

# Význam tiamínu v metabolizme

K. Brennerová

doi: 10.48095/ccskp202623

## Súhrn

Tiamín (vitamín B<sub>1</sub>) je prvým opísaným vitamínom zo skupiny B vitamínov. Ako kofaktor viacerých biochemických reakcií má nezastupiteľnú úlohu pre správnu funkciu najmä nervového a kardiovaskulárneho systému. V organizme sa nachádza vo voľnej forme ako tiamín alebo ako tiamínmono-, di- alebo trifosfát. Najdôležitejšia forma je tiamíndifosfát (synonymum tiamínpyrofosfát). Deficit tiamínu v organizme môže byť spôsobený stravou chudobnou na tento vitamín alebo poruchou jeho vstrebávania, ktorá môže byť získaná alebo geneticky podmienená. Prezentuje sa najčastejšie súborom neurologických a kardiologických príznakov. Niektoré symptómy typické pre deficit tiamínu sa môžu manifestovať napriek jeho normálnej koncentrácii v krvi – ak je prítomná intracelulárna porucha metabolizmu tiamínu, ktorá spôsobuje nedostatok z neho produkovaného aktívneho kofaktora. Pre diagnostiku porúch metabolizmu tiamínu zo získanej alebo geneticky podmienenej príčiny je potrebná najmä dôsledná nutričná anamnéza, pri neurologickej symptomatológii má nezastupiteľnú diagnostickú úlohu typický nález na MR CNS. Pri ochoreniach spôsobených deficitom tiamínu býva prítomná elevácia laktátu v plazme a v likvore, pri jednom type poruchy transportu tiamínu môže k správnej diagnóze nasmerovať makrocytová anémia a rozvoj diabetu mellitus. Väčšinu intracelulárnych porúch metabolizmu tiamínu vieme potvrdiť len molekulovo-geneticky, ale k správnej diagnóze prispieva aj dobrá klinická odpoveď na terapiu tiamínom. V liečbe uvedených ochorení je účinné suplementovať vitamín parenterálnou a následne enterálnou formou. V práci sa autori venujú objasneniu podstaty vzniku a manifestácii porúch metabolizmu tiamínu.

## Kľúčové slová

tiamín – význam v metabolizme – deficit tiamínu – intracelulárny metabolizmus tiamínu

## Summary

**Importance of thiamine in metabolism.** Thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) was the first vitamin in the B-complex group to be described. As a cofactor in numerous biochemical reactions, it plays an irreplaceable role in the proper functioning of the nervous and cardiovascular systems in particular. In the body, it is found in its free form as thiamine or as thiamine mono-, di-, or triphosphate. The most important form is thiamine diphosphate (synonym: thiamine pyrophosphate). Thiamine deficiency in the body can be caused by a diet low in this vitamin or by a malabsorption disorder, which may be acquired or genetically determined. It most commonly presents as a cluster of neurological and cardiological symptoms. Some symptoms typical of thiamine deficiency may manifest despite normal blood levels – for instance, if there is an intracellular disorder of thiamine metabolism causing a deficiency of the active cofactor produced from it. To diagnose acquired or genetically determined thiamine metabolism disorders, a thorough nutritional history is essential; in cases of neurological symptoms, a typical finding on CNS MRI plays an irreplaceable diagnostic role. In most diseases caused by thiamine deficiency, elevated lactate levels are present in plasma and cerebrospinal fluid; in one type of thiamine transport disorder, macrocytic anemia and the development of diabetes mellitus may point toward the correct diagnosis. Most intracellular disorders of thiamine metabolism can only be confirmed through molecular genetic testing, but a good clinical response to thiamine therapy also contributes to the correct diagnosis. In the treatment of these diseases, supplementation with vitamin B<sub>1</sub> via parenteral and subsequently enteral routes is effective. In this paper, the author focuses on elucidating the underlying mechanisms and manifestations of thiamine metabolism disorders.

## Key words

thiamine – role in metabolism – thiamine deficiency – intracellular metabolism of thiamine

## ÚVOD

Tiamín (vitamín B<sub>1</sub>) je vo vode rozpustný vitamín, ktorý sa vstrebáva v tenkom čreve, transportuje sa do buniek a následne sa v cytozole metabolizuje a transportuje do mitochondrií. Zohráva kľúčovú úlohu v energetickom metabolizme bunky vo viacerých metabolických procesoch v cytozole, mitochondriách a peroxizódoch [1–3].

