

Received: 2013.11.06
Accepted: 2015.04.30
Published: 2015.09.21

Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych

The role of thiamine in neurodegenerative diseases

Irena Bubko, Beata M. Gruber, Elżbieta L. Anuszevska

Narodowy Instytut Leków, Zakład Biochemii i Biofarmaceutyków w Warszawie

Streszczenie

Witamina B1 (tiamina) odgrywa istotną rolę w przemianie materii. Jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, dodatnio oddziałuje na wiele układów: pokarmowy, sercowo-naczyniowy, nerwowy, stymuluje pracę mózgu i wpływa na poprawę stanu psycho-emocjonalnego. Często jest więc nazywana witaminą „otuchy ducha”; jest rozpuszczalna w wodzie. Może występować w postaci wolnej jako tiamina albo jako jej estrowe połączenie z resztą fosforanową, tj.: mono-, di- lub trifosforan. Głównym źródłem timiny jako witaminy egzogennej są określone produkty spożywcze, ale śladowa jej ilość jest syntetyzowana przez mikroorganizmy, zasiedlające jelito grube. Zalecane dzienne zapotrzebowanie na tiaminę wynosi około 2,0 mg. Ponieważ witamina B1 nie jest gromadzona w organizmie, objawy jej niedoboru pojawiają się bardzo szybko. Przewlekły deficyt timiny w dużym stopniu, z powodu pełnionej funkcji, przyczynia się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Udowodniono, że wspomagająca terapia witaminą B1 może nie tylko stanowić o neuroprotekcji, ale również dodatnio wpływać na zaawansowane choroby neurodegeneracyjne. W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat skutków timiny wywieranych w chorobach, takich jak: choroba Parkinsona, Alzheimer, zespół Wernickego-Korsakowa czy choroba Huntingtona.

Słowa kluczowe:

tiamina • deficyt timiny • choroby neurodegeneracyjne • choroba Huntingtona
• zespół Wernickego-Korsakowa • choroba Parkinsona • choroba Alzheimer • neuroprotekcja

Summary

Vitamin B1 (thiamine) plays an important role in metabolism. It is indispensable for normal growth and development of the organism. Thiamine has a favourable impact on a number of systems, including the digestive, cardiovascular and nervous systems. It also stimulates the brain and improves the psycho-emotional state. Hence it is often called the vitamin of “reassurance of the spirit”. Thiamine is a water-soluble vitamin. It can be present in the free form as thiamine or as its phosphate esters: mono-, di- or triphosphate. The main source of thiamine as an exogenous vitamin is certain foodstuffs, but trace amounts can be synthesised by microorganisms of the large intestine. The recommended daily intake of thiamine is about 2.0 mg. Since vitamin B1 has no ability to accumulate in the organism, manifestations of its deficiency begin to appear very quickly. The chronic state of thiamine deficiency, to a large extent, because of its function, contributes to the development of neurodegenerative diseases. It was proved that supporting vitamin B1 therapy not only constitutes neuroprotection but can also have a favourable impact on advanced neurodegenerative diseases. This article presents the current state of knowledge as regards the effects of thiamine exerted through this vitamin in a number of diseases such as Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, Wernicke’s encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome and Huntington’s disease.

Keywords:

thiamine • thiamine deficiency • neurodegenerative diseases • Huntington’s disease
• Wernicke-Korsakoff syndrome • Parkinson’s disease • Alzheimer’s disease • neuroprotection



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1170116>

Word count: 5435
Tables: 2
Figures: 2
References: 57

Adres autorki: dr Irena Bubko, Narodowy Instytut Leków, Zakład Biochemii i Biofarmaceutyków, ul.Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa; e-mail: i.bubko@nil.gov.pl

TIAMINA – WYSTĘPOWANIE, ZAPOTRZEBOWANIE

Tiamina, zwana dawniej aneuryną, jest jedną z najwcześniej poznanych witamin [44]. Od ponad 70 lat cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem biologów, biochemików i lekarzy ze względu na udział w głównych procesach biochemicznych i fizjologicznych, jakie zachodzą w organizmie [1,14,16,41,44,52,56].

Tiamina razem z ryboflawiną, pirydoksyną, cyjanokobalaminą, kwasem nikotynowym i jego amidem, kwasem foliowym i pantotenowym oraz biotyną, należy do grupy witamin określanej jako grupa witamin B. Witaminy grupy B to wiele związków różniących się budową chemiczną i specyfiką pełnionych funkcji, ale mających także wiele cech wspólnych. Wszystkie związki z tej grupy rozpuszczają się w wodzie. Występują w dużych ilościach w drożdżach, wątrobie, kaszach, mięsie i produktach z pełnego ziarna, są wydalane głównie przez nerki i nie są magazynowane w organizmie. Ich cechą charakterystyczną jest także to, że są syntetyzowane w niewielkich ilościach przez saprofityczne bakterie kolonizujące przewód pokarmowy człowieka [5,41,44].

Chemicznie tiamina jest pirymidyną połączoną mostkiem metylenowym z pierścieniem tiazolu (ryc. 1). Wolna tiamina występuje głównie w świecie roślinnym, w tkankach zwierząt występuje w postaci difosfotiaminy (pirofosforan, kokarboksylaza). W produktach handlowych tiamina występuje jako chlorowodorek, monoazotan lub difosforan [5,41,44].

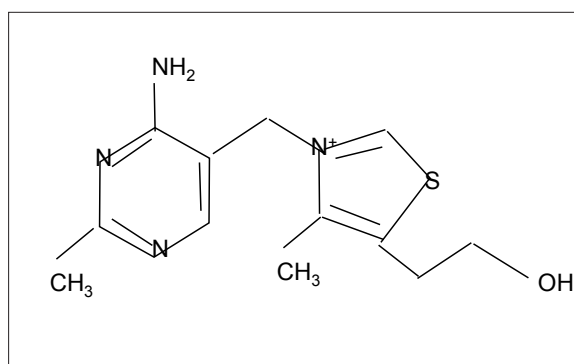
Tiamina, tak jak i inne witaminy z grupy B jest dla człowieka związkiem egzogennym i musi być dostarczana razem z pokarmem. Dzielne zapotrzebowanie dorosłego człowieka kształtuje się na poziomie około 2 mg. U osób zdrowych stężenie tiaminy w surowicy wynosi 0,5-1,3 µg/100 ml (14,8-38,5 nM). We krwi znajduje się tylko około 1% całkowitej ustrojowej tiaminy, z czego 90% występuje w erytrocytach [57].

Pierwsze objawy awitaminozy B1 ujawniają się zazwyczaj po 3 tyg. nieprzyjmowania jej w żadnej postaci. Warto zatem pamiętać o naturalnych źródłach tiaminy

w pokarmie i tym samym o planowaniu odpowiednio zbilansowanej diety. Zawartość tiaminy w poszczególnych produktach spożywczych zestawiono w tabeli 1 [31,57].

Tabela 1. Zawartość tiaminy w poszczególnych produktach spożywczych

Produkt spożywczy	Zawartość tiaminy w µg/100 g
Drożdże	4600
Otręby	1200
Produkty zbożowe pełnoziarniste	190-550
Mięso	100-600
Fasola	600
Orzechy	500
Groch	320
Owoce	30-100
Warzywa	30-600
Ryby	90-170



Ryc. 1. Tiamina

METABOLIZM I FUNKCJE TIAMINY

W organizmie tiamina występuje w trzech postaciach, jako: monofosforan (thiamine phosphate, TMP), difosforan (thiamine diphosphate, TDP) lub inaczej pirofosforan (thiamine pyrophosphate, TPP) i trifosforan (thiamine triphosphate, TTP) [1,14,16,52].

Manzetti i wsp. [43] określili postaci tiaminy występujące w różnych substrukturach komórkowych: na zewnątrz komórki tiamina występuje jako kation T+

i TMP, w cytosolu komórki w postaci estrów fosforanowych. Transport tiaminy przez błonę komórkową odbywa się w postaci TMP (do T⁺ zostaje przyłączona grupa fosforanowa lub wymieniona grupa jest stopniowo odłączana od ufosforylowanej tiaminy).

