

Zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu w stanach niedoboru tiaminy

Disturbances of brain energy metabolism in thiamine deficiency

Agnieszka Jankowska-Kulawy, Hanna Bielarczyk, Anna Ronowska, Dorota Bizon-Zygmańska, Andrzej Szutowicz

Zakład Medycyny Laboratoryjnej Katedra Biochemii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Pirofosforan tiaminy (TPP) jest biologicznie aktywną formą tiaminy (witaminy B1). TPP wbudowuje się w centra aktywne wielu enzymów mitochondrialnych biorących bezpośredni udział w cyklu Krebsa, pełni rolę ich kofaktora. Niedobór tiaminy powoduje upośledzenie metabolizmu energetycznego mózgu poprzez zmniejszenie funkcjonalnej puli acetylo-CoA – głównego substratu cyklu kwasów trójkarboksylowych (TCA). Hipometabolizm energetyczny komórek nerwowych jest bezpośrednią przyczyną rozwoju wielu chorób neurodegeneracyjnych, w tym zespołu Wernicke-Korsakoff, choroby Parkinsona, płasawicy Huntingтона oraz szeregu zespołów porażennych, jak również choroby Alzheimerera. W krajach rozwiniętych, rzadko dochodzi do jawnych klinicznie niedoborów tiaminy, a co za tym idzie i TPP u ludzi, ze względu na zbilansowaną dietę oraz dostęp do wielu produktów stanowiących jej suplementy. Natomiast w wielu krajach Afryki i Azji, duże grupy ludzi o niskim statusie ekonomicznym cierpią na niedożywienie powodujące mnogie niedobory witamin i mikroelementów, w tym również niedobory witaminy B1. Również w krajach rozwiniętych istnieją grupy zagrożone tym(i) niedoborami. Należą do nich, między innymi chorzy na choroby układu krążenia, pacjenci dializowani, z różnego typu enteropatiami, chorzy na cukrzycę, osoby uzależnione od narkotyków i alkoholu. Problem stanowi również emigracja z powodów ekonomicznych i wynikające z tego ograniczenia finansowe, które w wielu przypadkach mają konsekwencje zdrowotne.

Summary

The biologically active form of thiamine (vitamin B1) is a thiamine pyrophosphate, which incorporated into the active sites of many mitochondrial enzymes directly involved in the Krebs cycle acts as their cofactor. Thiamine deficiency impairs brain energy metabolism, reduces the availability of functional acetyl-CoA pool – the main energy substrate in the brain. Energy hypometabolism of nerve cells is a direct cause of many neurodegenerative diseases, including Wernicke-Korsakoff syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease and a number of paralytic syndroms, as well as Alzheimer's disease. Nowadays thiamine deficiency in humans as cause of extreme hypovitaminosis seldom occurs, due to a balanced diet and access to a number of products which are dietary supplements. However in countries of low economic status commonly occurring poverty is usually accompanied by malnutrition and deficits of thiamine and other micronutrients. On the other hand, in the developed countries specific populations of people can also display subclinical deficiencies of these factors. This applies to specific risk groups, including patients with cardiovascular diseases, diabetes, dialysis patients and those with different types of enteropathies. Another problem is the emigration for economic reasons and the resulting financial restrictions, which in many cases have health consequences.

Słowa kluczowe: acetylo-CoA, choroba Alzheimerera, metabolizm energetyczny mózgu, neurodegeneracje, niedobór tiaminy,
Key words: acetyl-CoA, Alzheimer's disease, brain energy metabolism, neurodegenerative diseases, thiamine deficiency

Metabolizm energetyczny mózgu

W stanie spoczynku mózg ludzki, serce, wątroba i nerki zużywają około 60% całkowitej energii produkowanej przez organizm. Ludzki mózg pod względem energetycznym jest bardzo „kosztownym” organem. Stanowi tylko 2% masy ciała, ale w warunkach spoczynkowych zużywa aż 20-23% całkowitej ilości energii [1, 2]. W przeciwieństwie do innych tkanek glukoza jest niemal

wyłącznym substratem energetycznym dla neuronów oraz innych rodzajów komórek mózgu. Jest ona transportowana przez barierę krew-mózg przy udziale niezależnych od insuliny transporterów glukozy GLUT1, o dużej gęstości i średnim powinowactwie do glukozy (K_m 5-10 mmol/L). Z kolei transport glukozy do neuronów odbywa się za pomocą transporterów GLUT3, które wykazują duże powinowactwo do glukozy (K_m 1-2 mmol/L).

