

ال - کارنیتین

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

تولید کارنیتین مورد نیاز خود است ولی بعضی‌ها به علت این که بدنشان قادر به تولید مقدار کافی از کارنیتین یا انتقال آن به داخل بافت‌ها برای مصرف نیست دچار کمبود کارنیتین می‌باشند. در بعضی از بیماری‌ها مثل آنژین صدری و لنگیدن متناوب (intermittent claudication) نیز کمبود کارنیتین مطرح است. فرض شده که کارنیتین به علت کمک کردن کاهش اکسیدانیو استرس در خیلی از موارد سودمند می‌باشد. در بعضی از موارد مثل خستگی یا بالا بردن توانایی کار بدنی مصرف آن سالم به نظر می‌رسد ولی در بعضی موارد کارنیتین می‌تواند کمک به اثر داروهای اصلی درمان می‌کند که باید زیرنظر پزشک معالج به عنوان درمان کمکی همراه

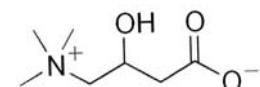
■ **مقدمه**

ال - کارنیتین (L-Carnitine) یک ترکیب آمونیوم چهارتایی است که از اسیدهای امینه لایزین یا متیونین بیوسنتز می‌شود. بدن این ماده را در کبد و کلیه‌ها تولید کرده و در عضلات اسکلتی، قلب، مغز و اسپرم ذخیره می‌کند. کارنیتین ماده‌ای است که بدن را در تبدیل چربی به انرژی کمک می‌کند. کارنیتین در سلول‌های زنده در ضمن شکسته شدن چربی‌ها برای تولید انرژی متابولیک برای انتقال اسیدهای چرب از سیتوزول به میتوکندری‌ها ضروری است. کارنیتین معمولاً به عنوان مکمل غذایی (nutritional supplement) و گاهی به عنوان دارو مصرف می‌شود. بدن معمولاً قادر به

FML یا تری‌متیل‌لایزین) بیوسنتر می‌شود. برای سنتز آن ویتامین C، ویتامین B6 (پیریدوکسال فسفات)، نیاسین و آهن ضروری است. در دوران نمو و حاملگی نیاز به کارنیتین باعث افزایش تولید طبیعی آن می‌شود. شکل ۲ و ۳ بیوسنتر کارنیتین را نشان می‌دهند.

کارنیتین عوامل آسیل با زنجیر طولانی را از اسیدهای چرب به صورت Acyl-CoA به ماتریکس میتوکندری‌ها انتقال داده و در آن جا آسیل کوآنزیم A از طریق بتا-اکسیداسیون به استیل کوآنزیم A تبدیل می‌شود که وارد سیکل کربن شده و تولید انرژی می‌کند (شکل ۴).

نقش کارنیتین در متابولیسم چربی‌ها این است که آسیل کوآنزیم A توسط کارنیتین آسیل ترانسفراز (پالمیتوئیل ترانسفرار II) موجود در غشاء خارجی میتوکندری‌ها به کارنیتین متصل می‌شود. آسیل کارنیتین تولید شده به وسیله کارنیتین - آسیل

