

L-KARNITIN U KLINIČKOJ PRIMENI

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Милановић З.³, Совтић С.⁴

¹Здравствени центар Косовска Митровица

²Институт за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет Универзитета у Приштини

³Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

⁴Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

L-CARNITINE IN CLINICAL APPLICATION

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Милановић З.³, Совтић С.⁴

¹Health centre Kosovska Mitrovica

²Institute of Pharmacology and toxicology, Faculty of Medicine, University of Priština

³Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština

⁴Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

L-carnitine is assorted with non-vitamin nutritives (metavitamines) on the grounds of importance to the living process, while it is similar to aminoacids in terms of structure. It has multistructural role in functioning of an organism while one of the most important and best investigated roles is the sphere of energizing metabolism because it is needed for the transport of the longchain fatty acids into the mitochondria where they are subject to a β oxidation. It has widespread clinical application in prevention and therapy of: genetic and secondary carnithine deficiency, cardiovascular disease, lipid metabolism disorder, carbohydrate metabolism disorder, aciduria of organic acids, renal and liver insufficiency, neuropathy, miopathy, as well as the means for improvement of fitness capacities of sportsmen. L-carnitine is crucial part of organism of mammals, therefore it can be applied in relatively big doses whereby it requires no detoxication in liver, on the contrary, it significantly increases its detoxication capacities.

Key words: L-carnitine, Physiology, Prevention, Therapy.

САЖЕТАК

L-карнитин се сврстава у невитаминске нутритиве (метавитамине) јер је сличан витаминима по важности за животне процесе, а структурно аминокиселинама. Има многоструку улогу у функционисању организма, а једна од најважнијих и најбоље истражених је улога енергетском метаболизму, јер је неопходан за транспорт виших масних киселина у митохондрије где подлежу β -оксидацији. Има широку клиничку примену у превенцији и терапији: генетским и секундарним стањима дефицита карнитина, кардиоваскуларних болести, поремећаја метаболизма липида, угљених хидрата, ацидуријама органских киселина, инсуфицијенцији бубрега, јетре, неуропатијама, миопатијама, као средство за побољшање кондиционих способности спортиста итд. L-карнитин је саставни део организма сисара па се стога може примењивати у релативно високим дозама при чему не захтева детоксикацију у јетри већ на супрот томе повећава њене детоксикационе капацитете.

Кључне речи: L-карнитин, Физиологија, Превенција, Терапија.

УВОД

L-карнитин као ендогена супстанца, а чији је секундарни дефицит за разлику од примарног веома чест нашао је веома широку примену у превенцији и терапији великог броја патолошких стања организма. Оправданост његове примене потврђују многобројне клиничке и експерименталне студије које су доказале ефикасност, сигурност и економичност.

Историјат:

Карнитин су открили Gulevič и Krimberg 1905. године у екстракту мишића, а назив је добио према латинској речи за месо *carnis*.

Френкл (Fraenkl) га је изоловао из екстракта јетре 1952. године и назвао витамином Бт, јер је сличан витаминима Б групе због садржаја азота и добре хидро-солубилности, а есенцијална је супстанца за црва брашнара (*Tenebrio i Mollitor*). (13)

Карнитин је супстанца есенцијална за функционисање организма сисара, али се не сврстава у витамине јер се витамини дефинишу као животно неопходне супстанце које се не синтетишу у организму и морају се уносити храном, а за разлику од витамина карнитин се синтетише у јетри и бубрезима сисара. Због тога се

карнитин убраја у невитаминске нутритиве или тзв. метавитамине (18).

Хемијска структура: (8, 22)

$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{COO}^-$ (β - hidroksi - γ trimetilamonijum butirat,) - sinonimi, trihidroksi-4-N-trimetilamino buterna kiselina, 3-karboksil-2 (R)-hidroksil-N,N,N-trimetil-1-propanamin. Молекулска маса: 161.2

Физичкохемијска својства: (22)

L-карнитин је бели кристални хигроскопни прах, лако растворљив у води боље у алкохолу и нерастворљив у ацетону. Има особине биполарног бастардног јона са истим растојањем између позитивног и негативног наелектрисања, са истим наелектрисаним групама као лецитин (компонента мембране) због чега клизи између липопротеина мембране транспортујући ацил остатке.

Карнитин се јавља у облику два оптичка изомера L-карнитина и L-карнитина. Биолошки је активан само L-карнитин, док је D-карнитин биолошки неактиван, чак омета функцију L-карнитина компетицијом, због чега је његова терапијска примена забрањена.

Специфична ротација L-карнитина је између -290 и -320.

Структурно је сличан аминокиселинама, али за разлику од њих не улази у састав пептида и протеина.

ФИЗИОЛОШКА И ФАРМАКОЛОШКА СВОЈСТВА КАРНИТИНА

Карнитин присутан у организму потиче од:

1. карнитина унетог храном (егзогеног)
2. карнитина синтетисаног у јетри и бубрезима (ендогеног)

Биосинтеза карнитина: (8,24)

Карнитин се синтетише код човека у јетри и бубрезима од аминокиселине лизина у пет биохемијских фаза, које каталишу пет ензима.

lizin

↓ *metionin, lizin*

ϵ -N-trimetil-lizin

↓ *Vitamin C, Fe*

N-trimetil-3-hidroksilizin

↓ *Vitamin B₆*

4-N-trimetilamino butiraldehid

↓ *Vitamin B₃*

4-N-trimetilamino buterna kiselina

↓ *Vitamin C, Fe*

L-karnitin

Поред лизина као полазне супстанце за синтезу карнитина су неопходни још и метионин, гвожђе, витамини B₃, B₆ и C.

