

## Einleitung

Diabetes ist ein globales Problem von zunehmender Bedeutung. In industrialisierten Ländern gehört der Typ-2-Diabetes schon seit einigen Jahrzehnten zu den häufigsten Erkrankungen. Doch auch in der „Dritten Welt“ steigt seine Inzidenz inzwischen dramatisch an (Wild et al. 2004, WHO 2010). Die Entstehung des Typ-2-Diabetes wird überwiegend auf ein Zusammenwirken von Lebensstil und genetischen Faktoren zurückgeführt: Ungesunde Ernährung, d. h. ein Überangebot von Kalorien bei geringer Ballaststoffzufuhr, sowie Bewegungsmangel führen zu Adipositas und Insulinresistenz. In der Folge reicht auch eine exzessive Insulinsekretion durch die pankreatischen Betazellen nicht mehr aus, um die Blutzuckerkonzentration in den Normbereich zu senken. In der Folge kommt es zu mikrovaskulären Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sowie zu atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die bei Patienten mit Diabetes mellitus die häufigsten Todesursachen sind.

In ein neues Licht gerückt wurde der Wissensstand über diabetische Komplikationen durch experimentelle und klinische Beobachtungen, die einen Zusammenhang mit molekularen Stoffwechselwegen der Glykolyse sowie einem Mangel an Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) aufgedeckt haben: Unter hyperglykämischen Bedingungen treten bei bestimmten Zellarten, die den transmembranösen Glukosetransport nicht herunterregulieren können, hohe zytosolische Glukosekonzentrationen auf (Übersicht: Brownlee 2009). Dadurch werden verschiedene schädliche Stoffwechselwege der Glykolyse in Gang gesetzt, die zu oxidativem Stress, zur Proteinkinase-C-Aktivierung und zu vermehrter Produktion von Polyolen, Hexosaminen sowie Endprodukten fortgeschrittener Glykierung (Advanced Glycation Endproducts; AGEs) führen. Durch Stimulation eines alternativen und

protektiven Stoffwechselwegs, des reduktiven Pentosephosphatwegs, ist es möglich, den Glukosefluss umzuleiten. Die Geschwindigkeit des Pentosephosphatwegs wird durch das Enzym Transketolase kontrolliert. Die Transketolase wird durch ihren Kofaktor Thiaminpyrophosphat aktiviert, der unter physiologischen Bedingungen durch Phosphorylierung von Thiamin entsteht.

Die neuen Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet erlauben interessante Rückschlüsse zum Einfluss von Thiamin und Thiaminmangel auf diabetische Folgeerkrankungen und lassen ein Potenzial für neue Therapieansätze erkennen. Über den aktuellen Kenntnisstand wird im Folgenden berichtet.

## Thiamin

Thiamin ist ein wasserlösliches Vitamin aus der Gruppe der B-Vitamine. Während Bakterien, Pilze und Pflanzen Thiamin selbst herstellen können, ist es für Menschen und Tiere essenziell und muss über die Nahrung aufgenommen werden. Seine biologisch aktive Form erhält Thiamin durch Phosphorylierung zu Thiaminpyrophosphat (TPP; auch Thiamindiphosphat genannt) (Abb. 4.1). TPP ist ein Kofaktor verschiedener zytosolischer und mitochondrialer Enzyme wie Transketolase, Pyruvatdehydrogenase und 2-Oxoglutaratdehydrogenase, die am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sind, zur Bereitstellung von Energie (Adenosintriphosphat [ATP]) für zelluläre Stoffwechselvorgänge beitragen und zur Produktion von Neurotransmittern sowie zur Myelinsynthese erforderlich sind.

Thiamin gehört zu den ersten Vitaminen, die in der frühen Vitaminforschung entdeckt und synthetisiert worden sind. Ausgangspunkt für seine Entdeckung war die Krankheit **Beriberi**, deren Erscheinungsbild (vorwiegend Lähmungen und Ödeme) schon in frühen medizinhistorischen

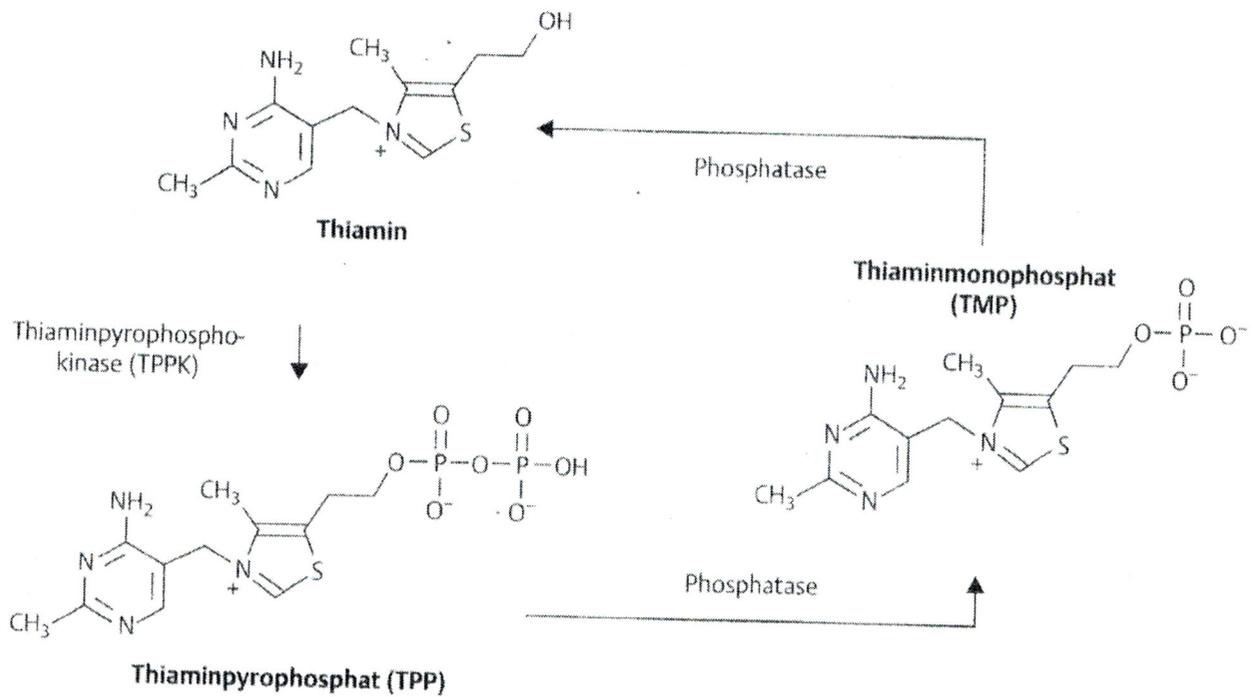


Abb. 4.1 Strukturformel von Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) und seiner biologisch aktiven Form Thiaminpyrophosphat (TPP).