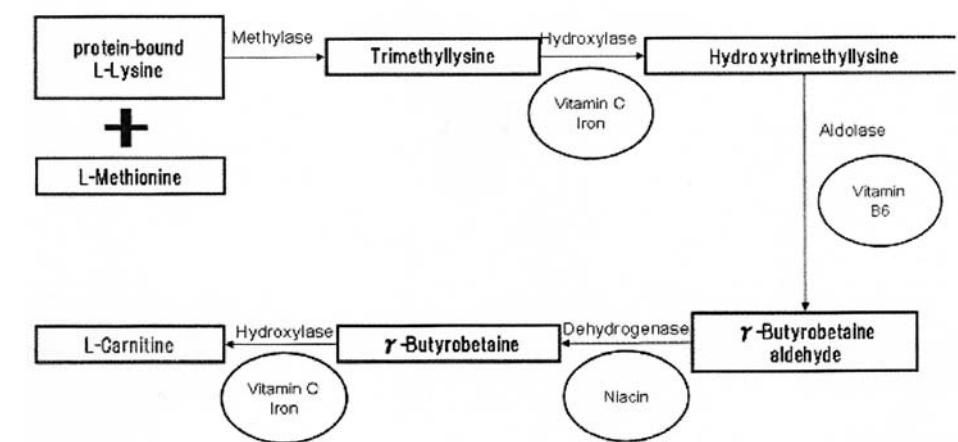


شکل ۱ - ساختار شیمیایی کارنیتین

آن‌ها مصرف شود، کارنیتین دارای دو استرئوایزومر (ایزومر فضایی) است که فرم L (چپ‌گرد) از لحاظ بیولوژیکی فعال است ولی فرم D (راست‌گرد) آن از لحاظ بیولوژیکی غیرفعال می‌باشد. نام شیمیایی کارنیتین، ۳-هیدروکسی-۴-(تری‌متیلآزانيوميل) بوتانوات می‌باشد. ساختار شیمیایی کارنیتین در شکل ۱ نشان داده شده است.

■ بیوسنتر کارنیتین

کارنیتین در کبد و کلیه‌ها از لایزین (از طریق



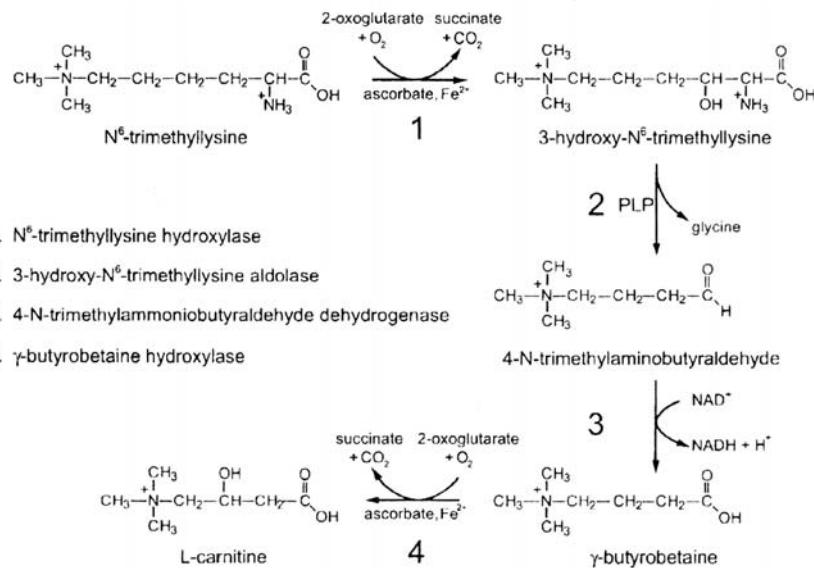
شکل ۲ - نمایش شماتیک بیوسنتر کارنیتین

بدن دفع شده و برای سلول‌ها مقدار کافی کارنیتین فراهم نمی‌شود. بدون کارنیتین، چربی‌ها مسیر صحیح خود را برای تبدیل به انرژی طی نمی‌کنند که باعث بروز نشانه‌های علایم CDSP می‌شود. نشانه‌ها و علایم این بیماری در دوران کودکی ظاهر می‌شود و غالباً شامل ناهنجاری‌های عملکرد مغز (آنفالوپاتی)، کاردیومیوپاتی (قلب با قدرت پمپاز کم و بزرگ شده)، بهت روانی، استفراغ، ضعف عضلانی و پایین بودن قندخون می‌باشد. بیمار در خطر بروز نارسایی قلبی، مشکلات کبدی، اغماء و مرگ ناگهانی غیرمنتظره نیز می‌باشد. بیماری حاد مریبوط به کمبود اولیه کارنیتین می‌تواند با دوره‌های

کارنیتین ترانس لوکاز به داخل سلول منتقل شده و نهایتاً به وسیله کارنیتین اسیل ترانسفراز II (پالمیتوئیل ترانسفراز II) موجود در غشاء داخلی میتوکندری‌ها تبدیل اسیل کوانزیم A می‌شود و کارنیتین آزاد شده مجدداً به سیتوزول برمی‌گردد (شکل ۵).