Капацитет синтезе L-карнитина код човека је 1.25 $\mu\text{mol/kg TM/дан}$.

Физичка активност стимулише синтезу карнитина повећавајући потребе за АТФ-ом. У старости синтеза карнитина драстично опада, али код соба старије животне доби које се активно баве спортом дефицит карнитина није значајан. (18)

Из јејунума и илеума пасивним и активним транспортом повезаним са транспортом натријума апсорбује се сав алиментарни карнитин. (24, 25)

Исхрана богата липидима повећава реналну екскрецију карнитина и ацилкарнитина.

Карнитин и његова форма ацила карнитин филтрирају се кроз гломеруларну мембрану јер нису везани за протеине плазме. У дисталним тубулима се реапсорбује 95 % филтрираног карнитина. Повећан унос масти, угљених хидрата, протеина, трудноћа и генетски поремећаји смањују реапсорпцију у дисталним тубулима (25, 26).

Утицај хормона на метаболизам и хомеостазу карнитина (12, 16)

- глукагон стимулише карнитински транспортни систем на два начина:

1. активише карнитинпалмитоилтрансфразу I и
2. повећава концентрацију карнитина у јетри

Овај механизам је активан у току гладовања, хипогликемије и нерегулисаног diabetes mellitus-a када је снижена концентрација инсулина и/или повећана концентрација глукагона тј. снижен је количник инсулин/глукагон.

Глукагон активише карнитинпалмитоилтрансфразу I тиме што уклања инхибицију коју врши малонил CoA. Глукагон инхибише синтезу малонил CoA преко два механизма:

1. прекидањем ланца глукоза-6-фосфат \rightarrow пируват \rightarrow цитрат \rightarrow ацетил-CoA \rightarrow малонил-CoA преко снижења фруктоза-2,6-бифосфата.

2. инхибише ацетил-CoA карбоксилазу ензим који конвертује ацетил-CoA у малонил-CoA.

- инсулин инхибише карнитинпалмитоилтрансфразу I (инхибиран је за време ситости).

САДРЖАЈ КАРНИТИНА У ОРГАНИЗМУ

Није у потпуности разјашњен однос ендогеног карнитина (синтетисаног у јетри и бубрезима) и егзогеног унетог храном. Експерименти на животињама указују на то да ендогеног карнитина у организму има више од егзогеног и до четири пута.

Садржај карнитина у плазми (серуму)

Карнитин у плазми се налази као слободан или у облику ацилкарнитина. Оба облика су слободни филтрабилни тј. нису везани за протеине плазме.

За одрасле мушкарце нормална плазматска концентрација је 40-50 $\mu\text{mol/l}$ (22)

L-карнитин из плазме се транспортује активним транспортом у ћелије помоћу протеинских носача тзв. карнитин везујућих протеина (OCTN2 транспортер) где се постижу знатно више концентрације од оних у плазми и до 40 пута. Највеће концентрације карнитина се налазе у срчаном и скелетним мишићима, бубрезима и сперматозоидима.

ФИЗИОЛОШКА УЛОГА КАРНИТИНА

(1, 3, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 22, 24, 29, 31)

I - *Промет и искоришћавање енергије у организму*

- стимулација β -оксидације масних киселина у митохондријском матриксу при чему се ослобађа енергија која се конвертује у АТФ

II - *Регулација контракције глатких мишићних ћелија*

- Карнитин стимулише клиренс Ca²⁺ јона из цитосола глатких мишићних ћелија

III - *Регулација нивоа калцијумових јона у цитосолу ћелија миокарда*

- Карнитин стимулише клиренс Ca²⁺ јона из цитосола кардиомиоцита

IV - *Метаболизам протеина*

- метаболизам аминокиселина разгранатог ланца где има факултативну вероватно и есенцијалну улогу

V - *Метаболизам глукозе*

- стимулација глуконеогенезе

VI - *Метаболизам липида*

- транспорт дуголанчаних масних киселина кроз унутрашњу митохондријску мембрану

Карнитин као централна компонента карнитинског транспортног система учествује као преносилац активисаних дуголанчаних тј. виших масних киселина (12-22 C-атома) кроз унутрашњу митохондријску мембрану у митохондријски матрикс где оне подлежу процесу β-оксидације.

