

Metabolické účinky karnitinu a jeho význam v medicíně

Cibulka R.

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

SOUHRN

Karnitin (kyselina 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselná) je látka, která je nepostradatelná pro produkci energie v tkáních, které jsou závislé na beta-oxidaci mastných kyselin. Zprostředkovává transport mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu a zajišťuje i zpětný transport toxických zbytků beta-oxidace. Krom toho karnitin zlepšuje metabolismus glukózy stimulací enzymových komplexů pyruvátdehydrogenázy a fruktokinázy. Jeho další funkcí je modulace koncentrace koenzymu A a odstraňování různých acylových zbytků z organismu.

Karnitin je přijímán převážně potravou, největší množství se vyskytuje v mase. Částečně je organismus schopen kryt svou potřebu endogenní syntézou, která probíhá v játrech, ledvinách a mozku z aminokyselin lysinu a methioninu. Některé chorobné stavy jsou provázány nedostatkem karnitinu, což vede k závažným zdravotním komplikacím. Přestože byly prokázány pozitivní účinky suplementace u těchto nemocných, využití v medicíně je stále malé. Naším úkolem je ověřit tyto poznatky v dalších studiích, a rozšířit tak naše terapeutické možnosti o další cenný lék.

Klíčová slova: karnitin, beta-oxidace mastných kyselin, metabolismus karnitinu, nedostatek karnitinu, suplementace karnitinem.

SUMMARY

Cibulka R.: Metabolic Effects of Carnitine and its Role in Medicine

Carnitine (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid) is an indispensable substance for energy metabolism, especially in tissues dependent on β -oxidation of fatty acids. The main physiologic function of carnitine is the transport of activated long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane and the reversed transport of any toxic acyl-groups originated in mitochondria. L-carnitine also improves metabolism of glucose via stimulation of pyruvate dehydrogenase complex and fructokinase. Its another function is modulation of CoA pool in cells.

Carnitine intake is provided mainly by nutrition, the largest portion being in the meat. The organism is also able to supply its needs by an endogenous synthesis in liver, kidneys and brain from amino acids lysine and methionine.

Some diseases are connected with carnitine deficiency. It leads to serious health complications. Although the positive results of carnitine supplementation in these patients were found, its use in medicine is still relatively rare. Our duty is to verify these results in other studies and enlarge our therapeutical options with carnitine.

Key words: carnitine, β -oxidation of fatty acids, carnitine metabolism, carnitine deficiency, carnitine supplementation.

Úvod a historie

Karnitin je látka, která se v medicíně využívá zatím ojediněle. V povědomí lékařské veřejnosti přetrvává stále jen jako doplněk výživy, přestože léčebný účinek karnitinu byl prokázán u mnoha chorobných stavů. Karnitin hojně užívají zejména sportovci a také je známý jako součást přípravků na hubnutí, tzv. spalovačů tuků (fat burners).

Tato komerční strategie vychází z myšlenky, že zdravých je větší počet než nemocných, a proto se výrobci soustřeďují právě na ně. Nemocné opomíjejí, přestože u zdravých jedinců není efekt karnitinu bezpečně prokázán, zatímco nemocní trpí jeho nedostatkem.

Objev karnitinu se datuje do roku 1906, kdy byl objeven v mase zvířat. Původně byl mylně považován za vitamin a zařazen do skupiny vitaminů B. Až později se zjistilo, že jeho podstatnou část si umí organismus vytvořit sám. Chemickou strukturu odhalili v roce 1927 Tomita a Sendju. Zjistili, že se jedná o dusíkatou látku podobnou aminokyselinám, kyselinu 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselnou (1). Význam karnitinu byl popsán až v roce 1957 Friedmanem a Fraenkelem. Spočívá v přenosu mastných kyselin do mitochondriální matrix, kde probíhá jejich oxidace (2). Z tohoto poznatku vyplývá zásadní význam pro energetický metabolismus

