

Carnitine : Metabolism, Role and Importance

โสภภาพรรณ แฉขุนทด วท.ม.*

ABSTRACT

Carnitine is an essential cofactor for the transport of long-chain fatty acid, acyl-carnitine esters, across the inner mitochondrial membrane before β -oxidation. The various benefits of carnitine derivatives are realized nowadays.

Endogenous carnitine synthesis from diet occurs in the liver and kidney. It is accumulated in skeletal muscle, heart, liver and epididymis. The kidney has a major role in carnitine homeostasis.

Systemic carnitine deficiency (SCD) presents in infancy or early childhood. Clinical manifestations are severe and may result in death. There are 2 types of SCD, primary and secondary SCD. Primary SCD can be defined as a genetic defect in the carnitine transporter. Whereas secondary SCD is related to abnormality of enzymes involving the synthesis. Many carnitine uptake studies of fibroblast culture cell of patients and the animal model indicated that the etiology of primary SCD is carnitine transport system defect, hOCTN₂ mutation. Thus, the study of molecular mechanism of carnitine transport is necessary for pathophysiology of primary SCD understanding.

บทนำ

คาร์นิทีน (Carnitine) เป็นสารที่มีผู้ค้นพบมานานเกือบร้อยปี โดยในปี พ.ศ. 2448 พบว่าคาร์นิทีนเป็นสารประกอบของไนโตรเจนที่พบได้ในกล้ามเนื้อ¹ และมีการศึกษาโครงสร้างทางเคมีในปี พ.ศ. 2495² คาร์นิทีนได้ชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า vitamin B_T เนื่องจากพบว่า คาร์นิทีนมีความสำคัญต่อการ

เจริญเติบโตของ meal worm *Tenebr molitor*³ ส่วนหน้าที่และความสำคัญได้เริ่มมีการศึกษากันอย่างมากนับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2498 เป็นต้นมา^{4,5}

คาร์นิทีนมีชื่อตามสูตรโครงสร้างทางเคมีที่รู้จักกันหลายอย่างเช่น 4-N-trimethylammonio-3-hydroxybutanoate, 4-trimethyl- amino-3-hydroxybutyrate, 3-hydroxy-4-N-trimethy

* สถานวิทยาศาสตร์พรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

laminobutyric acid, β -hydroxy- γ -trimethyl laminobutyric acid เป็นโมเลกุลของ quaternary amine ขนาดเล็ก ซึ่งสามารถละลายน้ำได้และเป็น zwitterion molecule ในสภาวะร่างกายปกติ โดยมี quaternary ammonium group เป็นประจุบวก สมดุลอยู่กับประจุลบคือ ionized carboxylic acid group และมีค่า pKa เป็น 3.8⁶

คาร์นิทีนพบในสิ่งมีชีวิตตั้งแต่สิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก (microorganism) พืชหลายชนิด สัตว์ทุกสปีชีส์ โดยกระจายอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ในความเข้มข้นที่ต่างกัน (ตารางที่ 1 และ 2) เนื่องจากคาร์นิทีนมีบทบาทสำคัญในการเผาผลาญไขมัน ดังนั้นหาก

ร่างกายมีความเข้มข้นของคาร์นิทีนต่ำไม่ว่าจะในพลาสมาและ/หรือเนื้อเยื่อ จึงมีผลต่อการใช้พลังงานของเนื้อเยื่อนั้น การลดลงของคาร์นิทีนในร่างกายทำให้เกิดพยาธิสภาพที่เรียกว่าภาวะบกพร่องคาร์นิทีนทั่วร่างกาย (systemic carnitine deficiency) โดยขึ้นอยู่กับสาเหตุ กล่าวคือแบบปฐมภูมิ (primary systemic carnitine deficiency) เกิดจากความผิดปกติของโปรตีนขนส่งคาร์นิทีน (carnitine transporter) เข้าสู่เซลล์ และแบบทุติยภูมิ เกิดจากการสังเคราะห์คาร์นิทีนในร่างกายลดลงเนื่องจากขาดเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของคาร์นิทีนในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตชนิดต่างๆ

เนื้อเยื่อ	ความเข้มข้น
horseshoe crab muscle	60 mM ⁷
rat epididymal fluid	60 mM ⁸
rat skeletal muscle	~ 1 mM ⁹
human muscle	~ 3 mM ¹⁰
ruminant muscle	15 nM ^{11,12}
plants	uM ¹³

ตารางที่ 2 แสดงความเข้มข้นของคาร์นิทีนในเนื้อเยื่อมนุษย์¹⁴

เนื้อเยื่อ	ความเข้มข้น
plasma : free carnitine	28-47 umol/liter
total carnitine	37-58 umol/liter
liver	900-1800 nmol/g
muscle	2500-3500 nmol/g

