

# Pleiotropowe działanie benfotiaminy

T E R A P I A

**Prof dr hab. n. med.  
Waldemar Karnafel**Kierownik Katedry i Kliniki  
Gastroenterologii i Chorób  
Przemiany Materii WUM

## The pleiotropic activity of benfotiamine

### S U M M A R Y

**Benfotiamine demonstrated the therapeutic efficacy in patients with diabetic polyneuropathy, autonomic neuropathy and various type of neuropathy included alcoholic polyneuropathy. Experimental studies suggest that benfotiamine has potential therapeutic effects also in diabetic retinopathy, nephropathy and in diabetic cardiomyopathy. Benfotiamine present antioxidant and anti-inflammatory action. Last data suggest, that benfotiamine has potential anti-allergic activity included iN astma.**

**Benfotiamina znalazła zastosowanie w leczeniu polineuropatii cukrzycowej, autonomicznej neuropatii cukrzycowej i wielu innych neuropatiach w tym neuropatii alkoholowej. Wyniki doświadczeń eksperymentalnych sugerują, że benfotiamina może wykazywać potencjalne działanie korzystne w zapobieganiu retinopatii, nefropatii cukrzycowej oraz kardiomiopatii cukrzycowej. Benfotiamina przedstawia aktywność antyoksydacyjną i przeciwzapalną. Ostatnie dane sugerują, że benfotiamina wywiera potencjalne korzystne działanie antyalergiczne w tym w dychawicy oskrzelowej.**

Karnafel W.: Pleiotropowe działanie benfotiaminy. *Alergia*, 2014, 1: 42-47

### Historia benfotiamina

Tiamina (witamina B1) jest koenzymem wielu enzymów uczestniczących w przemianach metabolicznych. Ocenia się, że około 20 enzymów jest zależnych od tiaminy. Biorą one udział w szlaku pentozowym, szlaku glikozowym, cyklu Krebsa, katabolizmie aminokwasów o rozległych łańcuchach (walina leucyna, izoleucyna). [1]

Metabolizm glukozy jest warunkowany obecnością witaminy B1. Gdy brakuje witaminy B1, występują zaburzenia układu nerwowego, funkcji serca i przewodu pokarmowego.

Pierwszych obserwacji na temat braku witaminy B1 dokonano w Krajach Dalekiego Wschodu. Niedobór witaminy B1 powoduje powstanie choroby beri-beri. Choroba ta cechuje się zwyrodnieniem nerwów obwodowych, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i obrzękami obwodowymi. [2]

Zespół niedoboru tiaminy obserwowano u ludzi, którzy żywili się głównie polerowanym ryżem, więźniów, marynarzy oraz często u kobiet w ciąży i niemowląt. W warunkach fizjologicznych w organizmie człowieka znajduje się 30 mg tiaminy. W surowicy krwi stężenie tiaminy wynosi 5-12 µg/100ml. [3]

W Japonii do XX wieku z powodu beri-beri umierało rocznie 25000 ludzi. W Krajach Dalekiego Wschodu żywiono się głównie polerowanym białym ryżem, w diecie zaś było dużo ryb bogatych w enzym o nazwie tiaminaza powodujący rozszczepienie tiaminy i aktywowanie jej działania, co w skutek niedoboru witaminy B1 stwarzało warunki sprzyjające rozwojowi beri-beri.

Wykrycie przyczyny choroby, zmiana odżywiania, suplementacja witaminy B1, dzięki produkcji syntetycznej witaminy B1 powodowały ustąpienie beri-beri u mieszkańców Dalekiego Wschodu. Współcześnie w krajach rozwiniętych mogą sporadycznie wystąpić utajone niedobory u ludzi, którzy w diecie mają białe pieczywo i dużo cukrów. Niedobór tiaminy występuje u ludzi z chorobą alkoholową.

Niedobór witaminy B1 u ludzi powoduje osłabienie, zmęczenie, zaburzenia pamięci, depresję, brak łaknienia i ubytek masy ciała. [4]

W 1952 roku w Japonii wytworzono substancję o nazwie benfotiamina, która jest syntetyczną pochodną tiaminy należącą do klasy alitiamin.

W przeciwieństwie do rozpuszczalnych w wodzie związków tiaminy, które okazały się mało skuteczne w praktyce klinicznej, benfotiamina znalazła w niej duże zastosowanie.

