegać ich tworzeniu się lub zmniejszać skutki ich negatywnego wpływu na organizm. Potencjał taki wykazuje benfotiamina – syntetyczna, lipofilowa pochodna witaminy B1, która charakteryzuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi. Jej wpływ na szlaki polioliowy i heksozaminy oraz na tworzenie AGE (ang. *Advanced glycation end product* – zaawansowane produkty końcowe glikacji) jest przedmiotem badań prowadzonych zarówno na hodowlach komórkowych, modelach zwierzęcych, jak również u pacjentów z cukrzycą. W poniższym artykule zestawiono obecny stan wiedzy na temat działania benfotiaminy, a także wyniki przeprowadzonych badań klinicznych. (*Farm Współ 2019; 12: 151-157*)

*Słowa kluczowe: cukrzyca, benfotiamina, mikroangiopatia, powikłania cukrzycowe*

#### Abstract

Vascular complications, microangiopathies such as neuropathy, nephropathy, retinopathy, related to diabetes, rising due to chronic hyperglycaemia are one of the biggest challenges for modern medicine and pharmacotherapy. Scientists search for new substances that could prevent developing these complications or reduce the harm they cause to organism. Benfotiamine (BFT) – synthetic, lipophilic vitamin B1 derivative with better pharmacokinetic properties than parent substance shows some potential in that matter. BFTs impact on polyol and hexosamine pathways and formation of AGEs (*Advanced glycation end products*) is the subject of studies with cell cultures, animal models and clinical trials on patients with diabetes mellitus. The following article summarizes the current state of knowledge about the effects of benfotiamine, as well as the results of clinical trials. (*Farm Współ 2019; 12: 151-157*)

*Keywords: diabetes mellitus, benfotiamine, microangiopathy, diabetic complications*

#### Wstęp

Cukrzycą nazywamy grupę chorób metabolicznych, które charakteryzują się hiperglikemią. Podwyższony poziom cukru może być wynikiem defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Do objawów wskazujących na możliwość wystąpienia cukrzycy ze znaczną hiperglikemią należą wielomocz, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała, które nie jest związane z odchudzaniem, wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych [1]. W cukrzycy typu 1 dochodzi do dysfunkcji komórek  $\beta$  w trzustce, co skutkuje zmniejszeniem produkcji insuliny, natomiast cukrzyca typu 2

charakteryzuje się nieprawidłowym funkcjonowaniem receptora insulinowego, który wykazuje obniżoną wrażliwość na przyjmowaną glukozę [2]. Zgodnie z danymi Międzynarodowego Związku Diabetologów (ang. *International Diabetes Federation; IDF*) na cukrzycę choruje około 425 milionów dorosłych (20-79 lat) na całym świecie [3].

Jednym z najczęściej występujących powikłań należącym do mikroangiopatii jest neuropatia cukrzycowa, która charakteryzuje się uczuciem drętwienia oraz piekącym i kłującym bólem wokół rąk i stóp, nasilającym się w nocy. Objawy pojawiają się po około 14 latach w przypadku hiperglikemii w przebiegu

cukrzycy typu 1, natomiast po około 8 latach w przypadku cukrzycy typu 2 [4]. Leczenie przyczynowe powinno przede wszystkim obejmować kontrolę glikemii, w celu uniknięcia jej wahań, ciśnienia tętniczego, a także gospodarki lipidowej. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca, aby w farmakoterapii neuropatii cukrzycowej, poza wyrównaniem glikemii, stosować kwas alfa-liponowy, inhibitory ACE (ang. *angiotensin-converting-enzyme – enzym konwertujący angiotensynę*) oraz benfotiaminę [1].

## Witamina B1

Witaminy pełnią istotną rolę w utrzymywaniu stanu odżywienia organizmu człowieka. Jedną z nich jest witamina B1, zwana inaczej tiaminą, lub aneuryną (ze względu na swój wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego). Tiamina należy do witamin grupy B (obok takich związków jak np. ryboflawina, pirydoksyna, czy kwas foliowy). Witaminy te różnią się pod wieloma względami, takimi jak budowa chemiczna, czy pełnione funkcje. Mają jednak również wiele cech wspólnych. Wszystkie są rozpuszczalne w wodzie, wydalone przez nerki i nie są magazynowane w organizmie. Syntetyzowane są w niewielkich ilościach przez bakterie saprofityczne zamieszkujące przewód pokarmowy człowieka [5].