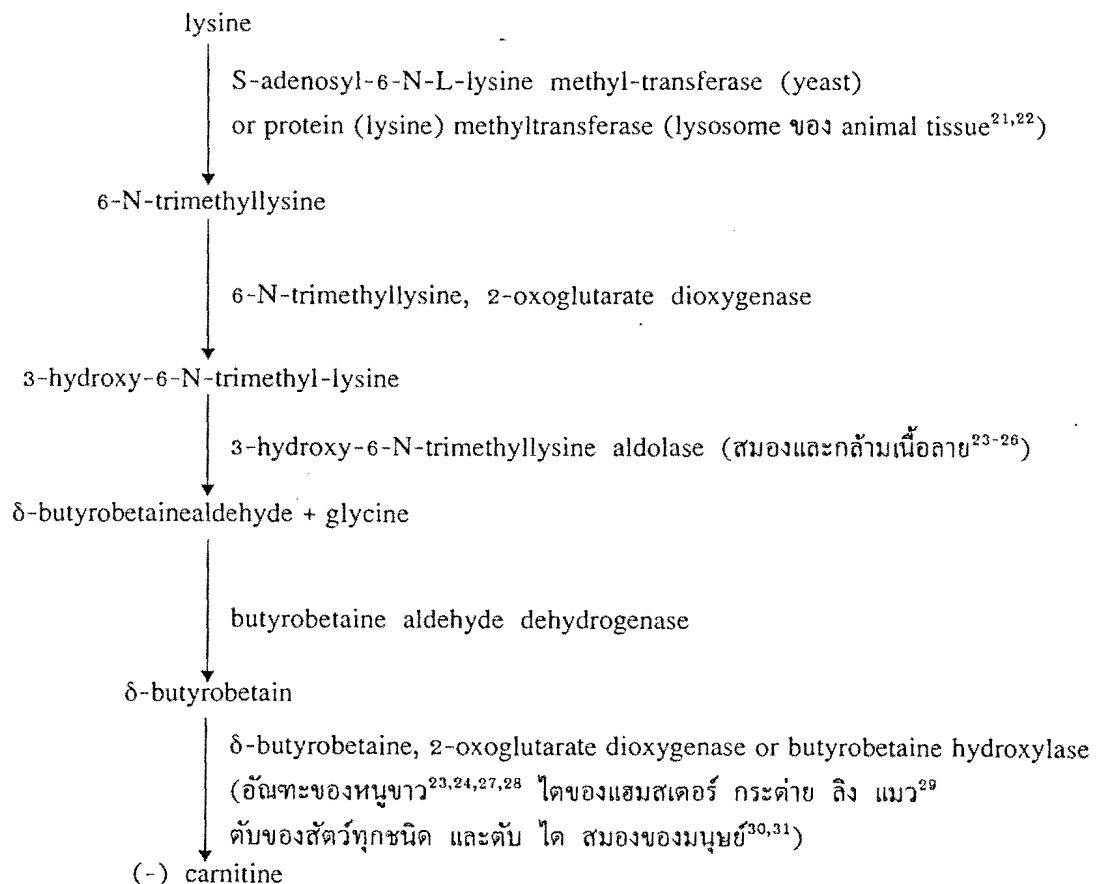
การสังเคราะห์

คาร์นิทีนในร่างกายของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ได้มาจากอาหารที่รับประทานและจากการสังเคราะห์ขึ้นภายในร่างกาย คาร์นิทีนที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้โดยอาศัยตัวพา (carrier) การศึกษากลไกการสังเคราะห์คาร์นิทีนเริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2504 ซึ่งทราบว่า methyl groups มาจาก methionine^{15,16} จากการศึกษาต่อมาพบว่าสารตั้งต้นของคาร์นิทีน คือ lysine และ methionine¹⁷⁻²⁰

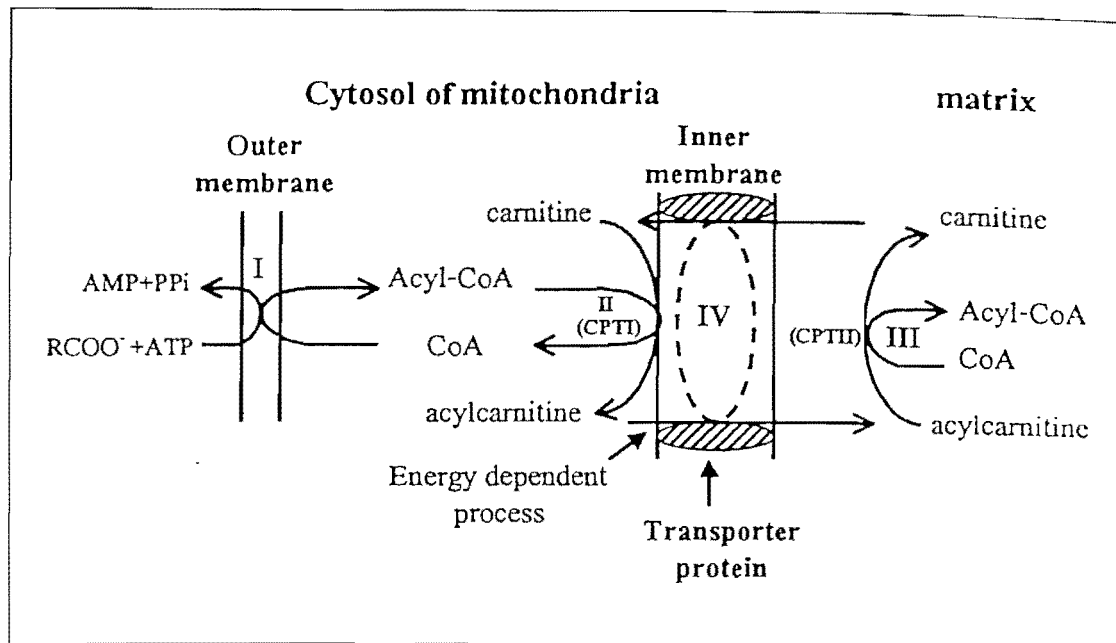
อาหารโดยเฉพาะประเภทเนื้อสัตว์ที่มีสีแดง ดับ หรือนม ซึ่งมี lysine เป็นองค์ประกอบจะถูกย่อย