buněk a tkání, které jsou závislé na získávání energie převážně touto cestou (příčně pruhané svalstvo, myokard a další). V následujících desetiletích probíhal intenzivní výzkum v této oblasti a ověřování teoretických poznatků v experimentálních a klinických studiích. V 80. letech minulého století se začal karnitin vyrábět průmyslově, a to zejména jako dietní doplněk pro sportovce (zvýšení výkonnosti, zlepšení regenerace, přednostní utilizace tuků jako zdroje energie). Názory na téma, zda podávání karnitinu zdravým osobám má skutečně výše zmíněné účinky, se různí a jsou leckdy velmi kontroverzní. Naproti tomu u mnohých chorobných stavů byl prokázán výrazný deficit karnitinu a pozitivní vliv jeho suplementace. Sníženou koncentraci karnitinu lze pozorovat například u pacientů se selháním ledvin léčených v hemodialyzačním programu, kde může být jednou z příčin poruchy metabolismu lipidů a podílet se na rozvoji aterosklerózy, arytmií, anémie a podobně (3–5). Dále jsou popisovány pozitivní výsledky podávání karnitinu u různých srdečních onemocnění, chorob kosterních svalů, při kognitivních poruchách centrálního nervového systému, při ovlivnění určitého typu mužské sterility a při některých poruchách v neonatologii. Jeho využití v medicíně zdaleka ještě není vyčerpáno a jistě bude v budoucnosti rozšířeno a upřesněno (6).

Chemické vlastnosti a účinky karnitinu

Ještě před podrobnějším popisem metabolických účinků karnitinu je třeba připomenout některé důležité vlastnosti této látky. Karnitin byl izolován ze zvířecího masa a jeho název pochází z latinského slova *caro* – maso. Nejvíce je obsažen ve skopovém, jehněčím a hovězím masu. V rostlinné stravě prakticky zcela chybí. Chemicky se jedná o kyselinu 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselnou, což je nízkomolekulární látka podobná aminokyselinám s tím rozdílem, že atom dusíku je umístěn na 4. atomu uhlíku (v molekulách aminokyselin je aminoskupina umístěna na 2. uhlíku). Atom dusíku poskytuje čtyři vazby, proto se jedná o tzv. kvarterní amin – atom dusíku má kladný náboj. Molekula karnitinu obsahuje jeden asymetrický atom uhlíku, jedná se o třetí atom uhlíkatého řetězce. Látky s asymetrickým atomem uhlíku jsou obvykle opticky aktivní, tj. otáčejí rovinu polarizovaného světla. V přírodě se vyskytuje pouze levotočivý *L*-karnitin. Pouze tato forma je biologicky účinná (7). Pravotočivá forma, *D*-karnitin, je nejen neúčinná, ale působí dokonce toxicky, neboť kompetitivně inhibuje transportní systémy pro *L*-karnitin, a způsobuje tak jeho nedostatek v buňkách. Při průmyslové výrobě by se proto mělo striktně dbát na čistotu vyráběného *L*-karnitinu.

Co se týká metabolických účinků karnitinu, první prokázaná úloha byla přenos aktivovaných mastných kyselin přes vnitřní mitochondriální membránu (2), což má zásadní význam pro jednu ze základních metabolických drah – beta-oxidaci mastných kyselin – a pro energetický metabolismus buňky jako takový. Volné (neesterifikované) mastné kyseliny (MK) jsou uvolňovány hydrolyzou tuků (triacylglycerolů) z tukových zásob nebo tuků z potravy. Tyto mastné kyseliny jsou transportovány na místo dalšího zpracování krví, vlastním přenašečem je albumin. Po přestupu do buňky je molekula MK aktivována jednou molekulou ATP, a získá tak energii pro vstup do metabolických pochodů (tzv. makroergní charakter). Tato aktivace probíhá v cytoplazmě, aktivací enzymy (thiokinázy) jsou součástí vnější mitochondriální membrány. Vzniká acyladenylát, který reaguje s univerzálním přenašečem aktivovaných zbytků kyselin a koenzymem A (CoA) za vzniku acyl-CoA. Ten však není schopen proniknout mitochondriální membránou, aby předal molekulu MK k beta-oxidaci,

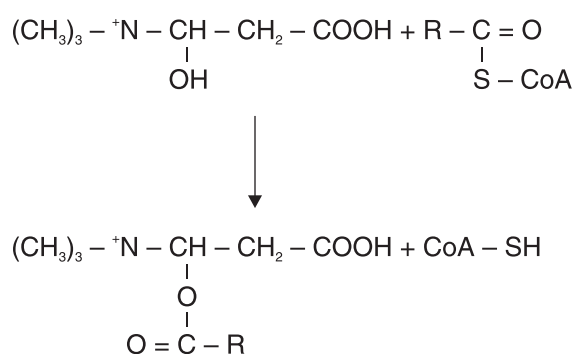


Fig. 1. Reaction of carnitine with acyl-CoA at a formation of O-acylcarnitine

kteřá probíhá uvnitř mitochondrií. Pro tento přenos aktivované mastné kyseliny se využívá zvláštní přenašeč – karnitin, který uchovává makroergní charakter acylového zbytku a snadno proniká do mitochondrie.