## HISTÓRIA TIAMÍNU

História tiamínu sa začala v období zvýšeného záujmu vedcov o ochorenie beri-beri, ktoré sa

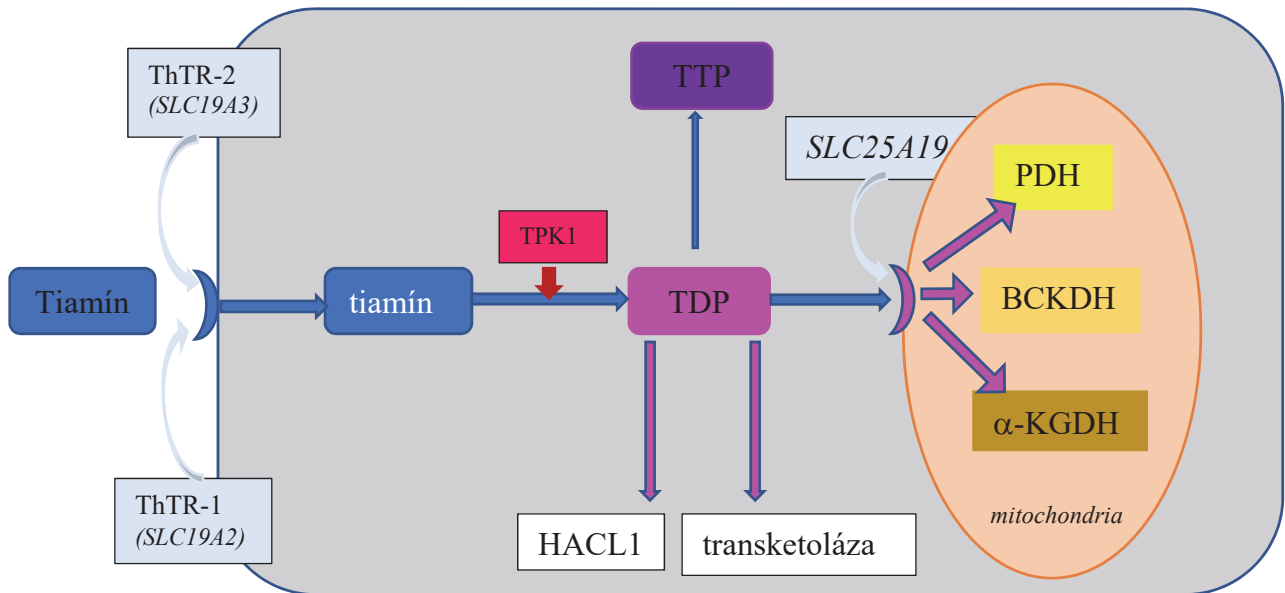
dávalo do súvislosti najmä s diétou obsahujúcou prevažne lúpanú bielu ryžu. Etiológia tohto syndrómu bola neznáma až do konca 19. storočia. V roku 1880 Christiaan Eijkman preukázal, že pri kurčatách kŕmených bielou (lúpanou) ryžou sa vyvinula polyneuropatia, kým pri kurčatách kŕmených nelúpanou ryžou sa príznaky neobjavili alebo ustúpili. Gerrit Grijns neskôr vyslovil hypotézu existencie neznámej substancie v strave, ktorá je potrebná pre nervový systém. Týmto predpokladom položil základy koncepcie vitamínov ako substancií „potrebných pre život“ [1,2].

V roku 1926 Barend Jansen a William Donath izolovali anti-„beri-beri faktor“ zo šupiek ryže a v roku 1936 Robert Williams prvý raz syntetizoval tiamín, čím potvrdil jeho štruktúru a umožnil širšie klinické využitie [1,2].

Tieto objavy viedli k poznávaniu úlohy tiamínu v metabolizme a jeho významu pre neurologické a kardiovaskulárne zdravie.

## VSTREBÁVANIE TIAMÍNU

Z potravy sa tiamín vstrebáva v gastrointestinálnom trakte cez špecifické transporéry alebo nešpecificky difúziou (schéma 1).

*Extracelulárny***Schéma 1. Metabolizmus tiamínu (upravené podľa [3]).**

Absorpcia tiamínu v tenkom čreve a jeho vstup do buniek z extracelulárneho priestoru zabezpečujú transportéry ThTR-1 a ThTR-2, kódované génmi *SLC19A2/SLC19A3*. Tiamín účinkom tiamínpyrofosfokinázy 1 (TPK1) je fosforylovaný na tiamíndifosfát (TDP). Ďalšia fosforylácia mitochondriálnou tiamíntrifosfátsyntázou vedie k vzniku tiamíntrifosfátu (TTP), ktorého úloha je najpravdepodobnejšie regulačná.

TDP slúži ako kofaktor pre tri dehydrogenázy v mitochondrii: komplex pyruvátdehydrogenázy (PDH6), dehydrogenázu rozvetvených reťazcov  $\alpha$ -ketokyselín (BCKDH) a  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenázu ( $\alpha$ -KGDH). Mimo mitochondrie slúži TDP ako kofaktor pre transketolázu a 2-hydroxyacyl-CoA lyázu 1 (HACL1).

Absorpcia tiamínu u ľudí prebieha primárne v tenkom čreve. Hlavným transportérom je tiamínový transportér-2 (ThTR-2), kódovaný génom *SLC19A3*; transportér-1 (ThTR-1), kódovaný génom *SLC19A2*, je pre vstrebávanie v čreve menej dôležitý. Oba transportéry sa v gastrointestinálnom trakte exprimujú na apikálnej membráne enterocytov v dvanástniku, jejune a ileu [4–6].

