

Benfotiamín v komplexnom manažmente diabetických komplikácií

P. Jackuliak, J. Payer

Súhrn

Vo vode rozpustný vitamín skupiny B1, tiamín, je dôležitý kofaktor v energetickom metabolizme. Má dokázaný účinok na zníženie výskytu a spomalenie progresie diabetických komplikácií. Problémom je však pomalá absorpcia a znížená biodostupnosť. Preto boli vyvinuté v tukoch rozpustné deriváty tiamínu, medzi ktorými má dominantné postavenie benfotiamín. Benfotiamín vedie k zníženiu produkcie AGEs, a tak k zníženému oxidačnému stresu, čo má priaznivý vplyv na redukciu angiopatických komplikácií u diabetikov.

Kľúčové slová

benfotiamín – diabetické komplikácie – oxidačný stres

Summary

The role of benfotiamine in the comprehensive management of diabetic complications. The water-soluble vitamin B1, thiamine, is important in the energy metabolism. The protective effects of thiamine against diabetic vascular complications have been well documented. Lipid-soluble derivatives of thiamine were developed to overcome its slower absorption and reduced bioavailability. Among the many synthetic lipophilic derivatives of thiamine, benfotiamine is regarded as the first choice based on its safety and clinical efficacy data. Benfotiamine reduces the production of AGEs and decreases oxidative metabolic stress, which has a positive effect on the vascular complications seen in diabetes.

Key words

benfotiamine – diabetic complications – oxidative stress

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je závažné chronické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje celosvetovo 415 miliónov ľudí a očakáva sa, že do roku 2050 to bude viac ako 642 miliónov. V súčasnosti každých 5 sekúnd sa niekomu diagnostikuje toto ochorenie [1]. Každých 6 sekúnd zomrie na svete človek následkom DM, čo je 5 miliónov úmrtí denne [2,3]. Len na Slovensku je dnes vyše 345 000 diabetikov (muži 161 000, ženy 184 000). Dominantnú časť tvoria pacienti s DM 2. typu (314 000) [4]. Neustále sa zlepšujúcimi možnosťami medicíny sa síce predlžuje život diabetika, avšak človek trpiaci týmto ochorením je postihnutý v priebehu kratšieho či dlhšieho časového obdobia tzv. neskorými komplikáciami DM. Vaskulárne komplikácie DM sa rozvíjajú v priebehu 5 – 40 rokov po vzniku DM.

Manažment DM by sa preto okrem úpravy hodnôt glykémie mal zamerať na prevenciu a liečbu cievného po-

škodenia. V komplexnom manažmente diabetika sa zdôrazňuje využívanie liečiv, ktoré majú endotelovo-protektívne vlastnosti. Sú to perspektívne nástroje na znižovanie kardiovaskulárnej mortality u diabetikov [5].

PATOFYZIOLÓGIA DIABETICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Endotel predstavuje dynamický endokrinný orgán, ktorý zohráva rozhodujúcu úlohu v cievnej homeostáze tým, že vylučuje látky, ktoré ovplyvňujú nielen cievny tonus, aktivitu trombocytov, koagulačné faktory, ale vplývajú aj na cievny zápal, proliferáciu a migráciu buniek. Poškodenie funkcií endotelu – endotelová dysfunkcia – sa prejavuje zníženou schopnosťou endotelu adekvátne odpovedať na vazodilatačné stimuly. Sprevádza ju zvýšená tvorba prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl, narušenie fibrinolytickej rovnováhy plazmy a proliferácia hladkosvalovej vrstvy ar-

térie. Endotelová dysfunkcia sprevádza viaceré patologické stavy, ako sú napr. ateroskleróza, hypertenzia, hypercholesterolémia alebo diabetes mellitus [6].

Jednou z príčin porušenia funkcií endotelu pri DM je pretrvávajúca hyperglykémia, ktorá sa podieľa na zvýšenej produkcii voľných kyslíkových radikálov [7]. Bunky endotelu sa dostávajú do stavu oxidačného stresu, ktorý priamo poškodzuje štruktúrne komponenty buniek a aktivuje stresové kinázy, napr. JNKs/SAP-kinázu (c-Jun N-terminal/stress activated protein kinase), p38-MAP-kinázu (mitogen-activated protein kinase). Aktiváciou stresových kináz sa zvýši aktivita nukleárneho transkripčného faktora NF- κ B, ktorý sa podieľa na zvýšenej expresii endotelínu-1, receptora pre koncové produkty pokročilej glykácie (advanced glycation end products – AGEs), viacerých prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl VCAM-1 (vascular cell adhesion mo-

Tab. 1. Štúdie efektu tiamínu a befotiamínu na endoteliálnu funkciu.