Dokumenten aus China beschrieben wurde. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts war Beriberi vor allem in Südostasien verbreitet. Der japanische Militärarzt Takaki Kanehiro stellte fest, dass die Erkrankung bei Soldaten auftrat, die eine Ernährung vorwiegend mit poliertem Reis erhielten. Mehr als 10 Jahre später fand der niederländische Arzt Christiaan Eijkman in einem Militärkrankenhaus in Indonesien heraus, dass auch Hühner Krankheitssymptome zeigten, wenn sie mit Resten derselben einseitigen Kost ernährt wurden wie Patienten und Personal (Eijkman 1897). Als Auslöser der Krankheit vermutete er zunächst ein Bakterium. Dem polnischen Biochemiker Casimir Funk gelang es im Jahr 1912, aus Reiskleie einen Wirkstoff zu isolieren, dessen Zufuhr die Symptome von Beriberi beseitigte. 1926 wurde das Vitamin erstmals von den holländischen Chemikern Jansen und Donath in kristalliner Form hergestellt (Jansen & Donath 1926); weitere 10 Jahre später gelang es, die Struktur von Thiamin zu charakterisieren und einen Mangel an Thiamin als Ursache für Beriberi und andere Mangelkrankungen zu identifizieren.

## Thiaminmangel

### Ursachen

Thiamin muss in ausreichender Menge mit der Nahrung zugeführt werden: Als Richtwerte werden 1,3 mg/d bei Männern und 1,1 mg/d bei Frauen genannt; für Kinder gelten altersabhängig etwas niedrigere Tagesdosen. Lebensmittel mit hohem Thiamingehalt sind Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Eier, Leber und Hefe. Nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) ist bei abwechslungsreicher Mischkost kein Thiaminmangel zu befürchten (DGE 2010). Entstehen kann er jedoch bei sehr strenger oder einseitiger Diät, bei verschiedenen anderen Formen von Mangelernährung sowie bei gastrointestinaler Malabsorption. In den Industrienationen kommt vor allem chronischer Alkoholismus als Ursache infrage, aber auch Magersucht und Fettsucht als die beiden Gegenpole der Essstörungen können von einem Thiaminmangel begleitet sein. In einer Studie zur bariatrischen Chirurgie bei 379 Patienten mit extremer Adipositas war bereits präoperativ in 29% der Fälle ein Thiaminmangel nachweisbar (Flancbaum et al. 2006). Bei der bariatrischen Chirurgie wird durch restriktive Techniken (Magenband, Magenplastik) oder Umgehung des Magens (Magen-Darm-

Bypass) die Nahrungsaufnahme erheblich eingeschränkt. Aufgrund der verminderten Nährstoffzufuhr, Absorptionsstörungen und vermehrtem Erbrechen kommt es als Langzeitfolge in einem hohen Prozentsatz zum Vitaminmangel (Singh & Kumar 2007, Aasheim et al. 2009, Xanthakos 2009, Koch & Finelli 2010). Da die bariatrische Chirurgie gerade bei Diabetikern zunehmend häufiger eingesetzt wird (schon heute sind bis zu 87% der Operierten Typ-2-Diabetiker [Koch & Finelli 2010]), wird dieses Problem in Zukunft möglicherweise an Bedeutung gewinnen.

Im Gegensatz zu dieser Ernährungssituation ist in Entwicklungsländern eine unzureichende Thiaminzufuhr überwiegend aufgrund des generellen Nahrungsmangels zu verzeichnen. Auch bei ausreichender Kalorienzufuhr kann es jedoch dazu kommen, dass Mikronährstoffe wie Vitamine nicht in der empfohlenen Menge aufgenommen werden, da nur geringwertige Lebensmittel zur Verfügung stehen. Nach Einschätzung der „Food and Agriculture Organization“ der Vereinten Nationen sind weltweit bis zu 2 Milliarden Menschen von diesem „hidden hunger“ betroffen (Kennedy et al. 2003).

### Klinisches Erscheinungsbild

Im menschlichen Organismus können nur 30 mg Thiamin gespeichert werden (v.a. in der Skelettmuskulatur). Dieser Speicher entleert sich innerhalb eines Monats. Erste Krankheitssymptome sind Tachykardie, allgemeine Schwäche und eine Verminderung der peripheren Reflexe. Später kann sich eine periphere Polyneuropathie entwickeln. Die **Vitaminmangelkrankheit Beriberi** wird nach dem klinischen Erscheinungsbild in zwei Gruppen eingeteilt: Bei vorwiegend kardiovaskulärer Beteiligung spricht man von feuchter („wet“) Beriberi, bei Überwiegen neurologischer Störungen von trockener („dry“) Beriberi (Tab. 4.1).

Die **neurologischen Symptome** umfassen eine symmetrische Beeinträchtigung sensorischer und peripherer motorischer Nerven, vor allem an den unteren Extremitäten. Ursache ist eine nicht entzündliche Degeneration der Myelinscheiden. Als Langzeitfolge von schwerem Alkoholabusus sowie bei extremem Thiaminmangel nach bariatrischer Chirurgie kommt es zur zerebralen Beteiligung, der Wernicke-Enzephalopathie (auch Wernicke-Korsakow-Syndrom) mit der Trias Erbrechen, Sehstörungen (horizontaler Nystagmus)

Tabelle 4.1 Symptome der Vitaminmangelkrankheit Beriberi.

---

#### Trockene Beriberi („dry beriberi“)

Schwäche, Apathie  
Sensibilitätsstörungen  
Gangstörungen  
Schmerzen  
Nystagmus  
Appetitlosigkeit, Erbrechen

#### Feuchte Beriberi („wet beriberi“)

Tachykardie  
periphere Ödeme, v. a. distal  
Laktatazidose  
hohes Herzzeitvolumen  
Kardiomegalie  
Herzinsuffizienz („high-output failure“)

---

und Psychose (Martin et al. 2003; Thomsen et al. 2008, Aasheim et al. 2009). Zu den **kardiologischen Symptomen** gehören ein hohes Herzzeitvolumen, Tachykardie, periphere Ödeme, Thoraxschmerz bis hin zum Herzversagen. Ein Therapieversuch mit hohen intravenösen Thiamindosen kann diagnostisch sein: Liegt ein Thiaminmangel zugrunde, gehen die kardiovaskulären Symptome rasch zurück. Auch bei einer beginnenden peripheren Neuropathie ist dies noch möglich. Länger bestehende chronische Polyneuropathien benötigen jedoch eine deutlich längerfristige Therapie.

