

Deficit L-karnitinu u hemodialyzovaných nemocných a význam jeho suplementace

Cibulka R.¹, Racek J.¹, Trefil L.¹, Veselá E.², Studenovská M.³, Rajdl D.¹

¹Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

²Hemodialyzační středisko EuroCare, Plzeň

³Hemodialyzační středisko EuroCare, Teplice

SOUHRN

Cíl studie: U nemocných v chronickém dialyzačním programu byl opakovaně prokázán deficit L-karnitinu, který vede k poruše energetického metabolismu a vzniku některých komplikací. Cílem práce je porovnat sérové koncentrace volného karnitinu hemodialyzovaných pacientů (před dialýzou a po dialýze) se zdravou populací a zhodnotit změny těchto koncentrací v důsledku suplementace.

Materiál a metoda: Sledovali jsme 85 nemocných v pravidelném dialyzačním programu. Na začátku studie byly změřeny hladiny karnitinu u těchto nemocných a porovnány se zdravou kontrolní skupinou. Skupina hemodialyzovaných byla rozdělena na dvě podskupiny, které si složením odpovídaly. První podskupina (46 pacientů) byla suplementována L-karnitinem (15 mg/kg i. v. po každé dialýze), druhá podskupina (39 pacientů) dostávala placebo. Laboratorní vyšetření bylo provedeno před zahájením studie, po 3 měsících suplementace a po jejím skončení, tj. po 6 měsících. Hladina karnitinu byla stanovena vždy před dialýzou a po dialýze. Stanovení volného L-karnitinu bylo prováděno fotometricky soupravou firmy Roche na analyzátoru Olympus. Výsledky byly zhodnoceny nepárovým t-testem a běžnými statistickými výpočty v programu Microsoft Excel.

Výsledky: Průměrná koncentrace L-karnitinu u nedialyzovaných byla $40,1 \pm 8,9 \mu\text{mol/l}$, z toho u mužů $43,4 \pm 8,1 \mu\text{mol/l}$ a u žen $33,1 \pm 5,6 \mu\text{mol/l}$. U dialyzovaných byla tato hodnota $30,5 \pm 10,3 \mu\text{mol/l}$ před dialýzou ($p < 0,001$ pro rozdíl hodnot zdraví vs nemocní před dialýzou; CI = 6,5–12,7) a $9,4 \pm 4,6 \mu\text{mol/l}$ po dialýze ($p < 0,001$ pro hodnoty před dialýzou a po ní). Rozdíl hodnot mezi dialyzovanými muži a ženami nebyl statisticky významný. Obě podskupiny dialyzovaných měly na začátku studie srovnatelné hladiny L-karnitinu v séru. Zatímco u suplementovaných tyto hodnoty měřené po 3 a po 6 měsíci trvání studie výrazně vzrostly ($29,5 \pm 8,7 \mu\text{mol/l}$ vs $135,3 \pm 39,9 \mu\text{mol/l}$ vs $111,7 \pm 35,7 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$), u nesuplementovaných měly tendenci k mírnému poklesu ($30,4 \pm 11,5 \mu\text{mol/l}$ vs $30,2 \pm 12,5 \mu\text{mol/l}$ vs $25,7 \pm 10,0 \mu\text{mol/l}$). Hodnoty karnitinu u suplementovaných byly vyšší i 2 měsíce po vysazení ($65 \pm 16,6 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$ vs hodnoty před suplementací).

Závěr: Přibližně 60 % nemocných léčených hemodialýzou mělo v období před dialýzou významný deficit volného L-karnitinu v séru, zbylých 40 % mělo hodnotu karnitinu srovnatelnou se zdravou populací. V období po dialýze měli výrazně nižší hodnoty všichni nemocní (průměrně 30 % hodnoty před dialýzou). Zatímco u nesuplementovaných hladina karnitinu mírně klesala, u suplementovaných nastal prudký nárůst, takže se i hodnoty po dialýze dostaly do normálu. Vyšší hladina se udržela i v období dvou měsíců po ukončení suplementace. Karnitin je nezbytný pro správný chod metabolismu a jeho nedostatek se může podílet na vzniku komplikací hemodialyzační léčby, proto je na místě zvážit u deficientních pacientů jeho suplementaci.

Klíčová slova: L-karnitin, hemodialýza, energetický metabolismus, deficit, suplementace.