Štúdia	Model	Výsledky
Lukienko et al [30]	<i>in vitro</i> (pečeňové bunky potkanov)	tiamín inhibuje peroxidáciu lipidov a oxidáciu kyseliny olejovej
Ascher et al [31]	<i>in vitro</i> (hovädzí dobytok)	tiamín inhibuje hyperglykémiou potencionovanú aktiváciu buniek endotelu a predchádza hyperglykémiou aktivovanej migrácii endotelových buniek
Arora et al [32]	<i>in vivo</i> (ľudia)	intravenózný tiamín zlepšuje endotel-dependentnú vazodilatáciu v stave hyperglykémie
Stirban et al [26]	<i>in vivo</i> (ľudia)	benfotiamín vedie k prevencii makro- a mikrovaskulárnej endotelovej dysfunkcii
Thornalley et al [12]	<i>in vivo</i> (ľudia)	negatívna korelácia medzi hladinami tiamínu a VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule)
Wong et al [33]	<i>in vivo</i> (ľudia)	zvýšený príjem tiamínu je asociovaný so zvýšením počtu progenitorových buniek endotelu a zlepšenia endoteliálnej funkcie ciev
Balakumar et al [34]	<i>in vivo</i> (myši)	benfotiamín vedie k prevencii vzniku dysfunkcie endotelu a oxidačného stresu
Schmid et al [35]	<i>in vitro</i> (ľudia, myši)	benfotiamín znižuje oxidačný stres
Schupp et al [36]	<i>in vivo</i> (ľudia)	benfotiamín zvyšuje antioxidačnú kapacitu plazmy u dialyzovaných pacientov
Balakumar et al [37]	<i>in vivo</i> (myši)	benfotiamín redukuje oxidačný stres a zlepšuje aktivitu oxidu dusného (no) na prevenciu endotelovej dysfunkcie
Verma et al [38]	<i>in vivo</i> (myši)	benfotiamín vedie k prevencii vzniku oxidačného stresu

lecule), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule). Superoxidový radikál reaguje s NO a tvorí s ním peroxynitritový radikál, taktiež oxiduje kofaktory endotelovej NO-syntázy (eNOS) a destabilizuje dimérnu štruktúru tohto enzýmu, čím oslabuje jeho aktivitu. Výsledkom je znížená dostupnosť NO, migrácia leukocytov do cievnej steny, zápalový proces, protrombogénny stav a náchylnosť cievnej steny k vazokonstrikcii [8–10]. Koncové produkty pokročilej neenzymatickej glykácie majú teda dôležitú úlohu pri rozvoji endotelovej dysfunkcie a vedú k vzniku diabetických komplikácií [11].

Patogenéza vzniku diabetických komplikácií má však ešte aj mnohé nezodpovedané otázky. Jedna z teórií vysvetľujúcich vznik diabetických komplikácií je nedostatok tiamínu. Ľudia s diabetom majú zníženú plazmatickú hladinu tiamínu o cca 75 % v dôsledku zvýšenej eliminácie obličkami [12,13]. U diabetikov s DM 1. typu bola hladina tiamínu 15,3 (95 % CI 11,5 – 19,1) nmol/l, u diabetikov s DM 2. typu 16,3 (95 % CI 13,0 – 9,6) nmol/l, čo bolo v oboch skupinách štatisticky signifikantne nižšie ($p < 0,001$) než v kontrolnej skupine bez DM 64,1 (95 % CI 58,5 – 69,7) nmol/l.