Transportery te są zawsze wysyczone glukozą, nawet w stanach łagodnej hipoglikemii, co zapewnia dostarczenie odpowiedniej ilości substratu do neuronów [3]. Wychwył *netto* glukozy jest ściśle związany z ekspresją i aktywnością transporterów GLUT, ale co ważniejsze zależy od stężenia glukozy po obu stronach bariery krew-mózg. Stąd po aktywacji mózgu, niskie wewnętrzkomórkowe stężenie glukozy i ATP gwałtownie stymuluje wychwył glukozy przez neurony [4]. Z powodu dużego zużycia tego metabolitu przez komórki mózgu, stężenie glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 2/3 jej stężenia w krążeniu ogólnym. Przemiana glukozy w procesie glikolizy dostarcza pirogronianu – kluczowego prekursora acetylo-CoA – związku, który wchodzi w TCA. Acetylo-CoA jest syntetyzowany z pirogronianem przy udziale kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (PDHC). Aktywność tego enzymu w całym mózgu jest około 4-10 razy większa niż w innych tkankach, co zapewnia stałą produkcję i odpowiedni poziom wysokoenergetycznego związku, jakim jest acetylo-CoA. W warunkach patologicznych, takich jak: kwasica ketonowa czy hipoksja mózgu może wykorzystywać również alternatywne źródła energii takie, jak beta-hydroksymaślan czy mleczan. Uważa się, że mleczan może stanowić źródło energii i oszczędzać ogólnoustrojowe zasoby glukozy w stanach zwiększonej produkcji energii, zmniejszonej dostępności glukozy bądź w stanach ciężkiej hipoglikemii czy intensywnego wysiłku fizycznego. Szacuje się, że jego udział w procesach metabolizmu oksydacyjnego w wyżej wymienionych stanach może wzrastać do 25% całkowitego zużycia substratów energetycznych [5]. Jednak te alternatywne źródła energii nie mogą całkowicie zastąpić glukozy.

Neurony stanowią 10% wszystkich komórek mózgu, a zużywają około 80% całkowitej ilości dostarczanej glukozy i tlenu. Ponadto, komórki neuronalne mózgu nie mają zdolności magazynowania związków wysokoenergetycznych. Wobec tego sprawne funkcjonowanie neuronów zależy wyłącznie od dostarczania i zużywania ekwiwalentnych ilości tlenu i glukozy. Liczne badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają, że większość energii produkowanej przez neurony (około 60-70%) jest zużywana do utrzymania i przywrócenia odpowiednich potencjałów spoczynkowych na ich błonach pre- i postsynaptycznych po depolaryzacji czynnościowej (10-30 Hz). Dzięki temu utrzymywane są prawidłowe gradienty stężeń jonów $Na^+/K^+/Ca^{2+}$, między przestrzeniami wewnątrzneuronalnymi i pozakomórkowymi, jak również w ich przedziałach wewnątrzkomórkowych [6]. Utrzymanie tych gradientów jest niezbędne do prawidłowej aktywności neuroprzebieżniczej zarówno w dominujących w mózgu neuronach glutaminianergicznych, jak również w neuronach innych układów neuroprzebieżniczych (GABA-ergiczne, cholinergiczne, serotoninergetyczne) [7].

Przebieżnicstwo sygnałów oraz funkcje transportowe w neuronach wymagają również ciągłej przebudowy fosfolipidów błonowych. Procesy ten wykorzystują *netto* około 25% całkowitej energii wytwarzanej w mózgu [8]. Pozostała część energii wykorzystywana jest do utrzymania potencjału spoczynkowego w neuronach oraz do utrzymania podstawowej aktywności neuronów obejmującej między innymi syntezę i degradację białek oraz obrót metaboliczny nukleotydów i DNA/RNA.

Choroba Alzheimerera

W ostatnich dekadach choroba Alzheimerera (AD) staje się najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną mózgu. Zachorowalność na AD stale rośnie. Przewiduje się, że w związku z wydłużającym się czasem życia ludzkiego liczba chorych, w drugiej połowie obecnego wieku wzrośnie trzykrotnie, co stworzy poważne problemy społeczne i ekonomiczne.