W ustroju człowieka witamina B1 po wchłonięciu w dwunastnicy jest przekształcana w wątrobie i mózgu w aktywny metabolicznie ester kwasu difosforowego. Jako difosforan tiaminy jest wykorzystywana w komórkach narządów, takich jak wątroba, serce oraz w mięśniach poprzecznie prążkowanych. Pełni funkcję koenzymu enzymów uczestniczących w procesach utleniania alfa-ketokwasów w cyklu Krebsa, w wyniku których powstaje bogatoenergetyczny sukcylnyCo-A. Jako kofaktor transketolazy w cyklu pentozowym tiamina bierze udział w powstawaniu rybozy, niezbędnej w syntezie kwasów nukleinowych. Wytwarzany w tym procesie NADPH (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy) uczestniczy następnie w biosyntezie kwasów tłuszczowych. Spośród wszystkich fosforylowanych pochodnych w najwyższych stężeniach występuje TDP stanowiący 70-90% całej ich puli. TDP powstaje głównie w wyniku fosforylacji wolnej tiaminy przez pirofosfokinazę tiaminową z wykorzystaniem nukleotydów trifosforanowych jako donorów grup fosforanowych. Innymi źródłami TDP mogą być: defosforylacja TTP, rozpad adenozyntrifosfotiaminy połączony z defosforylacją lub uwalnianie koenzymu z zawierających go enzymów ulegających proteolizie. Wolny TDP w cytosolu jest szybko wiązany przez transketolazę i inne enzymy zależne od tiaminy. TDP jest w większości transportowany do mitochondriów, gdzie jest wbudowywany w centra aktywne enzymów od niego zależnych. Obecnie znanych jest ponad 20 enzymów tiaminozależnych, a najwięcej z nich występuje w organizmach prokariotycznych. Enzymy te biorą udział w podstawowych procesach metabolicznych komórek wszystkich organizmów żywych [1,44].

Fizjologiczna rola TMP jest jeszcze nieznana. TMP jest uważany za produkt pośredni w szlakach transformacji fosforylowanych pochodnych tiaminy. W komórkach jest szybko przekształcany do wolnej tiaminy pod wpływem fosfataz. Spośród estrów fosforanowych tiaminy, w osoczu krwi człowieka stwierdza się stosunkowo niewielkie stężenia tego związku (10-15 nM). Najwyższe stężenie TMP, tj. 6-7% wszystkich estrów fosforanowych zauważono w tkance nerwowej zwierząt i ludzi [1,44].

TTP powszechnie występuje w komórkach organizmów żywych, ale jego zawartość nie przekracza kilku procent całkowitej tiaminy i jej pochodnych obecnych w komórkach. Stosunkowo bogata w ten związek jest tkanka mózgowa [44].

Mimo rozpowszechnienia TTP w organizmach żywych, proces w jakim powstaje dotąd nie został całkowicie wyjaśniony. Początkowo sądzono, że kinaza pirofosforanu tiaminy, wykorzystując ATP (adenozyno-5-trifosforan), może syntetyzować TTP. Jednak wyniki badań

ostatnich lat podważają słuszność wcześniejszych obserwacji. Okazało się, że we wspomnianej reakcji powstaje inna fosforylowana pochodna tiaminy, adenozyntrifosfotiamina. Stwierdzono, że TTP w cytoplazmie komórek mięśniowych jest syntetyzowany z udziałem kinazy adenylnowej z wykorzystaniem ADP. Uważa się także, że miejscem syntezy TTP mogą być mitochondria lub inne organelle komórkowe, a nie jak dotąd sądzono cytosol komórki. Hydrolizę TTP do TDP katalizuje fosfataza trifosforanu tiaminy. Enzym ten występuje w dwóch postaciach, tj. związanej z błonami i cytosolowej [16,44].

Tiamina dzięki właściwościom redoks normalizuje stężenie nadtlenu lipidowych, a także wpływa na podniesienie aktywności reduktazy glutationowej. Sama może też neutralizować wolne rodniki, redukując je i utleniając się przy tym do tiochromu i disulfidu tiaminy [22]. W układzie nerwowym witamina B1 bierze udział w syntezie neuroprzekazników [41].

Funkcje tiaminy i jej pochodnych w metabolizmie komórek należy rozpatrywać w dwóch aspektach: jako kofaktora wielu bardzo istotnych reakcji enzymatycznych kontrolujących procesy bioenergetyczne, metabolizm aminokwasów oraz przemiany różnych związków organicznych, w tym pentoz niezbędnych do wytwarzania nukleotydów. Nie należy pomijać niekoenzymatycznej funkcji fosforylowanych pochodnych tiaminy w kontroli metabolizmu komórek, która jest możliwa dzięki allosterycznej regulacji enzymów związanych z bioenergetyką komórki, udziałowi w przekazywaniu sygnałów nerwowych w synapsach i prawdopodobnemu udziałowi w szlakach sygnałowych związanych z odbieraniem bodźców ze środowiska. TDP może również bezpośrednio regulować proces biosyntezy białek związanych z wytwarzaniem tiaminy i jej przemianami przez uruchamianie tzw. ryboprzełączników (riboswitches) u mikroorganizmów i roślin. Wyniki najnowszych badań wskazują, że tiamina i jej fosforylowane pochodne odgrywają ważną rolę w reakcji mikroorganizmów, zwierząt i roślin na różnego rodzaju niekorzystne czynniki środowiska jak stres oksydacyjny i patogeny [1,14,44,52].

SKUTKI NIEDOBORU TIAMINY

Brak lub znaczący niedobór tiaminy w diecie, leczenie sulfonamidami i antybiotykami oraz niektóre schorzenia powodują u ludzi awitaminozę B1. Bezpośrednim klinicznym objawem niedoboru tiaminy są dwa rodzaje zmian określane jako: „beri-beri” postać obrzękowa i porażenna oraz neuropatie obwodowe, objawiające się zapaleniem nerwów obwodowych, przede wszystkim nerwów ruchowych i czuciowych. W początkowym stadium choroby skarżą się na brak apetytu, zmęczenie, zaburzenie pracy serca i bóle w nogach. Rozwijają się ogólne zapalenie nerwów z nadmierną pobudliwością i drgawkami mięśniowymi przechodzące w stany zwyrodnienia nerwów, prowadzące do porażenia, a nawet śmierci [6,44,56].



Fizjologiczne objawy łagodnego niedoboru tiaminy (TD), to głównie uczucie zmęczenia, drażliwość, pogorszenie nastroju, zaburzenia koncentracji. Obecnie w społeczeństwach wysoko rozwiniętych do grupy ryzyka niedoboru tiaminy należą ludzie w podeszłym wieku, cukrzycy, alkoholicy, pacjenci po zabiegach chirurgicznych, chorzy na nowotwory, kobiety w ciąży, palacze tytoniu, młodzież preferująca dietę wysokowęglowodanową i wegetarianie. Łagodne objawy niedoboru witaminy B1 mogą wystąpić już po kilku tygodniach stosowania diety niedoborowej [41].

Prawidłowa podaż witamin, w tym tiaminy, jest ważna we wszystkich grupach wiekowych, jednak populacja osób w wieku podeszłym jest szczególnie narażona na niedobory ze względu na zniechęcenie fizyczne i psychiczne, prowadzące do zaniedbań dietetycznych, częstsze niż w innych grupach wiekowych występowanie cukrzycy i stosowanie diuretyków, pogorszenie funkcji wchłaniania w przewodzie pokarmowym oraz podwyższenie pH w żołądku i górnych partiach jelita cienkiego.

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na częstotliwość i skutki niedoboru witaminy B1 u osób starszych. U 118 pacjentów w wieku 83 ± 7 lat, hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym przeprowadzono badanie aktywności transketolazy we krwi w celu określenia poziomu deficytu witaminy B1. Średnio nasilony i ciężki niedobór tiaminy stwierdzono odpowiednio u 46 (39%) i 6 (5,1%) pacjentów. Grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentów ambulatoryjnych, z których 6 (20%) miało średnio nasilony niedobór tiaminy, u pozostałych stężenie witaminy B1 było prawidłowe. U hospitalizowanych chorych z niedoborem tiaminy częściej niż u osób bez zdiagnozowanego niedoboru, zdarzały się upadki, choroby neurodegeneracyjne, depresja, uszkodzenie mięśnia sercowego. Niedobór witaminy nie miał istotnego wpływu na możliwość wykonywania codziennych czynności oraz na funkcje poznawcze [7,9,41,55]. Jednak osoby w podeszłym wieku, u których stwierdzano niewielkie stężenie witamin z grupy B, lecz jeszcze nie zdiagnozowano starczej demencji, nie radziły sobie z testami pamięciowymi, a upośledzeniu ulegała zdolność do abstrakcyjnego myślenia [8,48].