Analogi tiaminy – benfotiamina – jest resorbowana w jelicie cienkim proporcjonalnie do dawki i bez kinetyki wysycania, wobec czego jest bardziej skuteczna. Zaletą benfotiaminy jest to, że w wyniku odszczepienia w śluzówce jelit grupy monofosforanowej powstaje rozpuszczalna w tłuszczach S-benzoil-tiamina, która przekształca się w dwufosforan tiaminy.

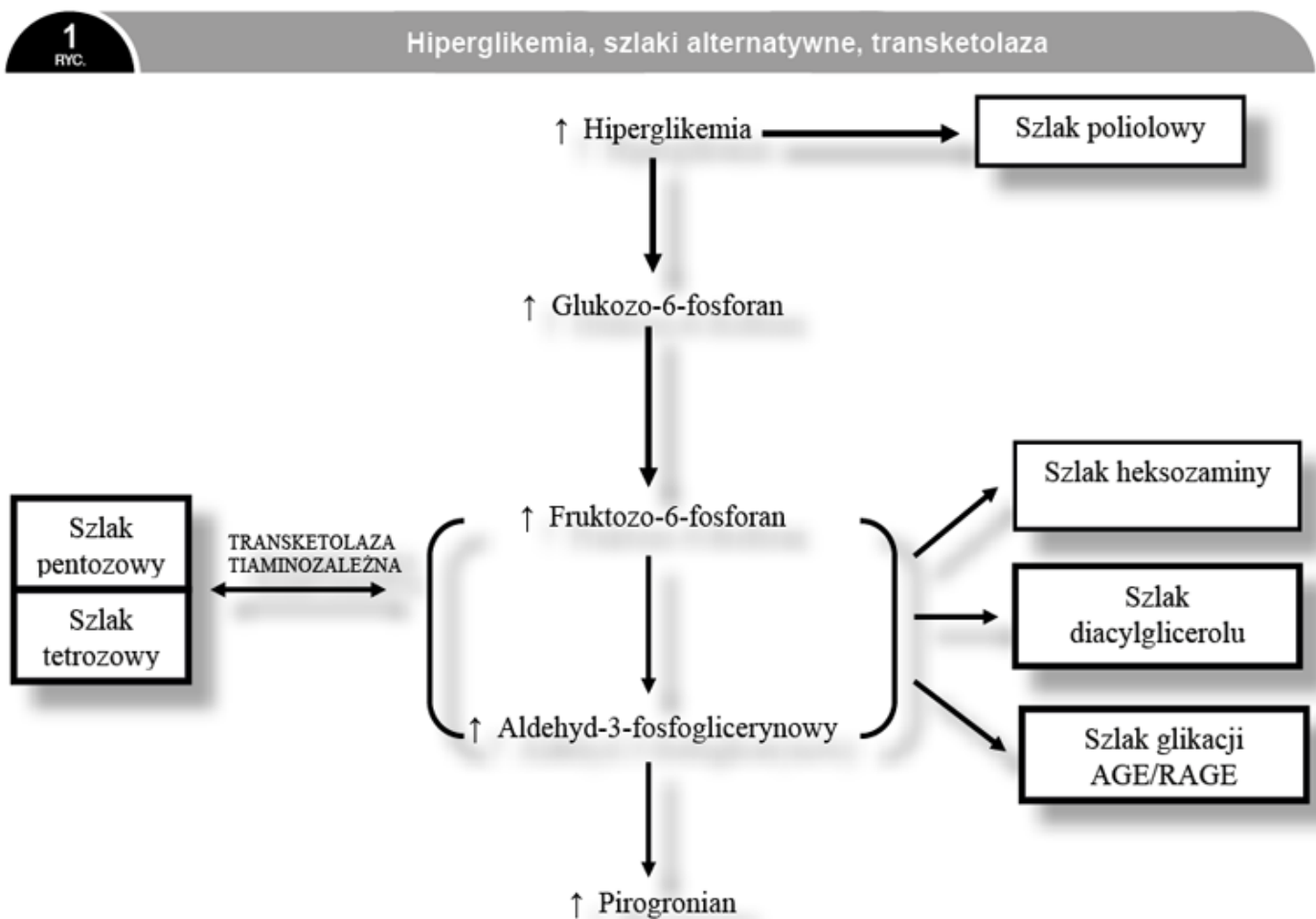
Podając 2 porcje równomolalne benfotiamina i mononitratu tiaminy, uzyskuje się efekt biodostępności 10 razy większy, wówczas, gdy stosuje się benfotiaminę a stężenie w komórce jest 5 razy wyższe. [5]