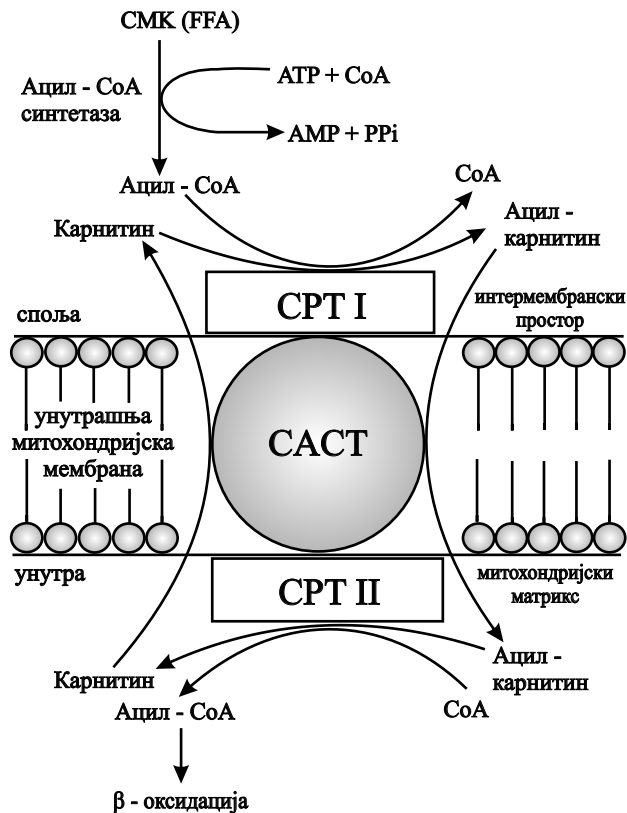
Карнитински транспортни систем чине: карнитин и још три ензима: карнитин палмитоил трансфераза I (CPT I) локализована на спољашњој страни унутрашње митохондријске мембране, карнитин ацилкарнитин транслоказа (CACT) локализована у самој унутрашњој митохондријској мембрани и карнитин палмитоил трансфераза II (CPT II).

Масне киселине да би ушле у процес 2-оксидације прво морају да се у реакцији са АТФ-ом конвертују у активни облик.

Слободна масна киселина (SMK) енг. free fatty acid (FFA) се под дејством ензима ацил CoA синтетазе (тиокиназе), а у присуству АТФ-а и CoA конвертује у "активну масну киселину" тј. (ацил-CoA) уз утрошак две високоенергетске фосфатне везе. Активација дуголанчаних масних киселина одвија се у микросомима и на спољашњим мембранама митохондрија. Активација нижих масних киселина одвија се у митохондријама независно од карнитина.

Активисана дуголанчана (виша) масна киселина тј. ацил-CoA не може да продре кроз унутрашњу митохондријску мембрану па се зато везује за карнитин под дејством карнитин палмитоил трансферазе I при чему настаје ацил-карнитин и ослобађа CoA.

Тако настали ацил-карнитин се под дејством карнитин ацилкарнитин транслоказе (CACT) преноси кроз унутрашњу митохондријску мембрану у митохондријски матрикс, што је повезано са изласком једног молекула карнитина у митохондријски интермембрански простор. Карнитин ацилкарнитин транслоказа (CACT) овде функционише као мембрански транспортер за измену карнитина. Ацил-карнитин под дејством CPT II реагује са интрамитохондријским CoA при чему се ослобађа карнитин и настаје ацил-CoA. У процесу β-оксидације од ацил-CoA се откидају по два угљеникова атома од маснокиселинског ланца при чему настаје ацетил-CoA.



Слика 1. - Карнитински систем

- транспорт скраћених ацил продуката (насталих у процесу β-оксидације у пероксисомима) тј. карнитин естара у митохондрије где се даље оксидишу. Више масне киселине улазе у пероксизоми дифузијом, за шта није потребан карнитин, али пероксизоми садрже CPT I и CPT II.

- стимулација кетогенезе.

Ацетил-CoA настао у процесу β-оксидације се даље оксидише у циклусу лимунске киселине (што се дешава у екстрахепатичким ткивима, при чему се ослобођена енергија конвертује у АТФ и ослобађају вода и CO₂) или се користи за стварање кетонских тела у јетри (која се значајније не оксидишу у јетри, дифундују у циркулацију одакле их преузимају и оксидишу екстрахепатичка ткива, и то радије него друга горива). У стању ситости CPT I је инактивисана и због тога дуголанчане масне киселине не могу доћи до β оксидационих ензима за стварање кетонских тела. (16). За време гладовања или нерегулисаног дијабетеса карнитински транспортни систем је активисан (глукагоном) и у тим околностима кетогенеза зависи у првом реду од концентрације SMK (чије је ослобађање подстакнуто дефицитом инсулина) које су досегле CPT I. (16).

Брзина β-оксидације је условљена активношћу карнитинског транспортног система који је зависан од количине карнитина у организму што говори у прилог томе да је карнитин један од главних чинилаца у метаболизму масти чији дефицит доводи до успорења β-оксидације и нагомилвања триацилглицерола.

AMP-ом индукована протеин киназа примарно детерминише концентрацију малонил -CoA.

Малонил-CoA, иницијални интеранедијат у анаболизму масних киселина чија се концентрација у стању ситости повећава, инхибише CPT I прекидајући β-оксидацију (12, 16).

- клиренс кратколанчаних и средњеланчаних ацил-јединица из митохондријског матрикса

У поремећају интермедијарног метаболизма познатом као ацидурије органских киселина долази до депоновања великих количина кратколанчаних и средњеланчаних ацил-група у митохондријском матриксу које инхибишу бројне важне ензиме. Хидролиза ацил-CoA естара доводи до ацидозе која може бити жвотно опасна. (22). Ензим карнитин-ацетил ацил-трансфераза чија је компонента карнитин каталише пренос кратколанчаних и средњеланчаних ацил група између CoA и карнитина тј. карнитин везује за себе ацилну групу при чему настаје ацилкарнитин при чему се ацил групе одстрањују из митохондријског матрикса, повећава се слободни CoA, што резултује стимулацијом метаболизма липида, а ацилкарнитин се излучује урином (8).