Po vstupe do enterocytu sa tiamín transportuje cez bazolaterálnu membránu do portálnej cirkulácie, opäť prostredníctvom uvedených transportérov. Expresia ThTR-2 sa môže aktuálne zvýšiť ako reakcia na nízku extracelulárnu koncentráciu tiamínu, čím sa umožňuje jeho zvýšená absorpcia počas deficitu v organizme [6,7]. Faktory, ako je chronická konzumácia alkoholu a niektoré bakteriálne črevné infekcie, môžu narušiť absorpciu tiamínu tým,

že znižujú expresiu ThTR-2 alebo nesprávne lokalizujú tento transportér na bunkovej membráne [8].

**TRANSPORT TIAMÍNU Z KRVI DO BUNKY**

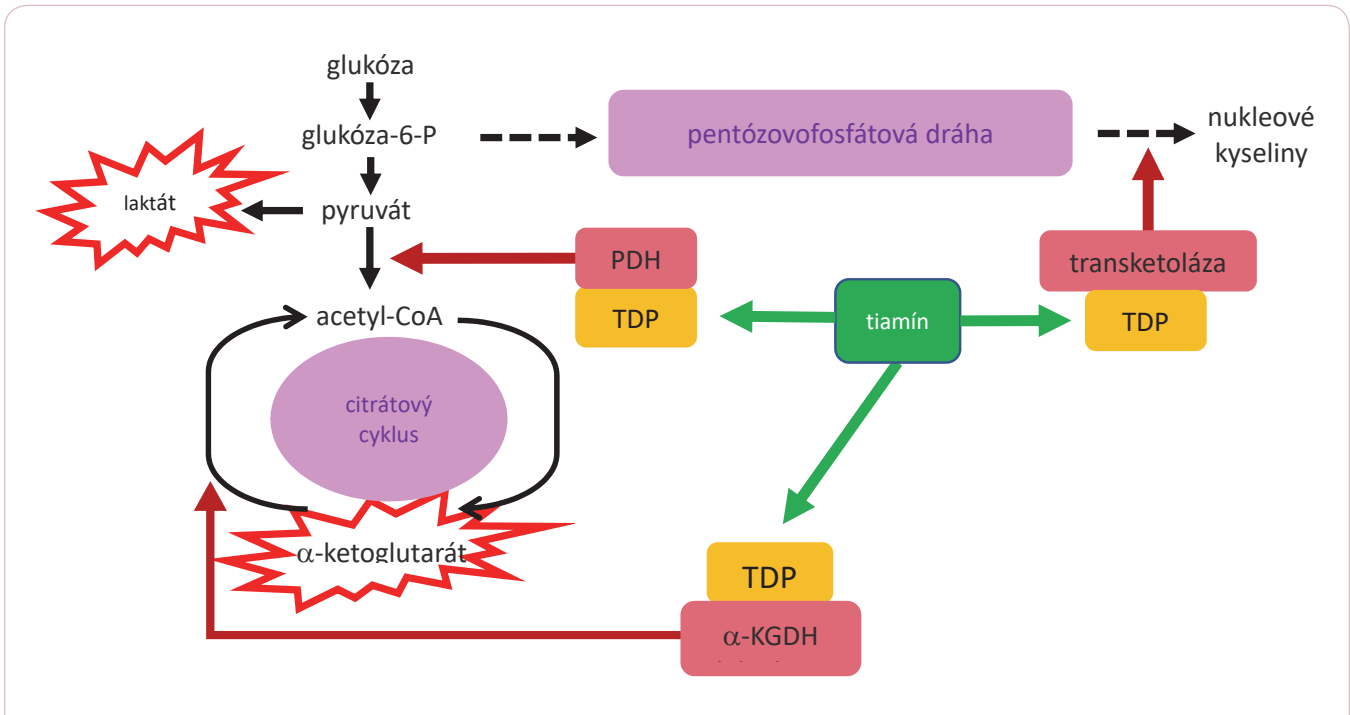
ThTR-1 je vysoko exprimovaný najmä v pankrease, pečeni, obličkách, srdci a mozgu, menej významne v črevnom epitelii a pigmentovom epitelii sietnice. V pankrease a sietnici je expresia ThTR-1 výrazne vyššia než ThTR-2 a hrá dominantnú úlohu v absorpcii tiamínu do týchto tkanív [9,10]. Jeho expresia sa na rozdiel od ThTR-2 nezvyšuje pri nedostatku tiamínu v čreve [9,11].

ThTR-2 okrem čreva a obličiek je taktiež prítomný v pankrease, sietnici, srdci a mozgu, ale v nižších koncentráciách v porovnaní s ThTR-1 [9].

**INTRACELULÁRNY METABOLIZMUS TIAMÍNU A ÚLOHA JEHO METABOLITOV AKO KOFAKTOROV**

Po vstupe do cytozolu bunky sa tiamín rýchlo fosforyluje tiamínpyrofosfokinázou 1 (TPK1) za vzniku tiamíndifosfátu (TDP) – hlavnej aktívnej formy tiamínu, nazývaného tiež tiamínpyrofosfát (TPP). Táto reakcia je prísne regulovaná vzniknutým produktom, samotný TDP je silným nekompetitívnym inhibítorom TPK1, ktorý udržiava intracelulárnu homeostázu TDP aj po podaní vysokých dávok tiamínu [12].