Benfotiamina jest podawana doustnie. W wyniku biernej dyfuzji dostaje się ona do krwi i dalej po pokonaniu bariery lipidowej do komórki. W komórce pod wpływem enzymów powstaje aktywny biologicznie dwufosforan tiaminy. Metabolity benfotiaminy są wydalane przez nerki, są one nietoksyczne.

## Rola tiaminy i benfotiamina w przemianie węglowodanowej

Tiamina w warunkach, gdy jej stężenie we krwi przekracza 50 mikromoli/l, powoduje zwiększenie aktywności transketolazy, która sprawia, że u chorych z hiperglikemią nadmiar fruktozo-6-fosforanu i aldehydu 3-fosfoglicerynowego zostaje zużyty w cyklu pentozowym i tetrozowym. [6]

Glukoza jest głównym węglowodanem niezbędnym dla przemian komórek w organizmie. Jest ona jedynym substratem energii dla krwinek czerwonych i prawie jedynym dla komórek nerwowych. W obrębie komórki dochodzi do rozkładu glukozy do dwutlenku węgla i wody. Jest to proces wieloetapowy. Pierwszy etap to glikoliza, której produktem jest pirogronian (rycina 1). W komórce najpierw dzięki heksokinazie dochodzi do fosforylacji glukozy i powstaje glukozo-6-fosforan. W obrębie komórki jest on przekształcany do fruktozo-6-fosforanu dzięki fosfoheksoizomerazie. Następnie fosfofruktokinaza fosforyluje fruktozo-6-fosforan do fruktozo-1,6-bisfosforanu. Następnie fruktozo-1,6-bisfosforan ulega przekształceniu do aldehydu-3-fosfoglicerynowego i fosfodihydroacetonu. Obie te substancje nazywają się „fosfotriozami”, są izomerazami przekształcającymi się nawzajem, a następnie ulegają przekształceniu do pirogronianu, co przedstawiono na rycinie 1.



U chorego z cukrzycą stwierdza się wyższe stężenie produktów pośrednich glikolizy, czyli fosfotrioz, te z kolei powodują nasilenie przemian w szlaku polioliowym, na przedstawionym na rycinie szlaku heksozowym, zwiększa się stężenie diacylglicerolu oraz końcowych produktów glikacji (AGE). Wszystkie te alternatywne szlaki, które w warunkach normoglikemii są mało aktywne, w warunkach hiperglikemii ulegają znacznemu nasileniu.