- хиполипемичко дејство

VII - *Неуротрансмисија*

- модулација нивоа неуротрансмитера GABA-е, таурина и ацетил-холина у ЦНС-у. Ацетил L-карнитин пролази кроз хематоенцефалну баријеру и учествује у синтези ацетил-холина као донор ацетил група (1, 25)

VIII - *Детоксикација организма*

- стимулација синтезе урее у јетри (има за последицу смањење амонијемие)

- детоксикација неких лекова у јетри.

IX - *Заштита од оксидативног стреса* (15)

- инхибиција ослобађања кисеоникових слободних радикала из активисаних неутрофилних гранулоцита

- повећање активности глутатион пероксидазе, редуктазе и каталазе. Повећање расположивог NO сниженог услед дејства супероксидног ањона. (Ови резултати су добијени испитивањем дејства карнитина на антиоксидативне механизме код спонтано хипертензивних и Wistar-Koto пацова.)

- заштита ДНК од фрагментације

- заштита пигментних ћелија ретине од оксидативног стреса (30).

- повећање еластичности мембране еритроцита (заштита од хемолize) (31).

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА КАРНИТИНА

Дефицит карнитина у организму (22, 23)

Под дефицитом карнитина се подразумевају:

1. абнормално ниска плазматска концентрација слободног карнитина (хипокарнитинемиа)

- за одрасле особе испод 20 μmol/l слободног карнитина, а може бити повезана са ниским ткивним и /или уринарним концентрацијама.

- за недоношчад и новорођенчад секундарна дефицијенција се дефинише као плазматска концентра-

ција L-карнитина испод старосно дефинисаних нормалних концентрација.

2. плазматски однос ацилкарнитин/L-карнитин већи од 0.4;

3. абнормално повећање концентрације ацилкарнитина у урину.

Дефицит карнитина у организму може бити:

1. примарни (генетски условљен);

2. секундарни (условљен различитим факторима);

3. повезан са одређеним стањима и болестима (може бити последица, а не узрок патолошког стања).

Етиологија и клиничка слика примарног дефицита карнитина (16, 23, 28, 30).

Примарни дефицит карнитина (примарни поремећаји карнитинског транспортног система) су ретки, потенцијално жвотно опасни поремећаји условљени генским мутацијама које доводе до поремећаја синтезе и функције карнитин транспортних протеина (као што је OCTN2), ензима карнитинског транспортног система (CPT I, CACT и CPT II). Клиничко испољавање ових поремећаја је варијабилно по разноврсности симптома и знакова као и по њиховом интензитету, а описују се као системски, мишићни и мешовити облик.

Системски облик

Етиологија и патогенеза: Мутација гена SLC 22A5 узрокује производњу дефектних карнитинских транспортера. Један од тих поремећаја је мутација гена за карнитински транспортни протеин OCTN2 који доводи до лоше интестиналне апсорпције карнитина и повећаног губитка бубрезима. Неки случајеви се објашњавају смањеном синтезом у јетри, неки повећаним губљењем бубрезима, док се за неке сматра да су последица оба узрока.

Клиничка слика:

Већ у одојачком узрасту јављају се:

- прогресивна мишићна слабост

- инсуфицијенција јетре: енцефалопатија (мултипле епизоде са конфузијом и комом), појачано депоновање липида у хепатоцитима, хиперамонијемиа

- хипогликемија (настаје зато што су ткива енергетски искључиво зависна од глукозе јер због дефицита карнитина не могу користити масне киселине за продукцију АТР-а, као ни за стварање кетонских тела као алтернативног супстрата (16). Због тога се овај облик хипогликемије назива некетоичком.

- миокардиопатија

- мучнина,

- повраћање.

Лабораторијски параметри:

- Снижена концентрација карнитина у: плазми (по чему се разликује од миопатског облика), јетри (последица инсуфицијентне биосинтезе), бубрезима и миокарду. (16)

- ЦК плазме може бити мало повишена.

Хистолошка слика:

- биопсија мишића, јетре, срца и бубрега показује депое липида.

Терапија:

- пер ос примењен карнитин је помогао неким, али не и свим болесницима.

Миопатски облик

Етиологија:

Није у потпуности разјашњена. Већина случајева је неповезана, али се сматра да је тип наслеђивања аутозомно рецесиван. Претпоставља се да је узрокован поремећајем транспорта карнитина из плазме у мишићно ткиво.

Клиничка слика:

У раном детињству почињу да се јављају:

- мишићна слабост проксималних делова тела која је безболна (слична мишићној дистрофији и полимиозитису)

- миокардиопатија

Лабораторијски параметри:

- гликемија је нормална

- нормална концентрација карнитина у плазми

и јетри

- снижена концентрација карнитина у мишићном ткиву

- ЦК плазме може бити повишена и до 10 пута

Хистолошка слика:

- биопсијом мишића открива се абнормално депонување липида у миоцитима (16).

Терапија:

Неки болесници реагују на орални додаток карнитин што треба покушати у свим случајевима. Други болесници реагују на преднизон, рибофлавин или пропранолол (16).

Дијета у којој се примењују кратколанчани и средњеланчани триглицериди уместо дуголанчаних користила је у неколико случајева. (16)

Дефицит појединих компонената

карнитинског транспортног система

- дефицит карнитинпалмитоилтрансферазе I (CPT I)

Изоловани дефицит CPT I клинички се испољава поновљеним атацима хипокетотичке хипогликемије која се јавља наташте, миокард и скелетни мишићи нису захваћени, а ниво карнитина у јетри је снижен, плазматски ниво може бити повишен.

