

БЕНФОТІАМІН І ТЕОРІЯ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ МАЙКЛА БРАУНЛІ (огляд)

?УДК: 616.34-002.2?

К. О. Зуєв

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Резюме. 2004 року на сесії Європейської асоціації дослідників діабету (EASD) виступив із бантинговською (в галузі патофізіології WL) лекцією відомий професор-ендокринолог із США Майкл Браунлі. Лекція "Патобіологія ускладнень діабету. Універсальний механізм" спричинила неабиякий інтерес. Проте, якби доповідь професора Браунлі полягала лише у висвітленні шляхів пошкодження уразливих клітин при діабеті, навряд чи він би увійшов в історію діабетології. Ним був запропонований універсальний підхід до усунення надлишку глюкози з внутрішньоклітинного простору. Із цією метою Майкл Браунлі запропонував три терапевтичних підходи – про них і йдеться в цьому огляді.
Ключевые слова: пошкодження уразливих клітин, цукровий діабет, надлишок глюкози.

До останнього часу вважалося, що нормалізація рівня цукру крові "вирішує" всі проблеми пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Проте нещодавно наші уявлення про цукрознижувачу терапію дещо змінилися. Не зважаючи на успіх цукрознижувачої терапії в лікуванні ЦД 1 типу, що було доведено у визначному за результатами дослідження DCCT/EDIC [1], сьогодні, на жаль, щодо ефективності гіпоглікемізуючої терапії ЦД 2 типу залишається більше запитань, аніж відповідей. Результати трьох досліджень, які були завершені у 2008 році (ADVANCE, ACCORD, VADT), доводять, що навіть ідеальний глікемічний контроль за ЦД 2 типу не надає можливостей повною мірою захистити наших пацієнтів від розвитку ускладнень діабету [2, 3, 4, 5]. До моменту завершення цих досліджень нам здавалося, що чим нижче буде показник глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) або чим ближче цей показник буде до такого ж показника у здорових осіб, тим "далі" від ускладнень діабету буде пацієнт. Так, для пацієнтів з надто високим кумулятивним показником рівня цукру крові за останні 3 місяці (HbA_{1c}) зниження його до нормальних значень вірогідно позначається на частоті виникнення ускладнень. Стосовно ж пацієнтів із показником глікозильованого гемоглобіну 6,5 % і нижче з точки зору, яка ґрунтується на результатах досліджень ADVANCE, ACCORD і VADT, говорити про подальшу ефективність цукрознижувачої терапії в плані профілактики ускладнень діабету не доводиться. Констатація цього факту в свій час здмухнула багато запек-

лих дебатів серед ендокринологів усього світу, які не вщухають і досі. Нам не хочеться думати, що резерви цукрознижувачої терапії, як такої, вичерпані. Утім, питання, що запропонувати хворим із нормальним (а разом з тим і ненормальним) рівнем HbA_{1c} для подальшого (бажалося б і остаточного) зниження частоти ускладнень діабету залишається відкритим. Саме тому так активно ведуться пошуки альтернативних, відмінних від цукрознижувачої терапії, шляхів допомоги пацієнтам із цією серйозною патологією.

Від рівня цукру в крові до рівня цукру в середині клітин. Історія науки, зокрема медичної, рясніє прикладами, коли там, де звичайно застосовували засоби були безсилі, новий метод, який ґрунтується на новому погляді на проблему, давав вражаючі результати.

Давайте поглянемо на проблему ушкодження уразливих клітин, тканин і в цілому органів при ЦД зовсім з іншого боку. Що ж це за уразливі клітини такі? Дійсно, чому за хронічної гіперглікемії, яка і є наслідком і субстратом цукрового діабету, незважаючи на те, що майже всі клітини організму перебувають під впливом підвищених концентрацій глюкози, чому від її надлишку потерпають тільки окремі клітини? А саме клітини ендотелію, мезангіоцити ниркових клубочків, нервові клітини й клітини оболонки нервів (клітини Швана). Відомо, що саме ураження цих клітин і є субстратом для розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету – діабетичної ретинопатії, нефропатії, а також діабетичної нейропатії.

