

# Зв'язок між діабетом і тіаміном: систематичний огляд та метааналіз

Останніми десятиліттями в усьому світі спостерігалось значне зростання поширеності цукрового діабету (ЦД), що зумовило серйозні наслідки стосовно якості життя населення, а також спричинило певний тягар для системи охорони здоров'я та економічні витрати [1]. За даними Діабетичного атласу Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation Diabetes Atlas), у 2021 р.  $\approx 537$  млн людей мали ЦД і, за прогнозами, до 2045 р. цей показник досягне 783 млн [2]. Значна захворюваність і підвищена смертність асоційовані з пов'язаними із ЦД макросудинними (інфаркт міокарда, інсульт) і мікросудинними (сліпота, ниркова недостатність, ампутації) ускладненнями [3].



D. Ziegler

## Роль дефіциту тіаміну в розвитку мікросудинних ускладнень ЦД

У розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень відіграє роль дефіцит тіаміну, який є необхідним кофактором для декількох ферментів, що беруть участь у гліколізі та циклі Кребса. Цей важливий водорозчинний вітамін необхідний для енергії мітохондрій, зокрема, з метою продукування аденозинтрифосфату; він є критичним кофактором, що обмежує швидкість для багатьох ферментів, залучених до енергетичного метаболізму [4, 5]. Після абсорбції вільний тіамін фосфорилується в активну форму тіаміндифосфат (ТДФ). Тіамін має дуже нетривалий період напіврозпаду та обмежену здатність до зберігання. Крім того, він схильний до розпаду і виснаження під впливом низки продуктів, включаючи екологічні та фармацевтичні сполуки. Джерелами, збагаченими тіаміном, у раціоні є свинина, риба, горіхи, насіння, квасоля, горох, тофу, коричневий рис, цільнозернова пшениця, гарбуз, спаржа. Рекомендована добова норма тіаміну становить 1,1 і 1,2 мг для дорослих жінок і чоловіків відповідно, однак є припущення, що поточні вимоги до рекомендованої добової норми можуть бути недостатніми для задоволення потреб сучасного життя, оскільки дефіцит тіаміну поширений у багатьох популяціях пацієнтів (20->90%) [5].

На тваринних моделях та в деяких клінічних дослідженнях показано, що тіамін і його похідне бенфотіамін протидіють розвитку діабетичної мікроангіопатії [4-7]. Тіамін також модулює нейрональну та нервово-м'язову передачу в хребетних; його дефіцит може спричинити серйозні розлади нервової системи, як-от хвороба бері-бері та синдром Верніке – Корсакова [4].

Хоча метаболічно активний ТДФ становить  $\approx 80\%$  загального тіаміну в організмі, аналіз концентрації ТДФ у цільній крові вважають корисним біомаркером статусу тіаміну [8]. Концентрації тіаміну, тіамінмонофосфату (ТМФ), ТДФ, тіамінтрифосфату в крові та активності транскеталази еритроцитів широко використовують як лабораторні маркери тіамінового статусу. При порівнянні цих маркерів у людей з ЦД і контрольною групою результати значно відрізнялися. Так, у деяких дослідженнях [9-12] повідомляли про помітно нижчі концентрації одного чи декількох маркерів тіаміну в пацієнтів із ЦД порівняно з особами без ЦД.

Зроблено припущення, що в людей з ЦД рівень тіаміну нижчий, ніж в осіб без ЦД. Щоб перевірити цю гіпотезу, проведено систематичний огляд і метааналіз наявних досліджень, результати якого стисло наведені нижче.

## Методи Досліджувана популяція

Досліджувана популяція включала пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу та осіб контрольною групи. Тіаміновий статус відображав щонайменше один із таких маркерів: тіамін у цільній крові, тіамін в еритроцитах, індекс

транскеталазної активності еритроцитів (аЕТК), транскеталазна активність еритроцитів, тіамін у сечі або будь-яка форма тіаміну, вимірювана в сироватці, плазмі чи цільній крові, тобто тіамін (за винятком моно- та дифосфатних форм), ТМФ, ТДФ і загальний тіамін (сума всіх форм тіаміну).