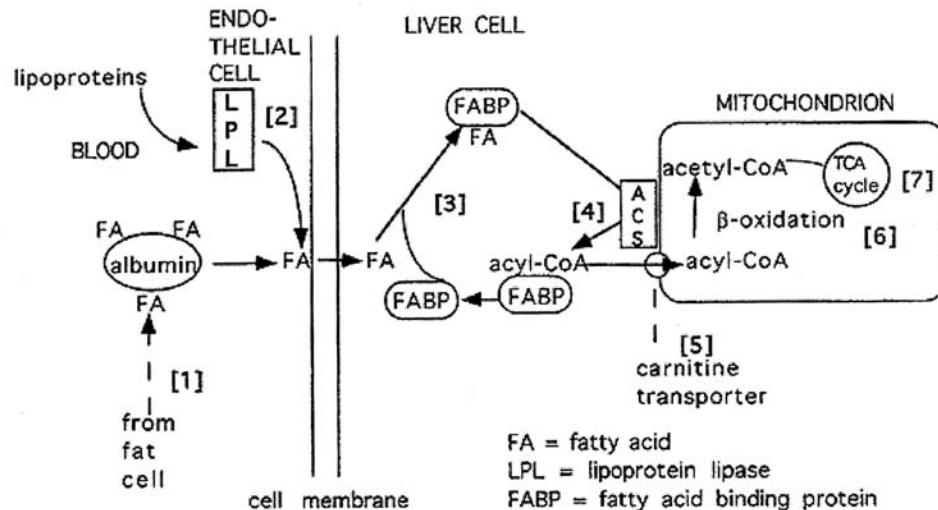
■ کمبود کارنیتین از نوع اولیه و سیستمیک (CDSP)

CDSP در اثر جهش در زن SLC 22 A5 مستقر روی کروموزوم 5q 31.1 ایجاد می‌شود. عملکرد غلط این زن منجر به تولید ترانسپورترهای معیوب کارنیتین شده و در نتیجه کاهش انتقال، کارنیتین از



شکل ۳- بیوسنتر کارنیتین از TML

PLP = پیریدوکسال فسفات



شکل ۴ - متابولیسم چربی‌ها و نقش کاربینین در آن:

- اسیدهای چرب آزاد به آلبومین متصل می‌شود و سپس آزاد شده و از طریق خون به بافت‌ها (مثل کبد) تحویل داده می‌شود.
- سیستم لیبوپروتئین نیز اسیدهای چرب را به کبد و بافت‌های دیگر تحویل می‌دهند.
- اسیدهای چرب در داخل سلول‌ها به پروتئین متصل شونده به اسید چرب (FABP) متصل می‌شوند. چربی‌ها می‌توانند از طریق سنتز یا شکسته شدن تری‌گلیسرول‌ها و فسفولیپیدها مشتق شوند.
- چربی‌ها به وسیله اسیل کوآنزیم A سنتتاز (ACS) به فرم اسیل کوآنزیم A خود فعل می‌شوند.
- فرم آسیل کوآنزیم A با کاربینین تولید آسیل کاربینین کرده و به داخل میتوکندری منتقل می‌شود.
- آسیل کوآنزیم A در معرض بتا-اسیداسیون قرار می‌گیرد و تولید استیل کوآنزیم A می‌کند.
- استیل کوآنزیم A وارد سیکل کربن (TCA cycle) شده و تولید انرژی می‌کند.