Thiaminmangel bei Kindern wird als infantile Beriberi bezeichnet. Sie kommt bei voll gestillten Säuglingen unterernährter Mütter vor (Rao 2009), aber auch nicht gestillte Babies können bei unzureichender Thiaminsupplementierung der Säuglingsnahrung einen Thiaminmangel erleiden. So wurde 2005 in Israel bei neun Kindern im Alter zwischen 2 und 12 Monaten, die ausschließlich mit einer praktisch thiaminfreien Nahrung auf Sojabasis gefüttert worden waren, eine schwere infantile Beriberi festgestellt (Fattal-Valevsky et al. 2005). Diese ging mit unspezifischen Symptomen einher wie Erbrechen, Apathie, Reizbarkeit, geblähtem Abdomen, respiratorischer Insuffizienz, Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörungen. Alle Kinder hatten zudem wiederholt schwere Infektionen. Nachdem die Diag-

nose eines Thiaminmangels gestellt worden war, erfolgte umgehend eine hochdosierte, intravenöse Substitution. Die Allgemeinsymptome gingen daraufhin rasch zurück. In drei Fällen, die besonders lange ausschließlich mit der Säuglingsnahrung gefüttert worden waren, wurden neurologische Befunde wie Ophthalmoplegie und Nystagmus festgestellt, in einem Fall mit Krampfanfällen und Koma. Bei diesem Kind wurde durch die Therapie keine Restitutio ad integrum mehr erreicht.

### Thiaminmangel bei Diabetes

Britische Wissenschaftler um Paul Thornalley befassen sich schon seit vielen Jahren mit den pathobiochemischen Zusammenhängen von AGEs und oxidativem Stress und sind dabei auch auf die Rolle von Thiamin bei Diabetes aufmerksam geworden. Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass die Entwicklung einer Mikroalbuminurie als Zeichen einer beginnenden diabetischen Nephropathie im Tiermodell durch Gabe von Thiamin und sein fettlösliches Derivat Benfotiamin verhindert werden konnte (Babaei-Jadidi et al. 2003). Dabei entdeckten die Autoren auch ein erstaunliches Merkmal der diabetischen Tiere: Sie wiesen deutlich niedrigere Thiamin-Plasmakonzentrationen auf (Abb. 4.2) bei einer um den Faktor 8 erhöhten renalen Thiamin-Clearance.

Diese Beobachtung konnten Thornalley et al. (2007) bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes bestätigen: Bei den Typ-1-Diabetikern war die Plasma-Thiamin-Konzentration um 76% niedriger als in der Kontrollgruppe, bei Typ-2-Diabetikern

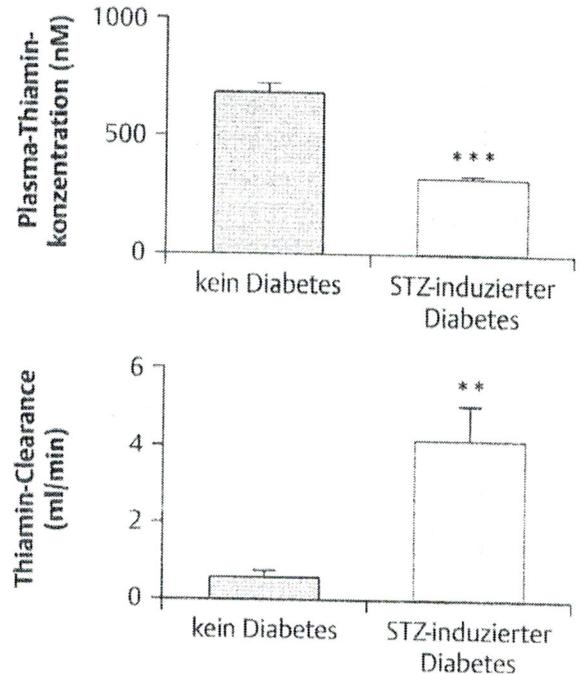


Abb. 4.2 **Thiaminstatus bei experimentellem Diabetes:** Bei Ratten mit Streptozotocin(STZ)-induziertem Diabetes war die Plasma-Thiaminkonzentration nur etwa halb so hoch wie bei nicht diabetischen Tieren. Dies ging mit einer 8-fachen Erhöhung der renalen Thiamin-Clearance einher (Babaei-Jadidi et al. 2003).  $p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Diabetes.

um 75% (jeweils  $p < 0,001$ ). Die renale Thiamin-Clearance war in beiden Patientengruppen signifikant erhöht: Um das 24-Fache bei Typ-1- und das 16-Fache bei Typ-2-Diabetes ( $p < 0,001$  im Vergleich mit der Kontrolle) (Abb. 4.3). Sie stellten ferner fest, dass die Erythrozyten-Transketolase-

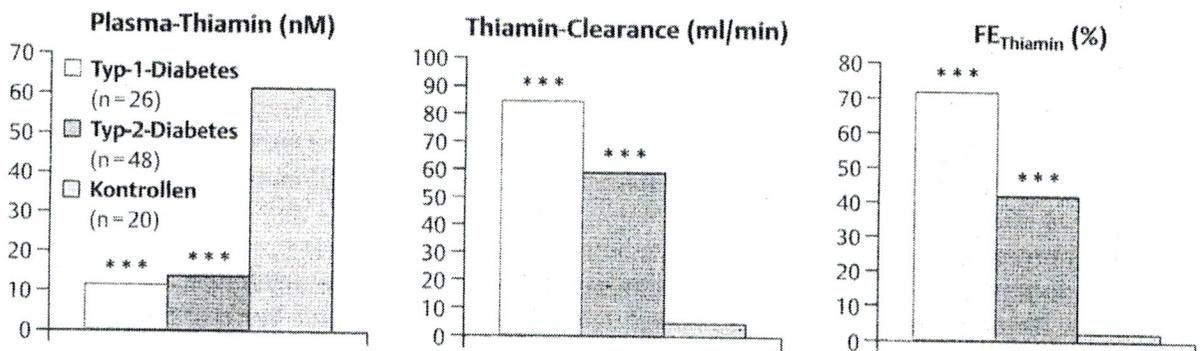


Abb. 4.3 **Thiaminstatus bei Diabetikern:** Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes war die Plasma-Thiaminkonzentration um 76 bzw. 75% geringer als bei gesunden Probanden. Dagegen waren die Thiamin-Clearance und die fraktionelle Thiaminexkretion signifikant erhöht (Thornalley et al. 2007). Dies wird auf eine Reduktion der basalen Expression von Genen des Thiamintransportproteins THTR-1 zurückgeführt – Folge ist eine verringerte Wiederaufnahme von Thiamin in den renalen Tubuli.  $***p < 0,001$  im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Diabetes.

aktivität – bislang ein Maß für den Thiaminstatus eines Organismus („Thiamineffekt“) – bei den Diabetikern nicht verändert war. Offenbar, so die Erklärung, ist bei Diabetes der Thiamintransport durch die Erythrozytenmembran mithilfe von Thiamin-Transportproteinen erhöht. Im Gegensatz zu Erythrozyten können jedoch andere Gewebe einen Thiaminmangel nicht durch eine erhöhte Transportaktivität kompensieren. Vielmehr tritt in den renalen Tubuluszellen genau das Gegenteil ein: Durch eine reduzierte Expression des THTR-1-kodierenden Gens kommt es zu einer verminderten Thiaminrückresorption und so zu einer verstärkten Thiaminausscheidung (Thornalley et al. 2005, Thornalley & Rabbani 2009, Rabbani & Thornalley 2009).