Starzenie organizmu jest głównym czynnikiem ryzyka chorób neurodegeneracyjnych. Przyczyniają się do tego zmiany w molekularnych mechanizmach spowodowane wiekiem. Upośledzeniu ulegają procesy kontroli syntezy białek, komórki kurczą się i występuje osłabienie mechanizmów naprawczych [47].

Stany chorobowe wywołane niedoborem tiaminy są związane głównie z obniżeniem aktywności enzymów, których kofaktorem jest TDP, powoduje to gromadzenie się substratów reakcji katalizowanych przez te enzymy. Objawy TD najszybciej są obserwowane w obrębie układu nerwowego, prawdopodobnie ze względu na toksyczne działanie mleczanu, kumulowanego w wyniku zmniejszonej aktywności kompleksu

dehydrogenazy pirogronianowej, w którym koenzymem jest tiamina. Wzrost stężenia mleczanu może zwiększać napływ jonów sodowych do komórek i powodować obrzęk na skutek nagromadzenia wody. Innym skutkiem niedoboru tiaminy może być zaburzenie syntezy jednego z neuroprzekaźników acetylocholino. W jej powstawanie są bowiem zaangażowane enzymy zależne od wspomnianego TDP [30,52]. Opisanym wyżej objawom towarzyszą niekiedy także dysfunkcje przewodu pokarmowego. Ich podłożem może być zaburzenie wchłaniania tiaminy, w następstwie czego dochodzi do niedoboru tej witaminy, mimo jej odpowiedniej zawartości w codziennej diecie [52].

Niedobory tiaminy są kojarzone ze stanami patologicznymi, takimi jak: choroba Parkinsona (Parkinson's disease, PD), Alzheimer (Alzheimer's disease, AD), zespół Wernickego-Korsakowa (Wernicke's encephalopathy; Wernicke-Korsakoff syndrome, WE), Huntingtona (Huntington's disease, HD), a także z ostrą niewydolnością serca z obrzękiem płuc włącznie, zaburzeniami pamięci i nastroju, porażeniem mięśni ruchowych gałek ocznych oraz z innymi stanami patologicznymi układu nerwowego i krwionośnego. Dlatego bardzo często witamina B1 jest stosowana w terapii tych schorzeń wspomagająco. Rosnące zainteresowanie tiaminą sprawia, że są opracowywane coraz nowsze syntetyczne jej analogi o spodziewanym lepszym indeksie terapeutycznym, co umożliwi ich wykorzystanie do łagodzenia niedoboru tej witaminy [1,41,44,56].

ROLA TIAMINY W UKŁADZIE NERWOWYM

Tkanka nerwowa składająca się z komórek nerwowych i głejowych tworzy układ nerwowy. Neurony umożliwiają organizmowi właściwe funkcjonowanie w danym środowisku, adekwatną odpowiedź na bodźce, zarówno wewnętrzne, jak i zewnętrzne. Wszystkie choroby neurodegeneracyjne są skutkiem braku homeostazy mózgu, która jest wynikiem przewodzenia sygnałów: neuronowo-neuronowych, neuronowo-głejowych i głejowo-głejowych [30,34].

Komórki gleju dzielą się na astrocyty, oligodendrocyty, komórki głejowe NG2 i komórki mikrogleju - wszystkie mają swój udział w utrzymaniu homeostazy mózgu. Chociaż mają wspólne cechy, objawiają funkcjonalną różnorodność w różnych jego regionach [30]. Astrocyty utrzymują mikroarchitekturę mózgu, oligodendrocyty wytwarzają otoczkę mielinową, która oddziela aksony w układzie nerwowym. Komórki głejowe NG2 są ważne dla integracji mózgu, ponieważ ich długie wypustki przechodzą kilka neuronowych warstw, kontrolują też potencjał kanałów Na^+ . Komórki mikrogleju pełnią funkcje makrofagów OUN. Mikroglej to około 10% wszystkich komórek w układzie nerwowym. Stanowi część jego systemu immunologicznego i w ten sposób jest pierwszą linią obrony przeciwko czynnikiem zewnętrznym aktywującą się podczas uszkodzenia mózgu [30].

Początkowo przypuszczano, że choroby neurodegeneracyjne są wyłącznie związane ze śmiercią neuronów. Jednak pojawiła się nowa hipoteza, według której to komórki glejowe stanowią punkt krytyczny w chorobach neurologicznych [30]. Neurodegeneracja obejmuje złożone reakcje astrogleju wywołujące zanik i osłabienie synaptycznej transmisji oraz astroglizy, regulującej neuroprotekcję i reakcje neurotoksyczne. Aktywacja mikrogleju prowadzi do wydzielania czynników zapalnych regulujących neuroprotekcję. Astroglej może być potencjalnie przyczyną chronicznych chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ uszkodzenia funkcji astrocytów obserwuje się w wielu typach otępienia [30].

Tiamina może pełnić w układzie nerwowym rolę enzymatyczną (metaboliczną) i nieenzymatyczną (strukturalną) [1,14,52]. Prawie 30% glukozy w mózgu ulega całkowitemu utlenieniu w cyklu Krebsa dostarczającym substraty do energoładnego łańcucha oddechowego w mitochondriach [14]. Tiaminozależnymi enzymami są wieloenzymatyczne kompleksy: dehydrogenazy pirogronianowej (PDHC), dehydrogenazy α -ketoglutaranu (KGDHC), dehydrogenazy α -ketokwasów rozgałęzionych (BCKDHC) oraz cytoplazmatyczna transketolaza. Obniżoną aktywność większości tych enzymów obserwuje się w stanach niedoborów tiaminy [32]. Mitochondrialny PDHC, w którym jedną z podjednostek jest dehydrogenaza pirogronianowa to główny enzym w cyklu Krebsa, który katalizuje oksydacyjną dekarboksylację pirogronianu do acetylo-CoA. KGDHC katalizuje tworzenie sukcylnylo-CoA z α -ketoglutaranu [14]. BCKDHC uczestniczy natomiast w katabolizmie waliny, leucyny i izoleucyny. Aminokwasy te po transaminacji z udziałem α -ketoglutaranu są przekształcane do α -ketokwasów, a te z udziałem wspomnianego kompleksu ulegają dekarboksylacji oksydacyjnej do pochodnych acylowych, które mogą transformować tworząc substraty cyklu Krebsa, acetylo- i sukcylnylo-CoA [Gruber, niepubl.]. Transketolaza jest głównym enzymem nieutleniającej gałęzi szlaku pentozofosforanowego. Przez udział w tym szlaku pełni istotne dla komórek funkcje. Dostarcza pentoz do syntezy nukleotydów niezbędnych do budowy kwasów nukleinowych, a także do przetwarzania i magazynowania metabolicznie użytecznej energii (nukleotydy adenylowe) oraz metabolitów o dużej energii swobodnej do szlaku glikolizy (aldehid 3-fosfoglicerynowy). Liczne badania wskazują na udział transketolazy w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [44,52].