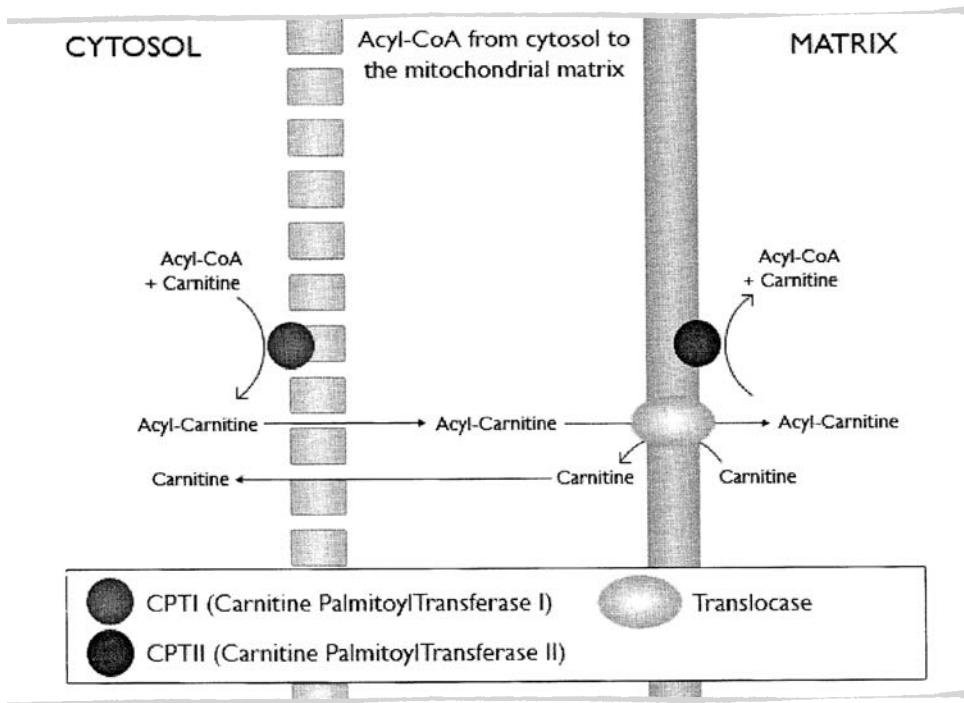
معیوب (هر کدام از یکی از والدین) لازم می‌باشد. والدین افراد با یک اتوزوم مغلوب هستند که هر کدام یک کپی از ژنی معیوب را داشته (شکل ۶) ولی معمولاً شانه‌ها و عالیم بیماری را ندارند. در ژاین CDSP در یک از هر ۴۰۰۰ نوزاد و در استرالیا در یک از هر ۳۷۰۰ تا ۱۰۰۰۰ نوزاد

گرسنگی یا بیماری‌هایی مثل عفونت‌های ویروسی و به ویژه وقتی خوردن غذا کم شود آغاز شود. CDSP یک بیماری متابولیکی اتوزومی مغلوب است به این معنی که ژن معیوب مسؤول بیماری روی یک اتوزوم (کروموزوم ۵ یک اتوزوم) مستقر است و برای تولید یک بچه مبتلا به CDSP دو کپی از ژن