Uvedený proces je využíván pro mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, z nichž tak vznikají deriváty karnitinu, tzv. acylkarnitiny (estery karnitinu). Aktivace nižších mastných kyselin a jejich oxidace v mitochondriích může probíhat nezávisle na karnitinu (8).

Cytoplazmatické mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (nejčastěji zbytky kyseliny palmitové) ve formě acyl-CoA se přeměňují na acylkarnitiny pomocí enzymu karnitinacyltransferázy-I (nejčastěji karnitinpalmitoyltransferázy – CPT I, EC 2.3.1.21), která je umístěna ve vnější mitochondriální membráně. V této reakci je acylová skupina přemístěna z CoA na hydroxylovou skupinu karnitinu (obr. 1). Vzniklý O-acylkarnitin je transportován přes vnitřní mitochondriální membránu karnitinacyltranslokázou (carnitine/acylcarnitine translocase – CACT), která transportuje acylkarnitin dovnitř výměnou za karnitin transportovaný ven. Uvnitř mitochondrie potom acylkarnitin reaguje s intramitochondriálním CoA za katalýzy karnitinacyltransferázou-II (nejčastěji karnitinpalmitoyltransferázou – CPT II), která se vyskytuje na vnitřní straně vnitřní mitochondriální membrány. Tak je v mitochondriální matrix opět vytvořen acyl-CoA a uvolněn karnitin, který je karnitinacyltranslokázou opět přenesen do cytoplazmy. Tento děj se opakuje a bývá nazýván jako tzv. shuttle mechanismus (shuttle = kyvadlový) (9). Podobným mechanismem jsou transportovány produkty peroxizomální beta-oxidace jako estery karnitinu z peroxizomů do mitochondrií k jejich kompletní oxidaci na vodu a oxid uhličitý v Krebsově cyklu (10). Karnitin však neslouží jen k zásobování mitochondrií zbytky kyselin určených k oxidaci, ale také k odstraňování toxických zbytků beta-oxidace v opačném směru, s jejich konečným vyloučením ledvinami. Stejně tak reguluje hladiny mnohých špatně metabolizovatelných acylových skupin, ať už mají exogenní nebo endogenní původ v důsledku vrozených poruch metabolismu. Tyto zbytky jsou konjugovány s CoA a v důsledku toho je snížena jeho volná frakce v buňce. Karnitin napomáhá vyloučit tyto zbytky jako acylkarnitiny ven z buňky, a obnovit tak volnou frakci CoA. Podobně při nadměrné produkci acetylových zbytků (acetyl-CoA) v některé z metabolických drah přejímá karnitin tyto zbytky v reakci katalyzované karnitinacetyltransferázou (CAT, EC 2.3.1.7) (11). Funkce tohoto enzymu však ještě není plně objasněna.

Karnitin neovlivňuje jen metabolismus mastných kyselin, ale také produkci energie z aminokyselin a sacharidů. Předpokládá se, že zvyšuje produkci energie z těchto zdrojů zvýšením aktivity enzymových komplexů pyruvátdehydrogenázy (pyruvate dehydrogenase complex, PDC) a fruktokinázy v důsledku snížení intramitochondriálního poměru acetyl-CoA/CoA. Intramitochondriální pokles poměru acetyl-CoA/CoA stimuluje aktivitu PDC, což vede ke zvýšené oxidaci glukózy. A právě tento poměr je regulován karnitinem, který tak rozhoduje, bude-li přednostně stimulována beta-oxidace mastných kyselin nebo oxidace glukózy (12). Karnitin tak moduluje přísun energie z různých oxidačních pramenů.