### Thiaminmangel bei Herzinsuffizienz

Das klinische Erscheinungsbild der „feuchten“ Beri-beri mit Ödemen, Kardiodilatation und „high-output failure“ entspricht den Befunden bei Herzinsuffizienz. Daher erscheint es naheliegend, den ungünstigen Einfluss eines Thiaminmangels bei herzinsuffizienten Patienten zu untersuchen und – falls vorhanden – zu beseitigen. Brady et al. (1995) befragten 38 Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz mit Schleifendiuretika behandelt wurden, nach ihren Ernährungsgewohnheiten und bestimmten den Thiaminstatus über die Sättigung der Erythrozyten-Transketolase mit Thiaminpyrophosphat (TPP): Dabei wird in vitro der Anstieg der Transketolaseaktivität nach Zugabe einer sättigenden Menge an TPP gemessen. Dieser Anstieg wird auch als Erythrozyten-Transketolase-Effekt (TPPE) oder „Thiamineffekt“ bezeichnet. Ein Thiamineffekt > 15% spricht für einen Thiaminmangel. Einen solchen Thiaminmangel fanden die Autoren bei 8 der 38 Patienten (21%). Eine unzureichende Thiaminzufuhr mit der Nahrung war in 10 Fällen (25%) zu vermuten. Ein Thiaminmangel war mit der Tendenz zu einer verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) assoziiert.

Bei unzureichender diätetischer Thiaminzufuhr geht normalerweise die Ausscheidung des Vitamins im Urin stark zurück. Bereits 1991 vermuteten israelische Autoren jedoch, dass Furosemid die Thiaminexkretion erhöht und sich damit bei Patienten mit Herzinsuffizienz ungünstig auswirken könnte (Seligmann et al. 1991): Von 23 Patienten, die über 3 – 14 Monate zwischen 80 und 240 mg/d Furosemid erhalten hatten, zeigten 21

einen hohen TPPE. Von 16 nach Alter ausgewählten Kontrollen ohne Herzinsuffizienz wiesen nur 2 einen Thiaminmangel auf ( $p < 0,001$ ). Trotz des nachgewiesenen Thiaminmangels war die Urinexkretion von Thiamin erhöht ( $410 \pm 95 \mu\text{g/g}$  Kreatinin, verglichen mit  $236 \pm 69 \mu\text{g/g}$  bei den Kontrollen). In einer Teilstudie erhielten 6 Patienten hohe intravenöse Dosen an Thiamin. In 4 von 5 Fällen, bei denen eine Echokardiografie durchgeführt werden konnte, verbesserte sich die LVEF von  $24,0 \pm 4,3\%$  auf  $37,0 \pm 2,4\%$ .

In einer nachfolgenden randomisierten Doppelblindstudie untersuchten Shimon et al. (1995) bei 30 Patienten den Einfluss einer Thiaminsubstitution auf die Herzfunktion. 15 erhielten über eine Woche Thiamin intravenös (200 mg/d), bei 15 Patienten wurde stattdessen Placebo injiziert. Anschließend bekamen beide Gruppen über 6 Wochen 200 mg/d Thiamin oral. Nur die Hälfte der 30 Patienten wiesen einen Thiamineffekt > 15% und damit nach der Definition einen Thiaminmangel auf. Im Mittel lag der Thiamineffekt mit  $14,0 \pm 10,0\%$  bzw.  $11,7 \pm 6,5\%$  im Normbereich. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) stieg in der Therapiegruppe bereits nach der einwöchigen Phase signifikant von  $28 \pm 11\%$  auf  $32 \pm 9\%$  an. Bei 27 der 30 Patienten, die bis zum Ende der 7-wöchigen Therapiephase beobachtet werden konnten, kam es zu einer Zunahme der LVEF von im Mittel  $27 \pm 10$  auf  $33 \pm 11\%$  ( $p < 0,01$ ) (Abb. 4.4).

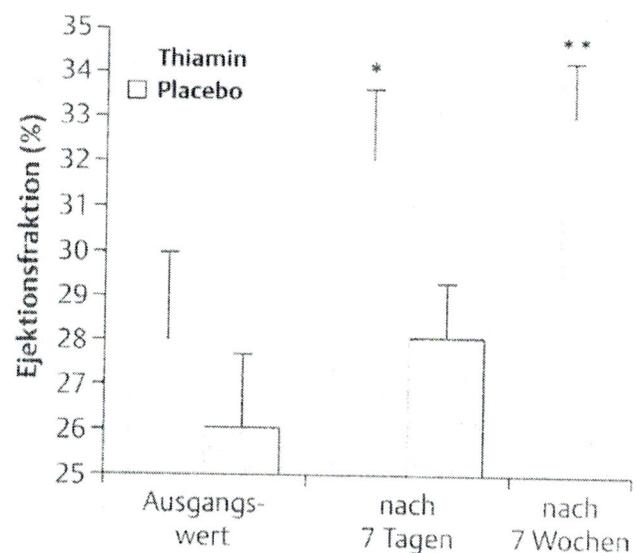


Abb. 4.4 Thiaminsubstitution bei Herzinsuffizienz: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach einwöchiger intravenöser Thiamingabe versus Placebo (jeweils  $n = 15$ ) bzw. nach zusätzlichen 6 Wochen oraler Thiaminzufuhr in der Gesamtgruppe ( $n = 27$ ) (Shimon et al. 1995).

Trotz dieser positiven Studienergebnisse sind weitere Untersuchungen zu diesem Thema selten; Zuletzt befassten sich kanadische Wissenschaftler im Jahr 2006 mit der Prävalenz eines Thiaminmangels bei herzinsuffizienten Patienten (Hanninen et al. 2006). Studienteilnehmer waren 100 Patienten mit Herzinsuffizienz und 50 nach Alter und Geschlecht ausgewählte Patienten ohne Herzinsuffizienz. Als Maß für den Thiaminstatus diente wieder der Erythrozyten-Transketolase-Effekt (TPPE). Auch in dieser Studie war ein Thiaminmangel bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit 33% signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe mit 12% ( $p < 0,007$ ). Die Herzfunktion wurde von den Autoren nicht vergleichend untersucht.

## Das therapeutische Potenzial

### Benfotiamin und Thiamin bei kardialen Störungen

In der kanadischen Studie waren 34% der untersuchten Patienten Diabetiker, 13% erhielten Insulin (Hanninen et al. 2006). In den israelischen Studien (Seligmann et al. 1991, Shimon et al. 1995) war Diabetes dagegen ein Ausschlusskriterium. Angesichts der aktuellen Erkenntnisse zum Thiaminmangel sowohl bei Diabetes als auch bei Herzinsuffizienz (s.o.) erscheinen systematische Untersuchungen zum Zusammenhang der beobachteten Phänomene vielversprechend.