Choroba Alzheimerera charakteryzuje się spadkiem liczby neuronów we wrażliwych na sygnały neurodegeneracyjne rejonach mózgu (hipokamp, kora ciemieniowa, przegroda mózgu) [9]. W wyniku tych zmian dochodzi do postępujących ubytków funkcji poznawczych, demonstrujących się nasilającymi się zanikami pamięci, dezorientacją, które prowadzą w zaawansowanych stadiach do utraty zdolności do samodzielnego życia. Zmiany w sferze poznawczej mają swoje podłoże somatyczne w postaci postępujących zmian neurodegeneracyjnych w mózgu, takich jak zewnętrzkomórkowe złogi amyloidu- β ($A\beta$), wewnątrzneuronalne sploty neurofibrili (nadmiernie ufosforylowane białko *tau*) oraz aktywacja mikrogleju [10, 11].

W AD preferencyjnemu uszkodzeniu ulegają neurony cholinergiczne przegrody mózgu i ich zakończenia w hipokampie oraz płatach czołowych i ciemieniowych [12, 13]. Zaburzenie transportu aksonalnego neuronów cholinergicznym jest jednym z najwcześniejszych objawów AD obserwowanym zarówno u ludzi, jak i w badaniach doświadczalnych z użyciem myszy transgenicznych [14, 15]. Selektywna wrażliwość neuronów cholinergicznym może być spowodowana różnicami fenotypowymi poszczególnych grup neuronów lub ich stanem czynnościowym. Nie bez znaczenia jest również wpływ innych układów neuroprzebieżniczych, występowanie różnych klas receptorów oraz efekt, jaki na neurony cholinergiczne wywierają astrocyty i mikroglej [10, 16, Klimszewska i wsp. dane niepublikowane].

W mózgach ludzi z AD dochodzi do wielokierunkowych zaburzeń parametrów biochemicznych oraz charakterystycznych zmian patomorfologicznych w obrębie układu cholinergicznym. Do pierwszej grupy można zaliczyć spadek aktywności enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę i rozkład acetylocholin (ACh), takich jak: acetylotransferaza cholinowa (ChAT), esteraza acetylocholinowa (AChE), system transportu o wysokim powinowactwie do cholin (HACU) i transporter pęcherzykowy acetylocholin (VACHT) [9, 17]. Obserwuje się także upośledzenie procesów przekazywania sygnału spowodowane spadkiem gęstości receptorów muskarynowych i nikotynowych ACh oraz obniżenie wewnątrzneuronalnego poziomu samej acetylocholin i jej akumulacji w pęcherzykach synaptycznych [9, 18, 19]. Skutkuje to zahamowaniem kwantowego wydzielania ACh, odgrywającego kluczową rolę w funkcjach poznawczych mózgu [9].

Cechą charakterystyczną choroby Alzheimerera stwierdzaną w badaniach histopatologicznych jest odkładanie się złogów peptydu $A\beta$ w postaci płytek starczych w przestrzeniach pozakomórkowych i okołonaczyniowych mózgu. Największą neurotoksyczność wykazuje przy tym peptyd $A\beta$ składający się z 42 aminokwasów [20]. W badaniach z użyciem zarówno modelu zwierzęcego jak i komórkowego stwierdzono również wzrost akumulacji peptydu amyloidu- β (APP), co było spowodowane wzrostem ekspresji

proteazy BACE1 (*β-site APP cleaving enzyme 1*) rozkładającej APP, wzmożoną produkcją tego białka oraz modyfikacjami jego metabolizmu, powodującymi przyspieszenie proteolitycznego rozkładu APP z wytworzeniem toksycznych form peptydu amyloidu-β. β-sekretaza i proteaza BACE1 są czynnikami bardzo podatnymi na różnego typu bodźce cytotoksyczne, w tym stres oksydacyjny wywołany niedoborem tiaminy [21, 22, 23].

Wewnątrz wypustek aksonalnych i perikarionach neuronów pojawiają się sploty neurofibrilarnych utworzone z wysoko ufosforylowanego białka *tau* [20, 24]. Nieufosforylowane białko *tau* łączy ze sobą podjednostki AB tubuliny, białka strukturalnego neurotubuli, odpowiedzialnych z transport aksonalny. Fosforylacja białka *tau* przez kinazę syntazy glikogenu 3B, zaktywowaną nadmiernie przez patologiczne sygnały depolaryzacyjne, prowadzi do jego dysocjacji od kompleksów tubulinowych, które ulegają rozpadowi. W ten sposób dochodzi to zniszczenia aksonalnych połączeń z innymi neuronami i zaburzeń funkcji całej sieci neroprzebieżniczej [25].