SUMMARY

Cibulka R., Racek J., Trefil L., Veselá E., Studenovská M., Rajdl D.: Deficit of L-carnitine in Haemodialysis Patients and a Potential Role of its Supplementation

Objective: The deficit of L-carnitine was repeatedly proved in a chronic haemodialysis (HD) program. This deficit leads to a disorder of energy metabolism and can cause some complications. The aim of our study is to compare serum concentrations of free carnitine in HD patients (before and after HD) and healthy population and evaluate their changes in consequence of supplementation.

Material and Method: We observed 85 HD patients in a regular dialysis program. At the beginning of this study the levels of carnitine were measured and compared with the healthy control group. The group of HD patients was divided into two comparable subgroups. The first one (46 patients) was supplemented by L-carnitine (15 mg/kg i. v. after each HD), the other one (39 patients) took placebo. The laboratory examination was performed before the study, after 3 and 6 months of supplementation. The level of carnitine was always determined before and after each HD. Free carnitine in serum was detected by enzymatic photometric test from Roche on the Olympus AU 400 analyzer. The results were evaluated by unpaired t-test and by other statistical calculations in Microsoft Excel program.

Results: The average carnitine concentration in healthy persons was $40.1 \pm 8.9 \mu\text{mol/l}$; $43.4 \pm 8.1 \mu\text{mol/l}$ in men and $33.1 \pm 5.6 \mu\text{mol/l}$ in women. In HD patients carnitine concentrations were $30.5 \pm 10.3 \mu\text{mol/l}$ before HD ($P < 0.001$ for the difference between controls and patients before HD; CI = 6.5–12.7) and $9.4 \pm 4.6 \mu\text{mol/l}$ after it ($P < 0.001$ vs. predialysis values). No significant differences were shown between men and women. Both subgroups of HD patients had comparable levels of L-carnitine in serum at the beginning of the study. While this value markedly increased in supplemented patients after 3 and 6 months of supplementation ($29.5 \pm 8.7 \mu\text{mol/l}$ vs. $135.3 \pm 39.9 \mu\text{mol/l}$ vs. $111.7 \pm 35.7 \mu\text{mol/l}$; $P < 0.001$), there was a tendency to a gentle decrease in non-supplemented subgroup ($30.4 \pm 11.5 \mu\text{mol/l}$ vs. $30.2 \pm 12.5 \mu\text{mol/l}$ vs. $25.7 \pm 10.0 \mu\text{mol/l}$). The levels of L-carnitine were still higher when the supplementation had ended (the concentration 2 months after the end of supplementation was $65 \pm 16.6 \mu\text{mol/l}$; $P < 0.01$ vs. initial values).

Conclusion: About 60% of the patients before HD had a significant deficit of free *L*-carnitine in serum. The others had comparable values with the healthy population. All observed patients had lower values of *L*-carnitine after HD (approximately 30% of the value before HD). While this value slightly decreased in the non-supplemented patients, there was a high increase after carnitine supplementation, so that the values after HD were within reference ranges for healthy population. These higher levels still remained two months after the end of supplementation. As carnitine is necessary for the energy metabolism, its deficit can lead to serious complications of haemodialysis treatment. Therefore it is necessary to consider its supplementation in HD patients where the deficit had been verified.

Key words: *L*-carnitine, haemodialysis, energy metabolism, deficit, supplementation.

Úvod

L-karnitin (kyselina 3-hydroxy-4-*N*-trimethylamino-máselná) je látka, která má zásadní význam pro správný chod metabolismu. Karnitin je nepostradatelný pro produkci energie, zejména v tkáních, které jsou závislé na β -oxidaci mastných kyselin (příčně pružované svalstvo, myokard a další). Jeho úloha spočívá v transportu mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu a zpětném transportu toxických zbytků β -oxidace. Kromě toho zlepšuje metabolismus glukózy stimulací glykolytických enzymů pyruvátdehydrogenázy a fruktokinázy. Jeho další funkcí je modulace koncentrace koenzymu A a odstraňování různých acylových zbytků z organismu (1).

Karnitin je přirozenou součástí výživy, největší množství se vyskytuje v živočišné stravě. Částečně je organismus schopen krýt svoji potřebu endogenní syntézou, která probíhá v játrech, ledvinách a mozku z aminokyselin lysinu a methioninu.

U nemocných s chronickým renálním selháním léčených hemodialýzou (HD) dochází k výraznému deficitu *L*-karnitinu. Příčinou je jednak nízkoproteinová dieta při chronické renální insuficienci, jednak porucha endogenní biosyntézy ztrátou funkčního parenchymu ledvin. V průběhu HD pak dochází ke ztrátám přes dialyzační membránu z důvodu malé molekulové hmotnosti karnitinu (2, 3). Výsledkem jsou velmi nízké hodnoty volného *L*-karnitinu a kumulace vázaného acylkarnitinu, který při renální nedostatečnosti vzniká ve zvýšeném množství a je špatně dialyzovatelný.