โดยเอนไซม์ใน lysosome ของเซลล์ลำไส้เล็ก จนกระทั่งได้ trimethyllysine ซึ่งส่วนหนึ่งจะถูกดูดซึมโดยเยื่อบุลำไส้ อีกส่วนหนึ่งจะเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตไปยังไตซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น butyrobetaine butyrobetaine ส่วนหนึ่งถูกปล่อยออกสู่กระแสโลหิตอีกครั้งโดยไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนก่อนจะเข้าสู่ตับ ซึ่งเซลล์ตับและไตมีเอนไซม์ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา hydroxylation ได้เป็นคาร์นิทีนเพื่อนำไปเก็บสะสมในกล้ามเนื้อลาย หัวใจ ตับและท่อพักเชื้ออสุจิ (epididymis) ดังนั้นคาร์นิทีนจึงถูกสังเคราะห์ในตับและไตเป็นสำคัญ³²

รูปที่ 1 การสังเคราะห์คาร์นิทีน



รูปที่ 2 การขนส่งกรดไขมันสายยาวผ่านเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียโดยอาศัยคาร์นิทีน



- I : Acyl-CoA synthase
- long chain acyl CoA synthase is found in outer membrane of mitochondria (outside the permeation barrier to CoA in inner membrane)
 - short- and medium chain-length of acyl CoA synthase localized in mitochondrial matrix. Thus short- and medium chain fatty acid metabolism is carnitine independent.
- II : outer carnitine acyltransferase (carnitine palmitoyl transferase I; CPT I)
- III : inner (latent) carnitine acyltransferase (carnitine palmitoyl transferase II; CPT II)
- IV : carnitine-acylcarnitine translocase (catalyzing a one-to-one- exchange of carnitine and/or acylcarnitine across the membrane, a mitochondria carnitine carrier or CAC) is found in heart^{45,46} liver⁴⁷ spermatozoa⁴⁸

การกำจัด

คาร์นิทีนไม่ถูกสลายภายในร่างกาย แต่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายในรูปของ free carnitine และ acylcarnitine โดยทางไต³³ (renal threshold = 40 $\mu\text{mol/L}$) ซึ่งเป็นความเข้มข้นของคาร์นิทีนในซีรัม

ปกติ³⁴) และทางน้ำนม³⁵ แต่ไม่พบว่าถูกกำจัดออกจากร่างกายทางระบบทางเดินอาหาร³⁶

การศึกษาในหนูขาวพบว่า 1/15 ถึง 1/20 ของคาร์นิทีนในร่างกายถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ^{37,38} และพบว่ามากกว่าร้อยละ 95 ของคาร์นิทีนที่ถูกกรอง

โดยไกลเมอรูลัสแล้วจะถูกดูดซึมกลับเช่นเดียวกับกรดอะมิโนอื่น³⁹ สำหรับการศึกษาในมนุษย์พบว่าคาร์นิทีนที่ถูกกรองผ่านไตจะถูกดูดกลับเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 96-99) โดยไตมีการขับคาร์นิทีนออกมากับปัสสาวะวันละประมาณ 100-300 μmol ⁴⁰⁻⁴²

ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญในการควบคุม homeostasis ของคาร์นิทีนในพลาสมา⁴³ ดังนั้นในผู้ป่วยไตวายจะมีผลทำให้ความเข้มข้นของ plasma carnitine ลดลงอย่างมาก^{44,45}

หน้าที่

หน้าที่สำคัญของคาร์นิทีนคือ เป็น cofactor ในการขนส่งกรดไขมันสายยาวในรูปของ acyl-carnitine ester ผ่านเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียชั้นในก่อนที่จะเกิดการเผาผลาญกรดไขมันในปฏิกิริยา β -oxidation (รูปที่ 2) นอกจากนี้คาร์นิทีนยังกระตุ้น branch-chain (α -ketoacid oxidation) และช่วยจับ acyl CoA metabolites ที่เกิดขึ้นในระหว่าง acute metabolic crises⁵⁰⁻⁵² เช่นภาวะ ischemia และ arrhythmias เนื่องจาก long chain acyl CoA ที่มีมากจะมีผลหลายอย่าง ได้แก่ การทำลาย sarcolemmal membrane การเกิด hydroperoxides การเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียม หรือแม้กระทั่งการเพิ่มอุณหภูมิของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย ตลอดจนเกิดการผิดปกติของเยื่อเซลล์โดยเฉพาะเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง⁵³⁻⁵⁵ นอกจากนี้ยังพบว่าคาร์นิทีนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเจริญ^{56,57} และการเคลื่อนไหว⁵⁸ ของตัวอสุจิอีกด้วย

บทบาทในปัจจุบัน⁵⁹⁻⁶²

L-carnitine เป็นอนุพันธ์ของคาร์นิทีนที่ใช้เป็นประโยชน์กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันเพื่อช่วยเผาผลาญไขมันในคนอ้วน ช่วยขนส่งของเสียออกจากไมโทคอนเดรียทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ติดสุรา⁶³ ช่วยแก้ไขกล้ามเนื้ออ่อน