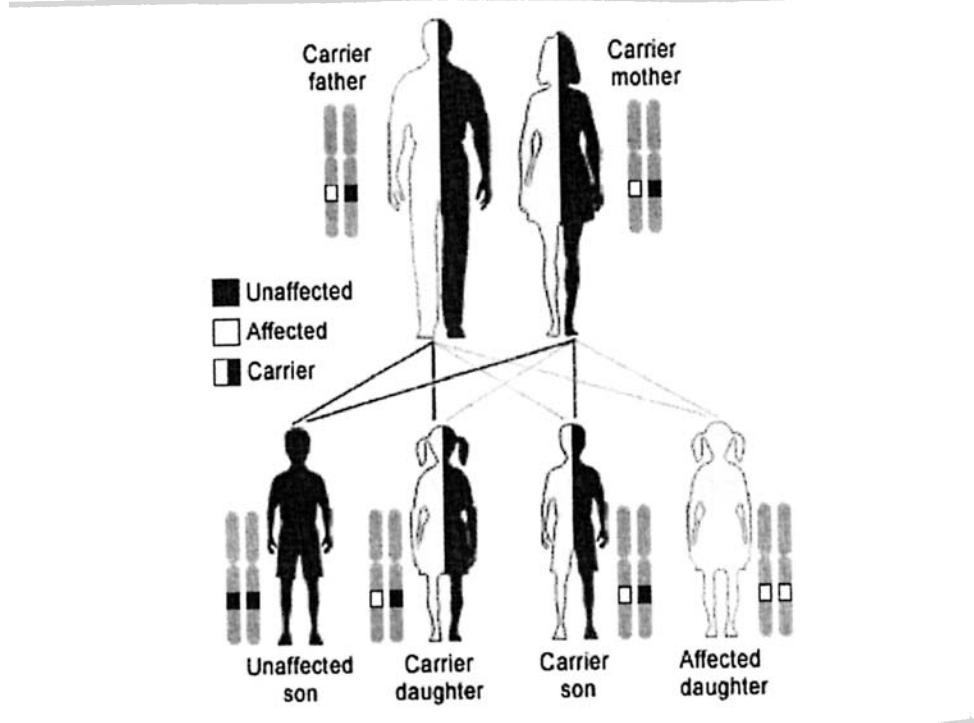
■ فارماکوکینتیکس L - کارنیتین

L - کارنیتین موجود در غذاها هم از طریق انتقال فعال و هم از طریق انتقال غیرفعال (پاسیو) از غشاء سلول‌های روده جذب می‌شود. بهره‌دهی بدنی L - کارنیتین بسته به ترکیب غذا متفاوت است. به عنوان مثال در افرادی که غذاهای کم کارنیتین می‌خورند (مثل گیاهخواران) بهره‌دهی آن بیشتر از افرادی است عادت به خوردن غذاهای پر کارنیتین (مثل گوشت قرمز) دارند. در حالی که بهره‌دهی بیولوژیک L - کارنیتین غذا نسبتاً بالا است (۵۴ تا ۸۶ درصد) جذب L -

دیده می‌شود. در جزایر Fareo این بیماری در یک از ۵۰۰ نفر دیده می‌شود. نوع ثانویه کمبود کارنیتین نیز ممکن است به دلایل مختلف ایجاد شود که یکی از این علل افزایش دفع ادراری کارنیتین است. به عنوان مثال در سینдром فنکونی (Fanconi's Syndrome) در قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی عمل باز جذب مختلط می‌باشد که می‌تواند منجر به افزایش دفع کارنیتین از ادرار شود. بیماران همودیالیزی نیز در خطر کمبود ثانویه کارنیتین هستند زیرا در آن‌ها کارنیتین به وسیله همودیالیز از خون گرفته می‌شود.



شكل ۵- نقش CPT1 و CPTII در انتقال اسیل کوآنزیم A به داخل ماتریکس میتوکندریها



شکل ۶- CDSP دارای یک الگویی وراثتی انوزومی مغلوب است

شده و در نتیجه دفع کلیوی آن افزایش می‌یابد. به عنوان مثال در شرایط استفاده از غذای پرچرب و کم کاربوهیدرات، غذای پرپروتئین، حاملگی و PSCD باز جذب آن کاهش پیدا می‌کند. همچنین در شرایطی که غلظت L-کارنیتین در خون بالا باشد (مثلاً در افرادی که مکمل خوراکی آن را دریافت می‌کنند) باز جذب کلیوی آن اشباع شده و در نتیجه دفع ادراری افزایش می‌یابد. قسمتی از کارنیتین که از روده جذب نمی‌شود توسط باکتری‌های روده بزرگ به دو متابولیت تری‌متیل آمین و گاما-بوتیروبتائین کام