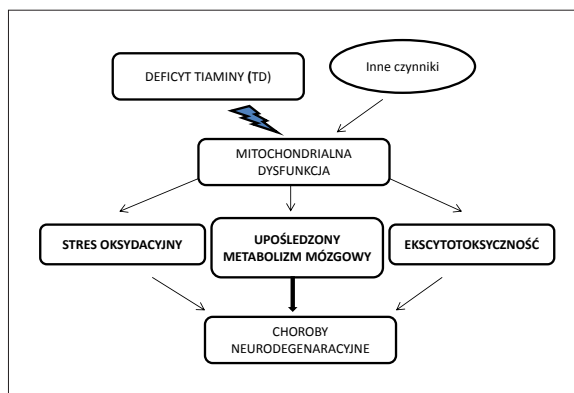
Funkcja nieenzymatyczna tiaminy jest związana z błonami: aksonalną, mitochondrialną i synaptyczną. Wiadomo, że witamina uczestniczy w procesach mielinogenezy, wzrostu aksonów i formowaniu synaps [1,14]. Wspominany kation T^+ oddziałuje na transmisję sygnału w tkance nerwowej, wpływając na przewodnictwo błony oraz uczestniczy w pobudzaniu funkcji i aktywności mózdzku i rdzenia kręgowego [43]. Kation T^+ jest aktywny również w przewodnictwie nerwowym jako cząsteczka wahadłowa w transporcie przez błony biologiczne, przekazując swój ładunek dodatni. Tia-

mina bierze udział w naprawie tkanki nerwowej i modulacji sygnału nerwowego, regulacja którego została opisana na modelach mysich. Ponadto redukuje stężenie RNS (reactive nitrogen species - reaktywne formy azotu), ale nie ROS (reactive oxygen species - reaktywne formy tlenu) w komórkach nerwowych. TTP, który stanowi tylko 5-10% całkowitej puli tiaminy, wpływa na właściwości przewodnictwa błony przez uruchomienie kanałów chlorkowych i funkcjonuje jako dawca grup fosforanowych w reakcjach fosforylacji podczas metabolizmu energetycznego. Tiamina uczestniczy w wychwycie neuroprzekazników, m.in. serotoniny, która wpływa na działalność mózdzku, podwzgórza i hipokampa. Jej brak prowadzi do dysfunkcji neuronalnych oraz chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Tiamina bierze udział w wychwycie GABA, niedobór którego zaburza czynność mózdzku i stanowi o strukturze i aktywności jego komórek. TD upośledza funkcje poznawcze i ruchowe w wyniku uszkodzenia obszarów wzgórza, tj. kory, rdzenia i struktur układu limbicznego [43].

MECHANIZM PROCESÓW NEURODEGENERACJI

U podstaw zjawiska neurodegeneracji leżą: zaburzenia metaboliczne, ekscytotoksyczność i stres oksydacyjny [2,28,29,34,35] (ryc. 2). Śmierć neuronów, będąca wynikiem wystąpienia jednej lub wszystkich powyższych przyczyn, może następować w wyniku apoptozy lub nekrozy. W przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych apoptotyczna śmierć komórki jest dominującą postacią niszczenia komórek [12]. Strategie ochronne polegają na hamowaniu pośrednich i bezpośrednich procesów proapoptotycznych oraz stymulowaniu wzrostu i poprawianiu funkcji tkanki nerwowej [2,19,20].

Zaburzenia w metabolizmie neuronów mogą wystąpić na skutek niedotlenienia, hipoglikemii lub w wyniku działania substancji neurotoksycznej. Wywołuje to dysfunkcję mitochondriów i obniża syntezę ATP, kumulującą energię niezbędną do życia komórkom nerwowym. Zmniejszona w ten sposób ilość ATP generuje upośledzenie ATP-zależnych pomp jonowych, co wywołuje depolaryzację błon neuronalnych i zaburza przewodzenie bodźców nerwowych [33].



Ryc. 2. Rola tiaminy w mechanizmie procesów neurodegeneracji



Ekscytotoksyczność (tzw. toksyczność z pobudzenia) zaburza przewodnictwo nerwowe za pośrednictwem glutaminianu. Ekscytotoksyczność charakteryzuje się zwiększeniem zewnątrzkomórkowego stężenia glutaminianu, zwiększoną depolaryzacją błon komórkowych i znaczną utratą astrocytów glutaminianowych, która jest skutkiem braku tiaminy [2,19,32,33].

Glutaminian jest głównym neuroprzekaznikiem w OUN [39]. Opisano trzy główne transportery glutaminianu: 1) glutaminian 1 (GLT-1) (albo EAAT2); 2) transporter glutaminian/asparaginian (GLAST) (albo EAAT1), występujący głównie w astrocytach; 3) transporter EAAC1, występujący w neuronach [27]. W prawidłowych warunkach stężenie zewnątrzkomórkowego glutaminianu wokół synapsy wynosi w przybliżeniu 25 nM i jest regulowane przez systemy wychwytywania glutaminianu w astrocytach i neuronach [32]. Wzrost stężenia glutaminianu uszkadza tkankę nerwową. W chorobach neurodegeneracyjnych zaburzenie funkcji transporterów glutaminianu prowadzące do ekscytotoksyczności występuje stosunkowo często.

Stres oksydacyjny w komórkach organizmu to przewaga procesów utleniających nad statusem antyoksydacyjnym. Bezpośrednią przyczyną stresu oksydacyjnego są reaktywne formy tlenu (RFT) powstające m.in. podczas niepełnej redukcji cząsteczki tlenu w łańcuchu oddechowym oraz w wyniku wielu innych reakcji biochemicznych zachodzących w komórce. Skutkiem działania RFT są uszkodzenia błon komórkowych, zmiany strukturalne i funkcjonalne białek enzymatycznych i nieenzymatycznych, a także struktury DNA. Główne RFT to, m.in.: anionorodnik ponadtlenku O_2^- , nadtlenek wodoru H_2O_2 i rodnik hydroksylowy $\bullet OH$ [9,13,15,18,19,25]. W sprawnie funkcjonujących komórkach istnieje równowaga między procesami powstawania wolnych rodników a ich usuwaniem. Przesunięcie równowagi w kierunku tworzenia RFT generuje stres oksydacyjny [25].

Mózg, zużywając około 20% tlenu potrzebnego człowiekowi do życia, jest szczególnie narażony na atak wolnych rodników. Prawie 5% tlenu, który jest wykorzystywany w łańcuchu oddechowym, mitochondriach, peroksyzomach i mikrosomach, jest przekształcanie w jego reaktywne formy. Przyczyną stresu oksydacyjnego w mózgu może być nadmierne wytwarzanie wolnych rodników, obniżenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych i/lub obniżenie stężenia czynników redukujących [25].

Ze względu na swój kształt, neurony wykazują niekorzystny stosunek powierzchni do objętości, dlatego zaburzenie struktury i funkcji błon komórkowych jest dla tych komórek szczególnie dotkliwie. RFT generują w błonach wiele zmian, takich jak: zmiany w strukturze błon spowodowane peroksydacją lipidów, modyfikacja aktywności enzymów błonowych, utlenianie grup tiolowych białek błonowych, zaburzenie transportu błonowego, zmiana charakteru antygenowego błon oraz deregulacja potencjału błonowego. W konsekwencji

powyższe zmiany strukturalne i funkcjonalne prowadzą do neurodegeneracji [13,25].

Przyczyny wielu chorób neurodegeneracyjnych nie zostały jednak do końca wyjaśnione. Poza omówionymi RFT wpływ na ich etiologię mogą mieć uwarunkowania genetyczne, toksyny (endogenne i środowiskowe), zakażenia bakteryjne i wirusowe. Udział RFT podkreśla się w patogenezie PD, AD, stwardnieniu rozsianym czy stwardnieniu zanikowym bocznym (amyotrophic lateral sclerosis, ALS). Wzrost RFT stwierdza się także w udarach i uszkodzeniach mózgu [9,15,18,19,25].

Konsekwencją procesów neurodegeneracyjnych jest zapalenie mózgu, które obserwuje się w chorobach AD, PD, WE, stwardnieniu rozsianym oraz w urazach mózgu [7,17,24,32,49,53].

TIAMINA A CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Choroby neurodegeneracyjne obejmują różnorodną grupę wrodzonych lub nabytych chorób układu nerwowego, charakteryzujących się stopniową, wybiórczą utratą komórek tkanki nerwowej [32]. Najbardziej znane z chorób neurodegeneracyjnych to wspomniane już: AD, PD, HD, ALS, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni (X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA), ataksje rdzeniowo-mózdkowe (spinocerebellar ataxias, SCA). HD, SBMA i CSA to tzw. choroby poliglutaminowe (polyQ), będące wynikiem mutacji, która polega na zwiększeniu liczby powtórzeń tripletu CAG w kodujących regionach genów: huntingtyny (*HD/IT-15*), receptora androgenów (*AR*) i ataksyn: 1 (*SCA1*), 2 (*SCA2*), 3 (*MJD/SCA3*) i 7 (*SCA7*). Produktami zmienionych genów są białka zawierające wielokrotne powtórzenia reszt glutaminowych powyżej określonej liczby odpowiednio dla każdej choroby. Do chorób neurodegeneracyjnych należą także choroby prionowe, zwane pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi oraz zespół WE [13,19,20,23,34,38,50,56].