- дефицит САСТ

Идентификовано је девет генских мутација које могу бити одговорне за овај поремећај. Присутан је абнормални профил ацил-карнитина са преовлађујућим дуголанчаним ацил-карнитинима.

Клиничка слика је најсличнија мешовитом облику.

- дефицит карнитинпалмитоилтрансферазе II (CPT II)

Дефицит карнитинпалмитоилтрансферазе (CPT II) је аутозомно рецесивни поремећај, али се чешће јавља код мушкараца.

Овај поремећај је најчешћи видљиви узрок миоглобинурије, чешћи од гликолитичких поремећаја (16).

Клиничка слика:

Испољава у другој или раној трећој деценији.

- бол и грчеви у мишићима и миоглобинурија јављају се после дуже активности после почетка рабдо-

Табела 1. - Клинички облици примарног поремећаја карнитинског транспортног система.

Клинички облик	Системски	Мишићни	Мешовити
- Херeditет	+	+	+
- Патолошко поремећаји	↓ синт у јетри ↑ ренални губици ↓ OCTN2	инсуф. транспорта из плазме у миоците	дефицит САСТ и/или CPT II
- Време испољавања	неонатални период	рано детињство	неонатални период
- Прогресивна миш. слабост	+	+	+
- Миоглобинурија	-	+	+
- Периферна неуропатија	-	+	+
- Хипогликемија	+	-	+
- Енцефалопатија	+	-	+
- Респираторни симптоми	- или ретко	+	- или ретко
- Миордиопатија	+	- или ретко	+
- Концентрација карнитина у плазми	↓	Н	↓
- Концентрација карнитина у јетри	↓	Н	↓
- Концентрација карнитина у мишићима	↓	↓	↓
- Концентрација карнитина у миокарду	↓	↓	↓
- ЦК у плазми	↑ (мало)	↑ (до 10X)	↑
- ЕМГ	патолошки	патолошки	патолошки
- Депонување липида у мишићима	+	+	+
- Депонување липида у јетри	+		+
- Депонување липида у бубрезима	+		+
- Терапија	карнитин	карнитин, преднизон, рибофлавин, пропранолол	карнитин, ив. глукоза и/или инсулин
	замена дуголанчаних кратколанчаним и средњеланчаним триглицеридима		

миолизе (гладовање предиспонира развој симптома) за разлику од поремећаја гликолизе када се бол и грчеви у мишићима јављају након краткотрајне интензивне активности. Мишићна снага је нормална између напада.

Лабораторијски налази:

- Плазматски ниво креатин киназе (ЦК) је нормалан између напада

- Електромиографијски (ЕМГ) је нормалан између напада

- Ниво лактата у венској крви расте за време вежби руку за разлику од гликолитичких поремећаја посебно дефицита фосфорилазе

- биопсија мишића урађена између напада не показује депоновање липида

- миоглобинурија

- продукција лактата је нормална

Терапија:

- дијета са мало липида и великом количином угљених хидрата може олакшати нападе и продужити период физичке активности

Етиологија и патогенеза секундарног дефицита карнитина (2, 4, 10, 12, 14, 16, 19, 23, 24)

Ови етиолошки фактори ометају синтезу карнитина у организму или повећавају потребе за карнитином.

I - Желудачно цревни узорци

А. Дефицит у уношењу карнитина у организам

1. Дефицит карнитина у животним намирницама

Б. Дефицит у уношењу прекурсора и кофактора есенцијалних за синтезу карнитина и/или њихова лоша утилизација

1. Дефицит лизина у животним намирницама

Лизина има највише у намирницама биљног порекла док га у намирницама анималног порекла има релативно мало. Дефицит се јавља и због његове термолабилности јер се денатуризује термичком обрадом намирница. (6)

2. Недостатак витамина Ц у животним намирницама (може смањити синтезу карнитина и до 10 пута)

3. Недостатак гвожђа у животним намирницама

4. Тешка малнутриција. Уско је повезана са дефицитом карнитина у организму преко два механизма:

1. повећане су потребе за карнитином. У току гладовања долази до активације карнитинског транспортног система (чија је главна компонента карнитин)

2. смањен је унос карнитина и/или његових прекурсора и кофактора потребних за његову синтезу у јетри.

Ц. Желудачно цревна обољења

1. Смањена апсорпција карнитина.

2. Повећан губитак течности, електролита и прекурсора карнитина.

П - Бубрежни узорци

Смањена тубуларна реапсорпција

- идиопатски,

- дијабетична кетоацидоза

- хронична бубрежна инсуфицијенција (лечена хемодијализом)

У терминалној фази реналне инсуфицијенције леченој хемодијализом плазматска концентрација карнитина је снижена, а однос ацилкарнитин / карнитин је повишен услед смањеног уноса меса и млечних производа, редуковане реналне синтезе и губитака дијализом. Типично клиничко стање специфично за пацијенте на хемодијализи као осећање нелагодности, малаксалост, мишићна слабост, кардиомиопатија и срчане аритмије може бити повезано са абнормалним метаболизмом карнитина.

- ренални Фанконијев синдром где је смањена реапсорпција у проксималном тубулу.

- друге болести бубрега

- након трансплантације бубрега

III - Акутни и хронични алкохолизам

- алкохолна пића не садрже карнитин;

- изазива дуготрајно повраћање и дијареју;

- хипопротеинемија изазвана неуношењем хране, повраћањем, дијарејом, поремећајем функције јетре и панкреаса доводи до дефицита лизина, метионина и других прекурсора карнитина;

- повећано излучивање бубрезима;

- компетицијом са липолитичким ензимима повећава потребе за карнитином

IV - Ендокрини узорци

Од ендокриних узрока спомињемо: хипопитуитаризам, хипертиреоидизам, хипотиреоидизам, дијабетес мелитус, хипоадренкортицизам, Кушингова болест, феохромоцитом.