Відповідь на запитання, чому ці клітини є найуразливішими серед інших дає особливий механізм засвоєння ними глюкози з кров'яного руслу. Справа в тому, що саме в ці клітини глюкоза потрапляє без участі інсуліну, тобто шляхом пасивної дифузії [6, 7]. Отже, наскільки високим є рівень глюкози в плазмі крові, настільки він буде високим і в середині цих клітин. Зрозуміло, що такий надлишок глюкози в середині цих клітин не може бути засвоєним ними й вони починають страждати від перевантаження нею. Про те якими шляхами впливає надлишок глюкози на уразливі клітини мова попереду. Тобто, з цієї точки зору акценти від рівня цукру в плазмі крові зміщуються у бік рівня глюкози в середині уразливих клітин. Назріла, здається, необхідність ввести новий, на відміну від гіперглікемії, термін гіперглікоцитоз, зосереджуючи таким чином увагу на надлишку глюкози в середині клітини, а не в крові, як причину розвитку діабетичних ускладнень. Забігаючи наперед, тут хотілося б зазначити, що, якби ми мали в своєму арсеналі засіб, який міг би перешкоджати проникненню глюкози в уразливі клітини, або засіб, який "звільняв" уразливі клітини від надлишку глюкози з середини, тоді б ми могли так само ефективно захищати пацієнтів від розвитку ускладнень ЦД, як за допомогою терапії спрямованої на нормалізацію рівня глюкози в плазмі крові.

Збирання частинок пазлу – шляхи uszkodження уразливих клітин за діабету. Глюкоза є найважливішим будівельним та енергетичним субстратом для усіх клітин організму. За її нестачі клітина починає швидко страждати. Проте, коли в клітині, порівняно з її фізіологічними потребами, глюкоза опиняється в надлишку, клітина починає страждати вже від перевантаження глюкозою. Куди прямує надлишок глюкози в середині клітини добре вивчено – на утворення інших, на жаль, токсичних для клітини сполук. Шляхи утворення цих сполук добре відомі – це поліоловий шлях [8, 9], шлях утворення продуктів неензиматичного глікозилування [10-21], шлях активації протеїнкінази С [22-27], гексозаміновий шлях [28, 29] і шлях утворення перекисних сполук (вільних радикалів, реактивних сполук кисню) або т. зв. оксидативний стрес [30].

2004 року на сесії Європейської асоціації дослідників діабету (EASD) виступав з бантинговською (в галузі патофізіології WL - прим. авт.) лекцією відомий професор-ендокринолог із США Майкл Браунлі. Лекція

"Патобіологія ускладнень діабету. Універсальний механізм" спричинила неабиякий інтерес – її текст був пізніше опублікований у журналі Diabetes [31]. Професор Браунлі, який сам страждає на діабет із 8 років, порівняв шляхи пошкодження уразливих клітин із частинками пазлу, які, як він вважав, треба зібрати разом аби зрозуміти генезу розвитку ускладнень діабету на молекулярному рівні. М. Браунлі пов'язав гіперпродукцію реактивних сполук кисню (ROS, reactive oxygen species) внаслідок оксидативного стресу із активацією усіх інших чотирьох патологічних шляхів, які вказані вище.

Шляхи ці, кожний окремо, є взагалі доволі ґрунтовно вивченими натепер. Сьогодні навіть, ми маємо різної ефективності спроби запропонувати терапевтичні агенти для усунення їх впливу на уразливі клітини. Інгібітори альдозоредуктази [32], блокатори протеїнкінази С [33, 34], блокатори утворення кінцевих сполук неензиматичного глікозилування (AGEs) [35], антиоксиданти – історія впровадження цих засобів у клініку, на жаль невтішна. Саме тому цукрознижуюча терапія зараз є лідируючою в профілактиці й лікуванні ускладнень ЦД. Втім, стає зрозумілим, що навіть ефективне усунення утворення токсичних сполук внаслідок блокади одного з вище перелічених шляхів, не спинить прогресування ускладнень діабету, бо незаблокованими лишаються інші шляхи перетворення глюкози та її метаболітів.

Шляхи усунення надлишку глюкози всередині уразливих клітин. Проте, якби доповідь професора Браунлі полягала лише у висвітленні шляхів пошкодження уразливих клітин при діабеті, навряд чи він би увійшов в історію діабетології. Саме ним був запропонований універсальний підхід до усунення надлишку глюкози з внутрішньоклітинного простору. З цією метою Майкл Браунлі запропонував три терапевтичних підходи. Два з них – це інгібітор PARP (полі(АДФ-рибози) полімерази, англ. (polyADP-ribose) polymerase), який, на жаль, поки що не дійшов до клініки, та антиоксиданти (пропозиція не нова, проте точка використання та ефекти подають надію) [31]. Їх висвітлення потребує окремого повідомлення. На третьому підході до профілактики й лікування ускладнень ЦД хотілося б зупинитися докладніше, бо, на нашу думку, він – найперспективніший. Його й сам М. Браунлі поставив на перше місце серед інших.