Metabolismus karnitinu

Již výše bylo uvedeno, že karnitin je obsažen zejména v živočišné stravě. Kromě karnitinu přijímaného potravou (exogenního) je lidský organismus zčásti schopen krýt potřebu endogenní syntézou. Množství syntetizovaného karnitinu se odhaduje na 1,2 $\mu\text{mol/kg}$ denně. Běžná strava zajišťuje přívod karnitinu v množství 2–12 $\mu\text{mol/kg}$ denně, z čehož 70–80 % je vstřebáno do krve. Průměrně tedy 25 % karnitinu z celkového množství představuje endogenní tvorba, 75 % připadá na karnitin přijatý potravou. Ve vyspělých zemích se u zdravých jedinců nedostatek karnitinu způsobený jeho nedostatkem v potravě prakticky nevyskytuje.

Endogenní karnitin je syntetizován ze dvou esenciálních aminokyselin, lysinu a methioninu. Lysin poskytuje zdroj dusíku a uhlíkatý řetězec, zatímco S-adenosylmethionin dodává tři methylové skupiny (13). K jeho tvorbě je zapotřebí vitamin C, pyridoxin, niacin a železo. Nejprve dochází k metylaci lysinu S-adenosylmethioninem za účasti specifické lysinmethyltransferázy (ϵ -N-L-lysine methyltransferase) a vzniká ϵ -N-trimethyllysin (TML). Ten je dále hydroxylován v pozici beta TML-hydroxylázou (EC 1.14.11.8) na β -hydroxytrimethyllysin (HTML), který je rozštěpen HTML-aldolázou (EC 4.1.2.'X') na γ -trimethylaminobutyraldehyd (TMABA) a glycin. TMABA je postupně oxidován TMABA-dehydrogenázou (EC 1.2.1.47) na γ -butyrobetain (γ -BB). V konečné fázi je γ -BB hydroxylován γ -BB-hydroxylázou (EC 1.14.11.1) v pozici beta a vzniká tak L-karnitin (11). Zatímco přeměna TML na γ -BB probíhá prakticky ve všech tkáních, enzym γ -BB-hydroxyláza, který katalyzuje poslední krok biosyntézy karnitinu, je u člověka přítomen pouze v játrech, ledvinách a mozku (14). Předpokládá se, že γ -BB se z větší části tvoří v periferních tkáních (zejména v kosterních svalech) a odtud je transportován krví do syntetizujících tkání. Vzniklý karnitin je potom opět vyplavován do krve a vychytáván periferními tkáněmi. Ve většině tkání je koncentrace karnitinu 20–50krát vyšší než v plazmě. Byla prokázána existence aktivního transportního systému, který přenáší karnitin do buňky proti koncentračnímu gradientu (organic cation/carnitine transporter – OCTN2), méně významný je pasivní přenos. Mezi buňkami jednotlivých tkání je velká variabilita v míře transportu karnitinu a z toho vyplývající rozdíly v jeho koncentraci. Transport závisí na extracelulární koncentraci natria, pravděpodobně se tedy jedná o mechanismus společného transportu s natriem (15). Systém přenašečů pro karnitin byl popsán u pacientů s deficitem karnitinu a s elektrolytovou dysbalancí, u kterých substituce karnitinem vedla k normalizaci jeho hladiny v plazmě, ale koncentrace ve tkáních zůstala nízká.

Stejný transportní mechanismus se vyskytuje v buňkách střevní sliznice, kde zajišťuje absorpci exogenního karnitinu, a v tubulárním systému ledvin. Zde je 90 až 95 % profiltrovaného karnitinu zpět reabsorbováno. Zbytek je vyloučen ve formě acylkarnitinů močí. Jedná se o množství 100–300 $\mu\text{mol/den}$, stolicí odchází jen asi 1 % močových ztrát (16). Proces reabsorpce je saturovatelný, závisí na gradientu natria, tělesné teplotě

a vykazuje strukturální specifičnost. Je-li překročen ledvinový práh při vysokých koncentracích v séru, např. při i. v. injekci, je karnitin rychle vylučován močí. Renální reabsorpce má tedy významnou úlohu v udržování homeostázy karnitinu. Střevní resorpce karnitinu přijatého potravou probíhá zejména v duodenu a jejunu, méně v ileu. Bylo zjištěno, že karnitin je do buněk střevní sliznice poměrně lehce přijat, ale pomalu je vydáván do oběhu. Po perorálním podání se plazmatická hladina zvýší až po 8 hodinách. V substituční léčbě se proto doporučuje podávat spíše dlouhodobě malé dávky. Ke sníženému vstřebávání dochází za snížené dodávky energie, jako jsou např. stavy ischemie, při nedostatku iontu natria, ale také za přítomnosti D-formy karnitinu a acetylkarnitinu (17). Uvažuje se též o regulační úloze kalmodulinu; tyto pochody však nejsou ještě plně objasněny. Jak se zdá, má množství karnitinu přijatého potravou větší význam, než se dosud předpokládalo.