TDP sa distribuuje do rôznych bunkových kompartmentov. V cytozole slúži TDP ako kofaktor transketolázy v pentózofosfátovom cykle. Do mitochondrie sa aktívne transportuje prostredníctvom mitochondriového transportéra tiamínpyrofosfátu (MTPPT), kó-



**Schéma 2. Význam tiamínu v intracelulárnom metabolizme (upravené podľa [5]).**

Tiamín vo forme tiamíndifosfátu (TDP) sa ako kofaktor podieľa na funkcii transketolázy, pyruvátdehydrogenázy (PDH) a α-ketoglutarátdehydrogenázy (α-KGDH).

Pri jeho deficite môže v organizme stúpať laktát a α-ketoglutarát.

dovaného génom *SLC25A19*, kde pôsobí ako kofaktor pre mitochondriové enzýmy pyruvátdehydrogenáza a α-ketoglutarátdehydrogenáza (schéma 2) [3,13].

Iné fosforylované formy tiamínu sú v organizme prítomné v nižšej koncentrácii. Predpokladá sa, že tiamínmonofosfát (TMP) a tiamíntrifosfát (TTP) môžu mať regulačnú alebo signálnu úlohu, najmä v neurónoch a počas delenia buniek, ale ich fyziologické funkcie nie sú úplne objasnené [14].

K správnej funkcii uvedených metabolických reakcií je potrebná adekvátna koncentrácia tiamínu a jeho kofaktorov v organizme. To predpokladá jeho dostatočný príjem stravou, funkčnú absorpciu v gastrointestinálnom trakte a funkčný metabolizmus na úrovni bunky. Biologický polčas tiamínu je krátky – približne 12 hodín. K vyčerpaniu zásob v organizme po jeho obmedzenom príjme dochádza medzi 11. a 18. dňom. Odporúčaný denný príjem vitamínu B<sub>1</sub> sa líši podľa pohlavia a veku a v niektorých obdobiach života je potrebné jeho príjem zvýšiť. V tab. 1 sú uvedené odporúčané dávky tiamínu pre rôzne vekové skupiny [15].

## DEFICIT TIAMÍNU ALEBO JEHO KOFAKTOROV

Chorobné stavy, spojené s deficitom tiamínu a jeho kofaktorov v organizme, vznikajú na podklade viacerých príčin:

- pri deficite tiamínu v prijímanej strave;
- pri poruche vstrebávania tiamínu z gastrointestinálneho traktu, ktorá môže byť:
  - získaná;
  - geneticky podmienená – geneticky podmienený deficit tiamínových transportérov [17,18];
- pri poruche intracelulárneho metabolizmu (geneticky podmienené ochorenia).

Z klinického hľadiska je dôležité zdôrazniť, že normálna koncentrácia tiamínu v sére nevyklučuje funkčný deficit na intracelulárnej úrovni. Pri suspektnom klinickom obraze má preto včasné podanie tiamínu (ideálne parenterálne) aj diagnostický význam.

## ZÍSKANÝ DEFICIT TIAMÍNU

Jednou z foriem deficitu tiamínu je ochorenie beri-beri. Vzniká pri stredne závažnej a izolovanej deficiencii tohto vitamínu, často sa spája so

stravou obsahujúcou najmä lúpanú ryžu. Môže sa vyskytovať vo dvoch formách – vlhkej a suchej. Vlhká forma postihuje prevažne kardiovaskulárny systém a sprevádzajú ju edémy najmä dolných končatín, tachykardia, palpitácie, môže vyústiť až do kardiálneho zlyhania. Suchá forma postihuje prevažne periférny nervový systém a prejaví sa parestéziami, ataxiou [19].

Pri dlhodobom nedostatku vitamínu B<sub>1</sub>, spojenom aj s inými výživovými deficitmi (malabsorpcia, resekcie gastrointestinálneho traktu, chronický alkoholizmus, užívanie návykových látok) sa môžu manifestovať symptómy Wernickeho-Korsakoffovho syndrómu (WKS). Výskyt tohoto ochorenia je 8- až 10-krát častejší u ľudí s chronickou konzumáciou alkoholu a spája sa s deficitom tiamínu následkom dlhodobej inhibície špecifického transportéra ThTR-2 alkoholom. Tento syndróm sa prejavuje vo dvoch fázach – Wernickeho encefalopatiou (WE) a Korsakoffovou psychózou (KP). WE predstavuje skoré štádium, prejavuje sa polyneuropatiou, ataxiou, oftalmoplégiou a poruchami chôdze. Ak sa nelieči, môže prejsť do KP s príznakmi ťažkej krátkodobej amnézie, dezorientácie, konfabulácie s halucináciami [20].