Hipometabolizm energetyczny mózgu przyczyną rozwoju encefalopatii

Homeostaza energetyczna mózgu jest procesem bardzo złożonym ze względu na dużą wrażliwość neuronów na stres metaboliczny, izolację mózgu z powodu istnienia bariery krew-mózg, duże zapotrzebowanie energetyczne mózgu, aż wreszcie ze względu na ograniczone zasoby glikogenu, jako dynamicznego źródła energii. W AD dochodzi do upośledzenia metabolizmu energetycznego mózgu. Zjawisko to określane jest jako hipometabolizm energetyczny mózgu [6]. Zahamowanie metabolizmu glukozy związane jest ze zmniejszeniem gęstości transporterów glukozy GLUT1 i GLUT3 w mózgu oraz aktywności fosfofruktokinazy i dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego [26]. W przebiegu choroby dochodzi również do spadku aktywności enzymów TCA i łańcucha oddechowego, a co za tym idzie, dochodzi do obniżenia szybkości syntezy i zużycia acetylo-CoA [19, 27]. Znacząco zmniejszają się aktywności kompleksów PDHC, dehydrogenazy α-ketoglutaranowej (KDHC) oraz dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH) i akonitazy.

Obniżenie aktywności enzymów metabolizmu energetycznego powoduje przyspieszenie drogi amyloidogennej proteolizy APP za pośrednictwem enzymu rozbijającego Aβ (BACE1) [9, 25]. Wiadomo, że zarówno sam Aβ, jak również inne sygnały neurotoksyczne stymulują proces apoptozy [26]. Szczególna wrażliwość neuronów cholinergicznym na neurodegenerację może wiązać się z tym, że zużywają one acetylo-CoA nie tylko do produkcji energii oraz syntezy lipidów strukturalnych i N-acetylo-L-asparaginianu (NAA), jak pozostałe neurony, ale wykorzystują ten związek również do syntezy ACh [16, 19]. Wskutek tego, w neuronach cholinergicznym czynniki neurotoksyczne hamujące aktywność PDHC, znacznie bardziej ograniczają dostępność acetylo-CoA do produkcji energii, niż neuronach niecholinergicznym lub neurogleju.

Przyczyny niedoboru tiaminy

Obecnie rzadko dochodzi do niedoborów tiaminy (witaminy B1) u ludzi, ze względu na urozmaiconą dietę oraz powszechne stosowanie suplementacji popularnych składników diety witaminami i mikroelementami. Jednak pewne grupy ludzi są szczególnie narażone na niedobór tego czynnika. Są to osoby zamieszkujące kraje słabo rozwinięte, o niskim statusie społecznym. Również emigracja z powodów ekonomicznych, złe warunki socjalne i oszczędności w zakupie pełnowartościowej żywności mogą się przyczynić do rozwoju subklinicznych niedoborów tiaminy. Podobne stany hipowitaminozy B1 obserwowano podczas długotrwałego odżywiania pozajelitowego, w zespołach złego wchłaniania (przewlekłe stany zapalne, zmiany nowotworowe w przewodzie pokarmowym), jak również u osób z chorobą alkoholową. Do wzrostu zapotrzebowania na tiaminę dochodzi w okresie ciąży i karmienia piersią. Również w przypadkach ciężkich infekcji bakteryjnych i pasożytniczych, w wyniku zwiększonego zużycia i niszczenia tego czynnika przez mikroorganizmy i pasożyty mogą pojawić się stany hipowitaminozy B1, B12 czy też B6. Wiele leków stosowanych w leczeniu różnych chorób zwiększa wydalanie tiaminy i jej związków pochodnych z moczem. Stosowanie diet selektywnych, siarczanów, jako środków konserwujących żywność, czy zwiększona zawartość w pokarmach antagonistów tiaminy mogą być również przyczyną niedoborów tego czynnika [19]. Niedobór tiaminy będącej prekursorem aktywnego biologicznie pirofosforanu tiaminy prowadzi do zaburzenia metabolizmu energetycznego komórek nerwowych i jest przyczyną rozwoju encefalopatii Wernicke-Korsakoff. Zwykle w pierwszej fazie występuje encefalopatia Wernicke, która określana jest jako ostra i zwykle odwracalna (podanie witaminy B1) faza tego zespołu. Charakteryzuje się triadą objawów, są to: oczopląs i porażenie mięśni gałek ocznych, ataksja związana z upośledzeniem chodu oraz zaburzenia koncentracji uwagi i świadomości [28]. Przy dłuższym przebiegu, zwykle związanym z uzależnieniem od alkoholu choroba Wernicke przechodzi w nieodwracalną psychozę Korsakoff'a. W tej fazie dochodzi do zniszczenia rozległych obszarów kory mózgowej odpowiedzialnych za formowanie pamięci. Dotyczy to około 80% pacjentów [29]. Występują u nich stany splątania, upośledzenie przyswajania nowych informacji, pamięci krótkoterminowej oraz utraty pamięci starej. W niektórych przypadkach rozwijają się zaburzenia funkcji poznawczych obejmujące upośledzenie percepcji wzrokowej i zdolności rozwiązywania problemów. Śmiertelność w tym stadium choroby wynosi około 10-20% [30, 31].