Swoistą i wspólną cechą chorób neurodegeneracyjnych jest występowanie w komórkach nerwowych nierozpuszczalnych agregatów białkowych lub ciał inkluzyjnych. W zależności od choroby są umiejscowione w cytoplazmie lub w jądrze bądź też występują w obydwu składowych komórki [19,20,23,34].

We wszystkich chorobach związanych z neurodegeneracją stwierdzono obniżenie aktywności enzymów tiaminozależnych w większym lub mniejszym stopniu [29,51], co pośrednio potwierdza występowanie korelacji stężenia tiaminy w organizmie i postępu procesów neurodegeneracji.

Konsekwencje niedoborów tiaminy w mózgu uwidoczniają się powoli w przeciwieństwie do skutków procesów aktywnych, takich jak ischemia czy anoksja bądź hipoksja. Stopniowy postęp uszkodzeń wynikających z TD jest podobny klinicznie do chorób neurodegeneracyjnych (ryc. 2). Wieloletnie badania pozwoliły określić

obszary mózgu przede wszystkim podatne na degenerację w wyniku niedoboru tiaminy, tj.: wzgórze, pień mózgu i mózdzek, obszar istoty szarej środkowej i ciała suteczkowatego [11,14,28,29,32,45,49,53].

Na podstawie aktualnej wiedzy można zdefiniować i opisać główne zmiany, jakie charakteryzują niedobór witaminy B1 w mózgu, są to: obniżenie aktywności tiainozależnych enzymów, zmniejszenie aktywności transporterów glutaminianu, kwasica mózgu, uszkodzenia bariery krew-mózg oraz zapalenie mózgu. W wyniku tych zmian następuje neurodegeneracja tkanki mózgowej, co jest widoczne zwłaszcza w zespole WE [14,18,28,29,32,45,49,53].

Kliniczne symptomy uszkodzenia tkanki nerwowej pojawiają się przy stężeniu TDP poniżej 15% prawidłowej wartości. Następuje wówczas obniżenie aktywności KGDHC, co upośledza metabolizm energetyczny, zaburza funkcje mitochondriów i w konsekwencji następuje stres oksydacyjny, a także ekscytotoksyczność i śmierć neuronów [27,32]. Tiamina i jej pochodne stabilizują spoczynkowy potencjał błony komórkowej. Chroniczne pozbawienie tkanki nerwowej tiaminy osłabia tę funkcję i elektrofizjologiczne parametry komórki, co prowadzi do wspomnianych patologii [32].

Liczne badania dowodzą, że w stanach niedoboru tiaminy następuje utrata transporterów glutaminianu EAAT1 i EAAT2, które są głównie umiejscowione w astrocytach, co powoduje zachwianie stężenia glutaminianu wewnątrzkomórkowego, a tym samym prowadzi do trwałej depolaryzacji błon komórkowych i w końcu do śmierci komórki. Depolaryzacja jest typową cechą ekscytotoksyczności. Wykazano, że obejmuje aktywację napięcia wrażliwego kanału wapnia (VSCCs, typ L). Depolaryzacja jest procesem odwracalnym pod wpływem tiaminy. W warunkach TD obserwowano zmniejszenie stężenia markerów białek astrocytarnych we wzgórzu mózgu szczurów, tj. markerów glicynowego białka GFAP i syntetazy glutaminy wraz ze znaczącym spadkiem neuroprzebieżnika GABA i jego transportera - błonowego białka GAT, co potwierdza udział komórek glicynowych w neurodegeneracji [27,32].

Kwasica i stres oksydacyjny to cechy charakterystyczne dla stanu TD. Kwasicę potwierdzono we wrażliwych regionach mózgu zwierząt wprowadzonych w stan deficytu. Stres oksydacyjny natomiast to bezpośredni i pośredni czynnik uszkadzający strukturalnie i funkcjonalnie komórki nerwowe, niezwykle podatne na zaburzenia metabolizmu tlenowego [27,32,45].

Integralność bariery krew-mózg jest decydująca dla prawidłowego funkcjonowania OUN. Uważa się, że znaczącą rolę w jej właściwym funkcjonowaniu odgrywają astrocycy, a ich upośledzona aktywność może być przyczyną obrzęku mózgu. Jak wykazano, w stanach niedoboru tiaminy w astrocytach pojawiają się fagocytarne wakuole.

Podwyższonej ekspresji ulega też wiele czynników, np.: prozapalne cytokiny (IL-6, IL-18, AIF1, TNF, osteopontyna), interferon i chemokiny (MCP-1, MIP-1a, MIP-1b i Gro1), wzrasta aktywność mikrogleju, a także aktywacji ulega wiele czynników transkrypcyjnych, takich jak: Egr-1, c-EBP-b, c-EBP-d, CPBP i Klf-4 [32].

Choroba Parkinsona jest wynikiem postępującego zaniku neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. Prowadzi to do niedoborów dopaminy, co zaburza neuromotoryczność, m.in. są to zaburzenia równowagi, spowolnienia ruchowe, drżenie spoczynkowe, ruchy mimowolne. Jak dotychczas, nie ustalono jednoznacznej przyczyny PD. Wydaje się, że przyczyn może być wiele, od genetycznych po środowiskowe. Spośród wszystkich przypadków 90% to tzw. sporadyczna postać PD, a 10% to postać rodzinna. W kilku rodzinnych postaciach tej choroby stwierdzono mutację w genie kodującym alfa-synukleinę (PARK1), parkinę (PARK2) lub hydrolazę C-końca ubikwityny UCH-L1 (PARK5). Mutacje w genach PARK powodują powstawanie nieprawidłowo sfałdowanych białek oraz białek, które nie degradują w proteasomach i ulegają agregacji w postaci ciał Lewy'ego [25,56]. Kliniczne objawy PD występują wówczas, gdy ponad 50% neuronów dopaminergicznych istoty czarnej w neurogleju zostaje zniszczona [30].

Na związek między tiaminą a PD wskazują niedawne doniesienia naukowe [36]. Wykazana korelacja między występowaniem choroby a małymi stężeniami tiaminy w surowicy krwi sugeruje, że jej podawanie może korzystnie wpłynąć na przebieg czy progresję choroby. Podawanie tiaminy powoduje uwolnienie dopaminy [39]. Badania genetyczne pozwoliły zidentyfikować obszary genów związanych z PD, których zmiany ekspresji korelowały ze stężeniem tiaminy. Są to geny odpowiedzialne za transportery glutaminianu (EAATs) i kompleks dehydrogenazy α -ketoglutaranu (KGDHC) [39].

W badaniach, w których zastosowano tiaminę w połączeniu z acetazolamidem u pacjentów z PD obserwowano poprawę ich stanu ocenianą według Skali Ruchów Mimowolnych (AIMS) oraz zmniejszenie nasilenia symptomów dyskinezy i parkinsonizmu [2,39].

W badaniach Luonga i wsp. wykazano, że dawka dzienna tiaminy 100-200 mg poprawiała funkcję motoryczną u pacjentów z PD [40]. Costantini i wsp. przeprowadzili terapię tiaminą u trzech pacjentów z PD, pacjenci byli oceniani według skali UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [10]. Tiaminę podawano pozajelitowo 2 razy w tygodniu, po 15 dniach wykonano testy. Podobnie jak Luong i wsp., autorzy zanotowali poprawę funkcji motorycznej.

Choroba Alzheimer staje się rosnącą ogólnoswiatową epidemią. Może występować w genetycznej i niegenetycznej postaci. Jest to złożona, powoli postępująca i nieodwracalna choroba neurodegeneracyjna. Zwykle dotyka ludzi po 65 roku życia. Jak wynika z danych



statystycznych, w 2001 r. liczba zachorowań na AD wyniosła 24 miliony, a po 20 latach może być podwojona. Szacuje się, że do 2040 r. liczba chorych na świecie może przekroczyć 80 milionów [26]. Roczny koszt leczenia pacjenta szacuje się na około 20 tys. dolarów i przewyższa koszty terapii pacjentów obciążonych nowotworami czy chorobami sercowo-naczyniowymi [7,17,18,26,51,56].

Choroba charakteryzuje się przede wszystkim: zaburzeniem pamięci krótkotrwałej (świeżej), trudnościami lub utratą orientacji w czasie i w przestrzeni, trudnościami z wymową, trudnościami w myśleniu abstrakcyjnym, ograniczeniem zdolności oceny i podejmowania decyzji.