## Критерії включення

Критерії включення передбачали дослідження, опубліковані англійською або німецькою мовами, в яких повідомляли про концентрацію тіаміну в крові, виміряну будь-яким методом аналізу. Вважали прийнятними перехресні випробування, дослідження типу «випадок – контроль», когортні випробування та початкові дані інтервенційних досліджень (до початку втручання). Щоб відповідати критеріям, дослідження мали включати  $\geq 50$  учасників (загалом осіб із ЦД і контрольною групою). Випробування мали продемонструвати концентрацію тіаміну або активність ферменту в учасників із ЦД і контрольною групою окремо. Дослідження за участю осіб зі споживанням алкоголю  $\geq 100$  г етанолу на тиждень не були кваліфіковані. Контрольну групу мали становити практично здорові особи без ниркової недостатності.

## Критерії виключення

Виключали дослідження за участю жінок із гестаційним ЦД (через підвищену потребу в тіаміні в період вагітності, що може спричинити зміни в біомаркерах або індукувати виділення із сечею); випробування без або з невідповідними контрольними групами; дослідження, в яких не повідомляли про концентрації системних біомаркерів тіаміну; випробування за участю винятково осіб із синдромом Верніке – Корсакова; дослідження, включено з особами, які отримували тіамін (у будь-якій формі та дозі); звіти про випадки, серії випадків, оглядові статті, тези конференцій або зустрічей, а також генетичні розлади дефіциту тіаміну чи спадкові розлади, що реагують на тіамін (наприклад, синдром Роджерса, спадкове автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується мегалобластною анемією, ЦД і нейросенсорною глухотою). Крім того, виключали дослідження за участю осіб, котрі перенесли баріатричну хірургію, яка могла бути основною причиною дефіциту тіаміну, а також тих, хто мав первинні шлунково-кишкові розлади та деменцію, що могли вплинути на всмоктування і споживання тіаміну відповідно.

## Результати

В результаті початкового пошуку виявлено 459 потенційно релевантних статей. Після 1-го етапу відбору 430 статей виключено через критерії виключення, а 29 пройшли повнотекстовий відбір. Після виключення 5 статей до систематичного огляду було включено решту 24 повних текстів. 20 із 24 статей пройшли кількісний аналіз даних; ще 4 були якісно оцінені на відповідність результатам кількісного аналізу.

## Зв'язок між ЦД і концентрацією тіаміну

Визначено 7 досліджень, в яких оцінювали концентрацію тіаміну в плазмі, сироватці або цільній крові [13-19]. У 4 з них повідомляли про нижчі концентрації тіаміну в учасників із ЦД порівняно з особами без ЦД, тоді як у 2 не виявлено різниці між двома групами, а в 1 повідомляли про вищі концентрації тіаміну в сироватці крові в групі ЦД порівняно з контрольною групою. Зведений аналіз показав нижчі концентрації тіаміну в осіб із ЦД, ніж у контрольних групах (зведена стандартизована середня різниця (ССР)  $-0,97$ ; 95% довірчий інтервал (ДІ)  $-1,89 \dots -0,06$ ).

Також проведено аналіз підгруп за наявністю та відсутністю альбумінурії в осіб із ЦД порівняно з відповідними контрольними групами. В 7 дослідженнях повідомляли про концентрації тіаміну в підгрупах людей з та без альбумінурії. Аналіз підгруп показав, що ЦД з альбумінурією пов'язаний із нижчими концентраціями тіаміну порівняно з контрольною групою (ССР  $-2,68$ ; 95% ДІ  $-5,34 \dots -0,02$ ). Особи із ЦД без альбумінурії зазвичай мали нижчі концентрації тіаміну, ніж контрольна група, не досягаючи статистичної значущості (ССР  $-0,99$ ;  $-2,28 \dots -0,30$ ).