Der Einfluss von Thiamin oder Benfotiamin auf die kardiale Funktion bei Diabetes wurde im Tiermodell bei diabetischen Nagetieren untersucht (Kohda et al. 2008, Katare et al. 2010). Die Wissenschaftler von der Universität Osaka befassten sich mit biochemischen und morphologischen Veränderungen, die bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und beim fibrotischem Umbau des Herzens eine Rolle spielen (Kohda et al. 2008). Bei jungen männlichen Wistar-Ratten wurde durch intraperitoneale Injektion von 70 mg/kg Streptozotocin (STZ), das zum Untergang der pankreatischen Betazellen führt, innerhalb von 3 Tagen ein Diabetes ausgelöst. Die Tiere wurden 4 Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: unbehandelte Kontrollen ohne Diabetes,
- Gruppe 2: diabetische Tiere ohne Therapie,
- Gruppe 3: diabetische Tiere mit Thiaminsubstitution (0,2% Thiamin im Trinkwasser),
- Gruppe 4: nicht diabetische Tiere mit Thiaminsubstitution.

Nach 2 Wochen wurden in allen Gruppen Herzfrequenz und Blutdruck gemessen; ferner erfolgte eine M-Mode-Echokardiografie. Das Ausmaß einer kardialen Fibrose wurde histologisch untersucht und digital quantifiziert; ferner wurde im Myokardgewebe die mRNA profibrotischer Marker bestimmt.

Bei den Ratten mit STZ-Diabetes kam es zu einem massiven Anstieg der Blutglukosekonzentration auf etwa 500 mg/dl bei stark erniedrigter Thiaminkonzentration im Plasma; dagegen war die Blutglukose unter Thiamingabe unverändert. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Babaei-Jadidi et al. (2003) überein. Bei STZ-Diabetes war unter Thiamingabe die Plasma-Thiaminkonzentration signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Abb. 4.5a).

Als einziger echokardiografischer Parameter war 2 Wochen nach der Induktion des Diabetes das „Fractional Shortening“ als Hinweis auf eine beginnende diastolische Dysfunktion pathologisch verändert ( $40,29 \pm 0,29\%$  vs.  $52,26 \pm 2,33$  bei den Kontrollen;  $p < 0,05$ ). Unter Thiamingabe näherte sich der Wert wieder dem der Kontrollgruppe ( $47,54 \pm 1,56$ ) (Abb. 4.5b). Die mRNA-Expression von Brain-natriuretischem Peptid (BNP), das bei kardialen Regenerationsprozessen beteiligt ist und als klinischer Herzinsuffizienzmarker dient, war bei den diabetischen Tieren signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ) und erreichte unter Thiamin wieder den Wert der Kontrollgruppe. (Abb. 4.5c). Das Herzgewicht der diabetischen Tiere war verringert, was vor allem auf einen beginnenden fibrotischen Umbau des linken Ventrikels zurückzuführen war. Unter Thiamingabe war die Atrophie etwas geringer ausgeprägt, aber immer noch stärker als in der Kontrollgruppe. Die immunhistochemische Untersuchung des Myokardgewebes ergab eine Vermehrung fibrosepositiver Areale bei STZ-induziertem Diabetes. Diese konnte durch Thiamingabe verhindert werden (Abb. 4.5d). Die Autoren folgern aus ihren Erkenntnissen, dass Thiamin durch Aktivierung von Transketolase zu einer Umgehung des Hexosaminstoffwechselwegs und damit zur geringeren O-Glykosylierung von Proteinen führt. Dadurch lassen sich trotz der erhöhten Blutglukosewerte schädliche Effekte hoher zytosolischer Glukosekonzentrationen abmildern. Eine Hypothese zu den zugrundeliegenden Pathomechanismen wurde von Rabbani & Thornalley (2009) vorgestellt.

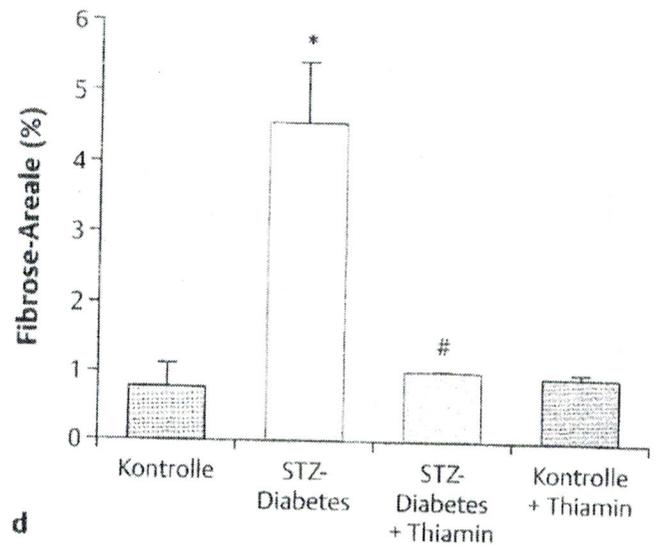
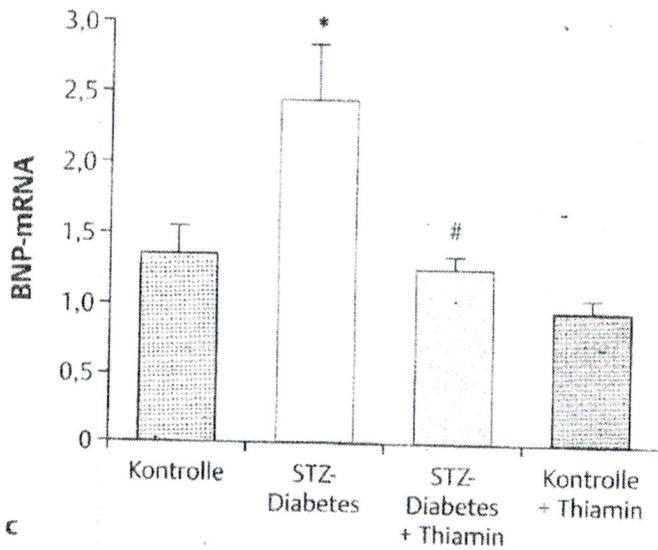
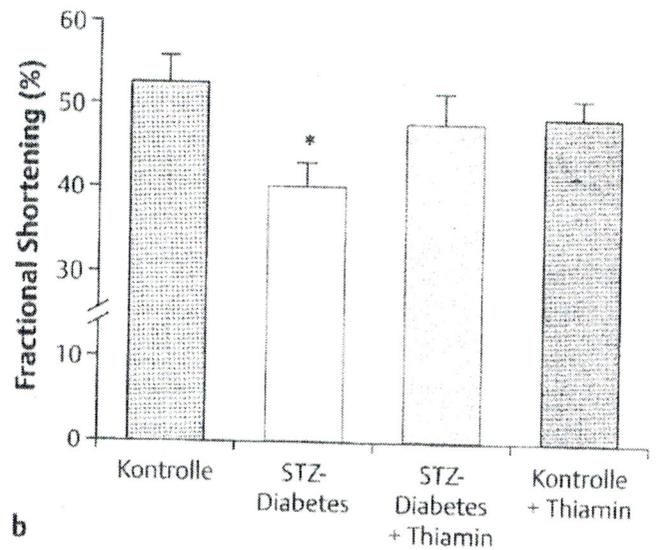
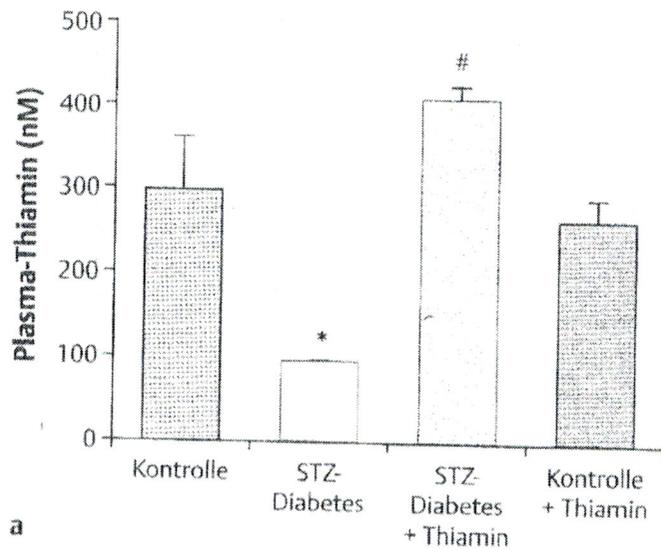