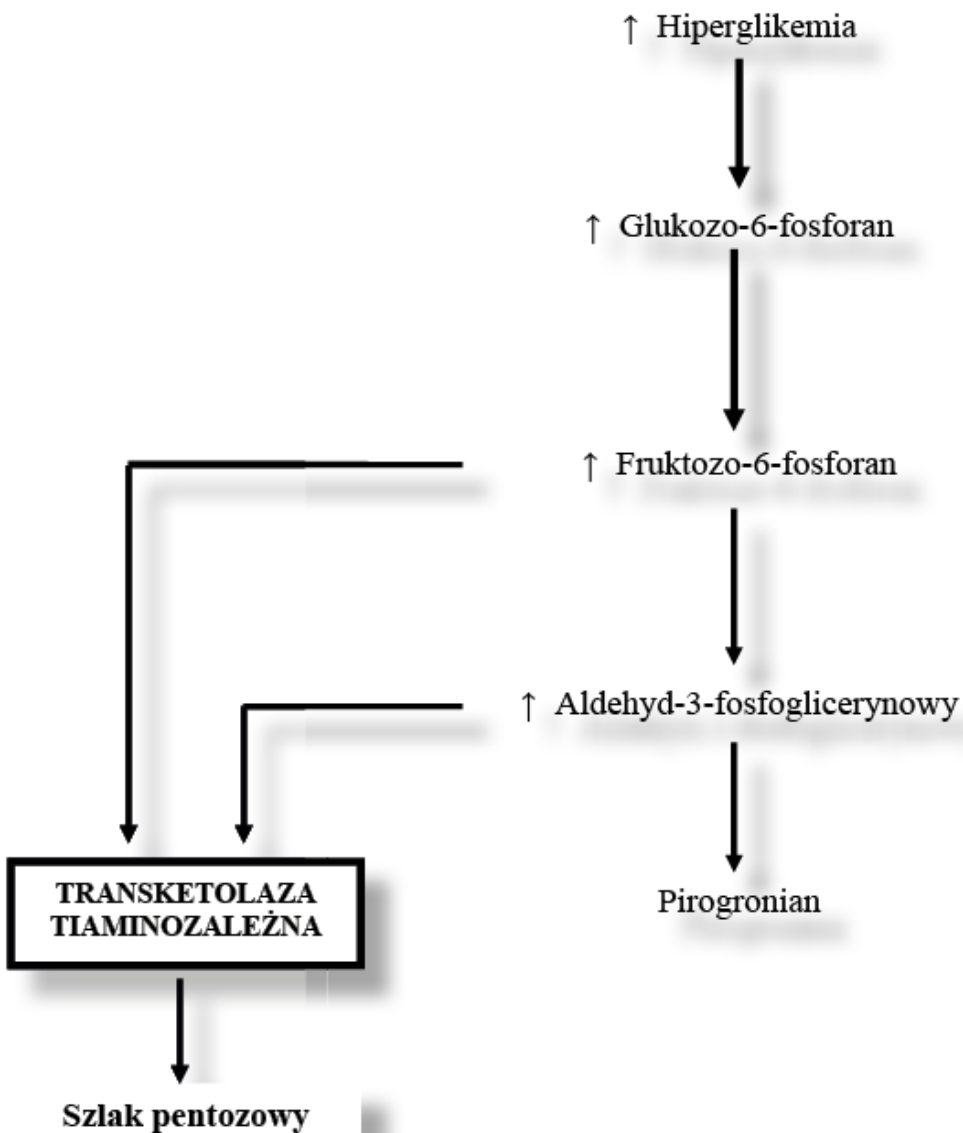
Wszystkie te szlaki nasilają powstanie wolnych rodników tlenowych. Aktywacja tych szlaków przyczynia się do powstania przewlekłych powikłań cukrzycy.

Zwiększenie aktywności transketolazy po podaniu benfotiaminy może spowodować ograniczenie powstawania przewlekłych powikłań cukrzycy. Redukcja stresuoksydacyjnego po zmniejszeniu nasilenia przemian alternatywnych glukozy może przyczynić się do ograniczenia powstawania wolnych rodników tlenowych, które są zależne od tych przemian. [7]

Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie działanie transketonazy w przemianie glukozy w warunkach hiperglikemii.

## 2 RYC. Transketolaza a przemiana glukozy

### Transketolaza a przemiana glukozy



Zwiększenie obecności końcowych produktów glikacji (AGE) w obrębie białek komórkowych powoduje zaburzenie funkcji tych komórek. Ma to miejsce np. w obrębie komórek śródbłonna i innych białek w tym białek szkieletu neuronów. Późne produkty glikacji białek (AGE) wiążą się z receptorami na powierzchni komórek (RAGE), co powoduje pobudzenie czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, a to z kolei może powodować powstanie cytokin prozapalnych i aktywacji kinazy białkowej C (PKC- $\beta$ ), co przyczynia się do uszkodzenia komórek śródbłonna. [8]

Niezależnie od wpływu tiaminy na transketolazę, tiamina uczestniczy w cyklu kwasów trójkarboksylowych w charakterze koenzymu dehydrogenazy pirogronianowej.

Wzrost aktywności transketolazy tiaminozależnej powoduje usuwanie nadmiaru fosfotrioz, które wpływają na reaktywowanie szlaków alternatywnych. Tiamina warunkuje prawidłowe spalanie glukozy w obrębie komórek.

## Realne zastosowanie benfotiaminy w praktyce klinicznej

Zaprezentowano wyniki wielu badań klinicznych, podczas których oceniono wpływ benfotiaminy na przebieg neuropatii cukrzycowej. Niektóre z nich przedstawiono poniżej.

