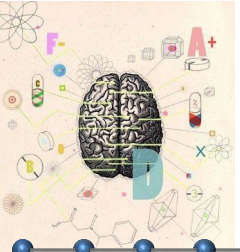


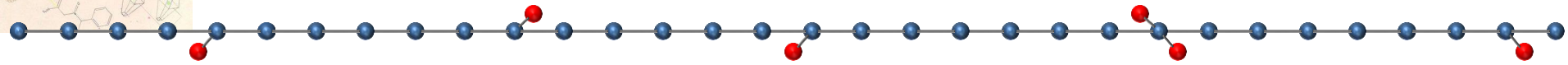
Klinika Neurologii Rozwojowej
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Suplementacja L-karnityny u pacjentów z padaczką

Małgorzata Pawłowicz
Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska

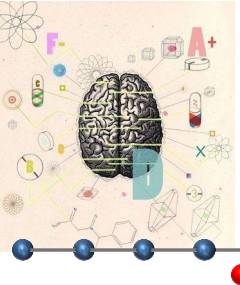


Pytanie 1

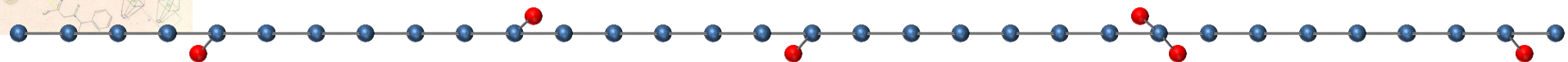


Karnityna jest:

- A. naturalną pochodną cholesterolu
- B. naturalną pochodną aminokwasów**
- C. syntetyczną pochodną β -karotenu
- D. syntetyczną pochodną węglowodanów



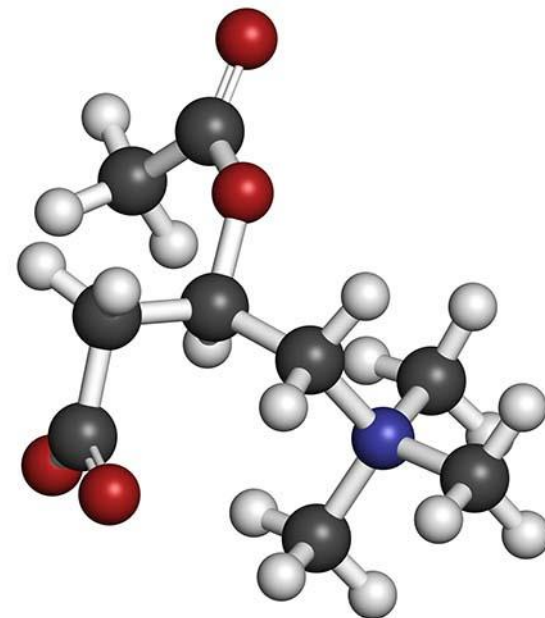
Karnityna

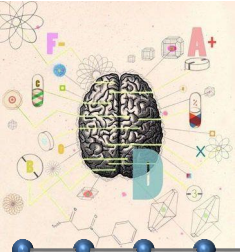


kwas β -hydroksy- γ -N-trimetyloamino-masłowy

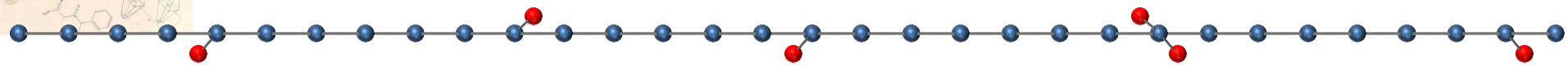
pochodzenie egzogenne
75%

pochodzenie endogenne
25%
(synteza *de novo*
z lizyny i metioniny)



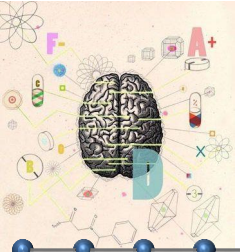


Pytanie 2

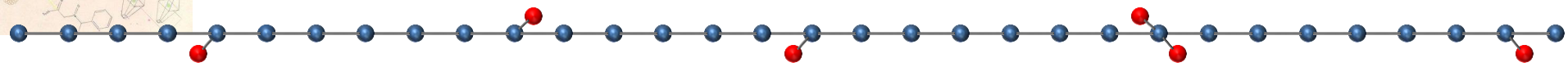


Karnityna jest substancją niezbędną podczas:

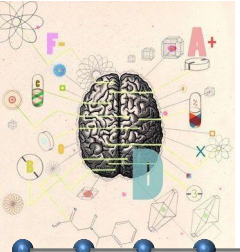
- A. przemian kw. tłuszczowych w mitochondrium
- B. stabilizacji błon komórkowych
- C. biosyntezy neurotransmitterów
- D. wszystkie odpowiedzi są prawidłowe**
- E. prawidłowe są odpowiedzi A i C



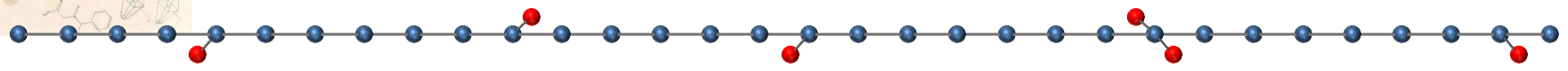
Metaboliczne funkcje L-karnityny



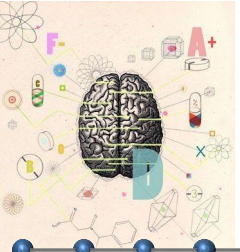
- transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondrium
- regulacja procesów β oksydacji w mitochondrium prowadzących do syntezy ATP
- usuwanie toksycznych średnich i krótkich łańcuchów kwasów tłuszczowych z mitochondrium
- regulacja stosunku acetylo-CoA / wolny CoA w mitochondrium i cytosolu
- stabilizacja błon komórkowych i działanie anti-apoptotyczne
- donor grup acetylowych w biosyntezie acetylocholin



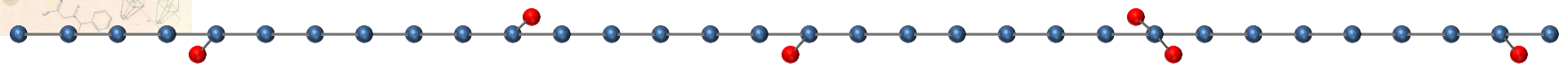
Metabolizm L-karnityny



- średnie stężenie L-karnityny w surowicy krwi 55 $\mu\text{mol/l}$
(40-90 $\mu\text{mol/l}$)
- zakres normy zależny od wieku oraz płci
(mniejsze stężenie u noworodków oraz u kobiet) *(Giovannini et al. 1999)*
- w organizmie dorosłego człowieka - około 15 g L-karnityny:
(98% - mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy; 1.5-2% - wątroba i nerki)
(Evans et al. 2003)
- zawartość L-karnityny w tkankach jest 20-50 razy większa niż w surowicy
(~2000-3000 $\mu\text{mol/L}$ vs. ~200 μmol) *(Jeukendrup et al. 1998)*
- pełna ocena gospodarki L-karnityny - jednoczesny pomiar stężenia
w surowicy i w mięśniach *(Evans et al. 2003)*



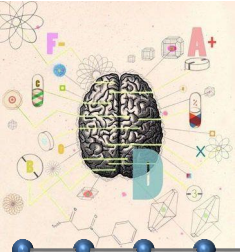
Niedobór L-karnityny



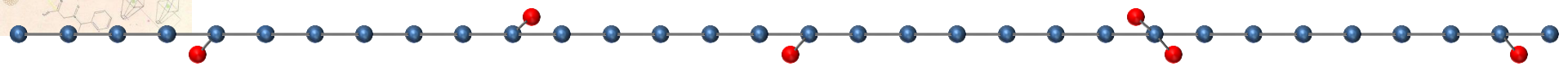
stężenie wolnej L-karnityny w osoczu $< 40 \mu\text{mol/l}$

stosunek stężenia związanej L-karnityny do wolnej L-karnityny > 0.4

Pierwotne niedobory L-karnityny	Wtórne niedobory L-karnityny
<ul style="list-style-type: none">• pierwotny układowy niedobór L-karnityny• pierwotny miopatyczny niedobór L-karnityny	<ul style="list-style-type: none">• wrodzone zaburzenia metaboliczne• nieprawidłowo zbilansowana dieta, niedożywienie• zaburzenia wchłaniania i transportu• nadmierne wydalanie z moczem• choroby wątroby i nerek (szczególnie chorzy dializowani)• znaczny wysiłek fizyczny



Pierwotny układowy niedobór L-karnityny

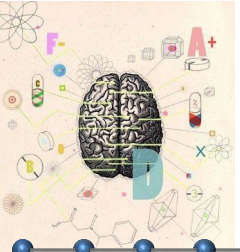


mutacje genu *SLC22A5*
(lokalizacja 5q31.1)