## Зв'язок між ЦД і концентрацією ТМФ

У 5 дослідженнях повідомляли про концентрації ТМФ у плазмі, сироватці або цільній крові осіб із ЦД і без нього [14, 16-19] – в усіх зареєстровано нижчі середні концентрації ТМФ в осіб із ЦД порівняно з контрольною групою. Так, зведений аналіз продемонстрував нижчі концентрації ТМФ в осіб із ЦД порівняно з контрольною групою (ССР  $-1,16$ ; 95% ДІ  $-1,82 \dots -0,50$ ).

## Зв'язок між ЦД і концентрацією ТДФ

У 9 дослідженнях повідомляли про концентрації ТДФ у пацієнтів із ЦД і осіб контрольною групи [15-23]. Рівні ТДФ вимірювали в сироватці, цільній крові або еритроцитах. Установлено, що наявність ЦД не була пов'язана з нижчими концентраціями ТДФ порівняно з контролем (ССР  $-0,72$ ; 95% ДІ  $-1,54 \dots -0,11$ ).

## Зв'язок між ЦД і концентрацією загального тіаміну

Визначено 4 дослідження, в яких повідомляли про концентрації загального тіаміну в сироватці або цільній крові [16, 18, 19] – в усіх показано нижчі концентрації загального тіаміну в осіб із ЦД порівняно з контрольною групою (ССР  $-1,01$ ; 95% ДІ  $-1,48 \dots -0,54$ ).

## Зв'язок між ЦД та активністю транскеталази і коефіцієнтом активності транскеталази

Проаналізовано 5 досліджень, в яких повідомляли про рівні активності транскеталази, а також 6 випробувань, де визначали

коефіцієнт активності транскеталази еритроцитів [15, 25-32]. Активність транскеталази – прямий показник залишкової активності ферменту, тоді як коефіцієнт активності транскеталази оцінює ефект ТДФ. Отже, нижчий статус тіаміну пов'язаний зі зниженням активності транскеталази та підвищенням коефіцієнта активності транскеталази. Зведена оцінка ССР для коефіцієнта активності транскеталази не відрізнялася між особами із ЦД і контрольною групою. Хоча в 2 дослідженнях повідомляли про нижчу активність транскеталази в групі ЦД, у 3 випробуваннях не виявили відмінностей між групою осіб із ЦД і контрольною групою. Зведена ССР продемонструвала незначну тенденцію до нижчих рівнів в осіб з ЦД, ніж у контрольній групі ( $-0,42$ ; 95% ДІ  $-0,90 \dots -0,05$ ).

## ЦД і поширеність дефіциту тіаміну

В 3 дослідженнях повідомляли про поширеність дефіциту тіаміну серед осіб із ЦД порівняно з контрольною групою, однак через неоднорідність у визначенні дефіциту тіаміну ці результати не об'єднували в метааналізі. В 1 з них встановлено, що низький рівень тіаміну (визначається або як низький рівень тіаміну в цільній крові, або як клінічно значущий дефіцит, який покращився після лікування вітаміном  $B_1$ ) наявний у 17,8% осіб із ЦД і 15,7% осіб контрольною групи [33]. В іншому показано, що низькі концентрації ТДФ у цільній крові ( $< 28$  мкг/л) мали 26,3% пацієнтів із ЦД проти 7,7% контрольною групи [34]. В 3-му вимірювали рівень ТДФ цільної крові (порогове значення оцінено як  $< 65$  нмоль/л) і показали, що 67,5% пацієнтів із ЦД та 15,0% контрольною групи мали низький рівень тіаміну в цільній крові [35].