کارنیتین از مکمل‌های آن کمتر است (۱۴ تا ۱۸ درصد) زیرا که مکمل L-کارنیتین عمدهاً از طریق passive diffusion جذب می‌شود. بهره‌دهی بدنی استیل L-کارنیتین بیشتر از L-کارنیتین است. L-کارنیتین و استرهای آن مثل استیل L-کارنیتین از کلیه دفع می‌شوند. باز جذب L-کارنیتین بسیار زیاد است به طوری که حدود ۹۵ درصد آن توسط کلیه‌ها باز جذب پیدا می‌کند و لذا دفع آن از طریق کلیه‌ها در حالت نرمال بسیار کم است. در شرایط مختلف، باز جذب L-کارنیتین کم

■ موارد مصرف L - کارنیتین

□ بیماری‌های قلبی - عروقی

L - کارنیتین و پروپیونیل - L - کارنیتین همراه داروهای معمول برای درمان آنژین صدری پایدار به منظور کاهش دادن نیاز به دارو و افزایش توانایی شخص برای انجام کار بدنه بدون احساس درد در سینه به کار می‌رودن. بعضی مطالعات کم شدن عالیم نارسایی قلب و بهتر شدن توانایی کار بدنه در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی توسط کارنیتین (ممولاً پروپیونیل - L - کارنیتین) را نیز نشان داده‌اند.

□ بیماری عروق محیطی

کاهش جریان خون در ساق پا در اثر آترواسکلروزیز غالباً باعث ایجاد درد و کرمپ به هنگام راه رفتن یا ورزش کردن می‌شود که موسوم به لنگیدن متناوب می‌باشد و کاهش جریان خون به ساق پا به نام بیماری عروق محیطی (PVD) نامیده می‌شود. کارنیتین می‌تواند عالیم این بیماری را کاهش و توانایی برای راه رفتن به مدت طولانی را در این بیماران افزایش می‌دهد. در اکثر مطالعات برای این منظور از پروپیونیل - L - کارنیتین استفاده شده است.

□ بیماری‌های کلیوی و دیالیز

با توجه به این که کلیه‌ها تولید کارنیتین می‌کنند، بیماری‌های کلیوی می‌توانند باعث کمبود کارنیتین در بدن شوند. به این جهت کارنیتین می‌تواند در بیماران کلیوی تجویز شود. در بیماران دیالیزی نیز دفع کارنیتین از بدن افزایش می‌یابد.

□ دیابت و نوروباتی دیابتی

L - کارنیتین اکسیداسیون گلوکز را در بیماران دیابتی افزایش داده است. بالا رفتن قندخون

شکسته می‌شود که متابولیت اول جذب شده ولی متابولیت دوم از روده دفع می‌شود.

■ مکمل‌های L - کارنیتین

مکمل‌های کارنیتین به صورت‌های مختلف وجود دارند:

■ L - کارنیتین داخل وریدی که فقط از طریق نسخه برای درمان موارد کمبود اولیه و ثانویه L - کارنیتین تجویز می‌شود.

■ L - کارنیتین خوراکی که برای درمان موارد کمبود از طریق نسخه تجویز می‌شود. در ضمن به صورت مکمل غذایی در دسترس می‌باشد که دوز معمول آن از ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز است. فرص‌های ۳۳۰ میلی گرم آن در فهرست دارویی ایران وجود دارد.