Cechą charakteryzującą AD są złoży β -amyloidu w przestrzeni międzykomórkowej oraz odkładanie białek tau cytoszkieletu wewnątrz neuronów. Poza tym następuje zanik neuronów cholinergicznym w przodomózgowiu, zmiany w synapsach kory mózgowej i hipokampa [25]. Jak wykazały badania w przebiegu AD ulegają zaburzeniu m.in. procesy tiaminozależne. Zaobserwowano obniżenie aktywności enzymów: PDHC, KGDHC i transketolazy, przy czym spadek enzymu KGDHC odnotowywano zarówno w genetycznej, jak i niegenetycznej postaci AD. Wyniki badań na modelu zwierzęcym wskazują, że zaburzenie tiaminozależnych procesów leży u podstaw zmian patologicznych w AD, co wskazuje, że podaż tiaminy może mieć korzystny wpływ terapeutyczny [16]. Duże dawki tiaminy, nawet do 3 g/dobę, powodowały redukcję stresu oksydacyjnego i poprawę metabolizmu glukozy, nie dając objawów przedawkowania [52].

Zespół Wernickego-Korsakowa jest to późna postać choroby alkoholowej, wynikającej z toksycznego działania alkoholu, co w rezultacie wywołuje poważny niedobór witaminy B1. Nadużywanie alkoholu działa na organizm pośrednio i bezpośrednio, tj. powoduje niedobory żywieniowe, a sam alkohol jest neurotoksyczny. Niedobory żywieniowe skutkujące niedoborem składników odżywczych, w tym witamin, wynikają z nieodpowiedniej, wysokowęglowodanowej diety, co drastycznie zwiększa zapotrzebowanie na tiaminę. Nie jest ono jednak pokrywane przez dietę, ze względu na występujące u alkoholików zmniejszone uczucie głodu, chroniczne zapalenie trzustki i zmniejszone wchłanianie spowodowane uszkodzeniem przez alkohol śluzówki przewodu pokarmowego. Powstające w ten sposób długotrwałe niedobory tiaminy u alkoholików prowadzą do encefalopatii Wernicke'go, która nieleczone skutkuje psychozami, dając obraz syndromu WE [24,32,49,53,56]. Dopełniają go zapalenia wielonerwowe. Stwierdzono też przypadki występowania dodatkowych ruchów mimowolnych i niedowładu kończyn. Z typowych objawów WE wymienić można: zaburzenia ruchu gałek ocznych, napady drgawkowe i zaburzenia przytomności. Ze skutkami neurodegeneracji w zespole WE wiąże się też pośrednio występowanie obrzęku mózgu prowadzące do zapalenia mózgu [24,32,49,53,54,56].

Jak wykazano, TD występuje u 80% alkoholików i przyczynia się do pogłębienia uszkodzeń mózgu spowodowanych alkoholem, w tym demencji, a także do obniżenia zdolności kognitywnych. Sugeruje się, że brak tiaminy ma znaczenie dla zanikania mózdzku i obkurczania mózgu u alkoholików [27,32].

Obniżoną aktywność KGDHC, w którym rolę koenzymu pełni tiamina, uważa się za główną przyczynę upośledzenia metabolizmu energetycznego komórek mózgu w omawianej chorobie. Jej konsekwencją jest ograniczenie wykorzystania glukozy, obniżenie stężenia ATP i fosfokreatyny, uszkodzenie funkcji neuronów oraz neurodegeneracja przebiegająca z zaburzeniem także przekazywania glutaminergicznego [30]. Zaburzenie metabolizmu energetycznego narusza funkcje astrocytów. Wspomniane zmiany występują przed objawami neurologicznymi choroby [27,32]. Znaczenie tiaminy w opisanych procesach potwierdzają badania, w których stwierdzono, że podawanie tiaminy w dawkach do 5 g/dobę powoduje znaczną poprawę w metabolizmie energetycznym mózgu [12,27,32].

Astrocyty wykazują największą wrażliwość na warunki TD, a także w największym stopniu ulegają uszkodzeniom wynikającym z neurodegeneracji charakteryzującej syndrom WE [27]. W korze mózgowej, pobranej *post mortem* od pacjentów obciążonych tą chorobą, stwierdzono 60-70% redukcję transporterów astrocytarnych EAAT1 i EAAT2, a także obniżenie ekspresji glejowego białka GFAP i syntezy glutaminianu, tj. jednego ze skutków charakteryzujących fenotyp niedoboru tiaminy [30].

Choroba Huntingtona jest postępującą zwyrodnieniową chorobą OUN, której towarzyszą zaburzenia ruchowe, otępienie oraz zaburzenia natury psychologicznej. HD jest dziedziczną autosomalnie i dominującą chorobą spowodowaną mutacją genową w chromosomie 4 (4p.16.3). Defekt polega na patologicznym zwiększeniu liczby trójek CAG powyżej 36 powtórzeń. Prawidłowy gen koduje białko huntingtynę. Zwiększenie powtórzeń trójek CAG, umiejscowionych w eksonie 1 genu zmienia konformację huntingtyny przez wydłużenie poliglutaminowego łańcucha blisko zakończenia $-NH_2$. Mutacja powoduje neurodegenerację i upośledza przekazywanie sygnałów do komórek mięśniowych. Dochodzi do nadmiernego zwiększenia ilości nieprawidłowego białka w komórce, co zaburza jej funkcjonowanie i wreszcie prowadzi do śmierci. Chorobę diagnozuje się na podstawie testów genetycznych, badań neuroobrazowych oraz badań neuropsychiatrycznych [6]. Częstość występowania HD w populacji ogólnej szacuje się na 2-10 zachorowań/100000 [2,6,38]. Skutkami zaburzonego metabolizmu wolnorodnikowego, jaki obserwuje się w HD są m.in. upośledzone procesy tiaminozależne, co sugeruje znaczenie prawidłowego stężenia tiaminy w obrębie mózgu. Tiamina docierająca do mózgu jest fosforyzowana, tworząc TDP. Ta postać witaminy B₁ pełni zaś rolę kofaktora dla podstawowych enzymów związanych z przemianami energetycznymi w komórce.

Dodatkowa grupa fosforanowa przyłączona do TDP tworzy TTP. TTP w dużej ilości występuje w zakończeniach presynaptycznych, a więc wiąże się z neuroprzekaznictwem, stanowi też donor grup fosforanowych dla białek synaptycznych. Obniżone stężenie tiaminy, jej postaci ufosforylowanej, jak również enzymów tiaminozależnych nasilają skutki stresu tlenowego i procesy neurodegeneracji [22].

TIAMINA I POCHODNE TIAMINY W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W praktyce klinicznej zaleca się zapobieganie niedoborom tiaminy przez podawanie jej do 30 mg dziennie. Profilaktyka tego rodzaju dotyczy głównie grup zagrożonych hipowitaminową B1, tj. ludzi w podeszłym wieku, cukrzyków, osób nadużywających alkohol, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, kobiet w ciąży, palaczy tytoniu. Przedawkowanie i zatrucie tiaminą w praktyce klinicznej właściwie nie występuje, ze względu na dobrą rozpuszczalność tiaminy w wodzie i jej stosunkowo niewielkie powinowactwo do białek surowicy krwi. Te cechy tiaminy sprzyjają jej wydajnej filtracji w kłębuszkach nerkowych i wydalaniu z moczem. Szybkość filtracji witaminy B1 w nerkach jest proporcjonalna do jej stężenia we krwi. Przy niskich stężeniach tiaminy we krwi wzrasta tempo jej reabsorpcji w nerkach. Nadmiar tiaminy wydalana się z moczem częściowo w postaci niezmiennionej, a częściowo w postaci metabolitów. W stanach chorobowych, takich jak kwasica cukrzycowa czy mleczanowa lub ostra niewydolność mięśnia sercowego stosuje się tiaminę w postaci TDP (kokarboksylaza) w iniekcjach domięśniowych, podskórnych lub nawet dożylnych w dawkach 100-200 mg/dobę [52]. W łagodnych neuropatiach zaleca się podawanie 100 mg tiaminy/dobę przez 2 tygodnie, w połączeniu z odpowiednią dietą, w stanach bardziej zaawansowanych podaje się do 300 mg/dobę. W przypadku zapalenia wielonerwowego stosuje się iniekcje dożylne w dawce 100 mg/dobę przez kilka dni [11]. W neuropatiach zazwyczaj podaje się tiaminę łącznie z pirydoksyną i cyjanokobalaminą. W tabeli 2 zestawiono dawki tiaminy: profilaktyczną, leczniczą i toksyczną [21,31,46,57].