Відомо, що в усіх клітинах глюкоза шляхом гліколізу переробляється до вуглекис-

лого газу і води. Саме тоді, коли гліколітичний шлях вже не в змозі переробити збільшену кількість глюкози, її надлишок прямує до вище описаних п'яти шляхів, в яких утворюються токсичні сполуки [31]. Але відомо, що окрім гліколітичного шляху переробки глюкози існує ще й інший, т. з. пентозний шунт (шлях Ембдена-Мейергофа-Парнаса) [36]. Спрямувавши надлишок метаболітів глюкози до цього шляху ми могли б звільнити клітину α попередити утворення токсичних сполук у вище описаних патологічних шляхах переробки глюкози.

Але в умовах надлишкової концентрації глюкози в середині клітини (гіперглікоцитозу) цей шунт не спрацьовує. На "вході" до пентозного циклу знаходиться фермент, що ніби "пропускає" проміжні сполуки перетворення глюкози, які утворюються у гліколітичному шляху, далі. Цей лімітуючий пентозний шунт фермент називається транскетолазою. Активність транскетолази залежить від наявності в середині клітини її кофактора – тіаміну. Тобто, збільшення вмісту тіаміну в середині клітини посилює активність транскетолази й збільшує переробку метаболітів глюкози в пентозному шунті, звільняючи клітину від надлишку глюкози в середині клітини.

Активатори транскетолази – новий клас препаратів для профілактики й лікування ускладнень діабету. Здавалося б, що складного в збільшенні концентрації тіаміну в середині клітини: препарати тіаміну доступні та розповсюджені. Проте, якщо розглянути фармакокінетику різних сполук тіаміну стане зрозумілим, що це є непростю задачею. Справа в тому, що більшість сполук тіаміну є водорозчинними (тіаміну гідрохлорид, мононітрат, дисульфід тощо) [37, 38]. Саме водорозчинність цих сполук стає на заваді на шляху подолання ними подвійного ліпідного шару, який складає оболонку клітин. Тому біодоступність більшості водорозчинних сполук тіаміну відносно внутрішньоклітинного простору є незначною (не більше 5 %) як пероральному, так і парентеральному шляхам введення. Подолати подвійний ліпідний бар'єр на шляху тіаміну до внутрішньоклітинного простору стало можливим завдяки синтезу жиророзчинних сполук тіаміну (бенфотіамін, фурсультіамін, сальбутіамін тощо) ще в 50-ті роки минулого сторіччя [39]. Із жиророзчинних сполук тіаміну бенфотіамін має найбільшу біодоступність [40, 41, 42].

Завдяки підвищеній (порівняно з усіма іншими сполуками тіаміну) біодоступності бен-

фотіамін характеризується й іншими, набагато потужнішими фармакодинамічними властивостями. Так, доведено, що здатність до активації транскетолази за допомогою бенфотіаміну на порядок вище (до 250 %), ніж у водорозчинних похідних тіаміну (до 25 %) [31]. Саме завдяки таким властивостям М. Браунлі виділив бенфотіамін у новий клас препаратів, спрямованих на попередження та лікування ускладнень цукрового діабету – класу т. зв. активаторів транскетолази.

Наслідки збільшення активності транскетолази в уразливих клітинах. Посилення переробки метаболітів глюкози в пентозному шунті завдяки збільшенню активності транскетолази за допомогою бенфотіаміну має дійсно вражаючі наслідки. Справді епохальним у вивченні цього питання є дослідження Hammes H.P. та співавторів (1991) [36]. Експериментуючи із сітківкою тварин із індукованим діабетом дослідники встановили, що терапія бенфотіаміном впродовж 9 місяців призвела до збільшення активності транскетолази та зменшення утворення в середині клітин шкідливих продуктів трьох патологічних шляхів: шляху активації протеїнкінази C, шляху утворення кінцевих продуктів не ензиматичного глікозилювання (AGEs), а також гексозамінового шляху. Внаслідок цього у лабораторних тварин із діабетом, яким призначали бенфотіамін, було попереджено ураження сітківки, яке прогресувало у тварин із діабетом, які не отримували лікування бенфотіаміном.