Nedostatek karnitinu

Beta-oxidace mastných kyselin v mitochondriích má zásadní význam pro energetický metabolismus organismu. Při deficitu karnitinu dochází k poruše tohoto procesu a k výrazným metabolickým změnám v buňce. Energie se získává alternativním pochodem, převážně oxidací glukózy. Snižuje se intracelulární hladina draslíku, zvyšuje se koncentrace sodíku a vápníku (18). Buňky trpí edémem, dochází k poruše produkce ATP. Mastné kyseliny nejsou odbourávány, hromadí se v cytosolu a podléhají ve zvýšené míře procesům oxidace a peroxidace lipidů, což vede až k nekróze buňky (19). Často přítomné poruchy jaterních funkcí mají za následek vznik hyperamonémie a hypoglykémie pro zvýšenou spotřebu glukózy jako zdroje energie (20).

Rozlišujeme dva základní typy deficitu karnitinu: primární a sekundární (21).

Tzv. syndrom primárního deficitu karnitinu je podmíněn geneticky a dělí se na systémový a myopatický typ (22, 23). Systémový typ charakterizuje generalizovaný nedostatek karnitinu ve všech tkáních. V popředí jsou projevy kardiomyopatie, hepatopatie a mozkové encefalopatie. Může se projevovat jako tzv. Reye-like syndrom s hypoglykémií a hypoketonémickým syndromem. Do obrazu choroby patří také ponámahové rhabdomyolýzy spojené se svalovou hypotonií a slabostí. Postižení dlouho nepřežívají, upadají do kómatu, dochází k selhání srdce (20). Myopatický typ patří do skupiny chorob nazývaných jako lipid storage diseases (24). Charakterizuje ho akumulace lipidů v kosterním svalstvu s projevy slabosti kořenového svalstva horních i dolních končetin. Příčinou primárního deficitu karnitinu jsou defekty v genech řídících činnost enzymů, které jsou nezbytné pro správné fungování karnitinového metabolismu na různých úrovních. Např. byla identifikována mutace genu OCTN2, která má za následek poruchu transmembránového přenašeče pro karnitin (25). Dále byly popsány defekty všech tří základních enzymů zabezpečujících správný chod mitochondriálního shuttle systému (CPT I, CACT, CPT II) (26, 27).

Jedná se o závažné genetické poruchy, často končící letálně již krátce po narození dítěte.

V praxi se podstatně častěji vyskytuje tzv. syndrom sekundárního nedostatku karnitinu. Nejčastěji vzniká v důsledku nadměrného vylučování ledvinami. Karnitin má dlouhý poločas, proto nejsou jeho ztráty vyrovnané zvýšenou endogenní syntézou. Zvýšená produkce esterů karnitinu provází různé vrozené poruchy metabolismu aminokyselin (organické acidurie) nebo velkou fyzickou zátěží. Kyselé produkty metabolismu se vážou na molekulu karnitinu a jako estery karnitinu jsou vylučovány ledvinami. Tímto způsobem organismus ztrácí volný (neesterifikovaný) karnitin. Další stavy, při kterých se setkáváme s nedostatkem karnitinu, jsou choroby ledvin, chronická hemodialýza, jaterní cirhóza, myxedém, hypopituitarismus, adrenokortikální insuficience, chronická Duchenneova myopatie, AIDS, ischemická choroba srdeční. Za zmínku stojí i nutričně deficitní stavy jako kwashiorkor, hladovění, skorbut, všechny choroby spojené s malabsorpcí či vegetariánské diety. Velmi ohroženou skupinou pacientů jsou předčasně narození novorozenci (28). U nich může i krátkodobý nedostatek stravy, popř. infekční onemocnění, způsobit závažné stavy hypoglykémie, encefalopatické záchvaty a acidurii. V neposlední řadě může být deficit karnitinu způsoben iatrogeně, podáváním valproátu při léčbě epilepsie nebo nevhodně sestavenou totální parenterální výživou (28). Při léčbě sekundárního nedostatku karnitinu je třeba léčit základní příčinu onemocnění a – pokud je to možné – snažit se obohatit stravu o tzv. karnitinové báze, sestávající z lysinu, methioninu a vitamínu C. V indikovaných případech prokázaného nedostatku je možno přikročit k suplementaci karnitinem.