VITAMÍN B1 (TIAMÍN)

Tiamín patrí do skupiny vitamínov rozpustných vo vode. Jeho sumárny vzorec je $C_{12}H_{17}N_4OS$. Je dôležitý pre metabolizmus sacharidov, udržiava potrebnú hladinu kyslíka v krvi (napomáha tak bunkovým oxidáciám a optimálnemu využitiu energie). Denná odporučená dávka je 1 – 1,5 mg. Jeho hlavným zdrojom je droždie, obilné klíčky a syr. Tiamín sa vyskytuje prirodzene predovšetkým ako voľný tiamín a tiež aj ako fosforylovaný (tiamínmonofosfát – TMP), tiamíndifosfát (TDP) alebo tiamínpyrofosfát (TPP) a tiamíntrifosfát (TTP). V živočíšnych a rastlinných tkanivách sa vyskytujú všetky formy, hoci rastlinné pletivá obsahujú vyššiu hladinu voľného vitamínu než živočíšne tkanivá. Z viazaných foriem je najviac preskúmaný TPP, ktorý je koenzým dekarboxylázy a aldehydtransferázy. TPP hrá ústrednú úlohu v chemizme bunky a je esenciálny pre normálny metabolizmus sacharidov, nukleových kyselín a aminokyselín. TPP a ostatné fosforylované estery tiamínu ďalej pôsobia v prenose nervových impulzov. Presná úloha tiamínu v neurotransmisii nie je známa, avšak TPP je zahrnutý do syntézy acetylcholínu, základného neurotrans-

mitera [14,15]. Tiamín zabezpečuje základné biochemické funkcie a jeho nedostatok spôsobuje škodlivé dôsledky hlavne na energetický stav a vo vyšších organizmoch na nervové funkcie. Tiamíntrifosfát sa vyskytuje vo vyšších koncentráciách v nervových tkanivách a v mozgu a môže mať významnú úlohu pri stimulácii periférneho nervstva. U ľudí je tiamín aktívne aj pasívne absorbovaný v črevách, transportovaný ako voľný vitamín, potom je prijatý do aktívnych metabolických tkanív a premenený na fosfátové estery cez všade prítomné tiamínkinázy. Pri nedostatku tiamínu sú všetky zásobárne mobilizované. Hladina tiamínu v erytrocytoch sa používa na určenie závažnosti nedostatku. Ak nedostatok pokračuje, tiamín sa stáva nedeťkovateľný v moči, primárnej exkretnej ceste tohto vitamínu a jeho metabolitov. Šesť hlavných metabolitov, z vyše 20, je charakterizovaných z ľudského moču, vrátane častí tiamínu a príslušných karboxylových kyselín [16].

TIAMÍN A BENFOTIAMÍN V DIABETOLÓGIÍ

V literatúre máme mnohé práce, ktoré sledovali vplyv suplementácie tiamínu

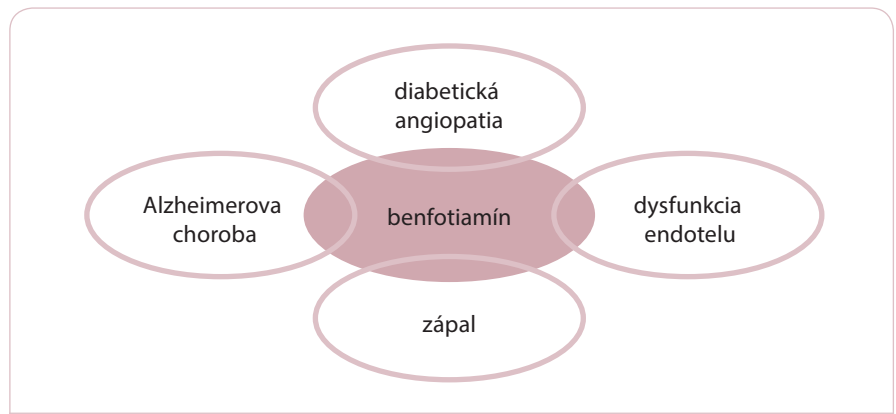
na patogenézu a liečbu diabetických komplikácií [17]. Akumulácia glyceralddehyd-3-fosfátu v dôsledku hyperglykémie v cytozole buniek je jeden z mechanizmov vysvetľujúcich vznik diabetických komplikácií. U diabetikov je porušená aktivita pentózového cyklu, a preto sa zvýšený glyceralddehyd-3-fosfát neredukuje, ale akumuluje v bunke. Transketoláza, vedúca k redukcii glyceralddehyd-3-fosfátu, je totiž tiamín-dependentný enzým.

