KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 69 **2020**
Numer 4 **(329)**
Strony **777–784**

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

ROBERT A. OLEK

Zakład Lekkiej Atletyki i Przygotowania Motorycznego
Katedra Kinezjologii Sportu
Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu
Królowej Jadwigi 27/39, 61-871 Poznań
E-mail: olek@awf.poznan.pl

SUPLEMENTACJA KARNITYNĄ – DWIE STRONY MEDALU

WPROWADZENIE

Jak ważną rolę odgrywa żywienie w wysiłku fizycznym wiadomo od dawna. Pod koniec poprzedniego stulecia zostało zainicjowane kształcenie w ramach specjalności „Żywienie człowieka", uruchomione w gdańskiej Akademii Wychowania Fizycznego (POPINIGIS i współaut. 1998). Przyszli trenerzy i nauczyciele wychowania fizycznego byli wyposażani w wiedzę, jak żywić i co wprowadzać dodatkowo do diety, aby podnieść efektywność ćwiczeń fizycznych. Pomysłodawcą i „ojcem" tej specjalności był prof. Jerzy Popinigis, który używał obrazowego porównania: „do prawidłowego funkcjonowania samochodu potrzebne jest paliwo, smarowanie; w samochodzie wyścigowym potrzebne jest lepsze paliwo, lepsze smarowanie - człowiek o większej aktywności fizycznej musi zwracać uwagę na jakość paliwa (dietę) i odpowiednie smarowanie (wspomaganie/suplementację)" (POPINIGIS 2004).

Wieloletnia historia badań nad karnityną oraz fakt, że związek ten jest jednym z „pionierów" suplementacji w aspekcie wysiłku fizycznego (tuż po wodorowęglanie sodu i długo przed kreatyną), może sprawiać wrażenie, że wszystko już zostało na ten temat napisane (wielokrotnie). Jednak, jak powiedział Albert Einstein: „Jedyną pewną metodą unikania porażek jest nie mieć żadnych, nowych pomysłów", dlatego badania nadal trwają.

Pierwsze wzmianki o karnitynie datowane są na 1905 r., kiedy opublikowane zostały niezależnie dwie prace, autorstwa Gulewitsch i Krimberg oraz Kutscher (patrz WOLF 2006), opisujące odkrycie karnityny jako składnika mięśnia. W 1927 r. poznano budowę chemiczną karnityny, a w latach 1935-1965 scharakteryzowano jej główną funkcję fizjologiczną – transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z cytozolu do mitochondriów, gdzie ulegają utlenieniu. Od 1961 r. nakreślano szlaki metaboliczne, mechanizmy transportu oraz syndromy pierwotnego i wtórnego niedoboru karnityny.

To właśnie istotny udział karnityny w metabolizmie energetycznym zrodził pomysł suplementacji tym związkiem ludzi o zwiększonej aktywności fizycznej. Dzięki spożywaniu dodatkowych ilości syntetycznie wytworzonej substancji, oczekiwano sprawniejszego transportu kwasów tłuszczowych do mitochondriów.

Anegdota głosi, że w trakcie Mistrzostw Świata w piłce nożnej 1982 r., reprezentacja Włoch była suplementowana karnityną. Mimo że nie ma na to żadnych dowodów, faktem jest, iż w tym czasie prof. Siliprandi z Uniwersytetu w Chieti (Włochy) badał na modelu zwierzęcym zależności między wysiłkiem a stężeniem karnityny w mięśniach sercowym i szkieletowym. Faktem również pozostaje zdobycie tytułu mistrzowskiego przez piłkarzy Włoch (pokonujących w półfinale reprezentację Polski).