V - Метаболички поремећаји

- Ацидоза

- Ацидемије органских киселина

VI - Неуролошки поремећаји

- хроничне тешке миопатије

VII - Поремећаји функције јетре

- цироза јетре

VIII - Болести срца

- срчана инсуфицијенција (појачана катехоламинска стимулација у срчаној инсуфицијенцији доводи до повећања потреба за карнитином услед позитивног инотропног, хронотропног, дромотропног и батмотропног дејства)

- миокардиопатије

IX - Повећане потребе организма за карнитином

А - Доба раста и развоја.

Б - Трудноћа, лактација.

Ц - Појачан умни и физички рад.

X - Јатрогени узорци

А - Потпуна парентерална исхрана.

Б - Лекови (Натријум валпроат (10, 22), валпроатом изазван Реуе-ов синдром, хиперамонемија удружена са терапијом валпроата, неки лекови повећавају потребе за карнитином, инфузије са повећаним садржа-

јем липида и угљених хидрата, употреба пивалат коњугованих антибиотика, аналози нуклеозида (зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин) (2), цитостатици и фосфамид и цисплатин

Д. Хемодијализа

XI - *Траума организма*

XII - *Опекотине*

XIII - *Различита стања организма*

- програми мршављења

- малигна хипертермија

Клиничка слика дефицита карнитина (7, 16, 22, 28)

Клиничка слика примарног дефицита карнитина и дефицита ЦПТ описана је претходно.

Клиничка слика секундарног дефицита карнитина слична је симптомима примарног дефицита али мањег интензитета. Смањена синтеза карнитина испољава се смањеном концентрацијом карнитина посебно у ткивима која су метаболички најактивнија тј. миокарду и скелетним мишићима. Очекивало би се смањење концентрације карнитина и мозгу, али мозак за разлику од других ткива за добијање АТФ - а користи искључиво глукозу, а не дуголанчане масне киселине за чији метаболизам је неопходан карнитин.

I - *Кардиоваскуларни систем*

A - Кардиомиопатија;

B - Инсуфицијенција периферне циркулације.

II - *Нервни систем*

A - Поремећај нервно-мишићне трансмисије (ноћни грчеви у листовима ногу);

B - Сензорни феномени (парестезије, осећај нелагодности и умора);

Ц - Психички поремећаји (иритабилност, смањена пажња)

III - *Респираторни систем* (лакши облици диспнеје)

IV - *Гастроинтестинални тракт* (могућа је чешћа појава наузеје и повраћање).

V - *Ендокрини систем* (дефицит карнитина је значајан фактор у настанку метаболичког синдрома X).

VI - *Генитоуринарни систем* (смањен број и смањена покретљивост сперматозоида)

VII - *Метаболички поремећаји* (хипогликемија, смањена толеранција глукозе, хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, повишење амонијака у плазми)

VIII - *Мишићно коштани систем* (мишићна слабост)

Дефицит карнитина као фактор ризика

Дефицит карнитина је значајан фактор ризика за развој атеросклерозе (18).

КАРНИТИН У КЛИНИЧКОЈ ПРИМЕНИ

Карнитин се може широко применити у терапији и превенцији при чему се користи његово систем-

ско дејство, али и локално у дерматологији и козметици. У терапији се користи системско дејство карнитина после његове пероралне или парентералне апликације.

ИНДИКАЦИЈЕ КАРНИТИНА

(1-11, 15-18, 20-22, 25, 27, 29-31)

Ацидурије органских киселина (глутарна ацидурија II, метил малонска ацидурија, пропионска ацидемија, и дефицијенција ацил-СоА-дехидрогеназе средњелаћаних масних киселина итд.; Алцхајмерова болест; адренална инсуфицијенција, алкохолизам (хронични), ангина пекторис; анемија у ТБИ, атеросклероза, артеријска хипертензија (посебно дијастолна или конвергентна), бубрежна инсуфицијенција (посебно ТБИ) (смањује резистенцију на еритропоетин), цироза јетре, дефицит карнитина (укључујући и генетски условљене дефиците), дефицит карнитинпалмитоилтрансферазе (ЦПТ), дијабетес мелитус, феохромоцитом, гојазност, гравидитет, хемодијализа, хепатична инсуфицијенција, хиперлиппротеинемија, хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, хипоксија, хипотиреоза, ХИВ инфекција, инфаркт миокарда, инволутивни синдром (примарни или секундарни узрокован церебралном васкулопатијом), инсуфицијенција јетре, инсуфицијенција коре надбубрежних жлезда, интоксикација кардиотоничним гликозидима, интоксикација метилксантинима, конгестивна срчана инсуфицијенција, кардиомиопатије, конвулзије, неуропатије периферних нерава (механичке или инфламаторне), мигренски и мигреноидни напади, малнутриција, метаболички синдром X, миокардитис, хипоспермија, миастенија (КВБ и исхрана), микроцефалија, миокардитис, мишићне дистрофије, неуропатија дијабетика, Паркинсонова болест, периферне васкулопатије (периферна артеријска оклузивна болест), новорођенчад на вештачкој исхрани без додатка карнитина, психички и физички напор, срчана инсуфицијенција, срчане дисритмије, стеатоза јетре, стрес, траума.