Vo vode rozpustný tiamín je absorbovaný aktívnym transportom cez transportný kanál hTHTR 2 (human thiamine transporter 2). Kanál hTHTR-2 využívajú však aj iné látky (metformín, verapamil, famotidín, fenformín, amprólium, chlorochín) [18]. Metformín, ako hlavný liek u pacientov s DM 2. typu, sa vychytáva v pečeni prostredníctvom väzby na OCT1 (organic cation transporter) [19]. Bolo dokázané, že tento transportér je zodpovedný aj za vychytávanie tiamínu v pečeni [20]. Preto sa začal výskum afinity metformínu k primárne tiamínovým transportérom (THTR-1, SLC19A2, THTR-2, SLC19A3). Bolo dokázané, že transportér THTR-2, ktorý je v ľudskom tele dominantne exprimovaný v tenkom čreve, transportuje metformín [18]. Problémom je, že pri kombinovanej liečbe metformín a vo vode rozpustné tiamíny je efekt absorpcie týchto vitamínov nedostatočný.

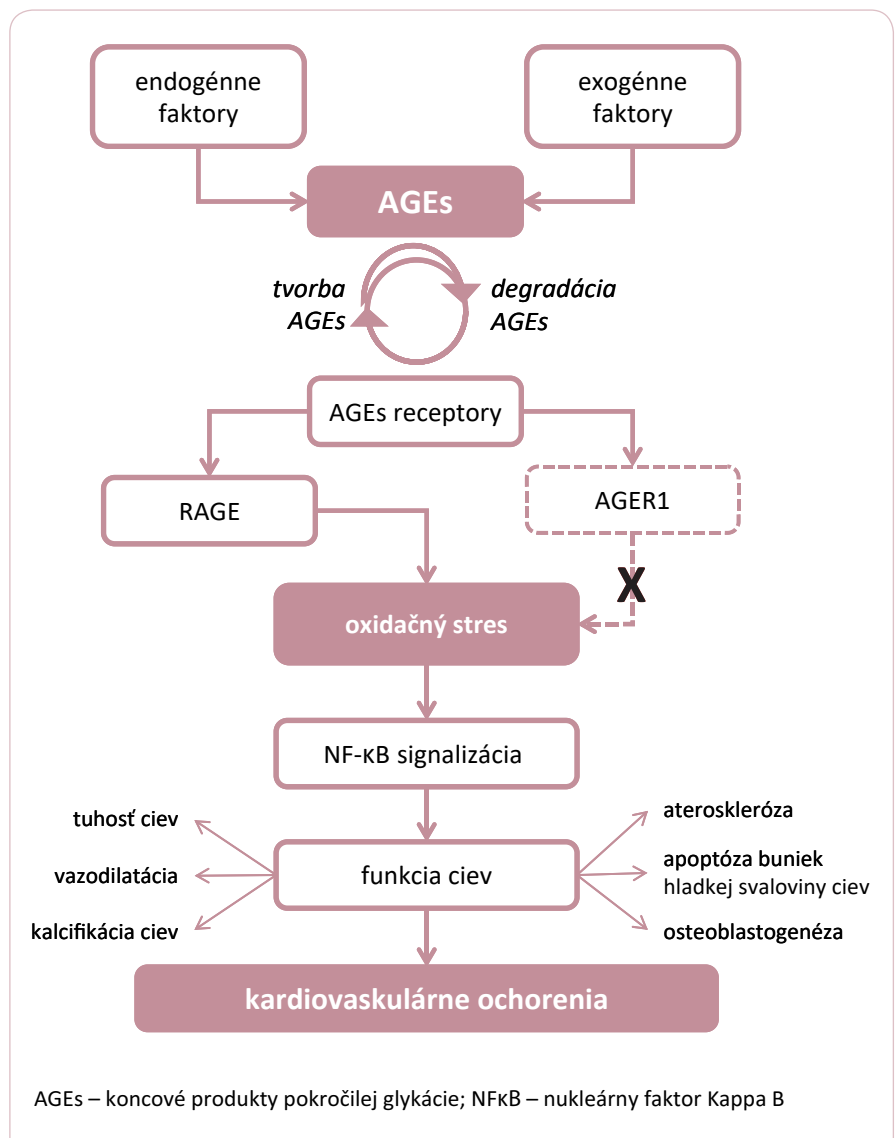
V tukoch rozpustné prekurzory tiamínu majú oveľa vyššiu biodostupnosť, a preto sú vhodnejšie na terapeutické účely. Benfotiamín (S-benzoyltiamín O-monofosfát) je syntetický v tukoch rozpustný S-acyl-derivát tiamínu. Ide o tzv. allitiamín, čiže člen skupiny lipofilných derivátov tiamínu [21]. Výhodou absorpcie benfotiamínu je využitie výhradne pasívneho transportu mukózou čreva [22].