W wyniku prac nad zwiększeniem biodostępności i skuteczności tiaminy zsyntetyzowano wiele analogów, modyfikując ich rozpuszczalność i aktywność biologiczną wprowadzaniem określonych grup funkcyjnych do cząsteczki podstawowej. Do grupy pochodnych tiolowych należą m.in: benfotiamina, fursultiamina i sulbutiamina. Budzą one duże zainteresowanie naukowców ze

względu na obecność bardzo reaktywnej grupy tiolowej -SH, co stwarza niemal nieograniczone możliwości syntezy także innych pochodnych. Tiolowe pochodne tiaminy znajdują coraz większe zastosowanie w praktyce medycznej, weterynaryjnej oraz w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi [52].

Benfotiamina (S-benzoilo-O-monofosforan tiaminy) jest S-acylową pochodną tiaminy. Podawana doustnie może przenikać przez błonę komórkową dopiero po defosforylacji do S-benzoilotiaminy w wyniku działania fosfatazy zasadowej, która jest wydzielana przez rąbki szczoteczki śluzówki jelita cienkiego. S-benzoilotiamina dyfunduje do komórek śród błonka jelita, a następnie do krwi, skąd znaczna jej część trafia do erytrocytów, gdzie jest przekształcana w wolną tiaminę w wyniku przeniesienia grupy S-benzoilowej na glutation. W wątrobie S-benzoilotiamina może być rozkładana do tiaminy przez tioesterazę obecną w hepatocytach [4,5,52,54].

Benfotiamina podawana doustnie powoduje znaczący wzrost stężenia tiaminy, a także jej fosforanowych estrów, TMP i TDP we krwi oraz w wątrobie, ale ich stężenie w początkowej fazie nie ulega zmianie w mózgu. Określono, że tiamina pochodząca z 250 mg benfotiaminy osiąga maksymalne stężenie we krwi po jednej godzinie, difosfotiamina po około 5 godzinach, a spadek stężenia w obu przypadkach następuje w ciągu 25 godzin [16]. Wzrost stężenia tiaminy i jej związków w mózgu po podaniu doustnym wymaga znacznie dłuższego czasu. Wskazuje to, że miejscem docelowym benfotiaminy są raczej tkanki obwodowe, a nie OUN. W badaniu na szczurach wykazano, że dopiero podawanie benfotiaminy zwierzętom przez 6 miesięcy powodowało wzrost stężenia TDP w mózgu prawie o 90%, co potwierdza jej powolne przechodzenie przez barierę krew-mózg [52]. Natomiast już po 8 tygodniach karmienia szczurów benfotiaminą odnotowywano obniżenie liczby płytek β -amyloidu w mózgu zwierząt [16].

Znaczenie benfotiaminy w terapii choroby alkoholowej potwierdzają randomizowane badania przeprowadzone w grupie 120 mężczyzn i kobiet ze stwierdzonym uzależnieniem od alkoholu. Przez 24 tygodnie badany w grupie przyjmującej benfotiaminę podawano ten związek w dawce 600 mg/dobę. Po miesiącu suplementowania w grupie kobiet zanotowano zmniejszenie objawów neuropatii o 45%, a po 3 miesiącach o 60% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Znaczącego wyniku nie obserwowano w grupie mężczyzn. Na podstawie tych badań benfotiaminę w zastosowanej dawce oceniono jako związek dobrze tolerowany i niewywołujący działań niepożądanych [42].

Anisimowa i Danilow informowali o rezultatach terapii benfotiaminą chronicznego alkoholizmu (2-3 stadium) [3]. Badanie przeprowadzono w grupie pacjentów w wieku 41±9 lat, nadużywających alkohol przez 20,6±6 lat. Terapia odbywała się dwuetapowo: podawano benfotiaminę w dawce 450 mg/dobę przez 2 tygodnie

Tabela 2. Wysokość poszczególnych dawek tiaminy

Przeznaczenie: żywienie/ profilaktyka/terapia	Dawka dzienna w mg
Zalecane dzienne spożycie	1,7
Dawka profilaktyczna	5-15
Dawka lecznicza	100-4500
Dawka toksyczna	>7000



i następnie 300 mg/dobę przez 4 tygodnie. Obserwowano pozytywną dynamikę przebiegu terapii oraz zmniejszenie objawów polineuropatii [3]. Kretschmar i wsp. przeprowadzili badania z udziałem 303 pacjentów i zastosowali benfotiaminę w połączeniu z pirydoksyną. W tym przypadku pozytywny wynik terapii choroby alkoholowej obserwowano po 21 dniach [37].

Nie ma żadnych dowodów na niekorzystne działanie benfotiaminy na OUN. Wyniki badań wskazują, że poprawia pamięć u gryzoni, a także u ludzi. Jest to prawdopodobnie wynik aktywacji układu cholinergicznego i dopaminergicznego. Benfotiamina przenika do komórek łatwiej niż tiamina i utrzymuje jej aktywną postać, tj. TDP przez dłuższy czas. Biodostępność tiaminy pochodzącej z benfotiaminy ocenia się na około pięciokrotnie lepszą w porównaniu z rozpuszczalnymi w wodzie solami tiaminy [4,5].

Fursultiamina (tetrahydrofurfurylo disiarczek tiaminy) to disiarczkowa pochodna tiaminy. Ze względu na lipofilowy charakter cząsteczka fursultiaminy łatwo przenika do wnętrza komórki, gdzie jest przekształcana w tiaminę, a następnie w wyniku działania pirofosfokinazy tiaminowej w TDP. W badaniach z udziałem pacjentów obciążonych AD wykazano, że podawanie 3-8 g tej pochodnej poprawiało stan emocjonalny i intelektualny pacjentów. Fursultiamina działa także korzystnie na mięsień sercowy również jako czynnik przeciwzapalny, prawdopodobnie przez zahamowanie kaskady biosyntezy kwasu arachidonowego [16].

Sulbutiamina (O-izobutyrylo disiarczek tiaminy), podobnie jak fursultiamina jest disiarczkową pochodną tiaminy. Ze względu na lipofilowy charakter związek ten może łatwo przenikać do mózgu i swoiście oddziaływać na neurony. Po podaniu sulbutiaminy u szczurów obserwowano wzrost stężenia tiaminy i jej estrów fosforanowych w mózgu i tkankach obwodowych. W badaniach prowadzonych w grupie 619 pacjentów z AD zanotowano poprawę ich stanu w zdolności rozpoznawania przedmiotów po długotrwałym okresie podawania pochodnej. Podawanie sulbutiaminy stosuje się także w stanach ogólnego osłabienia i przemęczenia (astenii) [2,16].