Abb. 4.5a-d **Thiaminstatus und kardiale Parameter bei Streptozotocin-induziertem (STZ-)Diabetes.** **a** Die Plasma-Thiaminkonzentration war bei diabetischen Ratten signifikant reduziert. **b** Echokardiografisch konnte bei STZ-induziertem Diabetes eine Erhöhung des „fractional shortening“ als Maß für eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen werden. **c** Eine vermehrte Expression von mRNA des Brain-natriuretischen Peptids (BNP) als Marker für eine beginnende Herzinsuffizienz konnte durch Thiamingabe verhindert werden. **d** Fibrotische Areale im Myokard wurden bei Diabetes vermehrt nachgewiesen; auch dies konnte durch Thiamingabe verhindert werden. \*  $p < 0,05$  im Vergleich mit der Kontrollgruppe #  $p < 0,05$  im Vergleich mit der diabetischen Gruppe.

Eine aktuelle Studie befasste sich mit dem Einfluss eines experimentellen Diabetes auf die diastolische Herzfunktion und andere Herzinsuffizienzmarker sowie mit der Möglichkeit, diesen Veränderungen durch Benfotiamin entgegenzuwirken (Katare et al. 2010). In diesem Fall wurden neben Mäusen mit STZ-Diabetes (Typ-1-ähnlich) auch Tiere mit einer Mutation des Leptinrezeptors untersucht. Dieses adipöse Mausmodell ähnelt im Hinblick auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen eher dem Typ-2-Diabetes. Die Therapie mit Benfotiamin (täglich 70 mg/kg Körpergewicht) begann beim Typ-1-Modell 4 Wochen nach der STZ-Injektion und im Typ-2-Modell 9 Wochen nach der Geburt der Tiere.

In beiden Diabetesgruppen sowie in der jeweiligen Kontrollgruppe ohne Diabetes wurden echokardiografisch die Herzvolumina sowie verschiedene funktionelle Parameter wie Ejektionsfraktion sowie „fractional shortening“ gemessen und mit den Werten unter Benfotiamingabe verglichen. Dabei zeigte sich bei den diabetischen Mäusen in beiden Gruppen eine zunehmende Verschlechterung der E/A-Ratio als Maß für die diastolische Dysfunktion ( $p < 0,001$  im Vergleich mit den nicht diabetischen Kontrollen). Unter Benfotiamin war die diastolische Dysfunktion bei den Tieren mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes signifikant geringer ausgeprägt ( $p < 0,01$ ). Nach dieser initialen Phase kam es zu einer Verminderung