Deficit *L*-karnitinu se může u hemodialyzovaných pacientů podílet na vzniku některých závažných komplikací (aterosklerózy, anémie, sekundární hyperparathyreózy aj.). V literatuře byl popsán pozitivní vliv suplementace na parametry lipidového metabolismu a nutrice (4), červený krevní obraz (4, 5) a v poslední době i na některé další oblasti metabolismu, jako je např. oxidační stres nebo kalciofosfátový metabolismus (6).

Cílem práce je porovnat sérové koncentrace volného karnitinu dialyzovaných se zdravou populací, zhodnotit změny těchto koncentrací v důsledku dialýzy a suplementace a vypracovat metodiku stanovení *L*-karnitinu. Ve druhé fázi studie plánujeme provést důkladnou analýzu dat a vyhodnotit metabolické účinky *L*-karnitinu na hemodialyzované nemocné.

Materiál a metoda

Sledovali jsme 85 nemocných v pravidelném dialyzačním programu ve střediscích EuroCare v Plzni

a v Teplicích, z toho 58 mužů a 27 žen. Průměrný věk těchto jedinců byl na začátku studie $61 \pm 12,8$ let; průměrná délka dialýzy byla 29 měsíců. Na začátku studie byly změřeny hladiny karnitinu u těchto nemocných a porovnány se zdravou kontrolní skupinou, kterou tvořili dárce krve transfuzního oddělení FN Plzeň. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie.

Metodou náhodného výběru byla skupina hemodialyzovaných rozdělena na dvě podskupiny, které si složením odpovídaly. První podskupina (46 pacientů) byla suplementována *L*-karnitinem (15 mg/kg i. v. na konci každé HD), druhá (39 pacientů) dostávala placebo. Suplementace probíhala vždy po skončení každé hemodialýzy po dobu 6 měsíců. Laboratorní vyšetření bylo provedeno před zahájením studie, po 3 měsících suplementace a po jejím skončení, tj. po 6 měsících. Hladina volného karnitinu byla stanovena vždy před HD a po ní. Po skončení studie byla sledována dynamika poklesu karnitinu u suplementované skupiny po dobu dalších 2 měsíců, tj. na počátku 7. a 8. měsíce. Stanovení volného *L*-karnitinu bylo prováděno fotometricky soupravou firmy Roche na analyzátoru Olympus AU 400.

Výsledky byly zhodnoceny nepárovým *t*-testem a běžnými statistickými výpočty v programu Microsoft Excel.

Výsledky

Průměrná koncentrace volného *L*-karnitinu u zdravých osob byla $40,1 \pm 8,9$ $\mu\text{mol/l}$, z toho u mužů $43,4 \pm 8,1$ $\mu\text{mol/l}$, u žen $33,1 \pm 5,6$ $\mu\text{mol/l}$. U dialyzovaných byla tato hodnota $30,5 \pm 10,3$ $\mu\text{mol/l}$ před dialýzou ($p < 0,001$ pro rozdíl hodnot zdraví vs nemocní před dialýzou; CI = 6,5 – 12,7; graf 1) a $9,4 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/l}$ po dialýze ($p < 0,001$ pro hodnoty před dialýzou a po ní). Rozdíl hodnot mezi dialyzovanými muži a ženami nebyl statisticky významný.

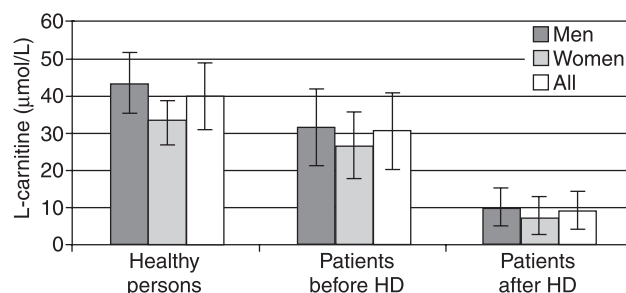


Fig. 1. Comparison of serum concentration *L*-carnitine in healthy population and patients before and after HD

Table 1. Comparison of serum concentration L-carnitine in supplemented and non-supplemented patients

	Start of study		After po 3 monthsh		After 6 months		After 7 months	After 8 months
	before	after	before	after	before	after	before	before
Carnitine	29.5 ± 8.7	9.2 ± 4.4	135.3 ± 39.9	39.4 ± 12.5	111.7 ± 35.7	37.6 ± 12.6	64.6 ± 20.7	65.0 ± 16.6
Placebo	30.4 ± 11.5	9.7 ± 5.0	30.2 ± 12.5	10.8 ± 5.8	25.7 ± 10.0	11.1 ± 3.8		

The averager and SD are mentioned at $\mu\text{mol/l}$ before a dialysis and after it.