**Tab. 1. Odporúčaný denný príjem tiamínu podľa pohlavia a veku [16].**

Veková kategória	Odporúčaná denná dávka vitamínu B <sub>1</sub>
0–6 mesiacov	0,2 mg
7–12 mesiacov	0,3 mg
1–3 roky	0,5 mg
4–8 rokov	0,6 mg
9–13 rokov	0,9 mg
14–18 rokov (chlapci)	1,2 mg
14–18 rokov (dievčatá)	1,0 mg
19–50 rokov (muži)	1,2 mg
19–50 rokov (ženy)	1,1 mg
viac ako 51 rokov (muži)	1,2 mg
viac ako 51 rokov (ženy)	1,1 mg
tehotné a dojčiacie ženy	1,4 mg

WE je reverzibilná, ak sa lieči včas a adekvátnou dávkou a formou tiamínu. Ak nie je diagnostikovaná alebo nie je liečená dostatočne, môže prejsť do chronického stavu s prejavmi KP [21]. Z toho vyplýva, že najlepšou prevenciou vzniku KP je včasné rozpoznanie WE a nasadenie vhodnej liečby. Liečba WE následkom deficitu tiamínu v strave je zvyčajne úspešná aj malými dávkami perorálneho tiamínu a len veľmi málo jedincov prejde do KP. U jedincov s nadmerným užívaním alkoholu a WE je situácia komplikovanejšia, pretože alkohol poškodzuje špecifické transportné systémy tiamínu. To znamená, že na úspešnú liečbu WE u osôb nadužívajúcich alkohol sú potrebné vyššie dávky tiamínu, ktoré sa musia podávať v úvode parenterálne. Práve u pacientov s chronickým alkoholizmom je progresia WE do KP často následkom nedostatočnej spolupráce pri liečbe [20].

V klinickej praxi je pri akútnych neurologických príznakoch u rizikových pacientov vhodné uprednostniť okamžité parenterálne podanie tiamínu pred čakaním na laboratórne potvrdenie deficitu; dávkovanie je potrebné individualizovať podľa veku, klinického stavu a lokálnych odporúčaní (tab. 2).

Kráľovská lekárska komora v Anglicku uveřejnila prísne usmernenia na liečbu a prevenciu Wernickeho encefalopatie, v ktorých odporúča parenterálne podávanie tiamínu v dávke 500–750 mg trikrát denne minimálne počas 5 dní a pokračovať v liečbe, kým nedôjde ku klinickému zlepšeniu. Iné odporúčania navrhujú 500 mg tiamínu parenterálne trikrát denne počas 2 dní, po čom nasleduje podávanie 250 mg parenterálne počas 5 dní [21].

Perorálny tiamín sa u osôb nadmerne užívajúcich alkohol často vstrebáva nedostatočne, preto sa v ambulantných podmienkach podávajú vyššie perorálne dávky alebo lepšie vstrebateľné analógy tiamínu, napríklad benfotiamín. Benfotiamín (S-benzoiltiamín-O-monofosfát) je účinný analóg tiamínu s vyššou absorpciou; v niektorých prácach sa uvádza aj lepšia penetrácia do CNS. Analógy tiamínu sú osobitne prínosné pre pacientov s očakávanou malabsorpciou tiamínu [21].

Beri-beri zvyčajne reaguje na nižšie dávky tiamínu, často 50–100 mg intravenózne alebo intramuskulárne, podávané denne až do zlepšenia symptómov, s pokračovaním podávania perorálneho tiamínu 10–25 mg denne.

### GENETICKY PODMIENENÝ DEFICIT TIAMÍNU A JEHO KOFAKTOROV

- syndrómy spájané s dysfunkciou metabolismu tiamínu (TMDS – thiamine metabolism dysfunction syndromes).

### TMDS1

Rogersov syndróm (TRMA – thiamine responsive megaloblastic anaemia syndrome). Toto ochorenie prvý raz opísal detský hematológ Lon E. Rogers v roku 1969. Neúspešne liečil makrocytovú anémiu 11-ročného dieťaťa kyselínou listovou a vitamínom B<sub>12</sub>. Až po pridaní tiamínu do liečby došlo k úprave krvného obrazu [22]. V súčasnosti je známe, že syndróm TRMA je autozómovo recesívne ochorenie spôsobené patogénnymi variantmi v géne *SLC19A2*, ktorý kóduje ThTR-1. Incidencia ochorenia nie je presne známa, v literatúre je opísaných okolo 200 prípadov [10]. Klinická symptomatológia – makrocytová anémia, neautoimúnny diabetes, poruchy sluchu, poruchy zraku – súvisí s exprimáciou tohto transportéra v uvedených orgánoch, a teda s poruchou metabolizmu spôsobenou deficitom tiamínu v daných orgánoch. Porucha transportu tiamínu do β-buniek pankreasu u pacientov s TRMA zapríčiňuje poruchu aeróbného metabolizmu glukózy v mitochondrii týchto buniek [5,23]. To vedie k poškodeniu β-buniek a k zníženiu sekrécie inzulínu, s následným rozvojom I. typu cukrovky neautoimúnnej etiológie. Pri syndróme TRMA je pre deficit tiamínu znížená aj aktivita transketolázy v hematopoetických bunkách kostnej drene, čo vedie k poruche syntézy DNA, nezrelej tvorbe jadra s rozvojom makrocytovej anémie [5].