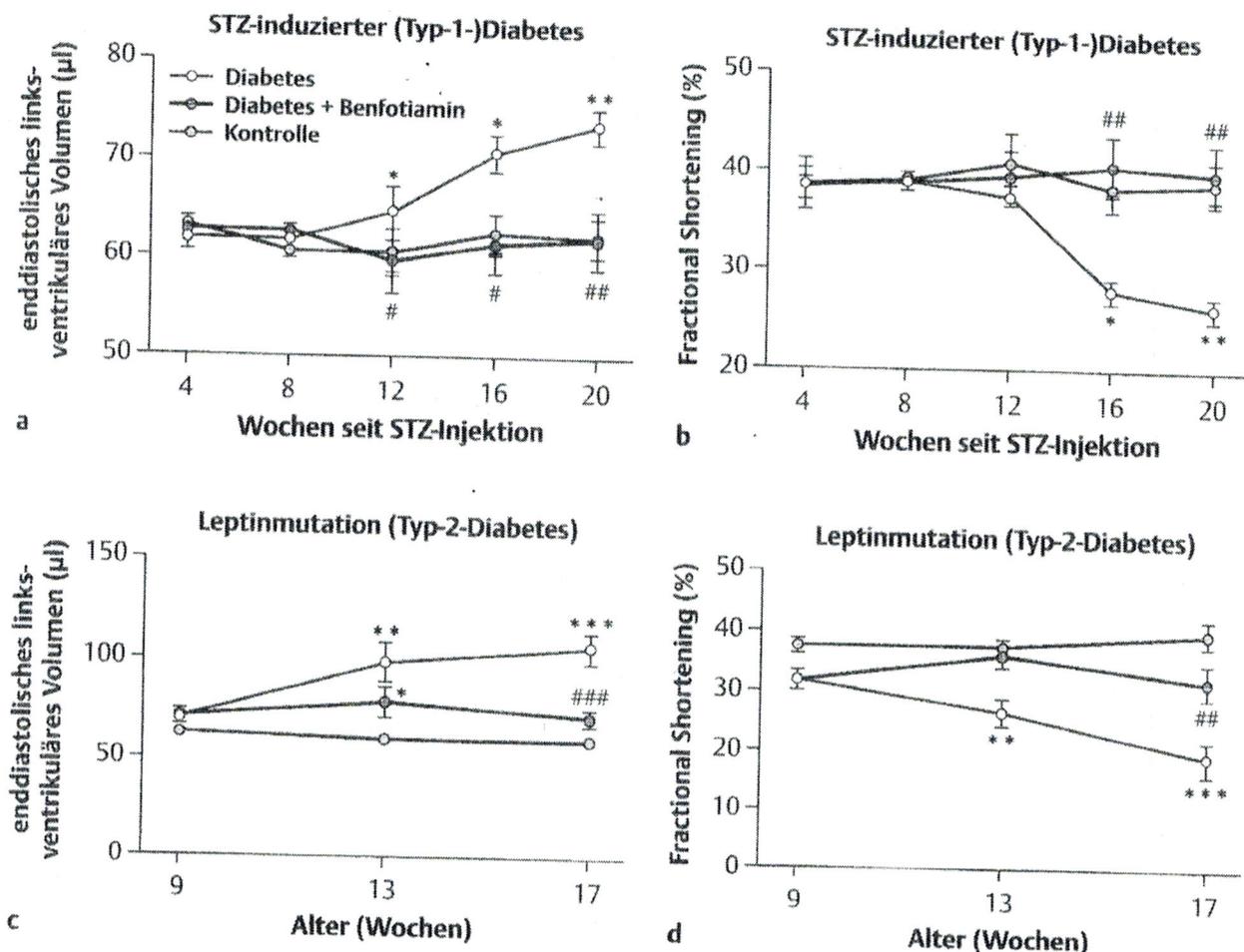


Abb. 4.6a–d **Beginnende diastolische Dysfunktion und Ventrikeldilatation im diabetischen Tiermodell.** Oben: Typ-1-Diabetes nach Streptozotocin(STZ)-Injektion. Unten: Typ-2-Diabetes bei Mäusen mit Mutation des Leptinrezeptors (Katare et al. 2010). **a** Nach 20-wöchiger Diabetesdauer hatte das enddiastolische linksventrikuläre Volumen signifikant zugenommen. Durch Benfotiamingabe konnte dieser Zunahme entgegengewirkt werden. **b** Bei den Tieren mit Typ-1-Diabetes kam es zu einer signifikanten Verringerung des „Fractional Shortening“ im Vergleich mit den gesunden Kontrollen sowie mit der Benfotiamingruppe. **c** Auch beim Tiermodell mit Typ-2-Diabetes stieg das enddiastolische linksventrikuläre Volumen mit zunehmender Diabetesdauer an; dieser Anstieg wurde durch Benfotiamin verhindert. **d** Das „Fractional Shortening“ hatte sich bei den Typ-2-diabetischen Tieren nach 17 Wochen halbiert; die Abnahme wurde durch Benfotiamin vermindert. \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*  $p < 0,0001$  im Vergleich zur nicht diabetischen Kontrolle; #  $p < 0,01$ , ##  $p < 0,001$ , ###  $p < 0,0001$  im Vergleich zur diabetischen Gruppe ohne Benfotiamin.

der Ejektionsfraktion und des „fractional shortening“, und es war eine allmähliche Zunahme der Ventrikeldurchmesser festzustellen (Abb. 4.6). Diesen Veränderungen wurde durch die Gabe von Benfotiamin entgegengewirkt.

Die geschilderten morphologischen und funktionellen kardialen Veränderungen bei Diabetes waren begleitet von einer reduzierten Transketolaseaktivität, einer Verminderung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und der Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH). Gleichzeitig wurden in beiden Diabetesgruppen vermehrt AGEs im Myokardgewebe gefunden. Bei den Tieren, die Benfotiamin erhielten, waren signifikant weniger AGEs im Myokard nachweisbar als bei

den unbehandelten Tieren. Dies ging mit einer signifikanten Verminderung von Hydroxylradikalen als Marker für oxidativen Stress einher. Die Autoren stellten fest, dass die Expression und Aktivität des molekularen Signalwegs Akt/Pim-1 reduziert war; das Protein Akt wurde verstärkt durch O-N-Acetylglucosamin (GlcNAc) modifiziert. Benfotiamin verhinderte die Down-Regulation von Pim-1 und O-Glykosylierung von Akt; dadurch wurde die Signalgebung über den Akt/Pim-1-Signalweg aufrechterhalten. Katare et al. (2010) zogen daher die Schlussfolgerung, dass Benfotiamin einer kardialen Dysfunktion bei diabetischen Mäusen entgegenwirken kann, und dass diese Ergebnisse in klinischen Studien überprüft werden sollten.

## Thiamin und Benfotiamin bei anderen autonomen diabetischen Neuropathien: Erste Ergebnisse

Die diabetische autonome Neuropathie betrifft das vegetative Nervensystem und führt neben pathologischen Veränderungen im Herz-Kreislauf-System zu Störungen im Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt (Ziegler 2008). Im Vordergrund der Beschwerden bei diabetischer Gastroenteropathie steht eine motorische Dysfunktion von Speiseröhre und Magen, Gallenblase und Dünndarm, die zu Schluckstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und Obstipation führt. Serhiyenko et al. (2007) behandelten 64 Patienten mit Typ-1-Diabetes und autonomer Gastroenteropathie. Sie teilten die Patienten drei Gruppen zu: Gruppe 1 erhielt über zwei Monate Benfotiamin  $3 \times 150$  mg/d; Gruppe 2  $\alpha$ -Liponsäure (ALA)  $3 \times 600$  mg/d und Gruppe 3 eine Kombination aus beiden Medikamenten. Die Autoren untersuchten mittels kutaner Elektrogastrografie (Pohle & Domschke 2003) die Magenmotilität. Unter der Therapie kam es zu Veränderungen der Frequenz der gastralen Peristaltik (Bradygastrie, Tachygastrie), die mit einer deutlichen subjektiven Verbesserung von Dyspepsie, Dysphagie, postprandialem Völlegefühl, Bauchschmerzen, nächtlicher Diarrhö sowie Obstipation einhergingen, vor allem unter Benfotiamin sowie bei der kombinierten Therapie

(Abb. 4.7). Diese Studienergebnisse wurden allerdings bislang nur als Abstract publiziert; ihre klinische Relevanz muss derzeit noch offen bleiben.