Máme viaceré práce, ktoré na modeloch *in vitro* či *in vivo* sledovali účinok tiamínu či benfotiamínu u diabetikov. Tieto práce sumarizuje tab. 1.

Hlavné práce sa venovali predovšetkým efektu vzniku nefropatie. Pilotná, randomizovaná, dvojito zaslepená a pla-



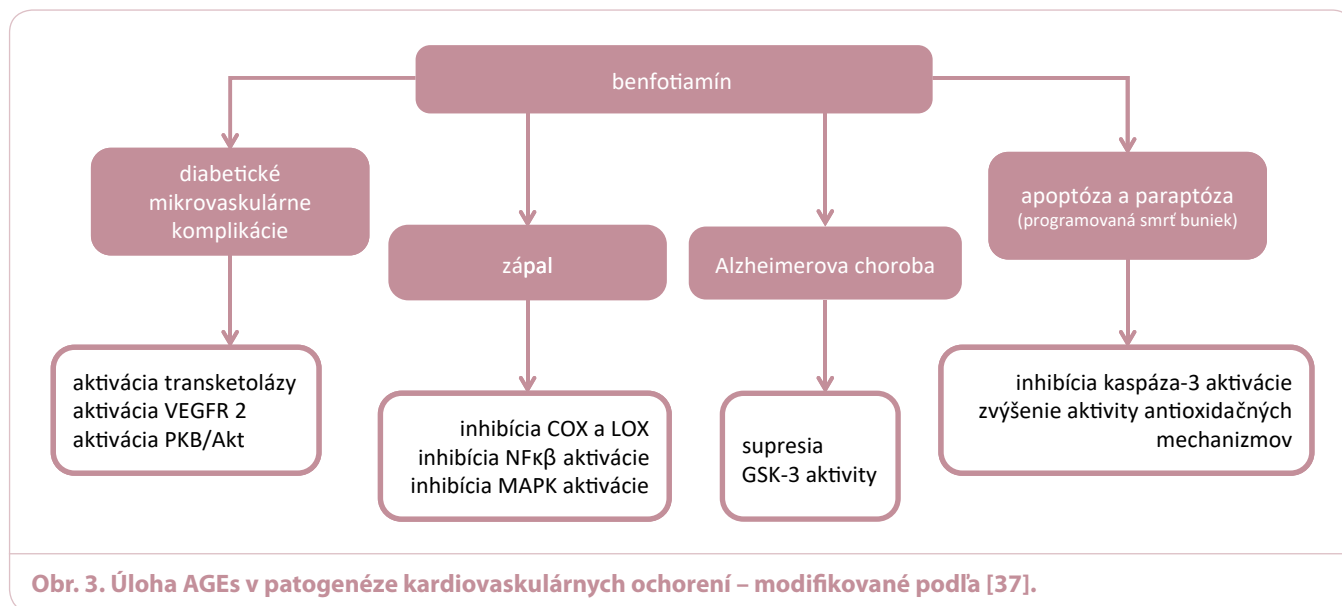
Obr. 1. Potencionálne terapeutické využitie benfotiamínu [36].



Obr. 2. Potencionálne molekulárne mechanizmy účinku benfotiamínu [36].

cebom kontrolovaná štúdia suplementácie tiamínu vo vysokej dávke (300 mg denne) u pacientov s DM 2. typu a mik-

roalbuminúriou preukázala regresiu vylučovania albumínu v moči [23]. Vylučovanie albumínu kleslo za 3 mesiace



liečby o $-17,7$ mg/24 hod (medián), $p < 0,001$ oproti východiskovej hodnote. V placebovej skupine tento pokles nebol prítomný. Existujú však aj práce, ktoré potvrdili „len“ zvýšenie hladiny tiamínu, avšak bez efektu na albuminúriu [24].