Závěr

Karnitin hraje důležitou roli v metabolismu mastných kyselin tím, že zajišťuje jejich transport mezi buněčnými organelami. Je důležitým dodavatelem energie zejména pro srdeční a kosterní sval. U savců je získáván hlavně potravou a zčásti je syntetizován *de novo*. Zátím není úplně zřejmé, jakou měrou se tato biosyntéza podílí na energetické homeostáze organismu, neboť běžná strava většinou zajišťuje dostatečný přívod karnitinu, a porucha biosyntézy se tak neprojeví známkami systémového nedostatku.

Ačkoli bylo zjištěno poměrně značné množství informací o biosyntéze karnitinu u člověka, důležitost těchto metabolických drah pro homeostázu organismu jako celku není stále zcela jasná (11).

Co se týká léčebného podávání karnitinu, je třeba rozlišovat účinky u zdravých a nemocných. U zdravých má suplementace karnitinem význam u sportovců, a to u těch, kteří jsou zatíženi náročným tréninkem. Je řada prací, které prokazují příznivý efekt na svalovou výkonnost u vytrvalostních sportovců v případě, že karnitin je užíván po delší dobu několika týdnů. Malý význam má tehdy, je-li užíván krátkodobě a nejsou-li svaly výrazně zatíženy (28).

Naprostou jinou skupinou jsou nemocní, u nichž lze předpokládat, že dochází vlivem choroby k deficitu karnitinu. Ve většině případů se jedná o sekundární deficit, jednotlivé příčiny byly uvedeny v předchozí části. Nejčastější indikace k léčebnému podávání jsou v oblasti kardiologie (nedostatečný výkon myokardu, srdeční selhávání, projevy ischemie atd.).

Zvláštní pozornost zasluhují hemodialyzovaní pacienti, u nichž byl prokázán výrazný deficit *L*-karnitinu (3, 4). V ostatních případech je postoj lékařů zatím poněkud zdrženlivý.

Je třeba přiznat, že přestože máme poměrně značné množství teoretických poznatků, často se pohybují pouze v oblasti hypotéz a nikoliv na základě výsledků přesných analýz.

Bude nutné jednoznačně prokázat pozitivní účinky karnitinu v rozsáhlejších klinických studiích, a rozšířit tak spektrum jeho využití.

Literatura

1. Tomita, M., Sendju, Y. Ueber die Oxyaminoverbindungen welche die Biuretreaktion zeigen. *Z. physiol. Chem.*, 1927, 196, s. 263–267.
2. Friedmann, S., Fraenkel, G. Reversible enzymatic acetylation of carnitine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1955, 59, p. 491–501.
3. Battistella, P. A., Angelini, C., Vergani, L., Bertoli, M., Lorenzi, S. Carnitine deficiency induced during hemodialysis. *Lancet*, 1978, p. 939.
4. Bohmer, T., Bergrem, H., Eiklid, K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet*, 1978, p. 126–128.
5. Ahmad, S., Robertson, H. T., Golper, T. A., Wolfson, M. et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients (II). Clinical and biochemical effects. *Kidney Int.*, 1990, 38, p. 912–918.
6. Steidl, L., Zbránková, B. *Význam karnitinu a jeho použití v medicíně*. Praha: Triton 2000, s. 7, 10–11.
7. Regitz, V., Paulson, D. J., Noonan, J., Fleck, E., Shug A. L. Protection of the ischemic myocardium by propionyl carnitine taurine amid. Comparison with other carnitine derivatives. *Z. Kardiol.*, 1987, 76, s. 53–58.
8. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. *Harperova biochemie*. Praha: HaH 1998, 232 s.
9. McGarry, J. D., Brown, N. F. The mitochondrial carnitine palmitoyl transferase system. From concept to molecular analysis. *Eur. J. Biochem.*, 1997, 244, p. 1–14.
10. Wanders, R. J., Vreken, P., Ferdinandusse, S. Peroxisomal fatty acid α - and β -oxidation in humans: Enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001, 29, p. 250–267.
11. Vaz, F. M., Wanders, R. Carnitine homeostasis and human disease: Advances in metabolite analysis. *LabMedica*, 2002, 19, p. 14–17.
12. Schonekess, B. O., Allard, M. F., Lopaschuk, G. D. Propionyl L-carnitine improvement of hypertrophied heart function is accompanied by an increase in carbohydrate oxidation. *Circulation Research*, 1995, 77, p. 726–734.
13. Bremer, J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol. Rev.*, 1983, 63, p. 1420–1480.