แรงและเมื่อยล้าเรื้อรังในผู้ป่วย myopathy และ post-polio myelitis syndrome⁶¹ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการออกกำลังกายโดยการเพิ่มอัตราการเผาผลาญไขมัน ช่วยรักษาแผลและลดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อขณะออกกำลังกายโดยฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดตลอดจนความเชื่อว่าเป็นสารช่วยลดอนุมูลอิสระ (antioxidation) และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกัน รวมทั้งใช้รักษาโรคหลอดเลือดหัวใจแข็งตัว (atherosclerotic heart disease) เนื่องจากมีผลเพิ่ม high density lipoprotein (HDL) และกำจัด low density lipoprotein (LDL) รวมทั้งโคเลสเตอรอล และโรคหัวใจ⁶⁴ ทั้งนี้ยังไม่มีรายงานที่กล่าวถึงพิษของ L-carnitine และผลข้างเคียงของการใช้ L-carnitine สกัดในรูปเม็ดแต่อย่างใด นอกจากนี้ acetylated ester ของ L-carnitine ได้แก่ acetyl-L-carnitine (ALC) ซึ่งได้ชื่อว่า super carnitine เนื่องจากมีประสิทธิภาพมากกว่า L-carnitine โดยมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของสมอง เช่น ช่วยเพิ่มความจำ เพิ่มการเผาผลาญของเซลล์ประสาท เพิ่มปริมาณเลือดมาเลี้ยงสมอง เพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาทโดยเฉพาะ dopamine และ acetylcholine ลดการทำลายเซลล์จากภาวะการขาดออกซิเจน (hypoxia) ลด lipofuscin ภายในเซลล์ เพิ่มความไวของตัวรับ (receptor sensitivity) และเนื่องจาก ALC เป็นปัจจัยเพื่อการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth factor) และลดการตายของเซลล์ จึงใช้ในการรักษา Alzheimer's disease^{64,65} การป้องกัน diabetes related neuropathies และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนอนหลับ

พยาธิสภาพ

ความผิดปกติที่เกิดจากการขาดคาร์นิทีนมีผลทำให้การขนส่งกรดไขมันสายยาวเข้าสู่ไมโทคอนเดรียลดลง จึงทำให้มีกรดไขมันสะสมอยู่ใน cytosol ผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องคาร์นิทีน ถูกแบ่งเป็น

2 กลุ่ม⁶⁷ คือ 1) systemic carnitine deficiency (SCD) พบในผู้ป่วยแรกเกิดจนถึงวัยเด็กตอนต้น (early childhood) และ 2) myopathic carnitine deficiency ไม่พบในผู้ป่วยเด็กโดยระดับของคาร์นิทีนในกล้ามเนื้อลดลงอย่างมากทำให้มีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อเป็นเหตุให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเรื้อรัง (chronic muscle weakness) ผู้ป่วยรายแรกที่ถูกรายงานในปี พ.ศ. 2523⁶⁸ เป็นเด็กชายชาวเม็กซิกัน-อเมริกัน อายุ 3½ ปี ซึ่งมีอาการแสดงหลักของกล้ามเนื้ออ่อนแรงและภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเนื่องจากความผิดปกติของการเผาผลาญไขมันและที่สำคัญคือมีความเข้มข้นของคาร์นิทีนต่ำในเลือดกล้ามเนื้อและตับ ตั้งแต่อายุ 3 เดือน ซึ่งภายหลังที่ได้รับการรักษาโดยให้รับประทานคาร์นิทีนเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าอาการและอาการแสดงต่างๆ ดีขึ้น

SCD ที่รุนแรงจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จากหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) หรือหยุดหายใจ (respiration arrest)^{69,70} อาการและอาการแสดงของ SCD ที่พบได้แก่การหมดสติซ้ำๆ (recurrent episodes of coma) จาก hypoglycemia hypoketotic encephalopathy หรือ “Reye-like” syndrome ผู้ป่วยมักมีปัญหาเลี้ยงไม่โต (failure to thrive) ซีด (anemia) hyperammonemia และมีความเข้มข้นของคาร์นิทีนในซีรัม กล้ามเนื้อและตับต่ำ มีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ตับ รวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงและพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy)

SCD แบ่งออกเป็น 1) primary SCD เป็นความผิดปกติที่เกิดจากการมีปริมาณคาร์นิทีนไม่เพียงพอโดยเฉพาะไม่เกิด fatty acid oxidation และสามารถแก้ไขอาการและอาการแสดงได้เมื่อทำให้ความเข้มข้นของคาร์นิทีนกลับสู่ระดับปกติ และ 2) secondary SCD เป็น SCD ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเอนไซม์ภายในกระบวนการเผาผลาญไขมันในไมโทคอนเดรียได้แก่ β -oxidation⁷¹ และ amino acid oxidation เช่น 3-fatty acyl CoA dehydrogenase

deficiency, isovaleric acidemia, propionic acidemia, methyl malonic aciduria, β -hydroxy- β -methylglutaryl CoA lyase, glutaryl CoA dehydrogenase deficiency เป็นต้น เมื่อขบวนการเผาผลาญกรดไขมันถูกยับยั้งจะทำให้มี dicarboxylic acid ถูกขับออกมาทางปัสสาวะมากผิดปกติในภาวะอดอาหาร

สาเหตุของ primary SCD ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันมากนัก โดยทฤษฎีแล้วน่าจะเกิดจากสาเหตุต่างๆ 4 ประการ^{34,71} คือ 1) ความผิดปกติของการสังเคราะห์ 2) การเร่งการทำลาย 3) ความผิดปกติของการขนส่งคาร์นิทีนเข้าและออกจากเซลล์ และ 4) ความผิดปกติของการจัดการในไต เช่น การดูดกลับคาร์นิทีนที่ tubule ของ nephron ลดลงทำให้มีการขับทิ้งทางปัสสาวะมาก แต่จากการศึกษาไม่พบความผิดปกติในขบวนการสังเคราะห์^{72,73} และการผิดปกติของการทำลาย^{71,74} สาเหตุของ primary SCD จึงน่าจะเกิดจากความผิดปกติของการเก็บรักษาคาร์นิทีนโดยไต⁷⁵ และการเปลี่ยนแปลงขบวนการขนส่งเข้าและหรือออกจากเซลล์ที่ผิวของเยื่อเซลล์^{34,76,77}