Účinok benfotiamínu bol sledovaný aj v procese rozvoja a progresie diabetickej retinopatie. Bolo dokázané, že má priaznivý vplyv blokádu troch hlavných patologických mechanizmov poškodenia hyperglykémiou:

- normalizuje aktivitu proteínkinázy C (PKC) a predchádza aktivácii NF- κ B v sietnici u ľudí s DM,
- koriguje nevyváženosť polyolovej cesty znižovaním aktivity aldózo-reduktázy, znižovaním koncentrácie sorbitolu a intracelulárnej glukózy,
- chráni endotelové bunky pred poškodením hyperglykémiou [25].

Sumár výsledkov štúdií účinku benfotiamínu a jeho možné terapeutické využitie sumarizujú obr. 1 a 2. Benfotiamín na molekulárnej úrovni znižuje oxidačný stres v dôsledku aktivácie transketolázy pentózového cyklu, aktivácie endotelových faktorov a inhibície apoptózy buniek. Okrem toho znižuje v dôsledku oslabenia aktivity COX, LOX a NF- κ B lokálny zápal.

V patogeneze kardiovaskulárnych ochorení, a teda makrovaskulárnych ochorení, sa však zdôrazňujú, ako už

bolo spomenuté vyššie, hlavne AGEs. Exogénne a endogénne faktory vedúce k tvorbe AGEs sú inkorporované do cyklického procesu tvorby a degradácie. AGEs sa viažu na dva rozličné typy receptorov (RAGE a AGER1). RAGE aktivuje oxidačné procesy, pričom AGER1 oxidačný stres suprimuje. Nekontrolovaný oxidačný stres vedie k zmenám endotelu ciev, aktivácii NF- κ B s mnohonásobnými vplyvmi na dysfunkciu ciev, čo vedie ku kardiovaskulárnym ochoreniam (obr. 3).

V experimentálnej štúdiu u 13 pacientov s DM 2. typu, priemerného veku $56,9 \pm 2,8$ rokov, bez anamnézy kardiovaskulárnej príhody, benfotiamín významne znížil sérové markery endotelovej dysfunkcie a oxidačného stresu, rovnako ako pokročilých produktov glykácie AGE [26].

Po absorpcii je benfotiamín defosforylovaný enzýmom ekto-alkalickej fosfatázy na S-benzoyltiamín rozpustný v tukoch. Ten zvyšuje intracelulárne množstvo tiamín-difosfátu, dôležitého kofaktora enzýmu transketoláza. Transketoláza je dôležitý enzým pentózového cyklu, ktorý redukuje množstvo AGEs. Práve v chronickej hyperglykémii je akcelerovaná tvorba AGEs a znížená ich degradácia. Pozitívny vplyv benfotiamínu na znižovanie množstva AGEs má význam v liečbe pacienta

s diabeticou nefropatiou, neuropatiou a retinopatiou [27].

Na základe štúdií aj klinických skúseností má benfotiamín oproti klasickému vitamínu B1 tiamínu 3,6-násobne vyššiu biologickú dostupnosť, má 5-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu, má 5-násobne vyššiu inkorporáciu do svalu, má 25-násobne 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, nespôsobuje zápchu [28].

ZÁVER

Tiamín je dôležitý kofaktor metabolizmu sacharidov. Práve pacienti s DM majú dokázaný deficit tiamínu, ktorý sa dáva do súvisu s patogenezou vzniku diabetickej komplikácií [29]. Základným patomechanizmom, podobne ako v celom metabolickom syndróme, je oxidačný stres.

Prípravky s tiamínom poskytujú nový liečebný postup vedúci k zlepšeniu diabetickej mikrovaskulárnych komplikácií u pacientov s DM 2. typu. Vzhľadom na receptorový mechanizmus pôsobenia je prospešnejšie využívanie lipofilných tiamínových prekurzorov. Benfotiamín zabraňuje makro- a mikrovaskulárnej endotelovej dysfunkcii a oxi-

dačnému stresu u pacientov s DM 2. typu, čím vieme prispieť ku komplexnému kardiometabolickému manažmentu diabetika.