Niedobór tiaminy jako przyczyna zaburzeń metabolizmu energetycznego mózgu

Tiamina zawarta w diecie jest egzogennym prekursorem aktywnej biologicznie pochodnej – pirofosforanu tiaminy (witamina B1). Odgrywa ona kluczową rolę w metabolizmie energetycznym i prawidłowym funkcjonowaniu mózgu. Pirogronian – produkt glikolitycznej przemiany glukozy jest metabolizowany do acetylo-CoA przy udziale PDHC. Jest to heteropolimeryczny kompleks enzymów, który warunkuje utrzymanie prawidłowego metabolizmu energetycznego zarówno we wszystkich typach komórek mózgu jak i tkanek obwodowych. Kompleks PDHC składa się z trzech odrębnych, ściśle ze sobą współdziałających podjednostek katalitycznych. Są to: E1-składnik kompleksu wykazujący aktywność dehydrogenazy-dekarboksylazy pirogronianowej; E2

acetylotransferaza dihydroliponianowa wykazujący aktywność transacetylazy; oraz E3 – dehydrogenaza kwasu liponowego. Do swojego sprawnego funkcjonowania PDHC wymaga kilku kofaktorów. Jednym z nich jest TPP, który jest grupą prostetyczną podjednostki E1 PDHC. Jest on również kofaktorem podobnych wewnątrzmitochondrialnych kompleksów enzymatycznych KDHC i dekarboksylazy α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu.

Natomiast w cytoplazmie witamina B1 jest kofaktorem transketolazy, enzymu cyklu pentozomonofosforanowego, który dostarcza NADPH do syntezy *de novo* kwasów tłuszczowych i związków sterydowych, jak również do syntezy glutationu. W mózgu utrzymanie prawidłowego poziomu glutationu ma szczególne znaczenie ze względu na wysoki poziom produkcji wolnych rodników w tej tkance [32].

Zaburzenia metabolizmu energetycznego mózgu w wyniku niedoborów tiaminy prowadzą przede wszystkim do spadku aktywności PDHC, a co za tym idzie, zmniejszenia poziomu acetylo-CoA, który jest niezbędny do produkcji energii w mózgu [33, 34].

Z kolei KDHC jest enzymem ograniczającym szybkość TCA. Spadek aktywności KDHC jest jedną z najwcześniejszych zmian biochemicznych mózgu obserwowanych w stanach niedoboru TPP. Przy czym, szczególnie duży selektywny spadek aktywności tego enzymu (30-50%) stwierdzono w takich rejonach mózgu, jak wzgórze, podwzgórze, wzgórek dolny czy jądra wzgórza [27]. Z kolei indukowany niedoborem tiaminy spadek aktywności transketolazy upośledza syntezę równoważników redukcyjnych NADPH w szlaku pentozofosforanowym. Powoduje to spadek syntezy kwasów nukleinowych, kwasów tłuszczowych i sterydów, co w konsekwencji prowadzi do demielinizacji włókien nerwowych. Niedobór tiaminy i związany z tym spadek syntezy glutationu, może być również jedną z przyczyn rozwoju wielu chorób neurodegeneracyjnych w wyniku rozwoju stresu oksydacyjnego. Oprócz zespołu Wernicke-Korsakoff można wymienić między innymi: chorobę Parkinsona, płasawicę Huntingtona, szereg zespołów porażonych, jak również chorobę Alzheimerera [35, 36].