### TMDS2

Tiamín-biotín rezponzívna encefalopatia je spôsobená deficienciou tiamínového transportéra typu 2 ThTr-2. Ochorenie spôsobujú patogénne varianty v géne *SLC19A3*. Klinicky sa manifestuje epizodickou encefalopatiou s abnormalitami chôdze, dystóniou, oftalmologickou dysfunkciou, ataxiou, kŕčmi a psycho-

**Tab. 2. Základné rozdiely medzi beri-beri a WE syndrómom.**

	Beri-beri	Wernickeho encefalopatia
príčina	izolovaný deficit B <sub>1</sub>	deficit B <sub>1</sub> spojený s chronickou podvýživou
primárne poškodený systém	kardiovaskulárny a periférny nervový systém	centrálny nervový systém
klinické symptómy	vlhká forma: kardiálne poruchy, edémy suchá forma: periférna neuropatia	zmeny okulomotoriky, mozočkové poruchy, zmeny mentálneho statusu, porucha pamäte
priebeh	rôzny priebeh, môže spôsobiť kardiálne zlyhanie alebo viesť k vážnemu neurologickému deficitu	akútny (WE) s nasledujúcim chronickým poškodením psychiky a trvalé poruchy pamäte

motorickým regresom. K diagnostike prispieva detekcia nízkej koncentrácie tiamínu v likvore, ale toto vyšetrenie nepatrí k štandardnému likvorologickému vyšetreniu a na Slovensku nie je bežne dostupné. K stanoveniu diagnózy môže napomôcť klinický obraz a MR nález, kde sú typické degeneratívne zmeny v oblasti n. caudatus, putamen a v kortikálnych/subkortikálnych oblastiach. Liečba spočíva v podávaní vysokých dávok tiamínu a biotínu, keďže sa predpokladá, že deficit tiamínu ovplyvňuje aj metabolizmus biotínu. Tiamín sa odporúča v dávke 10–40 mg/kg/deň, biotín v dávke 5–10 mg/kg/deň [24].

### TMDS3

Amishova mikrocefália je spôsobená homozygotne prítomným patogénnym variantom c.530G > C v géne *SLC25A19*, ktorý kóduje transportér prenášajúci TDP do mitochondrie. Prevažia pacientov, o ktorých sú publikované údaje, pochádza z komunity Amishov v Pensylvánii [25]. Ochorenie sa manifestuje ťažkou kongenitálnou mikrocefáliou a malformáciami CNS, difúznym poškodením CNS, dobre rozpoznateľným na MR. V krvi aj v likvore je typická elevácia laktátu a môže byť prítomná  $\alpha$ -ketoglutárová acidúria [21]. Ochorenie výrazne skracuje prežívanie postihnutých jedincov, liečba tiamínom nemá účinok na priebeh ochorenia.

### TMDS4: mierny fenotyp TMDS3 – non Amishov fenotyp

Je extrémne ojedinelý typ poruchy metabolizmu tiamínu (menej ako 1 z 1 000 000), ktorá sa vyznačuje prechodnou neurologickou dysfunkciou, charakterizovanou epizódami akútnej encefalopatie, chronickej progresívnej polyneuropatie, dyzartrie, areflexie a atrofie kostrového svalstva. Manifestácia klinických príznakov je najčastejšie spojená s febrilným ochorením. Na MR je typický nález bilaterálnejstriálnejnekrózy[26,27]. Poodznení akútnej infekcie sa môžu príznaky zmierniť, niektoré vymiznúť. Diagnostika ochorenia je založená na typickom epizodickom charaktere ochorenia, klinických symptómoch, MR náleze. Jednoznačné potvrdenie diagnózy spočíva v molekulovo-genetickej analýze génu *SLC25A19* s nálezom patogénnych variantov, vedúcich k TMDS4 [27]. Cielená terapia pozostáva z úvodnej parenterálnej liečby s ná-

slednou dlhodobou perorálnou liečbou tiamínom (400–600 mg denne). Dávku je potrebné preventívne zvýšiť o 25 % počas febrilného ochorenia, pred plánovaným operačným výkonom alebo v období manifestovanej akútnej dekompenzácie ochorenia [28].