Witek i wsp. wykazali, że po 3-miesięcznym podawaniu benfotiaminy u 41 chorych z cukrzycą typu 2 powikłanej bolesną neuropatią, następowało zmniejszenie dolegliwości bólowych. Ból oceniany był w skali Mc Gilla. Benfotiamię podawano przez 3 tygodnie w dawce dobowej 400 miligramów, następnie przez 9 tygodni – w dawce 150 miligramów na dobę. Podczas leczenia obserwowano istotną poprawę. [9]

W badaniu BEDIP /Benfotiamine in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy/ podczas 3 tygodniowego stosowania benfotiaminy oceniano skuteczność leczenia polineuropatii cukrzycowej. Przez 3 tygodnie 20 chorym z cukrzycą powikłaną polineuropatią cukrzycową podawano 200 mikrogramów/dobę benfotiaminy, podczas gdy 20 innych otrzymywało placebo. Skalę objawów neuropatii oceniano za pomocą kwestionariusza Katzenwadela. U chorych otrzymujących benfotiamię obserwowano poprawę w zakresie odczuwania bólu. Nie stwierdzono poprawy w zakresie czucia wibracji. [10]

W badaniu BENDIP /Benfotiamine in Diabetic Polineuropathy/ z podwójnie ślepą próbą zrandomizowano 165 chorych z polineuropatią autonomiczną w przebiegu cukrzycy typu 2. Obserwowano chorych w 3 podgrupach. U 57 chorych w pierwszej podgrupie stosowano 600 miligramów na dobę benfotiaminy przez 6 tygodni. U 55 chorych w drugiej podgrupie stosowano 300 mikrogramów na dobę przez 3 tygodnie. U 55 chorych w trzeciej podgrupie stosowano placebo.

W badaniu tym uzyskano istotną poprawę kliniczną w szczególności zmniejszenie intensywności bólu. Zmniejszenie natężenia bólu związane było zarówno z dawką benfotiaminy jak i czasem jej stosowania. [11]

Polineuropatia alkoholowa jest najczęstszym powikłaniem wieloletniego nadużywania alkoholu i drugim po cukrzycy pod względem częstości występowania polineuropatii obwodowej. Dotyczy 10-30% chorych przewlekłe nadużywających alkoholu.

Podczas leczenia polineuropatii alkoholowej na pierwszym miejscu jest przerwanie spożywania alkoholu oraz stosowanie witamin z grupy B a szczególnie benfotiaminy. [12]

## Potencjalne działanie benfotiaminy – wyniki badań doświadczalnych

W 2003 roku Hammes i wsp. odkryli, że stosowanie benfotiaminy u szczurów z cukrzycą streptozocynową zapobiega powstawaniu retinopatii w modelu doświadczalnym. Autorzy wykazali, że w warunkach in vivo stężenie 50 mikromoli/litr benfotiaminy w surowicy krwi zapobiega wzrostowi końcowych produktów glikacji (AGE) i wzrostowi aktywności kinazy białkowej (PKC) w obrębie siatkówki szczurów. [6]

Babaei-Jadidi i wsp. podawali benfotiamię w dawce 70 mg/kg masy ciała szczurom z cukrzycą streptozocynową, zaobserwowali, że po podaniu benfotiaminy następowało zmniejszenie się gromadzenia „fosfotrioz”, wzrost aktywności transketolazy w obrębie komórek kłębuszków nerkowych, redukcja glikacji białek oraz redukcja aktywności kinazy białkowej C. [13]

Stirban A i wsp. przedstawili wyniki doświadczeń, w których pacjentom z cukrzycą typu 2 podawano posiłki przygotowane przez obróbkę w wysokiej temperaturze o dużej zawartości glikowanych białek (AGE) oraz na zmianę przygotowywano posiłki o niewielkiej zawartości glikowanych białek (AGE) poddawanych obróbce

termicznej w niższej temperaturze. Oba posiłki były izokaloryczne i zawierały 580 kcal, złożone z identycznych składników i różniły się jedynie czasem i temperaturą przygotowania. Jedne przygotowywane były w temperaturze 230 st. C (smażenie/pieczenie), a drugie przygotowywane były w temperaturze 100 st. C (gotowane/gotowane na parze). W pierwszych zawartość AGE była 5-krotnie wyższa. Podczas stosowania tej diety u chorych przez 3 dni podczas podawania benfotiaminy w dawce dobowej 1050 mikrogramów oceniano stan mikrokążenia za pomocą metody Laser-Doppler i oznaczono stężenie adiponektyny, E-selektyny, VCAM-1, ICAM-1 i metylglioksyli.