ในปี พ.ศ. 2531 Treem และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาพบความผิดปกติในการขนส่งคาร์นิทีนของเซลล์ที่ได้จากการเพาะเลี้ยง fibroblasts ของผู้ป่วย SCD เป็นครั้งแรกซึ่งผลการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนจาก Erikson และคณะในปีเดียวกัน⁷⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย primary SCD มีความผิดปกติของการขนส่งคาร์นิทีนในกล้ามเนื้อและไตอีกด้วย⁷⁹ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในผู้ป่วย primary SCD อายุ 3½ เดือน พบความผิดปกติการขนส่งคาร์นิทีนในไต กล้ามเนื้อ และ fibroblasts แต่ไม่พบความผิดปกติในตับ¹⁴ โดยการศึกษาใน cultured fibroblasts อาจสรุปได้ว่าภาวะการขาดคาร์นิทีนเนื่องจากความผิดปกติของการขนส่งเกิดจากจำนวนโปรตีนขนส่งคาร์นิทีน (carnitine transporter) ชนิด high-affinity ลดลง⁷⁹ และพบว่า primary SCD เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เนื่องจากเกิดการผ่าเหล่าของยีน

(mutation) hOCTN2 ทำให้เกิด truncated protein และสูญเสียหน้าที่ในการขนส่งคาร์นิทีน⁸⁰⁻⁸³ จึงได้ชื่ออีกอย่างหนึ่งว่า carnitine uptake defect (CUD)⁷⁸

การศึกษาพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด primary SCD โดยใช้สัตว์ทดลองเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2531 โดย Koizumi และคณะ⁸⁴ ได้เสนอว่าหนูทดลอง (mouse) สายพันธุ์ C3H-H-2⁺ ซึ่งมี microvesicular fatty infiltration ของอวัยวะภายใน ต่อมาเรียกว่า juvenile visceral steatosis (JVS)⁸⁵ ซึ่งมีอาการแสดงหลายอย่างเหมือนกับผู้ป่วย primary SCD เช่น severe fatty liver, hyperammonemia, hypoglycemia⁸⁶, cardiac hypertrophy⁸⁷, structural abnormality of mitochondria⁸⁸, growth retardation และที่สำคัญคือมีความเข้มข้นของคาร์นิทีนในเลือด ต่ำ และกล้ามเนื้อลายต่ำ⁸⁶ เมื่อเสริมคาร์นิทีนให้กับหนูที่แสดงอาการพบว่าความรุนแรงของอาการต่างๆ เหล่านั้นทุเลาลง⁸⁹ จากการศึกษากลไกการขาดคาร์นิทีนของ JVS mice พบความผิดปกติทางพันธุกรรมของระบบการขนส่งคาร์นิทีนในส่วน of high affinity site ของ carnitine transporter ในไต⁹⁰ JVS mouse จึงเป็นสัตว์ทดลองที่ใช้เป็นตัวอย่างในการศึกษาพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของ primary SCD รวมทั้งกลไกการขนส่งคาร์นิทีนในระดับโมเลกุลด้วย

อย่างที่กล่าวแล้วว่าภาวะบกพร่องคาร์นิทีนทั่วร่างกายแบบทุติยภูมินั้นมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของขบวนการเผาผลาญในไมโทคอนเดรียจากการขาดเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องซึ่งแตกต่างจากแบบปฐมภูมิจากการศึกษาความแตกต่างของภาวะบกพร่องคาร์นิทีนทั่วไปทั้งสองแบบ โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ skin fibroblast⁹¹ ของผู้ป่วยเด็ก 5 ราย ที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเผาผลาญไขมัน β -oxidation ในไมโทคอนเดรีย ได้แก่ short-chain acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase,

long-chain acyl CoA dehydrogenase, short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase และผู้ป่วยเด็ก 4 รายที่ขาดเอนไซม์ cytochrome oxidase สามารถสรุปได้ว่าภาวะบกพร่องคาร์นิทีนทั่วร่างกายแบบทุติยภูมิสามารถแยกจากแบบปฐมภูมิได้อย่างชัดเจน เนื่องจากเซลล์ที่เพาะเลี้ยงของผู้ป่วยทั้ง 5 รายที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ในขบวนการเผาผลาญไขมันในไมโทคอนเดรีย มีการขนส่งคาร์นิทีนเข้าสู่เซลล์ปกติขณะที่เซลล์ที่เพาะเลี้ยงของผู้ป่วย 4 ราย ที่ขาดเอนไซม์ cytochrome oxidase ขนส่งคาร์นิทีนเข้าสู่เซลล์ลดลงบ้าง (ค่า Vmax เป็นร้อยละ 20-47 ของปกติ) ทั้งนี้เนื่องจากพลังงานในรูป ATP ภายในเซลล์ลดลงจึงมีผลต่อการขนส่งคาร์นิทีนเข้าสู่เซลล์

บทสรุป

คาร์นิทีนทำหน้าที่ขนส่งกรดไขมันสายยาวผ่านเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียชั้นในเพื่อเข้าไปเกิดการเผาผลาญในปฏิกิริยา β -oxidation ต่อไป ดังนั้นการรักษาความเข้มข้นของคาร์นิทีนในพลาสมาจึงมีความสำคัญ หากเกิดภาวะบกพร่องคาร์นิทีนจะทำให้การเผาผลาญไขมันไม่สามารถเกิดได้ จึงมีไขมันสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ จนถึงกับเสียชีวิตได้