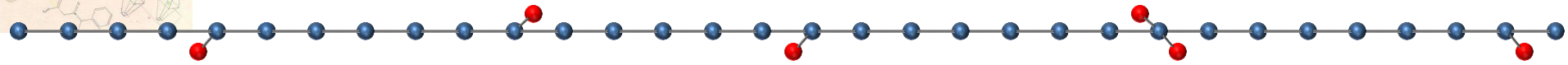
mięsień sercowy	mięśnie szkieletowe	układ nerwowy	wątroba	zaburzenia metaboliczne
<ul style="list-style-type: none">• kardiomegalia• kardiomiopatia przerostowa• zastoinowa niewydolność serca• nacieki tłuszczowe mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none">• osłabienie siły mięśniowej• hipotonia• depozyty tłuszczowe w biopsji tkanki mięśniowej	<ul style="list-style-type: none">• encefalopatia związana z hipoglikemią• zespół Reye'a• opóźnienie rozwoju motorycznego spowodowane osłabieniem siły mięśniowej	<ul style="list-style-type: none">• hepatomegalia• cechy stłuszczenia	<ul style="list-style-type: none">• epizody ostrej hipoglikemii hipoketotycznej• nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych• zwiększone wydalanie L-karnityny z moczem• niedobór L-karnityny w osoczu i tkankach• hiperamonemia

Wtórny niedobór L-karnityny

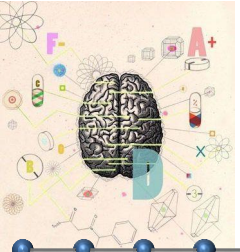
wrodzone zaburzenie metabolizmu	gen kandydat (lokalizacja)	objawy
niedobór transferazy karnityno-palmitynowej typu 1	<i>CPT1A</i> (11q13.3)	kardiomiopatia, arytmia, hepatomegalia, biegunki, problemy z karmieniem, epizody hipoglikemii, napady padaczkowe , śpiączka z. HELLP i/lub ostre słuszczenie wątroby u matki podczas ciąży
niedobór transferazy karnityno-palmitynowej typu 2	<i>CPT2</i> (1p32.3)	kardiomiopatia, arytmia, hepatomegalia, biegunki, problemy z karmieniem, epizody hipoglikemii, napady padaczkowe
niedobór translokazy karnityno-acylokarnitynowej	<i>SLC25A20</i> (3p21.31)	kardiomiopatia rozstrzeniowa, kardiomegalia, hepatomegalia, dysfunkcja wątroby, epizody hipoglikemii, napady padaczkowe , śpiączka



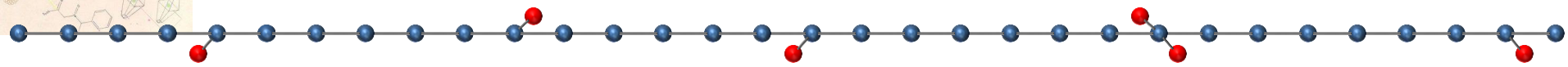
Wtórny niedobór L-karnityny



wrodzone zaburzenie metabolizmu	gen kandydat (lokalizacja)	objawy
niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianu o późnym początku	<i>MTHFR</i> (1p36.22)	napady padaczkowe zaburzenia chodu, zaburzenia koordynacji, parestezje, osłabienie siły mięśniowej, udary, zaburzenia psychiatryczne



Pytanie 3



Do stanów związanych z hiperamonemią należą:

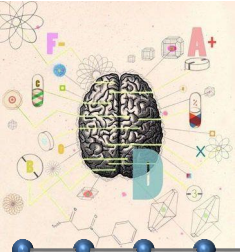
A. głódzenie

B. nadmierna podaż białka

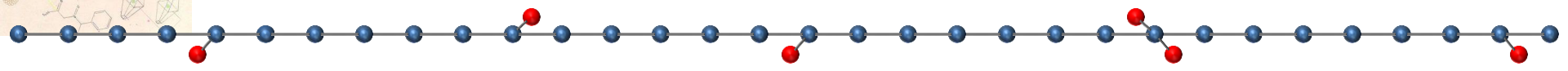
C. stosowanie niektórych leków

D. prawidłowe są wszystkie odpowiedzi

E. prawidłowa jest odpowiedź B i C

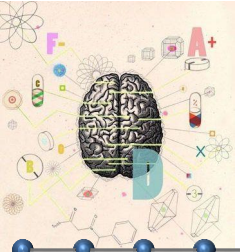


Wtórny niedobór L-karnityny

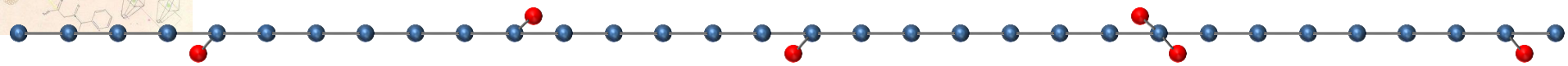


stany związane z hiperamonemią wymagające suplementacji L-karnityną

- infekcje
- gorączka
- wymioty
- krwawienia z przewodu pokarmowego
- zmniejszona podaż energii lub białek (przygotowanie do zabiegu operacyjnego, znaczna utrata masy ciała u noworodków)
- nadzwyczajna podaż białka (żywienie parenteralne, barbecue)
- okres połogu (zwiększony katabolizm mięśniowy z powodu inwolucji macicy)
- przedłużony, intensywny wysiłek fizyczny
- rozległe zabiegi chirurgiczne w znieczuleniu ogólnym
- chemioterapia, wysokie dawki sterydów, wybrane leki np. **LPP**

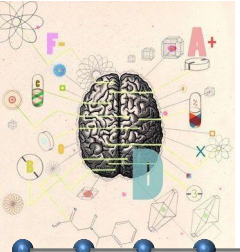


Wtórny niedobór L-karnityny



Leki wpływające na homeostazę przemian L-karnityny

p-padaczkowe	kwasy walproinowy, karbamazepina , topiramata, fenytoina, fenobarbital, primidon
sterydy	kortyzon, prednizon, prednizolon, deksametazon, metotreksat
antybiotyki	cefalorydyna, cefepim, piwampicylina, lewofloksacyna
p-nowotworowe	imatinib, gefitinib, karboplatyna, cytarabina, ifosfamid, cyklofosfamid, cisplatyna, doksorubicyna, paklitaksel, daunorubicyna, winblastyna, etopozyd, winkrystyna, L-asparaginaza
różne	izotretynoina, zydowudyna, rapamycyna, statyny, furosemid, hydrochlorotiazyd, salicylany, interferon-alfa, omeprazol



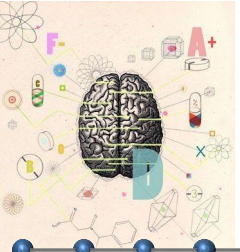
Pytanie 4

Czy w przypadku terapii preparatami kwasu walproinowego warto prowadzić u pacjenta suplementację L-karnityną, pomimo endogennej jej syntezy i zbilansowanej diety:

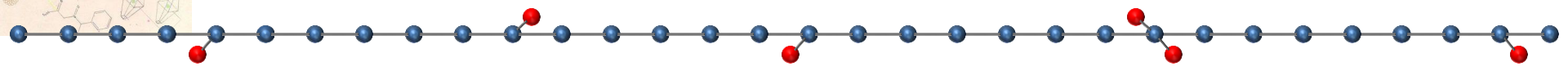
A. tak

B. nie

C. trudno mi zająć jednoznaczne stanowisko w tej kwestii



Wtórny niedobór L-karnityny



Zaburzenia homeostazy L-karnityny związane z leczeniem kwasem walproinowym

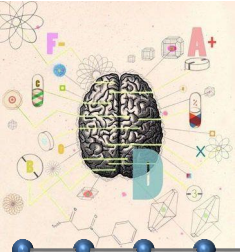
walproilo-karnityna kompetycyjnie blokuje transporter karnityny oraz translokazę karnityny

do przemian kwasu walproinowego wykorzystywany jest N-acetyloglutaminian (syntetaza karbamylo-fosforanu – CPS I), który uczestniczy w syntezie mocznika, jego spadek zmniejsza syntezę mocznika i powoduje wzrost amoniaku

walproilo-karnityna hamuje zwrotne wchłanianie karnityny i acylokarnityny w kanalikach nerkowych

kwas walproinowy zmniejsza endogenną syntezę karnityny poprzez blokowanie hydroksylazy gamma-butyrobetainy

(Ohtani *et al.* 1982; Anil *et al.* 2009; Coppola *et al.* 2006; Castro-Gago *et al.* 1998; Verrotti *et al.* 1999.)