## Występowanie tiaminy i jej spożycie

Tiamina syntetyzowana jest *de novo* przez bakterie, niektóre pierwotniaki, grzyby i rośliny [6]. Dla człowieka jest substancją egzogenną [5,6]. Głównym źródłem witaminy B1 jest pożywienie (największe ilości zawarte są w pełnoziarnistym pieczywie, mięsie, nasionach roślin motylkowych, otrębach zbożowych oraz drożdżach). Mikroflora jelit dostarcza jedynie śladowe jej ilości. Zalecana dawka tiaminy mieści się w granicach 0,5-2,2 mg/dobę i zależy od wielu czynników (takich jak m.in. masa ciała, wiek, płeć, rodzaj wykonywanej pracy oraz stan fizjologiczny organizmu) [6]. Według badań ANIBES (*Anthropometric data, macronutrients and micronutrients intake, practice of physical activity, socioeconomic data and lifestyles in Spain*) przeprowadzonych na reprezentatywnej grupie mieszkańców Hiszpanii w przedziale wiekowym 9-75 lat, czterema najczęstszymi źródłami spożycia witaminy B1 są: mięso i produkty mięsne, zboża/ziarna, warzywa, mleko i nabiał [7].

## Rola tiaminy

Tiamina i jej pochodne mają znaczącą rolę w metabolizmie energetycznym [5]. Jest ona kofaktorem wielu istotnych reakcji enzymatycznych. Obniżone przyjmowanie tej witaminy może powodować wiele poważnych nieprawidłowości. Choroba Beri Beri, spowodowana deficytami tiaminy w diecie, daje objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego oraz sercowo-naczyniowego (w lokalnym dialekcie wyspy Jawa, gdzie choroba ta została zdiagnozowana po raz pierwszy, beri-beri oznacza chodzić jak owca). Beri Beri prowadzi do uszkodzeń nerwów obwodowych, z bólem kończyn, niedowładem, dyzestezią (zaburzeniami czucia). Serce chorego może być powiększone [8], mogą również pojawić się takie symptomy jak tachykardia zatokowa, omdlenia wazowagalne, wypadanie zastawki mitralnej, niedociśnienie [5]. Innym efektem wywołanym ostrą hipowitaminozą B1 jest zespół Wernickiego-Korsakowa, objawiający się zaburzeniami neuropsychiatrycznymi [8]. Wyraźny deficyt tiaminy nie jest obecnie powszechny w krajach rozwiniętych [5,7], ze względu na urozmaicenie pożywienia i dostępność suplementów [6], jednak rośnie jej subkliniczny niedobór [5]. Lekki niedobór tiaminy manifestowany jest przez zmęczenie, drażliwość, pogorszenie nastroju, zaburzenia koncentracji. Do grup ryzyka deficytu witaminy B1 w krajach rozwiniętych należą osoby starsze, wegetarianie, kobiety w ciąży, palacze tytoniu, pacjenci po zabiegach chirurgicznych. Niedobór tiaminy został zaobserwowany również u pacjentów z takimi stanami patologicznymi jak m.in. choroba Alzheimer'a, Parkinsona, nowotwory, alkoholizm, czy cukrzyca (ang. *Diabetes mellitus*; DM) [9]. Według badań przeprowadzonych przez Thornalley i wsp. (obejmujących 26 pacjentów z DM typu 1, 48 z DM typu 2 oraz 20 zdrowych ochotników) w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 1, stężenie tiaminy było obniżone o 76%, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2 o 75% w stosunku do grupy kontrolnej [10]. Od dekad wykorzystuje się doustne suplementowanie tiaminy w leczeniu pacjentów z neuropatią cukrzycową [5].

## Porównanie tiaminy i benfotiaminy

Najistotniejsze czynniki ograniczające kliniczne wykorzystanie tiaminy to niska absorpcja (szybkość absorpcji limitują transportery substancji rozpuszczonych (ang. *Solute carriers*; SLC)) oraz biodostępność. Zagwarantowanie jej odpowiedniej biodostępności w tkankach wymaga stosowania wysokich dawek [5].