Diagnostyka zaburzeń neurodegeneracyjnych mózgu

Współczesne metody neuroobrazowania mózgu pozwalają wykrywać zmiany neurodegeneracyjne we wczesnych stadiach. Diagnostyka różnicowa z kolei pozwala na identyfikowanie pacjentów z AD oraz tych z innymi zmianami otępiennymi. Badania strukturalne – tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (MRI) od wielu lat stosowane są we wstępnej diagnostyce pacjentów z ubytkami funkcji poznawczych. Stosując strukturalny MRI z dużą czułością i specyficznością (85%) można stwierdzać u pacjentów chorych na AD ubytki w przednim płacie czołowym. Metoda ta może również służyć do identyfikowania pacjentów z łagodnymi ubytkami poznawczymi, którzy w przyszłości mogą zachorować na AD [6]. Rozwój zaawansowanych technik obrazowania mózgu, takich jak funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) czy pozytronowa tomografia emisyjna (PET) pozwalają na ocenę wolumetryczną poszczególnych części mózgu, badanie jego struktur, obserwację *in situ* funkcji określonych struktur, badanie zaburzeń metabolicznych oraz aktywności poszczególnych układów neuroprzekazniczych, a tak-

że umożliwiają ocenę progresji zaniku kory mózgowej. Użycie metody PET i [18 F] fluorodeoksyglukozy pozwala na wykazanie zaburzeń metabolizmu glukozy w mózgu. Przy czym, wielkość tych zaburzeń koreluje ze stopniem ubytku funkcji poznawczych u pacjentów dotkniętych AD. Metoda ta pozwala na różnicowanie pacjentów z AD we wczesnych stadiach, z demencjami typu nie-Alzheimerowskiego oraz tych, u których do zmian w mózgu dochodzi z powodu podeszłego wieku. Zastosowanie metody PET i ligandu amyloidu- β błękitu Pittsburgh (*Pittsburgh compound-B*) pozwala na bezpośrednie wykazanie złogów A β *in vivo* i rozpoznanie AD we wczesnych stadiach [37, 38].

Oznaczanie stężenia tiaminy/pirofosforanu tiaminy we krwi pacjentów może być użytecznym markerem potwierdzającym niedobór tego składnika pokarmowego, a pośrednio wskazującym na możliwość uszkodzenia mózgu i rozwój zmian neurodegeneracyjnych w wielu chorobach. Dotyczy to nie tylko pacjentów nadużywających alkoholu czy dotkniętych encefalopatią Wernicke [39, 40, 41], ale również stosujących diuretyki pętlowe [42], chorych na chorobę Crohna [43], czy jak wykazują najnowsze badania pacjentów z niewydolnością serca [44].

Pismienictwo

- Holliday MA. Metabolic rate and organ size during growth from infancy to maturity and during late gestation and early infancy. *Pediatrics* 1971; 47: 169.
- Sokoloff L. Energetics of functional activation in neuronal tissues. *Neurochem Res* 1999; 24: 321-329.
- Duelli R, Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol Sci* 2001; 16: 71-76.
- Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1766-1791.
- Barros LF, Deitmer JW. Glucose and lactate supply to the synapse. *Brain Res Rev* 2010; 63: 149-159.
- Cunnane S, Nugent S, Roy M, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 2011; 27: 3-20.
- Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, et al. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci* 2004; 27: 489-495.
- Purdon AD, Rapaport SI. Energy consumption by phospholipid metabolism in mammalian brain. W: Gibson G, Dielen G, editors. *Neural Energy Utilization: Handbook of Neurochemistry and Molecular Biology*. 3rd ed. New York: Springer pp. 401-427.
- Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Res* 2011; 221: 555-563.
- Kitamura Y, Yanagisawa D, Takata K. Neuroprotective function in brain microglia. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2009; 20: 142-147.
- Ouerfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-344.
- Pakaski M, Kalman J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2008; 53: 103-111.
- Juraska JM, Lowry NC. Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Behavioral Neurobiology of Aging*. W *Behavioral Neuroscience* 2012; Vol. 10: 137-162.
- Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E. Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1642-1647.
- Webster SJ, Bachstetter AD, Nelson PT, et al. Using mice to model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. *Front Genetics* 2014; (5) 88: 1-24.
- Szutowicz A, Bielarczyk H, Gul S, et al. Phenotype-dependent susceptibility of cholinergic neuroblastoma cells to neurotoxic inputs. *Metab Brain Dis* 2006; 21: 149-161.
- Schliebs R. Basal forebrain cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease – interrelationship with β -amyloid, inflammation and neurotrophin signaling. *Neurochem Res* 2005; 30: 895-908.