### Fazit

Periphere Neuropathien gelten als bekannte Folgeerkrankungen des Diabetes, die ursächlich mit einem Thiaminmangel in Verbindung gebracht werden können. Demgegenüber wird autonomen Neuropathien des Diabetikers oft wenig Beachtung geschenkt, obwohl bei der klassischen Vitamin-B<sub>1</sub>-Mangelerkrankung Beriberi kardiale Symptome in Form verschiedener Zeichen einer Herzinsuffizienz bekannt sind („feuchte Beriberi“). Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass – u.a. unter Diuretikatherapie mit Furosemid – bei Patienten mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne Diabetes) ebenfalls ein Thiaminmangel vorliegen kann. Erste systematische Untersuchungen im diabetischen Tiermodell ergaben, dass die Substitution von Thiamin oder Benfotiamin kardiale Parameter, u.a. die diastolische Dysfunktion und Ventrikeldilatation, positiv beeinflussen kann. Neben ersten vielversprechenden Ergebnissen zur diabetischen Gastroparese – einer weiteren Form autonomer Neuropathien – liegen zur Wirkung von Benfotiamin oder Thiamin aber bislang überraschend wenige Studiendaten vor. Möglicherweise verbirgt sich dahinter

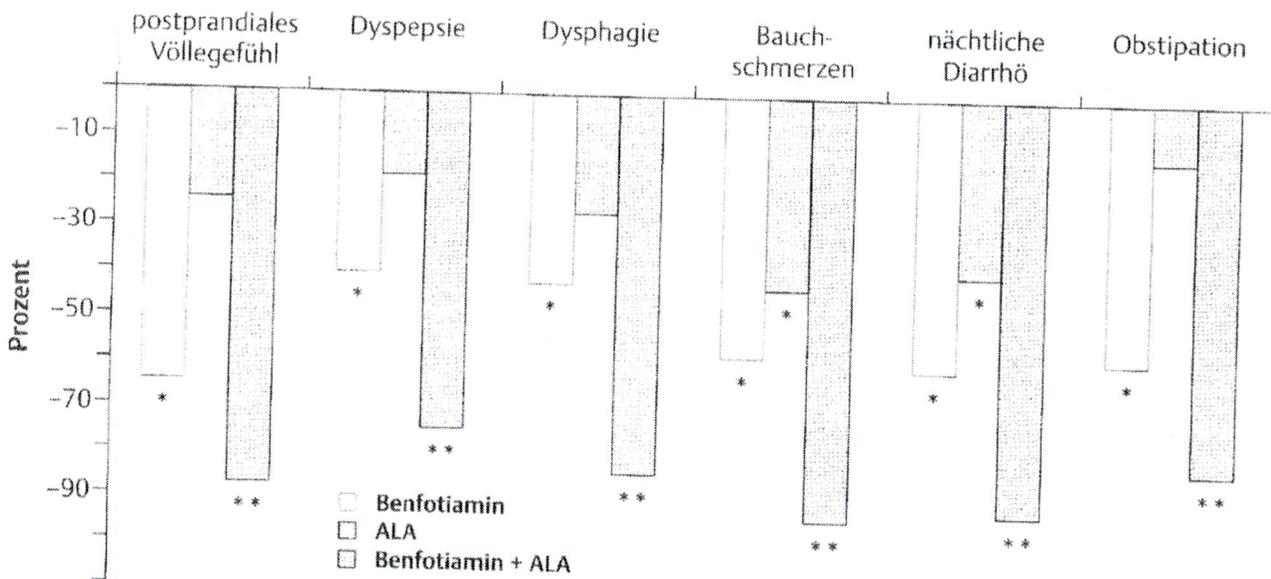


Abb. 4.7 Einfluss von Benfotiamin und  $\alpha$ -Liponsäure auf die Symptome bei diabetischer Gastroenteropathie. (Serhiyenko et al. 2007). Gruppe 1 = Benfotiamin  $3 \times 150$  mg/d, Gruppe 2 =  $\alpha$ -Liponsäure (ALA)  $3 \times 600$  mg/d, Gruppe 3 = Benfotiamin + ALA, jeweils über 2 Monate. \*  $p < 0,01$  und \*\*  $p < 0,001$  im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie.

ein unterschätztes therapeutisches Potenzial, so dass klinische Studien zu diesem Thema wünschenswert wären.

## Literatur

- Aasheim ET, Bjorkman S, Søvik TT et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 15–22.
- Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine in experimental diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2110–2120.
- Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 541–544.
- Brownlee M. Diabetische Komplikationen: Pathobiologie der hyperglykämischen Schädigung und potenzielle Bedeutung für die Therapie. In: Thornalley PJ, Kempler P (eds.) *Komplikationen des Diabetes mellitus: Pathophysiologie und pathogenetisch orientierte Therapieansätze*. Stuttgart: Thieme 2009, 1–8.
- DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Vitaminversorgung in Deutschland. <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=344>. Stand: 1. 12. 2010.
- Eijkman, C. Eine Beriberi ähnliche Krankheit der Hühner. *Virchows Arch Pathol Anat* 1897; 148: 523.
- Fattal-Valevski A, Kesler A, Sela BA et al. Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics* 2005; 115: e233–e238.
- Flanckbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1033–1037.
- Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 354–361.
- Jansen BCP, Donath WF. On the isolation of antiberiberi vitamin. *Proc Kon Ned Akad Wet* 1926; 29: 1390–1400.
- Kennedy G, Nantel G, Shatty P. The scourge of "hidden hunger": global dimensions of micronutrient deficiencies. *Food Nutr Agriculture* 2003; 32: 1–16.
- Katare RG, Caporali A, Oikawa A, Meloni M, Emanuelli C, Madeddu P. Vitamin B<sub>1</sub> analog benfotiamine prevents diabetes-induced diastolic dysfunction and heart failure through Akt/Pim-1-mediated survival pathway. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 294–305 [Author manuscript available in PMC2010 May 10].
- Koch TR, Finelli FC. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 109–124.
- Kohda Y, Shirakawa H, Yamane K et al. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by high-dose thiamine. *J Toxicol Sci* 2008; 33: 459–472.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Research & Health* 2003; 27: 134–142.
- Pohle T, Domschke W. Gastric function measurements in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 156–164.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Beeinträchtigte renale Wiederaufnahme von Thiamin bei Diabetes. In: Thornalley PJ, Kempler P (eds.) *Komplikationen des Diabetes mellitus: Pathophysiologie und pathogenetisch orientierte Therapieansätze*. Stuttgart: Thieme 2009, 18–25.
- Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med* 1991; 91: 151–155.
- Serhiyenko AA, Serhiyenko VA, Serhiyenko LM. Benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of type 1 diabetic patients with autonomic gastroenteropathy. Abstract 1149. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl. 19): 472.
- Shimon I, Almog S, Vered Z et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995; 98: 485–490.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* 2007; 68: 807–811.
- Thomsen AD, Cook CCH, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy: 'Plus ça change, plus c'est la même chose'. *Alcohol & Alcoholism* 2008; 43: 180–186.
- Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 287–298.
- Thornalley PJ, Rabbani N. Therapie mit Thiamin oder Benfotiamin zur Prävention der diabetischen Nephropathie. In: Thornalley PJ, Kempler P (eds.) *Komplikationen des Diabetes mellitus: Pathophysiologie und pathogenetisch orientierte Therapieansätze*. Stuttgart: Thieme 2009, 9–17.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
- World Health Organisation. Global Strategy on Diet, physical Activity and Health. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes/en>. Stand: 26.09.2010.
- Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1105–1121.
- Ziegler D. Autonome Neuropathie bei Diabetes. *Der Diabetologe* 2008; 4: 379–389.