Карнитин има примену и као помоћно средство у току третмана мршављења, за постизање боље физичке кондиције спортиста.

КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ КАРНИТИНА

Контраиндикације за примену карнитина у клиничкој пракси нису забележене. (22)

Метаболизам и излучивање (1, 22, 24, 25, 26)

У студији обављеној на пет здравих добровољаца мушког пола који су пер ос узимали [3 H-metil]-L-karnitin током 15 дана на високо карнитинској дијети и додатној карнитинској надокнади 58 до 65% примењене радиоактивне дозе је враћено у урину и фецесу у периоду од 5 до 11 дана. Максимална концентрација [3 H-metil]-L-karnitina у серуму постиже се за 2 до 4,5 h после примене лека.

Главни метаболит био је триметиламин N-oxid, примарно у урину (8- 49 % од примењене дозе) и [3 H]- (γ)-butirobetain, примарно у фецесу (0,44 - 45% од примењене дозе).

Уринарна екскреција L-карнитина била је око 4 - 8% од примењене дозе. Фекална екскреција од укупног карнитина била је мање од 1% од примењене дозе.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА КАРНИТИНА (1, 22)**Нежељена дејства D-карнитина**

- позната су нежељена дејства D изомера карнитина који копетицијом доводи до компромитовања функције L-карнитина, али ова дејства немају клиничког значаја јер је дистрибуција D изомера или његове мешавине са L изомером забрањена у Европи и САД.

Нежељена дејства L-карнитина

- блага дијареја при узимању енормно високих доза пер ос због осмотског ефекта и стимулације перисталтике.

Мере опреза (22)

- у бубрежној инсуфицијенцији (посебно код озбиљног оштећења или ТБИ на дијализи) при примени високих доза може доћи до акумулације потенцијално токсичних метаболита триметиламина (ТМА) и триметиламин-N-оксида (ТМАО). Ови метаболити настају под дејством бактрија колоне и у физиолошким условима се излучују урином. Због тога је у ТБИ L-карнитин боље примењивати парентерално.

Карциногеност, мутагеност, оштећење фертилитета (22)

Тестови мутагености на *Salmonella thyphimurium*, *Saccharomyces cervisiae* и *Schizosaccharomyces pombe* индикују да L-карнитин није мутаген. Нема дугорочних студија на животињама које би оцениле карциногени потенцијал L-карнитина.

ОБЛИЦИ КАРНИТИНА: (1, 3, 10, 22, 25)**за примену пер ос:**

Перорални облици карнитина могу садржати само L-карнитин и /или ацетил L-карнитин (ALCAR), пропионил L-карнитин, или што је најчешће комбинован са минералима, витаминима и адаптогенима.

Ацетил L-карнитин (ALCAR) се препоручује у неуролошким, а пропионил L-карнитин у кардиоваскуларним индикацијама.

- гастрорезистентне или мастикабилне таблете у дозама од 330 мг, 500 мг и 1г

- раствор за оралну употребу (најчешће у концентрацији од 1г/10мл) бочице од 118 мл, 350 мл или паковање од 24 бочице по 10 мл које садрже 1 или 2 г L-карнитина

- прашак за сируп / орални раствор (30,8 % прашак за орални раствор)

- гранулат за орални раствор (500 мг гранулата за орални раствор)

за парентералну примену (1, 3, 10, 22, 25)

- садрже L-карнитин или ацетил L-карнитин пуферован хлороводоничном киселином или натријум-хидроксидом на рН 6-6.5

- бочице 500мг/4мл прашак и растварач

- бочице 1г/5мл прашак

- бочице 2г/5мл прашак

Неки облици за парентералну примену могу се примењивати само ив. (ив. ињекције или ив. инфузија), док се други могу примењивати и им. ињекцијама.

ДОЗЕ (1, 10, 22)

Пер ос - Дозе за одрасле

Као дневна надокнада 1г/дан 2-3 х дневно (22)

Као дневна доза 1 - 3 г / дан за особу тешку 50 кг (10 - 30 мл/дан раствора за оралну употребу)

Дозирање треба почети са 1г/дан (10 мл/дан) и постепено повећавати са процењивањем толеранције и терапијског ефекта.

У зависности од клиничког ефекта.

- примарни дефицит (системски, миопатски и мешовити облик) 500-5000 мг / дан (22)

- Diabetes mellitus (најмање 200-800 мг/дан (18)

- интермитентна клаудикација (до 6г/дан пропионил L карнитина)

Раствор L-карнитина за оралну употребу може се узети сам или растворен у пићу или другој течној храни. Дозу треба распоредити подједнако током целог дана (на сваких 3 или 4 сата) препоручљиво током или пре оброка. и треба га узимати постепено у складу са максималном подношљивошћу.

Дозе за децу (22)

Препоручена дневна доза 50-100 мг/кг/ТМ/дан. (0.5 мл/кг/дан раствора за оралну употребу). Дозирање треба почети са 50 мг/кг/ТМ/дан. (22) Максимално 3 г/дан (30 мл/дан раствора за оралну употребу).

Више дозе од 3 г/дан. треба применити једино са опрезношћу када клинички и биохемијски параметри упућују да би виће дозе биле корисне (22).