18. Nunes-Tavares N, Santos LE, Stutz B, et al. Inhibition of Choline Acetyltransferase as a Mechanism for cholinergic dysfunction induced by amyloid- β peptide oligomers. *J Biol Chem* 2012; 287: 19377-19385.
19. Szutowicz A, Jankowska-Kulawy A, Bielarczyk H. Disturbances in acetyl-CoA metabolism. A key factor in pre clinical and overt thiamine deficiency encephalopathy. W: *Food and Nutritional Components in Focus: Chemistry, Analysis, Function and Effects*, The Royal Society of Chemistry, edited by professor Victor Preedy 2013; Chapter 33: 553-571.
20. Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3 doi: 10.1101/eshperspect.a004457.
21. Ke ZJ, Gibson GE. Selective response of various brain cell types during neurodegeneration induced by mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochemistry International* 2004; 45: 361-369.
22. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiology of Aging* 2009; 30: 1587-1600.
23. Zhang Q, Yang G, Li W, et al. Thiamine deficiency increases β -secretase activity and accumulation of β -amyloid peptides. *Neurobiology of Aging* 2011; 32: 42-53.
24. Ouerfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-344.
25. Blennow K, de Leon M, Zetterberg H. Alzheimer disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403.
26. Liu Y, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. *FEBS Lett* 2008; 582: 359-364.
27. Bubber P, Ke ZJ, Gibson GE. Tricarboxylic acid cycle enzymes following thiamine deficiency. *Neurochem Int* 2004; 45: 1021-1028.
28. Zhong C, Jin L, Fei G. MR imaging of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: a follow-up study. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2301-2305.
29. Sakurai K, Sasaki S, Hara M, et al. Wernicke's encephalopathy with cortical abnormalities: clinico-radiological features: report of 3 new cases and review of the literature. *Eur Neurol* 2009; 62: 274-280.
30. Fitzpatrick LE, Jackson M, Crowe SF. The relationship between alcoholic cerebellar degeneration and cognitive and emotional functioning. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 466-485.
31. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem Int* 2011; 58: 248-260.
32. Ferreira IL, Resende R, Ferreira E, et al. Multiple deficits in energy metabolism in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 1-14.
33. Jankowska-Kulawy A, Bielarczyk H, Pawelczyk T, et al. Acetyl-CoA deficit in brain mitochondria in experimental thiamine deficiency encephalopathy. *Neurochem Int* 2010; 57: 851-856.
34. Jankowska-Kulawy A, Bielarczyk H, Pawelczyk T, et al. Acetyl-CoA and acetylcholine metabolism in nerve terminal compartment of thiamine deficient rat brain. *J Neurochem* 2010; 115: 333-342.
35. Reddy PH. Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: implications for the development and progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2006; 96: 1-13.
36. Shi Q, Gibson GE. Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 276-291.
37. Herholz K. Amyloid PET: Its diagnostic potential compared to FDG. *Med Nucléaire* 2011; 35: 322-326.
38. Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, et al. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol* 2007; 42: 129-138.
39. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol and Alcoholism* 2009; 44(2): 141-147.
40. Mancinelli R, Barlocchi E, Ciprotti M. Blood thiamine, zinc, selenium, lead and oxidative stress in a population of male and female alcoholics: clinical evidence and gender differences. *Ann Ist Super Sanità* 2013; 49(1): 65-72.
41. Thomson DA, Guerrini J, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 81-92.
42. Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail* 2007; 13(4): 244-7.
43. Machado J, Ministro P, Cancela E, et al. Acute neurologic disorder in Crohn's disease: A rare life-threatening complication. *Gastroenterol* 2014; 21:31-4.
44. van der Werff ASA, Klooster A. Relationship of alcohol intake and thiamine deficiency in heart failure. *OA Alcohol* 2013; 1(1): 4.

Adres do korespondencji:

dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Katedra Biochemii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. +48 58 3492775
e-mail: aja@gumed.edu.pl

Zaakceptowano do publikacji: 31.12.2014