W latach 60. XX wieku odkryto pochodne tiolowe (allitiaminy) o lepszych parametrach farmakokinetycznych, które pozwalają ominąć problem z niskim wchłanianiem. Związki naturalnie występują w roślinach z rodzaju *Allium* [8]. Jedną z pochodnych syntetycznych jest prekursor tiaminy-benfotiamina (BFT) [11]. Ze względu na bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność jest ona allitiaminą pierwszego wyboru przy zapobieganiu powikłaniom cukrzycowym ze strony układu krwionośnego [5]. Chemicznie BFT to S-benzoilo-O-monofosforan tiaminy [6], różniący się od związku macierzystego otwartym pierścieniem tiazolowym. Po podaniu doustnym, w organizmie BFT przy udziale fosfatazy zasadowej (wydzielanej przez rąbki szczoteczki śluzówki jelita cienkiego) ulega defosforylacji do S-benzoiłotiaminy, która jest wysoce lipofilowa i z łatwością przenika przez błony biologiczne. We krwi, duża jej część deponowana jest w erytrocytach, gdzie przez przeniesienie grupy S-benzoilowej na glutation, przekształcana jest w wolną tiaminę. Z kolei w wątrobie w procesie przekształcenia S-benzoiłotiaminy do tiaminy uczestniczyć może obecna w hepatocytach tioesteraza [5,6].

Badania farmakokinetyki i biodostępności przeprowadzone przez badaczy z *American College of Clinical Pharmacology* wykazały, że w porównaniu z rozpuszczalną w wodzie tiaminą, BFT może wyraźnie zwiększyć stopień absorpcji i ekspozycję układową, jak również poziom TMP (monofosforan tiaminy; ang. *thiamine monophosphate*) w osoczu oraz TDP (difosforan tiaminy; ang. *thiamine diphosphate*) w osoczu i erytrocytach [11].

## Mechanizmy powstawania powikłań cukrzycowych

Miażdżyca, często występująca u chorych z cukrzycą, zwiększa ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru, nekrozy kończyn, a w konsekwencji może doprowadzić do konieczności ich amputacji [13]. Większość komórek w organizmie wykazuje zdolność regulacji transportu glukozy na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, jako odpowiedź na wysoki poziom glukozy w otaczającym je środowisku w celu utrzymania jej stałego stężenia wewnątrzkomórkowego. Inaczej jest w przypadku komórek śródbłonna naczyń i mezangium w kłębuszkach nerkowych, które są jako pierwsze narażone na toksyczne działanie glukozy, gdyż nie są zdolne do zmniejszenia jej transportu w przypadku hiperglikemii. Prowadzi to

do nagromadzenia się glukozy wewnątrz komórek oraz nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive oxygen species*; ROS) przez łańcuch transportu elektronów w mitochondriach [8]. Zwiększony poziom ROS w komórkach powoduje aktywację szlaku polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly(ADP-ribose polymerase*; PARP), który reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych za reakcje zapalne oraz nieprawidłowe funkcjonowanie neuronów. PARP rozdziela formę utlenioną dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*; NAD<sup>+</sup>) na nikotynamid oraz ADP-rybozę przyłączoną do białek znajdujących się w jądrze komórkowym. W wyniku tego dochodzi do redukcji NAD<sup>+</sup>, zmian w ekspresji i transkrypcji genów oraz przekazania mediatorów glikolizy do innych szlaków biorących udział w patogenezie powikłań cukrzycowych [14]. W aortalnych komórkach śródbłonna hiperglikemia powoduje aktywację prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF-κB [13]. Wyróżniamy cztery główne mechanizmy odpowiedzialne za powstanie mikro- i makroangiopatii: zwiększone przemiany w szlakach heksozaminy i polioliowym, tworzenie zaawansowanych końcowych produktów glikacji (ang. *Advanced glycation end product*; AGE) oraz aktywacja kinazy białkowej C (ang. *Protein kinase C*; PKC) [15].

### Szlak polioliowy

Główną funkcją szlaku polioliowego jest przekształcenie glukozy w sorbitol z wykorzystaniem reduktazy aldozowej [16] przy pomocy koenzymu – fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; NADPH). Aktywacja tego enzymu prowadzi do zmniejszenia stężenia NADPH, który jest również koenzymem dla reduktazy glutationowej odpowiedzialnej za przekształcenie formy utlenionej glutationu do formy zredukowanej, przyczyniając się tym samym do powstania stresu oksydacyjnego [17].