## Обговорення

Представлений систематичний огляд і метааналіз продемонстрували нижчі системні концентрації тіаміну, ТМФ, загального тіаміну в осіб із ЦД порівняно з особами без ЦД, тоді як ТДФ та активність транскеталази еритроцитів мали тенденцію бути нижчими в групі ЦД без досягнення статистичної значущості. Аналіз підгруп показав, що концентрація тіаміну була нижчою в осіб із ЦД та альбумінурією порівняно з контрольною групою. Незважаючи на неоднорідність між дослідженнями та можливу помилку відбору в деяких з них, результати були послідовними для різних маркерів тіаміну, а це свідчить про те, що потреба в тіаміні може бути вищою в пацієнтів із ЦД порівняно з особами без нього.

## Ймовірні механізми зниження рівня тіаміну при ЦД

Причини нижчих рівнів тіамінових маркерів в осіб із ЦД недостатньо вивчені, але можуть мати значення декілька механізмів. Так, дефіцит тіаміну спричиняє виражене порушення синтезу та секреції інсуліну острівцевими клітинами підшлункової залози.

Та навпаки, в щурів із дефіцитом інсуліну продемонстровано зниження кишкової абсорбції вільного тіаміну і ТМФ [36]. Ці дані свідчать про двоспрямований ефект: дефіцит інсуліну може зумовлювати дефіцит тіаміну (і навпаки). Відповідно до цього припущення, вище споживання тіаміну з їжею пов'язано з нижчим співвідношенням шансів метаболічного синдрому в когорті з багатьма серцево-судинними факторами ризику [37]. Навпаки, систематичний огляд і метааналіз показали, що лікування тіаміном не покращує рівня глікозильованого гемоглобіну або глюкози в плазмі крові в осіб із ЦД 2 типу [38]. Однак кількість доступних досліджень була незначною, тривалість лікування – короткою, тоді як добова доза тіаміну та пацієнти, які отримували лікування, демонстрували високу біометричну варіабельність. Отже, необхідні краще сплановані дослідження, щоб дослідити, чи може додавання тіаміну покращити контроль ЦД.

У вищенаведеному систематичному огляді та метааналізі виявлено, що зв'язок між ЦД і нижчими концентраціями тіаміну є вираженішим в осіб із ЦД й альбумінурією порівняно з особами без неї. Теоретично змінена ниркова обробка тіаміну в осіб із ЦД може сприяти дефіциту тіаміну, що зумовлює підвищення ниркового кліренсу тіаміну, ймовірно, через зниження зворотного захоплення тіаміну в проксимальних канальцях нирок [13]. Зворотне захоплення тіаміну відбувається в проксимальних канальцях транспортерами тіаміну THTR-1 і THTR-2. Ці транспортери регулюються білком 1, специфічним до фактора транскрипції (Sp1). У стані гіперглікемії посилена активність гексозамінового шляху спричиняє посилене О-глікозилування SP1, ймовірно, змінюючи транспорт тіаміну в проксимальних канальцях. Гексозамін-індуковане інгібування THTR-1 і -2 шляхом дикарбонільного глікування та закиснення просвіту канальців може бути механізмом, відповідальним за порушення зворотного захоплення тіаміну в канальцях. Однак є повідомлення про збільшення рівнів тіаміну в плазмі крові, ТМФ і ТДФ водночас зі зниженням функції нирок від мікро- до макроальбумінурії та кінцевої стадії ниркової недостатності [39]. Аналогічно активність транскетолази та ТДФ в еритроцитах поступово зростали зі зниженням функції нирок [15]. Можна припустити, що двофазний перебіг тіамінового статусу може спостерігатися в осіб із ЦД із нормальних або знижених концентрацій з подальшим підвищенням рівнів у пізню стадію захворювання нирок, але цю гіпотезу слід перевірити у відповідних дослідженнях. Крім нефропатії, рівень тіаміну за інших діабетичних мікросудинних ускладнень, як-от нейропатія або ретинопатія, неможливо оцінити в цій роботі через відсутність відповідних даних.