Через декілька років у роботі E. Verrone та співавторів (2006) також на культурі клітин сітківки було показано зменшення концентрації кінцевих продуктів поліолового шляху [43]. А ще через 2 роки була доведена пряма антиоксидантна дія бенфотіаміну в дослідженні Schmid U. та співавторів [44]. Тобто сьогодні вірогідно доведеним є той факт, що бенфотіамін шляхом активації транскетолази попереджає утворення шкідливих сполук у всіх п'яти патологічних шляхах, які пошкоджують уразливі клітини при цукровому діабеті. Жоден з терапевтичних агентів, який сьогодні доступний у клініці, не має такої ефективності, тим більше настільки доведеної.

Ускладнення діабету – наслідок гіпотіамінемії. Доповнив гіпотезу М. Браунлі про зв'язок рівня тіаміну в організмі хворих на ЦД у своїй праці Поль Торнелі. Його дослідницькою групою було доведено, що в 76 % хворих на ЦД 1 типу та у 75 % хворих із ЦД 2 типу порівняно зі здоровими обстежуваними виявлявся знижений рівень тіаміну в плазмі

крові. Зниження рівня тіаміну у хворих на діабет виникає внаслідок збільшення екскреції його нирками: у 24 рази у хворих на ЦД 1 типу та в 16 разів у хворих на ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Також у хворих на діабет було виявлено напруження клітинних механізмів, спрямованих на підвищення абсорбції тіаміну в умовах недостатнього його знаходження з плазми крові, яке було встановлене по збільшенню концентрації білків-переносників тіаміну (thiamine transporters – THTR-1 и THTR-2) в еритроцитах. Крім того, відмічено зниження активності транскетолази еритроцитів у хворих на діабет, яке корелювало зі збільшенням рівня альбуміну в сечі й сполуками, що провокують дисфункцію ендотелію (розчинною молекулою адгезії 1 типу, sVCAM-1) [45]. Отже, гіпотіамінемія є, імовірно, незалежним фактором ризику виникнення і прогресування ускладнень цукрового діабету [46].

Бенфотіамін у лікуванні ускладнень діабету. Традиційно вітаміни групи В застосовуються в лікуванні різноманітних нейродегенеративних захворювань. Тому найбільша кількість плацебоконтрольованих досліджень бенфотіаміну проводилась саме у популяції хворих із різними видами нейропатій, зокрема з діабетичною полінейропатією [47, 48, 49, 50]. Проте, з огляду на викладене вище, хотілося б зауважити, що терапевтичний діапазон бенфотіаміну набагато ширший і, можливо, дуже швидко ми будемо мати докази клінічної ефективності цього терапевтичного агента в лікуванні й інших мікросудинних ускладнень ЦД (нефропатії і ретинопатії).

Теоретичні передумови корекції дисфункції ендотелію у хворих на діабет за допомогою бенфотіаміну є доволі розлогіми [51]. Сьогодні вже є вірогідні докази ефективності бенфотіаміну у профілактиці та лікуванні діабетичної ретинопатії та нефропатії у досліді на лабораторних тваринах [36, 52]. Потужність і стійкість клінічного ефекту у людській популяції в плані лікування ендотеліозалежних ускладнень діабету потребує подальшого вивчення, але слід зазначити, що кожного року кількість літератури про бенфотіамін зростає в геометричній прогресії в усіх куточках нашої планети, що пояснює високий науковий інтерес до цього терапевтичного агента.

Література

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-

term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993

2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.

3. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.

4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.

5. Зуев К. А. АНТИADVANCE или неоправданные надежды. Новая медицина тысячелетия// №12. - 2010.

6. Kaiser N., Sasson S., Feener E.P. et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42: 80-89.

7. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P: Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 96:1802-1814, 1995

8. Gabbay KH, Merola LO, Field RA: Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 151:209-210, 1966

9. Lee AY, Chung SS: Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 13:23-30, 1999

10. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M: Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 94:110-117, 1994

11. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M: Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 101:1142-1147, 1998

12. McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH: Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci (Lond)* 87:21-29, 1994

13. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, Tsilibary EC: Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 39:807-814, 1990

14. Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowicz D, Shimizu N, Li J, Stitt A, He C, Banerjee D, Vlassara H: Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:11047-11052, 1996

15. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A: Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 267:14998-15004, 1992

(Полный перечень литературы – в редакции)