14. **Vaz, F. M., van Gool, S., Ofman, R., Ijst, L., Wanders, R. J.** Carnitine biosynthesis: Identification of the cDNA encoding human γ -butyrobetaine hydroxylase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 250, p. 506–510.
15. **Prasad, P. D., Huang, W., Ramamoorthy, S., Carter, A. L., Leibach, F. H., Gamapathy, V.** Sodium dependent carnitine transport in human placental choriocarcinoma cells. *Biochem. Biophys. Acta*, 1996, p. 109–117.
16. **Wagenmakers, A.** L-carnitine supplementation and performance in man. *Medicine Sport Sci.*, 1991, 32, p. 110–127.
17. **Ferrari, R., Di Mauro, S., Sherwood, G.** *L-carnitine and its role in medicine: From function to therapy.* London: Academia Press 1992.
18. **Kolář, F.** Carnitine and cardiac diseases. *Cor Vasa*, 1994, 36, p. 190–198.
19. **Shug, A. L., Subramanian, R.** Modulation of adenine nucleotide translocase activity during myocardial ischemia. *Z. Kardiol.*, 1987, 75, p. 26–33.
20. **Hou, J. W.** Primary systemic carnitine deficiency presenting as recurrent Reye-like syndrome and dilated cardiomyopathy. *Chang Gung Med. J.*, 2002, 25, 12, p. 832–837.
21. **Rebouche, C. J., Engel, A. G.** Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin. Proc.*, 1983, 58, 8, p. 533–540.
22. **Breningstall, G. N.** Carnitine deficiency syndromes. *Pediatr. Neurol.*, 1990, 6, 2, p. 75–81.
23. **Di Mauro, S., Trevisan, C., Hays, A.** Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle Nerve*, 1980, 3, 5, p. 369–388.
24. **Karmaniolas, K., Ionnidis, P., Liatis, S., Dalamanga, M., Papalambros, T., Migdalis, I.** Primary carnitine deficiency in a male adult. *J. Med.*, 2002, 33, 14, p. 105–110.
25. **Nezu, J., Tamai, I., Oku, A., Ohashi, R., Yabuuchi, H. et al.** Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat. Genet.*, 1999, 21, p. 91–94.
26. **Slama, A., Brivet, M., Boutron, A., Legrand, A., Saudubray, J. M., Demaugre, F.** Complementation analysis of carnitine palmitoyltransferase I and II defects. *Pediatr. Res.*, 1996, 40, 4, p. 542–546.
27. **Yang, B. Z., Mallory, J. M., Roe, D. S., Brivet, M., Strobel, G. D. et al.** Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency (neonatal phenotype): successful prenatal and postmortem diagnosis associated with a novel mutation in a single family. *Mol. Genet. Metab.*, 2001, 73, 1, p. 64–70.
28. **Steidl, L., Zbránková, B.** *Význam karnitinu a jeho použití v medicíně.* Praha: Triton 2000, s. 33–35, 101.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NB/7350-3.

Do redakce došlo 2. 9. 2004.

MUDr. Roman Cibulka

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: cibulka@fnplzen.cz



Jan Mach a kolektiv

Zdravotnictví a právo – komentované předpisy (II. vydání)

Publikace vycházející v druhém, upraveném a rozšířeném vydání, obsahuje komentovaný přehled současné legislativy ve zdravotnictví, který je určen především širokému spektru jeho pracovníků (soukromí lékaři, manažeři nemocnic, distributoři léčiv a podobně), jistě bude ale vhodná i pro advokáty, zabývající se touto oblastí, pracovníky příslušných komor a odborných svazů a další. Novinkou v tomto vydání jsou dva v roce 2004 přijaté zákony o způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání.

edice *Digesta*, 462 stran, vázaná, cca 400 Kč

 LexisNexis CZ s. r. o.
nakladatel řady Orac