PODSUMOWANIE

Możliwości nowoczesnych technik badawczych pozwalają dostarczać nowych dowodów na rzeczywistą rolę tiaminy w etiologii chorób cywilizacyjnych. Szczegółowe poznanie udziału TDP w procesie katalizy enzymatycznej przyczyniło się do wyjaśnienia mechanizmów różnego rodzaju chorób neurodegeneracyjnych, opracowania nowych strategii leczenia z wykorzystaniem witaminy B1 i stworzenia perspektyw zastosowania analogów tiaminy w medycynie. Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze prace w tej dziedzinie przyczynią się do powstawania nowych pochodnych tiaminy, o lepszym indeksie terapeutycznym i bardziej ukierunkowanych na poszczególne schorzenia, co przyczyni się do powstania nowych strategii terapeutycznych w zwalczaniu chorób neurodegeneracyjnych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alexi T., Borlongan C.V., Faull R.L., Williams C.E., Clark R.G., Gluckman P.D., Hughes P.E.: Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Prog. Neurobiol.*, 2000; 60: 409-470
- [2] Anisimova E.L., Danilov A.B.: Benfotiamine efficacy in alcoholic polyneuropathy therapy. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*, 2001; 101: 32-36
- [3] Anuszevska E.L.: Przeciwwzrostowa aktywność benfotiaminy – możliwości zastosowania w schorzeniach układu oddechowego. *Alergia*, 2013; 2: 49-52
- [4] Anuszevska E.L., Gruber B.M.: Witaminy grupy B – niewykorzystany potencjał w profilaktyce i terapii. *Leki Współ. Ter.*, 2009; 2: 62-66
- [5] Bâ A.: Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2008; 28: 923-931
- [6] Bubko I., Gruber B.M., Anuszevska E.L.: The role of the proteasome for therapy of incurable diseases. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 314-325
- [7] Castellani R.J., Rolston R.K., Smith M.A.: Alzheimer disease. *Dis. Mon.*, 2010; 56: 484-546
- [8] Clarke R.: B-vitamins and prevention of dementia. *Proc. Nutr. Soc.*, 2008; 67: 75-81
- [9] Coskun P.E., Busciglio J.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down's syndrome: relevance to aging and dementia. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.*, 2012; 2012: 383170
- [10] Costantini A., Pala M.I., Compagnoni L., Colangeli M.: High-dose thiamine as initial treatment for Parkinson's disease. *BMJ Case Rep.*, 2013: bcr2013009289
- [11] Dror V., Eliash S., Rehavi M., Assaf Y., Biton I.E., Fattal-Valevski A.: Neurodegeneration in thiamine deficient rats-A longitudinal MRI study. *Brain Res.*, 2010; 1308: 176-184
- [12] Eliash S., Dror V., Cohen S., Rehavi M.: Neuroprotection by rasagiline in thiamine deficient rats. *Brain Res.*, 2009; 1256: 138-148
- [13] Emerit J., Edeas M., Bricaire F.: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.*, 2004; 58: 39-46
- [14] Fattal-Valevski A.: Thiamine (vitamin B1). *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 2011; 16: 12-20
- [15] Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P., Formichi P., Gallus G.N., Radi E.: Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 322: 254-262
- [16] Gangolf M., Czerniecki J., Radermecker M., Detry O., Nisolle M., Jouan C., Martin D., Chantraine F., Lakaye B., Wins P., Grisar T., Bettendorff L.: Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PLoS One*, 2010; 5: e13616
- [17] Gibson G.E., Hirsch J.A., Cirio R.T., Jordan B.D., Fonzeetti P., Elder J.: Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2013; 55: 17-25
- [18] Gibson G.E., Zhang H.: Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int.*, 2002; 40: 493-504

- [19] Gonsette R.E.: Neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of oxidative stress and excitotoxicity. *J. Neurol. Sci.*, 2008; 274: 48-53
- [20] Gruber B.M.: Epigenetics and etiology of neurodegenerative diseases. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 542-551
- [21] Gruber B.M.: Suplementacja megadawkami witamin = megazdrowie? *Farm. Pol.*, 2013; 69: 363-369
- [22] Gruber B.M., Anuszewska E.L.: Choroba Huntingtona – znaczenie diety we wspomaganiu terapii. *Farm. Pol.*, 2010; 66: 792-803
- [23] Guenther I., Kędzierska-Mieszkowska S.: System kontroli jakości białek w cytoplazmie – rola białek opiekuńczych w biologii chorób neurodegeneracyjnych. *Postępy Biochem.*, 2011; 57: 274-282
- [24] Guerrini I., Mundt-Leach R.: Preventing long-term brain damage in alcohol-dependent patients. *Nurs. Stand.*, 2013; 27: 43-46
- [25] Gutowicz M.: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 104-113
- [26] Hampel H., Prvulovic D., Teipel S., Jessen F., Luckhaus C., Frölich L., Riepe M.W., Dodel R., Leyhe T., Bertram L., Hoffmann W., Faltraco F., German Task Force on Alzheimer's Disease (GTF-AD): The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Prog. Neurobiol.*, 2011; 95: 718-728
- [27] Hazell A.S.: Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy. *Neurochem. Int.*, 2009; 55: 129-135
- [28] Hazell A.S., Butterworth R.F.: Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol Alcohol.*, 2009; 44: 141-147
- [29] Hazell A.S., Faim S., Wertheimer G., Silva V.R., Marques C.S.: The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting issue. *Neurochem. Int.*, 2013; 62: 796-802
- [30] Head K.A.: Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern. Med. Rev.*, 2006; 11: 294-329
- [31] Heneka M.T., Rodriguez J.J., Verkhratsky A.: Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.*, 2010; 63: 189-211
- [32] Jarosz M., Bułhak-Jachymczyk B.: Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. PZWL, Warszawa 2008
- [33] Jhala S.S., Hazell A.S.: Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem. Int.*, 2011; 58: 248-260
- [34] Jhala S.S., Wang D., Hazell A.S.: Loss of the glutamate transporter splice-variant GLT-1b in inferior colliculus and its prevention by ceftriaxone in thiamine deficiency. *Neurochem. Int.*, 2011; 58: 558-563
- [35] Jomova K., Vondrakova D., Lawson M., Valko M.: Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol. Cell. Biochem.*, 2010; 345: 91-104
- [36] Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W.: Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. *Fortschr. Med.*, 1996; 114: 439-443
- [37] Krzysztoń-Russjan J., Zielonka D., Jackiewicz J., Kuśmirek S., Bubko I., Klimberg A., Marcinkowski J.T., Anuszewska E.L.: A study of molecular changes relating to energy metabolism and cellular stress in people with Huntington's disease: looking for biomarkers. *J. Bioenerg Biomembr.*, 2013; 45: 71-85
- [38] Luong K.V., Nguyễn L.T.: Thiamine and Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 316: 1-8
- [39] Luong K.V., Nguyen L.T.: The beneficial role of thiamine in Parkinson's disease: preliminary report. *J. Neurol. Res.*, 2012; 2: 211-214
- [40] Luong K.V., Nguyen L.T.: The beneficial role of thiamine in Parkinson disease. *CNS Neurosci. Ther.*, 2013; 19: 461-468
- [41] Małeczka S.A., Poprawski K., Bilski B.: Profilaktyczne i terapeutyczne zastosowanie tiaminy (witaminy B1) – nowe spojrzenie na stary lek. *Wiad. Lek.*, 2006; 59: 383-387
- [42] Manzardo A.M., He J., Poje A., Penick E.C., Campbell J., Butler M.G.: Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.*, 2013; 133: 562-570
- [43] Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D.: Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*, 2014, 53: 821-835
- [44] Moszczyński P., Pyć R.: Biochemia witamin. Część I. Witaminy grupy B i koenzymy. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998
- [45] Oliveira F.A., Galan D.T., Ribeiro A.M., Santos Cruz J.: Thiamine deficiency during pregnancy leads to cerebellar neuronal death in rat offspring: role of voltage-dependent K⁺ channels. *Brain Res.*, 2007; 1134: 79-86
- [46] Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A.: Leki Współczesnej Terapii. Wyd.18. Split Trading, Warszawa 2007
- [47] Rapala-Kozik M., Kowalska E., Ostrowska K.: Modulation of thiamine metabolism in *Zea mays* seedlings under conditions of abiotic stress. *J. Exp. Bot.*, 2008; 59: 4133-4143
- [48] Smith A.D.: Prevention of dementia: a role for B vitamins? *Nutr. Health*, 2006; 18: 225-226
- [49] Subramanya S.B., Subramanian V.S., Said H.M.: Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2010; 299: G23-G31
- [50] Szwed A., Miłowska K.: The role of proteins in neurodegenerative disease. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 187-195
- [51] Tęgowska E., Wosińska A.: The role of biological sciences in understanding the genesis and a new therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 73-92
- [52] Tylicki A., Siemieniuk M.: Tiamina i jej pochodne w regulacji metabolizmu komórek. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 447-469
- [53] Wang X., Wang B., Fan Z., Shi X., Ke Z.J., Luo J.: Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress in neurons. *Neuroscience*, 2007; 144: 1045-1056
- [54] Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W.: Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I study). *Alcohol Alcohol.*, 1998; 33: 631-638
- [55] Zawidzka I., Bienert A., Grześkowiak E., Ratajczak N.: Rola witamin w prewencji chorób związanych ze starzeniem. *Now. Lek.*, 2009; 78: 168-174
- [56] Zhang G., Ding H., Chen H., Ye X., Li H., Lin X., Ke Z.: Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *J. Nutr.*, 2013; 143: 53-58
- [57] Ziemiański Ś.: Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy. PZWL, Warszawa 2001

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