Słowa kluczowe: metabolizm, mięsień, N-tlenek trzymetyloaminy, osocze

*Wyniki własne podsumowane w artykule są efektem realizacji projektu badawczego: grant 2014/15/B/NZ7/00893 „Suplementacja karnityną a funkcja mięśnia szkieletowego w starzeniu"

Oprócz tego, że karnityna miałaby nasilać produkcję energii niezbędną do pracy mięśnia, to miałaby do tego wykorzystywać kwasy tłuszczowe - główny składnik tłuszczu, dlatego L-karnityna została okrzyknięta „spalaczem tłuszczu".

„SPALACZ TŁUSZCZU"

Wydaje się, że popularność tego suplementu wynikała z reklamowanych korzyści „spalania tłuszczu". Wiele osób chciałoby móc zastosować „magiczną pigułkę" pozwalającą bez większego wysiłku przyśpieszyć zużycie i/lub ograniczyć magazynowanie nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej. Przyjęto, że suplementacja karnityną zwiększy zawartość tego związku w mięśniach i w ten sposób usprawni utlenianie kwasów tłuszczowych przez mitochondria, a tym samym zmniejszy ich dostępność do magazynowania w formie tłuszczu obojętnego (triglicerydów). Jednak przekonanie to zostało zanegowane już w połowie lat 90. ubiegłego wieku. Suplementacja karnityną w ilości 4 g/dzień (BARNETT i współaut. 1994) lub nawet 6 g/dzień (VUKOVICH i współaut. 1994) przez 14 dni nie powodowała żadnych zmian w stężeniu karnityny na poziomie mięśnia szkieletowego. Wyniki te dobitnie pokazywały, że metabolizm wysiłkowy nie może zostać zmodyfikowany przez zaproponowany mechanizm. Faktycznie, wiele oryginalnych prac eksperymentalnych, zestawionych w pracy przeglądowej przez BRASS (2000) wskazywało, że suplementacja karnityną trwająca do 4 tygodni nie przyśpiesza utleniania kwasów tłuszczowych, nie zmienia metabolizmu wysiłkowego, nie poprawia możliwości wysiłkowych (pomimo tego, w tym czasie w Polsce karnityna święciła tryumfy na rynku suplementów diety).

Ograniczone możliwości dostarczenia karnityny do mięśni wynikają z dwóch czynników: (i) transport karnityny do mięśnia szkieletowego jest zależny od insuliny, (ii) stężenie karnityny w mięśniu szkieletowym jest znacznie wyższe niż we krwi krążącej (REBOUCHE 1977). Potwierdzone to zostało w pracach eksperymentalnych przeprowadzonych w laboratorium prof. Greenhaffa. Nawet 10-krotne zwiększenie stężenia karnityny we krwi krążącej, wywołane dożylnym wlewem (5-godzinna kroplówka), nie było w stanie zmienić poziomu karnityny w mięśniu szkieletowym. Z kolei, podobna interwencja w połączeniu z kontrolowaną hiperinsulinemią przyczyniła się do podniesienia poziomu karnityny w mięśniach szkieletowych o ~15% (STEPHENS i współaut. 2006). Należy podkreślić, że tak istotnego wzrostu stężenia karnityny we krwi nie można uzyskać po zastosowaniu doustnej suplementacji, a wlewy dożylne są niedozwolone w sporcie wyczynowym. Dlatego prof. Greenhaff i współpracownicy, w kolejnym badaniu, w celu zwiększenia sekrecji insuliny, suplementację karnityną połączyli z podażą cukrów prostych. Po 2 tygodniach takiej procedury suplementacyjnej zaobserwowano, że niewielkie ilości karnityny pozostają w organizmach młodych, zdrowych ludzi (STEPHENS i współaut. 2007). Wyniki te pozwoliły zasugerować, że doustne spożycie karnityny w połączeniu z cukrami prostymi (w celu aktywacji transportu karnityny do mięśni) powinno trwać ~100 dni, aby podnieść zawartość karnityny w mięśniach o ~10%. Na początku 2 dekady XXI w. to założenie zostało potwierdzone przez WALL i współaut. (2011). Po raz pierwszy, po około 30 latach badań wykazano, że zawartość karnityny w ludzkich mięśniach może być zwiększona za pomocą doustnej suplementacji. Co ważniejsze, zmiany te wiązały się ze zmianami metabolizmu wysiłkowego. Podczas wysiłku o niskiej intensywności zmniejszało się zużycie glikogenu mięśniowego. Oznacza to, że do wykonania takiej samej pracy, jako substrat energetyczny wykorzystywane były w większym stopniu kwasy tłuszczowe. Ponadto, w trakcie wysiłku o większej intensywności zaobserwowano zmniejszoną produkcję mleczanu. Ograniczenie metabolizmu beztlenowego możliwe było przez usprawnienie mitochondrialnego systemu pozyskiwania energii dla pracujących mięśni. Co istotne, w efekcie zmian metabolizmu możliwe było wykonanie większej pracy podczas testu wysiłkowego (WALL i współaut. 2011). Te starannie przeprowadzone badania wyraźnie wykazały, że trwająca przez ≥12 tygodni procedura suplementacji karnityną w połączeniu ze spożyciem cukrów prostych przyczynia się do wzrostu poziomu karnityny w mięśniach szkieletowych, pozytywnie wpływając na metabolizm wysiłkowy i poprawiając możliwości wysiłkowe (WALL i współaut. 2011, STEPHENS i współaut. 2013).