Literatúra

- WHO. Global report on diabetes. Switzerland, Geneva: World Health Organization; 2016.
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- IDF. Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- NCZI. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2015. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií 2017.
- Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84(1): 1–10. doi: 10.1016/j.diabres.2008.12.013.
- Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(6): 448–455. doi: 10.1007/s11906-010-0150-2.
- Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 853–876.
- Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113(13): 1708–1714. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11(1): 61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
- Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1143–1152. doi: 10.1210/jc.2007-1817.
- Vlassara H, Uribarri J. Glycoxidation and diabetic complications: modern lessons and a warning? *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5(3): 181–188. doi: 10.1007/s11154-004-0003-2406.84813.f6.
- 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): 2164–2170. doi: 10.1007/s00125-007-0771-4.
- Larkin JR, Zhang F, Godfrey L et al. Glucose-induced down regulation of thiamine transporters in the kidney proximal tubular epithelium produces thiamine insufficiency in diabetes. *PLoS One* 2012; 7(12): e53175. doi: 10.1371/journal.pone.0053175.
- Osiezagha K, Ali S, Freeman C et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10(4): 26–32.
- Kennedy DO. B Vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy a review. *Nutrients* 2016; 8(2): 68. doi: 10.3390/nu8020068.
- Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224(4): 246–255.
- Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1(3): 287–298.
- Liang X, Chien HC, Yee SW et al. Metformin is a substrate and inhibitor of the human thiamine transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm* 2015; 12(12): 4301–4310. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501.
- Ahlin G, Chen L, Lazorova L et al. Genotype-dependent effects of inhibitors of the organic cation transporter, OCT1: predictions of metformin interactions. *Pharmacogenomics J* 2010; 11(6): 400–411. doi: 10.1038/tpj.2010.54.
- Chen L, Shu Y, Liang X et al. OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2014; 111(27): 9983–9988. doi: 10.1073/pnas.1314939111.
- Volvvert ML, Seyen S, Piette M et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol* 2008; 8(1): 10. doi: 10.1186/1471-2210-8-10.
- Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(2): 47–50.
- 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. doi: 10.1007/s00125-008-1224-4.
- Alkhalaf A, Klooster A, van Oeveren W et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1598–1601. doi: 10.2337/dc09-2241.
- 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): 9307–9313.
- 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.
- Balakumar P, Rohilla A, Krishan P et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res* 2010; 61(6): 482–488. doi: 10.1016/j.phrs.2010.02.008.
- Raj V, Ojha S, Howarth FC et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(10): 3261–3273. doi: 10.26355/eurrev_201805_15089.
- Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6): 684–690. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x.
- Lukienko PI, Mel'nichenko NG, Zverinskii IV et al. Antioxidant properties of thiamine. *Bull Exp Biol Medicine* 2000; 130(9): 874–876.
- Ascher E, Gade PV, Hingorani A et al. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery* 2001; 130(5): 851–858. doi: 10.1067/msy.2001.117194.
- Arora S, Lidor A, Abullarrage CJ et al. Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *An Vasc Surg* 2006; 20(5): 653–658. doi: 10.1007/s10016-006-9055-6.
- Wong CY, Qiuwaxi J, Chen H et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(12): 1421–1427. doi: 10.1002/mnfr.200800056.
- Balakumar P, Sharma R, Singh M. Benfotiamine attenuates nicotine and uric acid-induced vascular endothelial dysfunction in the rat. *Pharmacol Res* 2008; 58(5–6): 356–363. doi: 10.1016/j.phrs.2008.09.012.
- Schmid U, Stopper H, Heidland A et al. Benfotiamine exhibits direct antioxidative capacity and prevents induction of DNA damage *in vitro*. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(5): 371–377. doi: 10.1002/dmrr.860.
- Schupp N, Dette EM, Schmid U et al. Benfotiamine reduces genomic damage in peripheral lymphocytes of hemodialysis patients. *Nahrungsmittelforschung Arch Pharmacol* 2008; 378(3): 283–291. doi: 10.1007/s00210-008-0310-y.
- Balakumar P, Chakkarwar VA, Singh M. Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat. *Mol Cell Biochem* 2009; 320(1–2): 149–162. doi: 10.1007/s11010-008-9917-z
- Verma S, Reddy K, Balakumar P. The defensive effect of benfotiamine in sodium arsenite-induced experimental vascular endothelial dysfunction. *Biol Trace Elem Res* 2010; 137(1): 96–109. doi: 10.1007/s12011-009-8567-7.
- Fishman SL, Sonmez H, Basman C et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med* 2018; 24(1): 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3.

doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD.,
MPH, FRCP

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava
peter.jackuliak@fmed.uniba.sk