### TMDS5

Dnes posledný známy syndróm zo spektra genetických porúch transportu a metabolizmu tiamínu, opísaný v roku 2011 Mairom et al. Je podmienený poruchou fosforylácie tiamínu na TDP pri deficite enzýmu TPK1, kódovaného génom *TPPK1* [3]. V diferenciálnej diagnostike treba na toto ochorenie myslieť u novorodencov, ale aj u starších detí s epizodicky zvýšenou koncentráciou laktátu v súvislosti s príznakmi dystónie, u starších detí aj ataxie. Laboratórne je hodnota voľného tiamínu v sére v norme, ale je deficit TDP v krvi, svaloch a/alebo fibroblastoch sprevádzaný vysokým vylučovaním kyseliny  $\alpha$ -ketoglutárovej do moču. Na MR sú typické zmeny s nálezom hyperintenzity v bazálnych gangliách a mozočku. Klinické spektrum ochorenia je široké – od mierneho fenotypu s opakovanou ataxiou až po fenotyp Leighovho syndrómu. Prvý fenotyp má pomalší priebeh a zvyčajne postihuje deti, ktoré po akútnom infekčnom ochorení alebo traume majú epizódy charakterizované hlavne ataxiou a dystóniou. Medzi týmito epizódami sú deti buď zdravé, alebo sa prezentujú veľmi miernym neurologickým postihnutím. Naopak, fenotyp Leighovho syndrómu sa vyznačuje skorým nástupom a závažnými príznakmi (dystónia, epilepsia, regresia vývoja) [3,23]. Diagnostika využíva stanovenie nízkej koncentrácie TDP v krvi, prítomnosť  $\alpha$ -ketoglutárovej acidúrie, typické MR zmeny CNS a cieleňú DNA diagnostiku. Liečba spočíva v podávaní tiamínu 300 mg/deň; pridaný biotín v jednotlivých publikovaných kazuistikách nevedol k zlepšeniu klinických symptómov [3]. Epizodický priebeh neurologickej symptomatológie v kombinácii s charakteristickými MR zmenami bazálnych ganglií by mal viesť k včasnému nasadeniu tiamínu (a podľa klinického podozrenia aj biotínu) ešte pred definitívnym genetickým potvrdením diagnózy.

### KLINICKÁ SKÚSENOŠŤ

V sledovaní odborných ambulancií NÚDCH sú v súčasnosti traja pacienti s TMDS; jeden pacient s TMDS1 a dvaja pacienti s TMDS2. Pa-

cienti majú diagnózu potvrdenú na molekulovo-genetickej úrovni, sú liečení tiamínom a podľa potreby aj biotínom v súlade s uvedenými odporúčaniami.

Získaný deficit tiamínu s neurologickej symptomatológiou sme diagnostikovali u dvoch detí; u dojčiat v dôsledku využitia neadekvátnej náhrady umelej mliečnej stravy (sójové mlieko do kávy s nízkym obsahom tiamínu oproti adekvátnym mliečnym formulám pre dojčatá) a u pacienta na totálnej parenterálnej výžive v trvaní 3 týždňov v čase nedostupnosti venózneho multivitamínu na európskom trhu. Pacient bol v tomto období bez príjmu viacerých vitamínov, deficit tiamínu sa prejavil práve pre jeho krátky biologický polčas a pre rýchlo sa mňajúce zásoby v organizme. Z tohto obdobia pochádza viacero údajov o príznakoch WE alebo beri-beri u pacientov na totálnej parenterálnej výžive [29].

### ZÁVER

Tiamín (vitamín B<sub>1</sub>) významne ovplyvňuje energetický metabolizmus, tvorbu neurotransmiterov a nukleových kyselín. Jeho biologický polčas je krátky a zásoby v organizme sa pri nedostatočnom príjme vyčerpajú približne za 2–3 týždne. V tehotenstve, ale aj pri niektorých chorobných stavoch (napr. tyreotoxikóza, diabetes mellitus) je potreba tiamínu vyššia a riziko vzniku deficitu je vážnejšie. Diagnostiku deficitu komplikuje fakt, že stanovenie tiamínu v krvi nie je vo väčšine laboratórií rutinné vyšetrenie. Preto je dôležitá prevencia a u rizikových skupín včasné dopĺňanie tiamínu. U osôb s nadmerným užívaním alkoholu môže skorá liečba vhodne zvolenou formou tiamínu ovplyvniť vznik alebo progresiu WKS.

Raritné geneticky podmienené ochorenia súvisiace s transportom tiamínu alebo jeho premenou na aktívny metabolit sa manifestujú najčastejšie v detstve alebo v skorom dospelom veku. Niektoré sa prezentujú epizódami encefalopatie a periférnej neuropatie a môžu imitovať Guillainov-Barrého syndróm. Na tieto zriedkavé jednotky treba myslieť pri epizodicky sa manifestujúcej neurologickej symptomatológii s typickými symetrickými zmenami v oblasti bazálnych ganglií na MR. Pri makrocytovej anémii bez známok deficitu vitamínu B<sub>12</sub> alebo kyseliny listovej treba zvažovať aj poruchu metabolizmu tiamínu – TRMA (Rogersov) syndróm – a cielene pátrať

po súčasnej poruche sluchu alebo známkach neautoimúnneho diabetu mellitus.

Viaceré poruchy metabolizmu tiamínu sú liečiteľné a pri skoršej iniciácii liečby môžu byť klinické symptómy reverzibilné. Preto je potrebné pri nejasných akútnych neurologických stavoch myslieť aj na poruchu metabolizmu tiamínu a začať substitúciu tiamínu bez zbytočného odkladu.