ได้มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาระดับของคาร์นิทีนในเลือดให้คงที่ โดยสามารถดูดกลับคาร์นิทีนที่ถูกกรองจากโกลเมอรูลัสไว้เกือบทั้งหมดโดยอาศัยโปรตีนขนส่งที่เยื่อเซลล์ (carnitine transporter) ดังนั้นความผิดปกติของโปรตีนขนส่งคาร์นิทีนที่ใดจะทำให้คาร์นิทีนถูกขับออกมากับปัสสาวะและทำให้เกิดโรค โดยเฉพาะ primary systemic carnitine deficiency (SCD) ดังนั้นการศึกษากลไกการขนส่งคาร์นิทีนในระดับโมเลกุลจึงมีความสำคัญต่อการอธิบายพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของ SCD และนำไปสู่การวินิจฉัยตลอดจนการรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.นพ.จักรชัย จิ๊งิรพานิช
 สาขามารเวชศาสตร์ สถานวิทยาศาสตร์คลินิก และ
 ผศ.ดร.นุชสิริ เลิศวุฒิโสภณ สาขาชีวเคมี สถาน
 วิทยาศาสตร์พรีคลินิกที่กรุณาให้คำแนะนำทางวิชาการ
 ขอขอบคุณ คุณเจริญ ขวนเพ็ง สถานวิทยาศาสตร์
 พรีคลินิก และ คุณสุมาลี โชกชัยเจริญสิน หน่วยโสต
 หัตถศึกษา คณะแพทยศาสตร์ ในการเตรียมต้นฉบับ
 และรูปภาพประกอบ

เอกสารอ้างอิง

1. Fraenkel G, Friedman S. Carnitine. In : Harris RS, Marrian GF, Thimann KV. editors. Vitamins and Hormones. New York : Academic; 1957. p.73-118.
2. Tomita M, Sendju Y. Uber die Oxyamino-
verbindungen, welche die Biuretreaktion
zeigen. III. Spaltung der γ -amino- β -
oxybuttersaure in die optisch-aktiven
Komponenten. Hoppe-Seyler's Z. Physiol
Chem 1927;169:263-77.
3. Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidman
KR, Fraenkel G. Chemical study on
vitamin BT isolation and characterization
as carnitine. Arch Biophys 1952;38:405-
16.
4. Friedman S, Fraenkel G. Reversible en-
zymatic acetylation of carnitine. Arch
Biochem Biophys 1955;59:491-501.
5. Friedman IB. The effect of muscle extracts
on the oxidation of palmitic acid by liver
slices and homogenates. Acta Physiol Scand
1955;34:367-85.
6. Zografi G, Yalkowsky SH. Potentiometric
titration of monomeric and micellar
acylcarnitines. J Pharm Sci 1970;59:798-
803.
7. Frenkel RA, McGarry JD, editors. Carnitine
Biosynthesis, Metabolism, and functions.
New York: Academic; 1980.
8. Brook DE, Hamilton DW, Mallek AH.
Carnitine and glycerophosphorylcholine
in the reproductive tract of the male rat.
J Reprod Fertil 1974;36:141-60.
9. Brooks DE, McIntosh JEA. Turnover of
carnitine by rat tissue. Biochem J 1975;
148:439-45.
10. Cederblad G, Lindstedt S, Lundholm K.
Concentration of carnitine in human muscle
tissue. Clin Chim Acta 1974;53:311-21.
11. Seim H, Strack E. Die Reduktion von
Crotonobetain und D-Carnitins bei Maus
and Ratte. HoppeSeyler's Z. Physiol Chem
1980;361:1059-67.
12. Snoswell AM, Koundakjian PP. Relation-
ship between carnitine and coenzyme A
ester in tissues of normal and alloxan-
diabetic sheep. Biochem J 1972;127:
133-41.
13. Panter RA, Goswami T, Pande V. Inhibition
of mitochondrial carnitine-acylcarnitine
translocase by sulfobetaines. Can J Biochem
1980;58:822-9.
14. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN,
Hale DE, Coates PM. Primary carnitine
deficiency due to a failure of carnitine
transport in kidney, muscle and fibroblasts.
N Eng J Med 1988;319 No.20:1331-6.
15. Bremer J. Biosynthesis of carnitine in vivo.
Biochim Biophys Acta 1961;48:622-24.
16. Wolf G, Berger RA. Studies on the bio-

- synthesis and turnover of carnitine. Arch Biochem Biophys 1961;92:360-5.
17. Horne DW, Tanphaichitr V, Broquist HP. Role of lysine in carnitine biosynthesis in *Neurospora crassa*. J Biol Chem 1971; 246:4373-5.
18. Horne DW, Broquist HP. Role of lysine and ϵ -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis I. Studies in *Neurospora crassa*. J Biol Chem 1973;248:2170-5.
19. Tanphaichitr V, Broquist HP. Role of lysine and ϵ -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis II. Studies in the rat. J Biol Chem 1973;248:2176-81.
20. Tanphaichitr V, Horne DW, Broquist HP. Lysine, a precursor of carnitine in rat. J Biol Chem 1971;246:6364-6.
21. Dunn WA, Englard S. Carnitine biosynthesis by the perfused rat liver from exogenous protein-bound trimethyllysine. Metabolism of methylated lysine derivatives arising from the degradation of 6-N-[methyl- 3 H]lysine-labeled glycoprotein. J Biol Chem 1981;256:12437-44.
22. Ladadie J, Dunn WA, Aronson NH. Hepatic synthesis of carnitine from protein-bound trimethyl-lysine. Lysosomal digestion of methyl-lysine-labeled asialo-fetuin. Biochem J 1976;160:85-95.
23. Cox RA, Hoppel CL. Carnitine synthesis in rat tissue slices. Biochem Biophys Res Commun. 1974;56:676-81.
24. Cox RA, Hoppel CL. Carnitine and trimethyl-aminobutyrate synthesis in rat tissue slices. Biochem J 1974;142:699-701.
25. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthesis enzymes in man. Biochim Biophys Acta 1980;630: 22-9.
26. Tanphaichitr V, Broquist HP. Site of carnitine biosynthesis in the rat. J Nutr 1974;104:1669-73.
27. Bohmer T. Conversion of butyrobetaine to carnitine in the rat in vivo. Biochim Biophys Acta 1974;343:551-7.
28. Cederblad G, Holm J, Lindstedt G, Lindstedt S, Nordin I, Schersten T. γ -Butyrobetain hydroxylase activity in human and ovine liver and skeletal muscle tissue. FEBS Lett 1979;98:57-60.
29. Englard S, Carnicero HH. γ -butyrobetain hydroxylation to carnitine in mammalian kidney. Arch Biochem Biophys 1978; 190:361-4.
30. Englard S. Hydroxylation of γ -butyrobetain to carnitine in human and monkey tissue. FEBS Lett 1979;102:297-300.
31. Rebouche CJ, and Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthesis enzymes in man. Biochim Biophys Acta 1980;630:22-9.
32. Rebouche CJ. Carnitine Biosynthesis in man. In : Frenkel PA, McGarry JD. editors. Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions. New York : Academic Press; 1980; p.57-72.
33. Brass EP, Hoppel CL. Carnitine metabolism in the fasting rat. J Biol Chem 1978; 253:2688-93.
34. Engel AG, Rebouche CJ, Wilson DM, Glasgow AM, Romshe CA, Cruse RP. Primary systemic carnitine deficiency.II.