### Szlak heksozaminy

Fruktozo-6-fosforan jest to przekaźnik uczestniczący w procesie glikolizy, który może zostać włączony do szlaku pentozofosforanowego, gdzie ulega przekształceniu do urydynodifosforanu N-acetyloglukozaminy (ang. *Uridine diphosphate-N-acetylglucosamine*; UDPGlcNac). UDPGlcNac jest cukrem, który przyłącza się do reszt serynowych i treoninowych czynników transkrypcyjnych, na przykład do białka specyficzności 1 (ang. *Specificity protein*

I; Sp-1). Podwyższony poziom cukru prowadzi do powstawania zmian w szlaku heksozaminy w wyniku czego dochodzi do aktywacji czynnika Sp-1, odpowiedzialnego za powstanie stanu zapalnego oraz powikłań cukrzycowych [18,19].

### **Tworzenie AGE**

Hiperглиkemia oraz stres oksydacyjny przyspieszają tworzenie się AGE, czyli zmodyfikowanych białek, lipidów i kwasów nukleinowych podczas nieenzymatycznej reakcji glikacji. Zachodzi ona pomiędzy cząstkami cukrów redukujących a krótkołańcuchowymi aldehydami lub resztami aminokwasów w białkach [20]. Za tworzenie AGE odpowiadają różne typy aldehydów i związków karbonylowych, takie jak: aldehyd glicerynowy (ang. *Glyceraldehyde*; GA), glikolowy, octowy, glioksal oraz metyloglioksal. Jednakże AGE, wytworzone przez GA, wykazują największą cytotoxyczność. Są one wtedy często nazywane toksycznymi AGE (ang. *Toxic Age*; TAGE). Możemy wyróżnić dwie ścieżki powstawania TAGE, polegające na nadprodukcji GA: podczas glikolizy oraz w szlaku przemian fruktozo-1-fosforanu (ang. *fructose-1-phosphate*; F-1-P). W czasie glikolizy aldehyd-3-fosfoglicerynowy (ang. *glyceraldehyde-3-phosphate*; G-3-P) jest metabolizowany przez dehydrogenazę aldehydu-3-fosfoglicerynowego (ang. *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*; GAPDH). W wyniku zahamowania aktywności tego enzymu dochodzi do nagromadzenia G-3-P, co skutkuje akumulacją GA. Natomiast podczas szlaku przemian fruktozo-1-fosforanu dochodzi do fosforylacji fruktozy przez fruktokinazę, co prowadzi do powstania F-1-P. Następnie F-1-P jest rozkładany przez aldolazę do GA oraz fosfodihydroksyacetonu [21].

### **Aktywacja kinazy białkowej C**

PKC jest enzymem odpowiedzialnym między innymi za wzrost i śmierć komórki. Podczas hiperglykemia dochodzi do jej stałej aktywacji, co skutkuje zapoczątkowaniem wielu kaskad transdukcji sygnału. Powodują one indukcję stresu oksydacyjnego poprzez wydzielanie czynnika prozapalnego NF-κB, zwiększenie aktywności oksydazy NADPH, wzmożonej produkcji cytokin oraz pobudzenie apoptozy, głównie w naczyniach krwionośnych [22].

### **Działanie benfotiaminy**

Badania opublikowane w 2006 r. [24] dawały obiecujące rezultaty dotyczące zmniejszenia ekspresji genu

reduktazy aldozowej oraz aktywności tego enzymu, co przyczyniało się do redukcji wewnątrzkomórkowego stężenia sorbitolu oraz normalizacji poziomu glukozy. Na podstawie tego wysnuto wnioski, że tiamina i jej pochodna – benfotiamina mogą mieć wpływ na szlak polioliowy [23,24] zapobiegając tym samym uszkodzeniom komórek śródbłonna powodowanym przez metabolity glukozy [5].

Potencjalna aktywacja transketolazy przez benfotiaminę przyczynia się do zahamowania trzech z czterech głównych mechanizmów powodujących uszkodzenia naczyń [24]. Po pierwsze, w szlaku heksozaminy, benfotiamina zapobiega wzrostowi stężenia UDPGlcNac oraz kumulacji metabolitów glukozy, gdyż może to prowadzić do tworzenia się AGE [5]. Możliwość tę odkryto prowadząc badania zarówno *in vitro* jak i na zwierzętach. Jednak dowody, potwierdzające takie działanie pochodnej witaminy B1 są ograniczone. Dwa badania suplementacji tiaminy dały wyniki, w postaci obniżonego UAE (ang. *Urinary Albumin Excretion* – wydalanie albumin z moczem) [12]. Jednak testy prowadzone w 2010 roku w grupie 82 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz zaawansowaną chorobą nerek, przyjmujących benfotiaminę przez 3 miesiące nie dały takiego rezultatu [30]. Badanie to potwierdzono w 2012 roku, w tej samej grupie, przez kolejne 3 miesiące. Suplementacja benfotiaminy nie obniżyła osoczowych, ani moczowych AGE, markerów uszkodzenia śródbłonna i stanu zapalnego. Nie zauważono poprawy obrazu klinicznego spowodowanych hiperglykemią powikłań naczyniowych [25]. Również prowadzone przez dwa lata badanie u 67 pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz neuropatią nie dało zadowalających wyników, sugerując brak znaczącej poprawy funkcjonowania nerwów obwodowych, jak również zauważalnej zmiany stężenia markerów stanu zapalnego, spowodowanych długotrwałą suplementacją benfotiaminy [26].