Badanie pilotażowe MetaboLiKar

badanie prospektywne, obserwacyjno-interwencyjne, otwarte, jednośrodkowe

kryteria włączenia

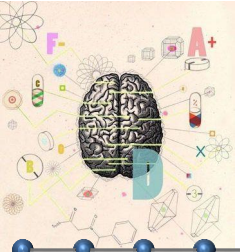
- populacja wieku rozwojowego
- wiek 6-18 lat
- padaczka ze wszystkimi rodzajami napadów będącymi wskazaniem do terapii kwasem walproinowym
- monoterapia preparatami kwasu walproinowego ≥ 1 m-ca przed włączeniem do badania

kryteria wyłączenia

- wiek < 6 lat lub > 18 lat
- chorzy bez rozpoznania padaczki
- chorzy z rozpoznaną padaczką leczoną innymi schematami terapeutycznymi niż monoterapia kwasem walproinowym
- monoterapia preparatami kwasu walproinowego trwająca krócej niż miesiąc

rodzaj interwencji

- u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania, niezależnie od wyjściowego stężenia L-karnityny włączano suplementację preparatem L-karnityny (**Rekarnival**) w dawce 300 mg/dobę przez okres 2 miesięcy

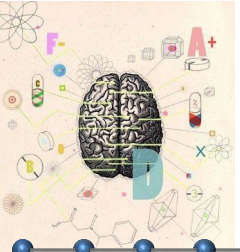


Badanie pilotażowe MetaboLiKar

badanie prospektywne, obserwacyjno-interwencyjne, otwarte, jednośrodkowe

20 pacjentów
pediatrycznych

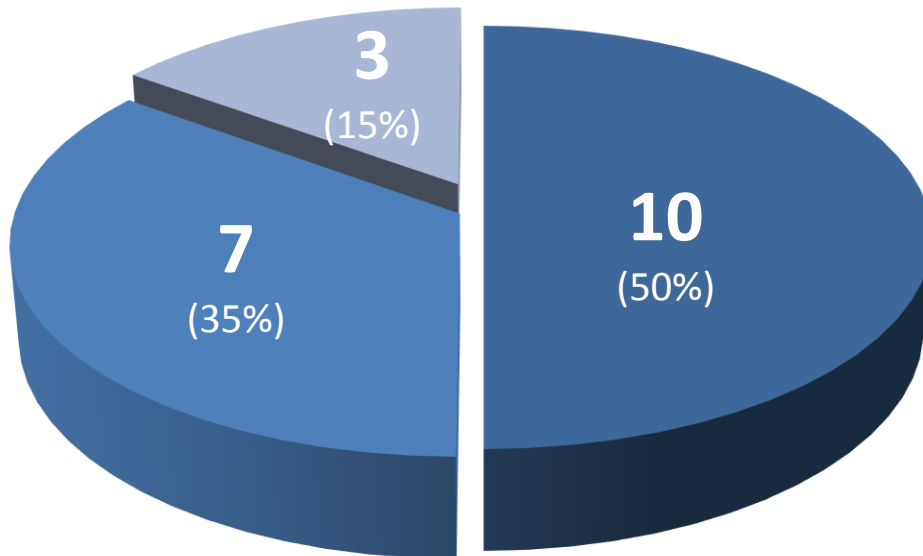
średnia wieku
 12.58 ± 3.48 lat



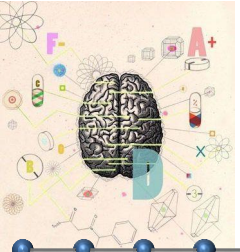
Badanie pilotażowe MetaboLiKar

badanie prospektywne, obserwacyjno-interwencyjne, otwarte, jednośrodkowe

20 pacjentów
pediatrycznych

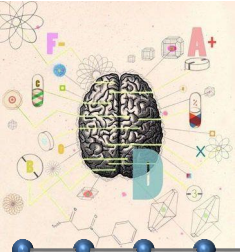


- napady pierwotnie uogólnione
- napady ogniskowe
- napady wtórnie uogólnione



Badanie pilotażowe MetaboLiKar

parametr	przed interwencją	po interwencji	<i>p</i>
L-karnityna [umol/l]	47.4 ± 19.5	58.5 ± 21.09	0.99
amoniak [umol/l]	55.9 ± 36.1	48.0 ± 6.2	0.004
homocysteina [umol/l]	10.31 ± 3.53	9.85 ± 2.95	0.12
transaminaza alaninowa (AlAT) [IU/ml]	13.67 ± 4.29	12.25 ± 7.63	0.14
transaminaza asparaginowa (AspAT) [IU/ml]	22.17 ± 4.65	21.08 ± 4.68	0.98
kwasy walproinowe [mg/l]	56.92 ± 18.88	81.5 ± 11.04	0.97



Podsumowanie