- Renal handling of carnitine. *Neurology (Ny)* 1981;819-24.
35. Erfle JD, Sauer FD, Fisher LJ. Interrelationships between milk carnitine and blood components and tissue carnitine in normal and ketotic cows. *J Dairy Sci.* 1974;57: 671-6.
 36. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Reviews* 1983;63(4); 1420-80.
 37. Cederblad G, Lindstedt S. Metabolism of labelled carnitine in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1976;175:173-80.
 38. Tsai AC, Romsos DR, Leveille GA. Determination of carnitine turnover in choline-deficient and cold-exposed rats. *J Nutr* 1975;105:301-7.
 39. Bauman JW Jr, Philips ES. Failure of blood pressure restoration to repair glomerular filtration rate in hypophysectomized rats. *Am J Physiol* 1970;218:1605-8.
 40. Eanee RZ, Biniek L. The twenty-four-hour urinary excretion of carnitine and creatinine in normal and hypothyroid children. *Biochem Med* 1980;24:110-7.
 41. Frolich J, Seccombe DW, Hahn P, Dodek P, Hynie I. Effect of fasting on free and esterified carnitine levels in human serum and urine; correlation with serum levels of free fatty acids and β -hydroxybutyrate. *Metabolism* 1978;27:555-61.
 42. Maebashi M, Kawamura N, Sato M, Yoshinaga K, Suzuki M. Urinary excretion of carnitine in man. *J Lab Clin Med* 1976; 87:760-6.
 43. Engel AG, Rebouche CJ, Wilson DM, Glasgow AM, Romshe CA, Cruse RP. Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology* 1981; 31:819-25.
 44. Bohmer T, Ryding A, Solberg HE. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin Chim Acta* 1974;57:55-61.
 45. Chen SH, Lincoln SD. Increased carnitine concentration in renal insufficiency. *Clin Chem* 1977;23:268-70.
 46. Pande SV. A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:383-7.
 47. Ramsay RR, Tubbs PK. The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria: an acylcarnitine-carnitine exchange. *FEBS Lett* 1975;54:21-5.
 48. Parvin R, Pande SV. Enhancement of mitochondrial carnitine and carnitine acylcarnitine translocase-mediated transport of fatty acids into liver mitochondria under ketogenic conditions. *J Biol Chem* 1979; 254:5423-9.
 49. Calvin J, Tubbs PK. A carnitine: acetylcar-nitine exchange system in spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1976;48:417-20.
 50. Subramanian L, Plehn S, Noonan J, Schmidt M, Shug AL. Free radical-mediated damage during myocardial ischemia and reperfusion and protection by carnitine esters. *Z Kardiol* 1987; 76(5):41-5.
 51. Mak IT, Kramer JH, Weglicki WB. Potentiation of free radical-induced lipid peroxidative injury to sarcolemmal membranes by lipid amphiphiles. *J Biol Chem* 1986;261(3):1153-7.

52. Siliprandi N, DiLisa F, Pivetta A, Miotto G, Siliprandi D. Transport and function of L-carnitine and L-propionylcarnitine. Relevance to some cardiomyopathies and cardiac ischemia. *Z Kardiol* 1987;5: 34-40.
53. Tripp ME, Katcher ML, Peter HA, Gilbert BF, Arya S, Hodach RJ, Shug AL. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. A treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1981;305(7):385-90.
54. Gibert EF. Carnitine deficiency. *Pathology* 1985;17:161-9.
55. Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients:decisive role of low levels of HDL-cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1983;38:532-40.
56. Marquis NR, Fritz IB. The distribution of carnitine, acetylcarnitine and carnitine acetyltransferase in rats. *J Biol Chem* 1965; 240:2193-6.
57. Vernon RG, Go VLW, Fritz IB. Studies on spermatogenesis in rats. II. Evidence that carnitine acetyltransferase is a marker enzyme for the investigation of germ cell differentiation. *Can J Biochem* 1971;49: 761-7.
58. Johansen L, Bohmer T. Motility related to the presence of carnitine/acetylcarnitine in human spermatozoa. *Int J Androl* 1970; 2:202-10.
59. Bowden J. Carnitine confusion. <http://www3.ivillage.com/diet/experts/wlcoach/diet/qas/0,5090,36271,00.html> [cited 2000 May 2]. Available from : URL:
60. Top ten reasons to take carnitine. http://www.stepshop.com/herbs_static/diatrol.htm [cited 2000 May 2]. Available from : URL:
61. Matheson MJ. L-carnitine and post-polio syndrome. <http://www.azstarmet.com/~rspear/tcarnitine.html> [cited 2000 May 2] Available from : URL:
62. Acetyl L-carnitine as an agent to enhance cognition. <http://www.smartbasic.com/cat.aminos/alc.cat.htm> [cite 2000 May 2] Available from:URL:
63. Pugliese D, Sabba C, Ettore G, Berardi E, Antonica G, Godi L, et al. Acute systemic and splanchnic haemodynamic effect of L-carnitine in patients with cirrhosis. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18(4):147-53.
64. Ferrari R, De Giuli F. The propionyl-L-carnitine hypothesis : an alternative approach to treating heart failure. *J Card Fail* 1997 Sep;3(3):217-24.
65. Bowman BA. Acetyl-carnitine and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 1992 May; 50(5):142-4.
66. Calvani M, Carta A, Caruso G, Benedetti N, Iannuccelli M. Action of acetyl-L-carnitine in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1992 Nov 21;663:483-6.
67. Engel AG, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy; a new syndrom. *Science* 1973;179:899-902.
68. Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, Stiff