Badania na szczurach z cukrzycą indukowaną streptozocyną wykazały, że powodowana aktywacją transketolazy podwyższona konwersja triozyfosforanów do rybozo-5-fosforanów, spadek aktywacji PKC i redukcja glikacji białek przez zastosowanie tiaminy lub benfotiaminy, zapobiega rozwojowi nefropatii i retinopatii. Aktywację TK przez wysokie dawki witaminy B1 i jej pochodnej odnotowano także w ludzkich erytrocytach, wołowych komórkach śródbłonna aorty oraz siatkówkach szczurów [24].

Wyniki badań, które zostały przeprowadzone na szczurach sugerują również, że benfotiamina

może redukować stres oksydacyjny (*ang. Oxidative stress*; OS) oraz aktywować śródbłonową syntazę NO (*ang. Endothelial NO synthase*; eNOS), co zwiększa jego produkcję i biodostępność. Wpływ na oba te

czynniki przyczynia się do poprawy integralności śródbłonka naczyniowego chroniąc go tym samym przed zaburzeniami [31].

Tabela I. Zestawienie danych z badań dotyczących efektów suplementacji benfotiaminy u pacjentów z cukrzycą  
Table I. The tabulation of data from benfotiamine supplementation trials on patients with diabetes mellitus

I.p	Typ badania	Opis gr. badanej	Czas badania	Dawka	Wyniki	Piśmiennictwo
1	Badanie randomizowane z użyciem próby ślepej	39 pacjentów przyjmujących benfotiaminę oraz 43 pacjentów przyjmujących <i>placebo</i>	12 tygodni	900 mg/dzień (podawane w 3 dawkach po 300 mg) lub <i>placebo</i>	Porównując do grupy z <i>placebo</i> w gr. z benfotiaminą nie obserwowano redukcji stężenia AGE w osoczu lub moczu oraz zmniejszenia ilości markerów dysfunkcji śródbłonka i przewlekłego stanu zapalnego	[25]
2	Badanie randomizowane z użyciem próby podwójnie ślepej	67 pacjentów z cukrzycą typu 1	24 miesiące	300 mg/dzień lub <i>placebo</i>	59 pacjentów ukończyło badanie; zauważono wzrost stężenia tiaminy we krwi u pacjentów przyjmujących benfotiaminę; nie zaobserwowano znaczących zmian w funkcji nerwów obwodowych oraz markerów stanu zapalnego	[26]
3	Pacjenci przyjmujący posiłki o wysokiej zawartości AGE	13 pacjentów z cukrzycą typu 2	5 dni	1,050 mg/dzień	Benfotiamina zapobiega wpływowi HAGE zarówno na dysplazję włóknisto-mięśniową, jak i reaktywną hipereremię	[27]
4	Badanie randomizowane z użyciem próby podwójnie ślepej; badanie skrzyżowane	22 pacjentów z cukrzycą typu 2	6 i 12 tygodni	900 mg/dzień lub <i>placebo</i>	Krótkotrwała terapia benfotiaminą nie wpływa znacząco na autofluorescencję skóry ( <i>ang. Skin autofluorescence</i> ; SAF), nie wystąpił również poposiłkowy wzrost SAF	[28]
5	Badanie randomizowane z użyciem próby podwójnie ślepej; badanie skrzyżowane	31 pacjentów z cukrzycą typu 2	6 tygodni	900 mg/dzień lub <i>placebo</i>	Benfotiamina nie wykazała działania zapobiegającego poposiłkowym dysfunkcjom śródbłonka, ponieważ takie dysfunkcje nie wystąpiły	[29]
6	Badanie randomizowane z użyciem próby podwójnie ślepej	82 pacjentów z cukrzycą typu 2	12 tygodni	900 mg/dzień lub <i>placebo</i>	Wysokie dawki benfotiaminy podawane przez 12 tygodni razem z inhibitorami ACE lub sartanami nie zredukowały poziomu albumin wydalanych z moczem oraz KIM1. Jedynym rezultatem było podwyższenie stężenia tiaminy	[30]