Залишається відкритим питання, чи може низький рівень тіаміну в осіб із ЦД бути залучений до розвитку та прогресування діабетичних мікросудинних ускладнень. Патологія діабетичних мікросудинних ускладнень, спричинених гіперглікемією, характеризується посиленням у 4 основних біохімічних шляхах, включаючи шляхи поліолу та гексозаміну, активацію протеїнкінази С і прискорене утворення кінцевого продукту глікації, зумовлене надмірним продукуванням супероксиду мітохондріальним ланцюгом транспорту електронів. На тваринних моделях показано, що тіамін та його жиророзчинне похідне бенфотіамін нормалізують вищезазначені 4 метаболічні шляхи, зменшують окислювальний стрес, отже, запобігають мікросудинному ушкодженню, спричиненому гіперглікемією [5, 7, 8].

#### Клінічні дослідження діабетичних мікросудинних ускладнень

Проведено декілька рандомізованих клінічних випробувань, в яких розглядали питання про те, чи матиме лікування тіаміном або його похідними сприятливий вплив на діабетичну полінейропатію

та нефропатію. На відміну від тіаміну, бенфотіамін усмоктується пасивно та легко долає кишковий бар'єр, що зумовлює значно вищі концентрації у плазмі крові та еритроцитах. Показано, що лікування бенфотіаміном покращує нейропатичні симптоми протягом 3-6 тиж в осіб із діабетичною полінейропатією [40, 41]. Наразі триває рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване 1-річне дослідження з паралельними

групами BOND, в якому оцінюють вплив лікування бенфотіаміном на морфометричні, нейрофізіологічні та клінічні показники в учасників із ЦД 2 типу і легкою або помірною симптоматичною полінейропатією [42]. В рандомізованому клінічному дослідженні продемонстровано, що в осіб із початковою діабетичною нефропатією екскреція альбуміну із сечею була знижена після лікування тіаміном протягом 12 тиж [43].

#### Висновки

Результати представленого систематичного огляду та метааналізу свідчать про зв'язок між ЦД і системними маркерами тіаміну. Крім того, особи із ЦД і альбумінурією можуть бути особливо схильними до зниження концентрації тіаміну. На подальші клінічні випробування заслуговує з'ясування ролі лікування та профілактики тіаміну і його похідних у мікросудинних ускладненнях, пов'язаних із ЦД.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ziegler D., Reiners K., Strom A., Obeid R. (2023). Association between diabetes and thiamine status – A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 144: 155565. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155565.

Адаптований переклад з англ. Віталіни Хмельницької



#### ДОВІДКА «ЗУ»

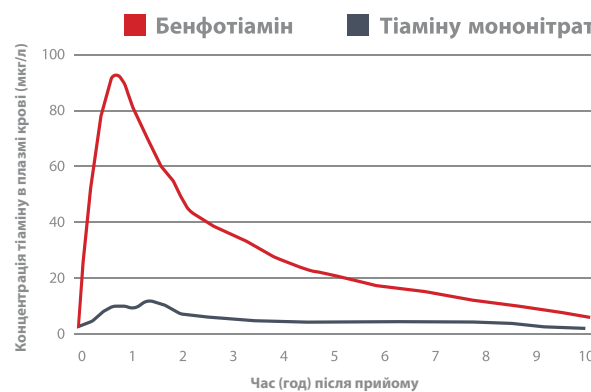
На фармацевтичному ринку України зареєстрований препарат Мільгама®, представлений у формі таблеток (1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг) та розчину для ін'єкцій (1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг). Препарат чинить сприятливу дію на перебіг запальних та дегенеративних захворювань нервів і рухового апарату; показаний при неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub> та В<sub>6</sub>.

## МІЛЬГАМА®

# МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В<sub>1</sub> У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквімолярною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононітрату



- **x5** вища біодоступність ( $AUC_{0-10h}$ )
- **x7** вища концентрація в плазмі крові
- Можна безпечно комбінувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету
- Сприяє відновленню нервової тканини



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В<sub>1</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>12</sub>. Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Лікарська форма. Таблетки. Показання. При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В<sub>1</sub> протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Побічні ефекти. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У край рідких випадках — шоковий стан. Категорія відпуску. Без рецепта. Рп. МОЗ України № UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