Należy jednak podkreślić, że wszystkim tym zmianom nie towarzyszyła modyfikacja składu ciała (STEPHENS i współaut. 2013). Podczas gdy grupa eksperymentalna suplementowana była karnityną w połączeniu z węglowodanami, grupa kontrolna spożywała takie same ilości cukrów prostych (bez karnityny). Przyczyniło się to do 18% wzrostu masy tkanki tłuszczowej w grupie kontrolnej. W grupie suplementowanej karnityną (w połączeniu z cukrami prostymi) zawartość tkanki tłuszczowej nie zmieniła się, czyli nasilenie metabolizmu kwasów tłuszczowych przy zastosowaniu tego typu interwencji suplementacyjnej zapobiegało zwiększeniu masy ciała.

W ostatniej meta-analizie podsumowane zostały badania skupiające się na suplementacji karnityną przez dłuższy czas (mediana suplementacji zestawionych badań wynosi 3 miesiące). Te zbiorcze wyniki wykazały znaczące zmniejszenie masy ciała po suplementacji karnityną. Jednak należy podkreślić, że analiza podgrup nie wykazała znaczącego wpływu karnityny na masę ciała u osób ze wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index, BMI) poniżej 25 kg/m^2. Dlatego autorzy zasugerowali, że przy długotrwałej suplementacji karnityna jednak może być skuteczna u osób otyłych i z nadwagą (ASKARPOUR i współaut. 2020).

BIOSYNTEZA BIAŁEK

Masa mięśni szkieletowych zależy od szybkości syntezy i degradacji białka. W hipertrofii, obserwowanej jako efekt ćwiczeń fizycznych, synteza przeważa nad proteolizą. Z kolei odwrotna sytuacja ma miejsce w wyniku: unieruchomienia kończyny (atrofia), starzenia (sarkopenia) czy wyniszczenia organizmu procesem chorobowym, np. nowotworem (kacheksja). Regulatorem zarówno procesu syntezy, jak i proteolizy na poziomie komórki jest insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (ang. insulin-like growth factor, IGF-1). Zwiększone stężenie IGF-1 we krwi krążącej powoduje aktywację szlaku sygnałowego, w efekcie czego aktywowany zostaje proces syntezy i jednocześnie hamowana jest proteoliza (GLASS 2003).