■ استیل - L - کارنیتین به صورت مکمل غذایی بدون نسخه در دسترس است. این مکمل علاوه بر فراهم نمودن L - کارنیتین، عامل استیل را نیز برای بدن فراهم می‌کند که می‌تواند برای تولید استیل کولین مورد استفاده قرار گیرد. این مکمل بیشتر در مطالعات برای بیماری‌های مغزی مثل بیماری آلزایمر استفاده می‌شود. دوز آن معمولاً ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز است.

■ پروپیونیل - L - کارنیتین بیشتر در مطالعات برای بیماری قلبی و عروق محیطی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در اروپا در دسترس بوده ولی در آمریکا مصرف نمی‌شود. این مکمل علاوه بر فراهم کردن L - کارنیتین، پروپیونات را نیز در اختیار بدن قرار می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک متابولیت حد واسط در طول متابولیسم انرژی، مورد استفاده قرار گیرد.

وجود ندارد. بعضی مطالعات نشان داده که L - کارنیتین باعث کم شدن fat mass و افزایش muscle mass و کاهش خستگی می‌شود که همه این اثرات می‌تواند در کاهش وزن سهیم باشد.

■ بیماری آلزایمر

بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که استیل - L - کارنیتین می‌تواند پیشرفت بیماری آلزایمر را کم کرده و حافظه را در افراد مسن بهتر کند.

■ فانکشن جنسی مردها

نشان داده شده که در مردهای مبتلا به دیابت که قبلاً به سیلدنافیل (ویاگرا) پاسخ نمی‌دادند در صورت مصرف L - کارنیتین پاسخ به سیلدنافیل به طور معنی‌داری افزایش یافته است.

■ بیماری پیروونی، ...

در بیماری پیروونی، سیندرم خستگی مزمن و بیماران با پرکاری تیروئید نیز L - کارنیتین اثر سودمند داشته است.

■ اثرات جانبی و تداخل اثرهای احتمالی با L - کارنیتین

L - کارنیتین به خوبی تحمل می‌شود. مصرف دوز زیاد (۵ گرم یا بیشتر در روز) مکمل‌های آن ممکن است ایجاد بعضی علایم گوارشی مثل تهوع، استفراغ، کرمپ‌های شکمی و اسهال بکند. از عوارض دیگر L - کارنیتین می‌توان به بدن بیمار) اشاره نمود. استیل - L - کارنیتین در بیماران مبتلا به آلزایمر باعث افزایش بی‌قراری و افزایش فرکانس و شدت حملات در بیماران مبتلا به seizure disorders شده است. به طوری که

می‌تواند به اعصاب به ویژه اعصاب دست و پا آسیب زده و ایجاد نوروپاتی دیابتی کند. در بعضی از مطالعات نشان داده شده که استیل - L - کارنیتین درد عصبی را کاهش می‌دهد و احتمال داشتن اثر سودمند از طریق nerves regenertian وجود دارد.

■ اثر روی ناباروری در مردها

به نظر می‌رسد که L - کارنیتین برای عملکرد طبیعی اسپرم ضروری است. تعداد اسپرم‌ها و تحرک آن‌ها در ارتباط با غلظت L - کارنیتین می‌باشد و هرچه مقدار کارنیتین بیشتر باشد تحرک اسپرم بیشتر می‌شود. در مواردی که غلظت کارنیتین کم باشد تولید اسپرم، عملکرد و تحرک ان شدیداً کم می‌شود. در یک مطالعه، مصرف ۱۰۰۰ میلی‌گرم کارنیتین سه بار در روز در ۴۷ بیماری که تحریک اسپرم آن‌ها نرمال نبوده باعث افزایش تعداد و تحرک اسپرم‌ها شده است. استفاده از مکمل‌های L - کارنیتین می‌تواند برای ایجاد باروری در مردها کمک کند. برای این منظور در ابتدا ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم L - کارنیتین با صحنه مصرف شده و پس از یک هفته، همین مقدار همراه نهار نیز خورده می‌شود و در هفته سوم مصرف این دوز به ۳ بار در روز افزایش داده شده و این درمان به مدت ۳ تا ۴ ماه ادامه می‌یابد. اضافه کردن ۶۰ میلی‌گرم در روز کوآنزیم Q10 به درمان کمک به افزایش تعداد اسپرم و تحرک آن‌ها می‌شود.