## Literatúra

- Lonsdale DA. Review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3(1): 49–59. doi: 10.1093/ecam/nek009.
- Carpenter KJ. The discovery of thiamin. *Ann Nutr Metab* 2012; 61(3): 219–223. doi: 10.1159/000343109.
- Dallan A, Reynolds G, Canavese C et al. The wide phenotypic spectrum of thiamine metabolism dysfunction syndrome 5 and its treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2025; 20(1): 160. doi: 10.1186/s13023-025-03665-9.
- Gabriel F, Spriestersbach L, Fuhrmann A et al. Structural basis of thiamine transport and drug recognition by SLC19A3. *Nat Commun* 2024; 15(1): 8542. doi: 10.1038/s41467-024-52872-8.
- Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39(5): 503–520. doi: 10.1177/0148607114565245.
- Reidling JC, Lambrecht N, Kassir M et al. Impaired intestinal vitamin B1 (thiamin) uptake in thiamin transporter-2-deficient mice. *Gastroenterology* 2010; 138(5): 1802–1809. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.042.
- Nabokina SM, Subramanian VS, Valle JE et al. Adaptive regulation of human intestinal thiamine uptake by extracellular substrate level: a role for THTR-2 transcriptional regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305(8): 593–599. doi: 10.1152/ajpgi.00237.2013.
- Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. 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(1): 23–31. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2010.
- Reidling JC, Said HM. Adaptive regulation of intestinal thiamin uptake: molecular mechanism using wild-type and transgenic mice carrying hTHTR-1 and -2 promoters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(6): 1127–1134. doi: 10.1152/ajpgi.00539.2004.
- Jungtrakoon P, Shirakawa J, Buranasupkajorn P et al. Loss-of-function mutation in thiamine transporter 1 in a family with autosomal dominant diabetes. *Diabetes* 2019; 68(5): 1084–1093. doi: 10.2337/db17-0821.
- Nabokina SM, Reidling JC, Said HM. Differentiation-dependent up-regulation of intestinal thiamin uptake: cellular and molecular mechanisms. *J Biol Chem* 2005; 280(38): 32676–32682. doi: 10.1074/jbc.M505243200.
- Sambon M, Pavlova O, Alhama-Riba J et al. Product inhibition of mammalian thiamine pyrophosphokinase is an important mechanism for maintaining thiamine diphosphate homeostasis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2022; 1866(3): 130071. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.130071.
- Subramanian VS, Nabokina SM, Lin-Moshier Y et al. Mitochondrial uptake of thiamin pyrophosphate: physiological and cell biological aspects. *PLoS One* 2013; 8(8): e73503. doi: 10.1371/journal.pone.0073503.
- Mkrtychyan G, Aleshin V, Parkhomenko Y et al. Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 12583. doi: 10.1038/srep12583.
- Juan N, Hardy G, Manzanares W. Thiamine pharmacotherapy in sepsis: monotherapy, combined therapy, or neither? Current evidence on safety and efficacy. *Nutrition* 2023; 109: 112000. doi: 10.1016/j.nut.2023.112000.
- NIH. Thiamin – fact sheet for health professionals. 2023 [online]. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>.
- Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G et al. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep* 2023; 43(10): BSE20230374. doi: 10.1042/BSR20230374.
- Smith TJ, Johnson CR, Koshy R et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann NY Acad Sci* 2021; 1498(1): 9–28. doi: 10.1111/nyas.14536.
- Fattal-Valevski A. Thiamine (vitamin B1). *J Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 16: 12–20. doi: 10.1177/1533210110392941.
- Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev* 2012; 22(2): 81–92. doi: 10.1007/s11065-012-9196-z.
- Becker J, Danovitch I. Functional assessment and treatment of alcohol use disorders. In: The assessment and treatment of addiction. Elsevier 2019.
- Li X, Cheng Q, Ding Y et al. TRMA syndrome with a severe phenotype, cerebral infarction, and novel compound heterozygous SLC19A2 mutation: a case report. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 233. doi: 10.1186/s12887-019-1608-2.
- Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(4): 581–597. doi: 10.1002/jimd.12125.
- Wesól-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M et al. Early treatment of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease improves the prognosis. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100801. doi: 10.1016/j.ygm.2021.100801.
- Siu VM, Ratko S, Prasad AN et al. Amish microcephaly: long-term survival and biochemical characterization. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1747–1751. doi: 10.1002/ajmg.a.33373.
- Porta F, Siri B, Chiesa N et al. SLC25A19 deficiency and bilateral striatal necrosis with polyneuropathy: a new case and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 34(2): 261–266. doi: 10.1515/jpem-2020-0139.
- Spiegel R, Shaag A. SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 2009; 66(3): 419–424. doi: 10.1002/ana.21752.
- Samur BM, Gümüş G, Canpolat M et al. Clinical and genetic studies of thiamine metabolism dysfunction syndrome-4: case series and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2022; 31(3): 125–131. doi: 10.1097/MCD.0000000000000411.
- Hahn JS, Berquist W, Alcorn DM et al. Wernicke encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics* 1998; 101(1): E10. doi: 10.1542/peds.101.1.e10.

Autorka článku neдекlarovala žiadnen konflikt záujmov.

**MUDr. Katarína Brennerová**  
Detská klinika  
LF UK a NÚDCH, Bratislava  
katarina.brennerova@nudch.eu