- JE, Shug A, Cederbaum SD. Systemic carnitine deficiency-a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1980;303:1389-94.
69. Engel AG. Possible causes and effects of carnitine deficiency in man. In : Frenkel PA, McGarry JD editors. *Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions*. New York : Academic Press; 1980; p.271-85.
70. McGann JD and Foster DW. Systemic carnitine deficiency. *N Engl J Med* 1980; 303:1413-5.
71. Rebouche CJ, Engel AG. Primary systemic carnitine deficiency. I. Carnitine biosynthesis. *Neurology (Ny)* 1981;813-8.
72. Kuwajima M, Lu K, Harashima H, Ono A, Sato I, Mizuno A, et al. Carnitine transport defect in fibroblasts of juvenile visceral steatosis (JVS) mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;223:283-7.
73. Rebouche CJ, Engel AG. In vitro analysis of hepatic carnitine biosynthesis in systemic carnitine deficiency. *Clin Chim Acta* 1980;106:295-300.
74. Rebouche CJ, Engel AG. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. Evidence for alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest* 1984;73:857-67.
75. Shaw RD, Li BK, Hamilton JW, Shug AL, Olsen WA. Carnitine transport in rat small intestine. *Am J Physiol*. 245 (Gastrointest Liver Physiol. 8) 1983;G376-81.
76. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, Hale DE, Coates PM. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle and fibroblasts. *New Engl J Med* 1988;319:1331-5.
77. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in human. *Ann Rev Nutr.* 1986;6:41-66.
78. Erikson BO, Lindstedt S, Nordin L. Hereditary defect in carnitine membrane transport is expressed in skin fibroblast. *Eur J Pediatr* 1988;147:662-3.
79. Tein I, DeVivo DC, Bierman F, Pulver P, DeMeirleir J, Cvitanovicsojat L, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res* 1990; 28:247-55.
80. Wang Y, Ye J, Ganapathy V, Longo N. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN₂ in primary carnitine deficiency. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 1999; 96:2356-60.
81. Tang N, Ganapathy V, Wu X, Hui J, Seth P, Yuen P, et al. Mutations of OCTN₂, an organic cation/carnitine transporter, lead to deficient cellular carnitine uptake in primary carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999;8:655-60.
82. Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutation in a gene encoding sodium ion dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999;21:91-4.
83. Lamhonwah AM, and Tein I. Carnitine uptake defect frameshift mutation in the

- human plasma lemmal carnitine transporter gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252:396-401.
84. Koizumi T, Nikaido H, Hayakawa J, Nomomura A, Yoneda T. Infantile disease with microvesicular fatty infiltration of viscera spontaneously occurring in the C₃H-H-2(^o) strain of mouse with similarities to Reye's syndrome. *Lab Anim* 1988;22: 83-7.
85. Hayakawa J, Koizumi T, Nikaido H. Blood ammonia concentration in mice : normal reference values and changes during growth. *Lab Anim Sci.* 1990;40(3);308-11.
86. Kuwajima M, Kono N, Horiuchi M, Imamura Y, Ono A, Inui Y, et al. Animal model of systemic carnitine deficiency: analysis in C3H-H-2 degrees strain of mouse associated with juvenile visceral steatosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174: 1090-4.
87. Horiuchi M, Yoshida H, Kobayashi K, Kuriwaki K, Yoshimine K, Tomomura M, et al. Cardiac hypertrophy in juvenile visceral steatosis (jvs) mice with systemic carnitine deficiency. *FEBS Lett* 1993;326:267-71.
88. Miyagawa J, Kuwajima M, Hanafusa T, Ozaki K, Fijimura H, Ono A, et al. Mitochondrial abnormalities of muscle tissue in mice with juvenile visceral steatosis associated with systemic carnitine deficiency. *Virchows Archiv* 1995;426:271-9.
89. Horiuchi M, Kobayashi K, Tomomura M, Kuwajima M, Imamura Y, Koizumi T, et al. Carnitine administration to juvenile visceral steatosis mice corrects the suppressed expression of urea cycle enzymes by normalizing their transcription. *J Biol Chem* 1992;267:5032-5.
90. Horiuchi M, Kobayashi K, Yamakuchi S, Shimizu N, Koizumi T, Nikaido H, et al. Primary defect of juvenile visceral steatosis (jvs) mouse with systemic carnitine deficiency is probably in renal carnitine transport system. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226:25-30.
91. Tein I, Devivo DC, Ranucci D, DiMauro S. Skin fibroblast carnitine uptake in secondary carnitine deficiency disorders. *J Inherit Metab Dis* 1993;16(1):135-46.