■ کاهش وزن

با این که L - کارنیتین به عنوان weight - loss supplement در بازار مصرف وجود دارد ولی دلیل علمی برای اصلاح کاهش وزن توسط آن

■ منابع غذایی L - کارنیتین (Food sources)

گوشت قرمز، گوشت طیور، ماهی و لبنیات غنی‌ترین منابع برای L - کارنیتین هستند در حالی که میوه‌ها، سبزی‌ها و حبوبات مقدار نسبتاً کمی L - کارنیتین دارند. خوردن غذاهای متنوع می‌تواند برای یک شخص ۷۰ کیلوگرمی ۲۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز L - کارنیتین تأمین کند. در حالی که رژیم غذایی گیاه‌خواری فقط حدود ۱mg/day L - کارنیتین دارد. دریافت بیش از ۲ گرم در روز L - کارنیتین مزیتی ندارد زیرا با این دوز سیستم جذب اشباع می‌شود.

- منابع
1. Hiatt WR. Propionyl-L-Carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. Am J med 2001; 110 (8): 616-622.
 2. Pettegrew JW. Acetyl-L-Carnitine physical - chemical, metabolic and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. Mol Psychiatr 2000; 5: 616-632.
 3. Vaz FM. Analysis of Carnitine biosynthesis metabolites in urine by HPLC - Electrospray Tandem Mass spectrometry. Clin Chem 2002; 48(6): 826-834.
 4. Witt KK. Chronic heart failure and micronutrients. J Am Coll Cardiol 2001; 37(7): 1765-1775.
 5. Linus Pauling Institute at Oregon State University (<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/carnitine/>)

قبل‌اً نیز اشاره شد، فقط فرم چپ‌گرد کارنیتین از لحاظ بیولوژیکی فعال است. فرم راست‌گرد آن نه تنها فعالیت بیولوژیکی ندارد بلکه با جذب و انتقال L - کارنیتین رقابت کرده و لذا خطر کمبود L - کارنیتین را افزایش می‌دهد. اطلاعاتی درباره سالم بودن L - کارنیتین در دوران حاملگی و شیردهی وجود ندارد.

■ تداخل اثرهای احتمالی

■ انالوگ‌های توکلئوزیدی مورد مصرف در بیماری DDI (مثل زیدوودین یا AZT، دی‌دانوزین یا D4T) و زال‌سیتابین یا DDC و استاوودین یا D4T) و اسیدوالپروئیک می‌توانند ایجاد کمبود ثانویه L - کارنیتین کنند. بنابراین استفاده از مکمل L - کارنیتین در بیمارانی که از داروهای فوق‌الذکر استفاده می‌کنند ضمن جلوگیری از ایجاد کمبود L - کارنیتین اثرات جانبی آن‌ها را نیز کاهش می‌دهد.

■ مصرف همزمان L - کارنیتین با دوکسوروبی‌سین (داروی ضدسرطان) سلول‌های قلبی را در مقابل اثرات سمی دوکسوروبی‌سین محافظت می‌کند بدون این‌که اثر سودمند دارو را تحت تاثیر قرار دهد.

■ مصرف ایزوتراه‌تینوئین (داروی ضد آکنه) (Accutane) می‌تواند اثر سوء روی کبد ایجاد کرده و در ضمن باعث افزایش کلسترول خون درد عضلانی و ضعف عضلانی شود که این علایم شباهت به اثرات ناشی از کمبود L - کارنیتین دارند. نشان داده شده که مصرف همزمان L - کارنیتین و ایزوتراه‌تینوئین باعث کم شدن اثرات جانبی این دارو می‌شود.