Autorzy stwierdzili, że benfotiamina zapobiega zaburzeniom czynności komórek śródbłonna, zaburzeniom mikrokążenia, które mogą pojawić się po posiłku zawierającym dużą zawartość produktów glikacji u chorych na cukrzycę typu 2. [14]

Wg w/w autorów benfotiamina hamuje wzrost stężenia karboksy-metylolizyny, metylglioksalu po posiłku bogatym w glikowane białka na drodze 2 mechanizmów – aktywacji enzymatycznej transketolazy oraz zmniejszenia stresu oksydacyjnego – i spowolnieniu reakcji z nim związanych.

Wyniki badań doświadczalnych przedstawionych powyżej dadzą w przyszłości potencjalne możliwości zastosowania benfotiaminy nie tylko w leczeniu neuropatii, ale prawdopodobnie również innych powikłań naczyniowych cukrzycy. Wymaga to oczywiście przeprowadzenia badań wieloosrodkowych, w celu udowodnienia korzystnego działania benfotiaminy u ludzi.

## Zastosowanie benfotiaminy w stanach zapalnych

Ostatnie lata przyniosły nowe doniesienia, które wskazują na potencjalne działanie przeciwzapalne benfotiaminy.

Aziz i wsp. wykazali w modelu doświadczalnym u szczurów, że podanie doustne benfotiaminy zmniejsza obrzęki stawów i ogranicza wysięk zapalny, aczkolwiek w mniejszym stopniu niż podawanie deksametazolu. [15]

De Souza Pinto przedstawił wyniki badań, które wskazały, że benfotiamina wywiera efekt hamujący na powstawanie wolnych rodników tlenowych w indukowanych produktami późnej glikacji (AGE) makrofagów. Wykazali, że benfotiamina ogranicza powstawanie wolnych rodników tlenowych w makrofagach o ponad ¼ w porównaniu do grupy kontrolnej. [16]

W ostrej fazie zapalenia makrofagi i komórki śródbłonna produkują cytokiny prozapalne takie jak: interleukina-1, interleukina-6, TNFa (tumor necrosis factor alfa). Jednocześnie w limfocytach Th2 produkowane są cytokiny przeciwzapalne takie jak interleukina-4, interleukina-5, interleukina-10. [17]

Podczas infekcji bakteryjnej liposacharydy znajdujące się w ścianie komórki bakterii wiążą się z receptorami makrofaga i powodują uwalnianie cytokin prozapalnych zależnych od czynnika jądrowego transkrypcyjnego NF Kappa β.

Jednocześnie dochodzi do aktywacji fosfolipazy A2 i uaktywnienia szlaku kwasu arachidonowego. [18]

Shoeb i wsp. przedstawili wyniki badań, w których wykazali, że benfotiamina obniża aktywność fosfolipazy A2 i ogranicza aktywność szlaku kwasu arachidonowego, co związane jest z ograniczeniem reakcji zapalnej. [19]

Według Profesor Anuszewskiej benfotiamina może w przyszłości znaleźć potencjalne zastosowanie w ograniczaniu różnych reakcji zapalnych, leczeniu chorób alergicznych w tym dychawicy oskrzelowej. [18]

## Podsumowanie

Benfotiamina znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu neuropatii cukrzycowej w wielu krajach Świata w tym w Polsce.

Benfotiamina, lipofilny analog tiaminy daje potencjalną szansę hamowania angiopatii cukrzycowej tzn. mikroangiopatii w tym retinopatii i nefropatii poprzez zahamowanie patologicznych szlaków przemiany glukozy na szlaku polioliowym, heksozaminy, późnych produktów glikacji i na szlaku diacylglicerol/kinaza białkowa C.

Wykazuje potencjalne właściwości ograniczenia dysfunkcji śródbłonna, co może mieć znaczenie również w profilaktyce miażdżycy. Ostatnie doświadczenia dają potencjalne możliwości redukcji nasilenia stanu zapalnego i chorób alergicznych w tym dychawicy oskrzelowej.

Opisane działanie benfotiaminy wykazuje potencjalny efekt plejotropowy. □

Pismnictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)