## Podsumowanie

Chociaż poważne deficyty tiaminy w diecie mieszkańców krajów rozwiniętych są obecnie rzadkością, cukrzyca – jedna z powszechniejszych chorób cywilizacyjnych – może powodować u chorych wystąpienie subklinicznych niedoborów tej witaminy. Od wielu lat w pracach naukowych opisywany jest potencjał tiaminy i jej pochodnych, by korygować większość znanych odchyłań od norm w metabolizmie, indukowanych wysokim poziomem glukozy w izolowanych komórkach. W badaniach na zwierzętach potwierdzono także ich zdolności do zapobiegania powikłaniom cukrzycowym. Zaskakująca jest jednak bardzo mała liczba badań klinicznych, których wyniki popierałyby przedstawiane w badaniach na modelach komórko-

wych i zwierzęcych korzystne efekty tiaminy i benfotiaminy [32]. W przyszłości należałoby przeprowadzić więcej badań z udziałem pacjentów, aby potwierdzić korzystne działanie benfotiaminy w zapobieganiu i leczeniu powikłań cukrzycowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

## Piśmiennictwo / References

1. Clinical Diabetology. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet*. 2019;8:1.
2. Kay AM, LaShan Simpson C, Stewart Jr. JA. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-8.
3. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. 2017.
4. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1963-76.
5. Raj V, Ojha S, Howarth FC, et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3261-73.
6. Tylicki A, Siemieniuk M. Tiamina i jej pochodne w regulacji metabolizmu komórek. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011;65:447-69.
7. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Olza J, et al. Dietary Intake and Food Sources of Niacin, Riboflavin, Thiamin and Vitamin B6 in a Representative Sample of the Spanish Population. The ANIBES Study. *Nutrients*. 2018;10:846.
8. Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, et al. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2008;45(3):131-41.
9. Bubko I, Gruber BM, Anuszczyńska EL. Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2015;69:1096-106.
10. Thornalley PJ, Babaei-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):2164-70.
11. Xie F, Cheng Z, Li S, et al. Pharmacokinetic Study of Benfotiamine and the Bioavailability Assessment Compared to Thiamine Hydrochloride. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(6):688-95.
12. Engelen L, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):677-89.
13. 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):294-9.
14. Edwards JM, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
15. Shakeel M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):373-8.
16. Fowler MJ. Mikro- i makronaczyniowe powikłania cukrzycy. *Diabetologia po dyplomie*. 2011;8:40-4.
17. Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update. *Eur J Pharmacol*. 2016;791:8-24.
18. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic Neuropathy and Oxidative Stress: Therapeutic Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:1-15.
19. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-313.
20. Jones ML, Buhimschi IA, Zhao G, et al. Acute Glucose Load, Inflammation, Oxidative Stress, Nonenzymatic Glycation and Screening for Gestational Diabetes. *Reprod Sci*. 2019;1933719119831772.
21. Sakasai-Sakai, Takata A, Takino T, et al. The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients*. 2019;11(2):462.
22. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2017;172:50-62.

23. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes*. 2014;5(3):288-95.
24. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, et al. Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Biol Chem*. 2006;281(14):9307-13.
25. Alkhalaf A, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Effect of benfotiamine on advanced glycation endproducts and markers of endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2012;7(7):40427.
26. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1095-7.
27. 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):2064-71.
28. Stirban A, Pop A, Fischer A, et al. Variability of Skin Autofluorescence Measurement over 6 and 1 weeks and the influence of benfotiamine treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):733-7.
29. Stirban A, Pop A, Tschöepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(10):1204-8.
30. Alkhalaf, Klooster A, van Oeveren A, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial on Benfotiamine Treatment in Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1598-601.
31. Serhiyenko V, Hotsko M, Snitynska O, et al. Benfotiamine and Type 2 Diabetes Mellitus. *MOJ Public Health*. 2018;7(1):00200.
32. Beltramo E, Berrone E, Tarallo, et al. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2008;45(3):131-41.