Obě podskupiny dialyzovaných, suplementovaných i nesuplementovaných, měly na začátku studie srovnatelné hladiny volného L-karnitinu v séru. Zatímco u suplementovaných tato hodnota po uplynutí 3 a 6 měsíců významně vzrostla (z 29,5 ± 8,7 $\mu\text{mol/l}$ na 135,3 ± 39,9 $\mu\text{mol/l}$, resp. 111,7 ± 35,7 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$), u nesuplementovaných měla tendenci spíše k mírnému poklesu (ze 30,4 ± 11,5 $\mu\text{mol/l}$ na 30,2 ± 12,5 $\mu\text{mol/l}$, resp. 25,7 ± 10,0 $\mu\text{mol/l}$; statisticky nevýznamné) (tab.1).

Koncentrace karnitinu byla sledována u suplementovaných pacientů ještě 2 měsíce po vysazení (tj. 7. a 8. měsíc). Hladina se ustálila v průměru na 65 $\mu\text{mol/l}$ (resp. 64,6 + 20,7 $\mu\text{mol/l}$ a 65,0 + 16,6 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$ vs hodnoty před suplementací).

Závěr a diskuse

Referenční hodnoty pro volný L-karnitin v séru uváděné v literatuře nejsou jednotné. Steidl a Zbránková uvádějí široké rozmezí hodnot 30–89 $\mu\text{mol/l}$, za výrazně nízké považují hodnoty nižší než 20 $\mu\text{mol/l}$ (7). Naše kontrolní skupina se pohybovala v rozmezí 31–49 $\mu\text{mol/l}$. Ve vztahu k této populaci mělo 60 % hemodialyzovaných nemocných v období před HD deficit volného L-karnitinu v séru, zbylých 40 % mělo hodnotu karnitinu srovnatelnou s touto kontrolní skupinou. V období po HD měli výrazně nižší hodnoty všichni nemocní (průměrně na 30 % hodnoty před dialýzou).

Zatímco u nesuplementovaných hladina karnitinu mírně klesala, u suplementovaných došlo k prudkému nárůstu, takže i hladiny po HD se dostaly nad dolní referenční mez pro zdravou populaci.

Zajímavé je, že účinek suplementace byl dlouhodobý, vyšší hladina karnitinu se udržela i v období dvou měsíců po jejím ukončení.

Karnitin je nezbytný pro správný chod metabolismu a jeho nedostatek se může podílet na vzniku závažných komplikací hemodialyzační léčby, proto je mnohými autory doporučováno přistoupit k jeho suplementaci. Podle našich výsledků má však poměrně značná

část hemodialyzovaných nemocných hladinu karnitinu normální; efekt suplementace u těchto jedinců je tedy poněkud sporný. Naopak se dají předpokládat pozitivní výsledky u pacientů s prokázaným deficitem. Tyto výsledky budou vyhodnoceny v další fázi této studie a budou součástí jiného sdělení.

Literatura

- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. *Harperova biochemie*. Praha : HaH 1998, 232 s.
- Battistella, P. A., Angelini, C., Vergani, L., Bertoli, M., Lorenzi, S. Carnitine deficiency induced during hemodialysis. *Lancet*, 1978, 1, p. 939.
- Bohmer, T., Bergrem, H., Eiklid, K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet*, 1978, 1, p. 126–128.
- Bellinghieri, G., Santoro, D., Calvani, M., Mallamace, A., Savica, V. Carnitine and hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, 41, p. 116–122.
- Boran, M., Dalva, I., Gonenc, F., Cetin, S. Response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron.*, 1996, 73, p. 314–315.
- Veselá, E., Racek, J., Trefil, L., Jankových, V., Pojer, M. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron*, 2001, 88, p. 218–223.
- Steidl, L., Zbránková, B. *Význam karnitinu a jeho použití v medicíně*. Praha : Triton 2000, s. 28–29.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NB/7350–3.

Do redakce došlo 26. 11. 2005.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Roman Cibulka

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: cibulka@fnplzen.cz