Парентерално:

Препоручено је да плазматска концентрација карнитина буде одређене пре парентералне терапије. Потребан је недељни или бар месечни мониторинг који треба да укључује виталне знаке, биохемијски статус, плазматску концентрацију карнитина (плазматски слободни карнитин треба да буде између 35 и 60 $\mu\text{mol/l}$) и целокупно клиничко стање.

Дозе за одрасле (22)**Интрамускуларне ињекције:**

Треба обратити пажњу на то да ли је облик за парентералну примену предвиђен и за им. апликацију.

Интравенске ињекције:

Могу се давати и у болусу у трајању од 2-3 минута.

Интравенска инфузија:

Прашак за парентералну апликацију се може растварати у 0,9% раствору NaCl-а или Ringer-лактата у концентрацијама од 0.5 мг/мл до 8 мг/мл.

Прецизно дозирање треба да буде зависно од клиничког ефекта.

- Примарни дефицит до 300 мг/кг/ТМ/дан (22)

- ТБИ на хемодијализи до 4г/дан (4)

- Ишемијска болест срца, постинфарктно стање до 6г/дан (3)

Трудноћа (22)

Репродуктивне студије на зечевима у 3,8 пута већим дозама од хуманих доза нису доказале оштећења фетуса L-карнитином Није било наравно адекватних строго контролисаних студија на трудницама. Како студије на животињама нису увек одговарајуће хуманим L-

карнитин би требало користити у трудноћи само ако је јасно неопходно.

ТОКСИЧНОСТ

Није било извештаја о токсичности услед преко-
рачења дозе L-карнитина.

LD 50 за мишеве при сц. примени 8.9 г/кг ТМ, ив. примени износи 5.4 г/кг ТМ, а при примени пер ос 19.2 г/кг ТМ.

Лечење предозирања карнитином

- веома лако се одстрањује хемодијализом.

ИНТЕРАКЦИЈЕ (22)

- није позната инкомпатибилност са било којим леком.

ЗАКЉУЧАК

Из изложеног се може закључити да карнитин има значајно место у физиолошким процесима у организму, а његов дефицит може бити узрок, али и последица бројних патолошких стања организма.

Карнитин се може примењивати у терапији у мањим дозама перорално, континуирано у циљу превенције тј. надокнаде дефицита у организму и у већим дозама парентерално у строго дефинисаним стањима као што су: инфаркт миокарда, срчане аритмије, периферна артеријска оклузивна болест, хемодијализа, хепатична инсуфицијенција, поремећаји метаболизма липида итд. У свим овим стањима карнитин се може применити у релативно високим дозама и до 300мг/кг/ТМ/дан.

Предности употребе карнитина у превентивне и терапијске сврхе састоје се у следећем:

- карнитин је саставни део људског организма (нема озбиљнијих нежељених дејстава као ни контраиндикација)

- то је супституциона терапија,

- не захтева детоксикацију у јетри већ насупротив томе побољшава детоксикациони капацитет јетре омогућујући примену свеобухватније медикаментозне терапије у тешким стањима.

Карнитин има значајно место у превенцији и терапији различитих болести и стања организма у највећем броју случајева као адјувантни лек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annuario tascabile, Mercurio, Napoli, 2003. (85, 86, 318).
2. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res.* 2001; 27(1):27-49.
3. Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(3):207-215.
4. Calvani M, Benatti P, Mancinelli A. et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033:52-66.
5. Cherchi A, Lai C, Angelino F, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985; 23(10):569-572.
6. Cipolla MJ, Nicoloff A, Rebello T, Amato A, Porter JM. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries thro-

- ugh an endothelium-dependent mechanism. *J Vase Surg.* 1999;29(6):1097-1103.
7. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. Andrologia.* 1994;26(3):155-159.
8. David W. Martin, Jr., MD: Harperov pregled biohemije, Savremena administracija xx izdanje, Beograd 1989. (167, 240, 308).
9. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2002;3(4):223-231.
10. Farmakoterapijski vodič, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Helicon, Beograd 2006. (454, 634, 954).
11. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):708-714.
12. Foster DW. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann NY Acad Sci.* 2004. Nov.; 1033:1-16.
13. Fraenkel G, Friedman S. Carnitine. *Vitam Horm.* 1957;15:73-118.
14. Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 1998;18(3):317-329.
15. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(4):1870-1875.
16. Harrison T. R.: Osnovni principi interne medicine, Placebo doo, Split, 1997.(338, 1757, 1747, 1748, 1844, 2072, 2073, 2090, 2096).
17. Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033:92-98.
18. Ishrana i šećerna bolest, II međunarodna konferencija, Zbornik radova, Beograd 1998. (61-71).
19. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(2):301-306.
20. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 3): S 115-119.
21. Moretti S, Alesse E, Di Marzio L, et al. Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection associated apoptosis: a pilot study. *Blood.* 1998; 91(10):3817-3824.
22. PDR Electronic library, Thomson PDR Montvale NJ 2005.
23. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol.* 1995; 10 Suppl 2:S8-24.
24. Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:537-544.
25. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033:30-41.
26. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr.* 1991;121(4):539-546.
27. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139 (2 Pt 3):S120-123.
28. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Oct-Dec; 25(5-6):521-32.

29. Sano M, Bell K, Cote L, et al. Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1992; 49 (11):1137-1141.
30. Shamsi FA, Chaudhry IA, Boulton ME, Al-Rajhi AA. L-carnitine protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Curr Eye Res.* 2007 Jun; 32(6):575-84.
31. Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis *Ann NY Acad Sci.* 2004. Nov; 1033:42-51.