Udział karnityny w regulacji metabolizmu białek mięśniowych jest mniej znany. Udowodniono, że suplementacja karnityną może wpływać na masę mięśni szkieletowych poprzez spowalnianie procesu degradacji białek. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że suplementacja karnityną przyczynia się do zwiększenia stężenia IGF-1 (KELLER i współaut. 2013, JANG i współaut. 2016), doprowadzając do aktywacji szlaku sygnałowego i hamowania procesu proteolizy. Działanie antykataboliczne karnityny zaobserwowano w mięśniach szkieletowych zwierząt z unieruchomioną kończyną (JANG i współaut. 2016) oraz w modelu nowotworowej kacheksji (BUSQUETS i współaut. 2012). Szczegółowy mechanizm został szerzej omówiony w pracy przeglądowej SAWICKIEJ i współaut. (2020).

Z kolei zastosowanie 3-tygodniowej suplementacji karnityną u młodych, zdrowych, rekreacyjnie trenujących mężczyzn (KRAEMER i współaut. 2003) oraz 24-tygodniowa suplementacja u kobiet w wieku 65-70 lat (SAWICKA i współaut. 2018) nie wpływały na stężenie krążącego IGF-1. Ponadto, w tych ostatnich badaniach nie stwierdzono zmian w składzie ciała (SAWICKA i współaut. 2018). Odmienne wyniki zaobserwowano u osób w wieku powyżej stu lat. Sześć miesięcy suplementacji karnityną zwiększyło beztłuszczową masę ciała stulatków (MALAGUARNERA i współaut. 2007). Wraz z wiekiem nasila się katabolizm białek, co wiąże się ze stopniowym zanikiem mięśni (DOHERTY 2003), a karnityna może przyczynić się do spowolnienia tego procesu. Dlaczego u kobiet w wieku 65-70 lat nie zaobserwowano takiego efektu jak u osób powyżej 100 lat po podobnym okresie suplementacji? Jedną z możliwych przyczyn jest różnica w nasileniu sarkopenii, która wzrasta wraz z wiekiem, osiągając 31,6% u kobiet i 17,4% u mężczyzn w wieku powyżej 80 lat. U osób w wieku poniżej 70 lat stwierdzono presarkopenię, ale nie objawy sarkopenii (VOLPATO i współaut. 2014).

Działanie karnityny może wykorzystywać inny mechanizm. Proteolizę nasila przewlekły, podwyższony stan zapalny (ang. low-grade inflammation) i/lub stres oksydacyjny, a karnityna posiada właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne (MOHAMMADI i współaut. 2016).

ZMIATACZ WOLNYCH RODNIKÓW

Podczas wysiłku, zwłaszcza w czasie ćwiczeń bazujących na skurczach ekscentrycznych, może dojść do uszkodzenia mięśni. Z takimi uszkodzeniami wiąże się opóźniona bolesność mięśni (ang. delayed onset of muscle soreness), potocznie nazywana „zakwasami". W oczyszczaniu uszkodzonych tkanek pomagają reaktywne formy tlenu (RFT) wytwarzane przez neutrofile. Dlatego jedną z wielu reakcji organizmu na wysiłek jest uwalnianie neutrofili do krwiobiegu. Mimo że RFT pochodzące z neutrofili odgrywają ważną rolę w rozkładaniu uszkodzonych fragmentów tkanki mięśniowej, wytwarzane w nadmiarze mogą przyczyniać się do wystąpienia stresu oksydacyjnego (PEAKE i SUZUKI 2004).

Opierając się na założeniu, że karnityna może zapewnić ochronę błon komórkowych przed stresem oksydacyjnym postawiono hipotezę, że suplementacja karnityną łagodzi uszkodzenia mięśni wywołane przez wysiłek fizyczny i poprawia regenerację powysiłkową. Ponieważ stężenie karnityny w osoczu wzrasta po 2 tygodniach suplementacji (BARNETT i współaut. 1994, VUKOVICH i współaut. 1994), krótkie protokoły suplementacji okazały się skuteczne w łagodzeniu powysiłkowego bólu mięśni. Okazało się, że 3 tygodnie suplementacji karnityną skutecznie łagodziły ból. Towarzyszyło temu znaczące zmniejszenie uwalnianych do krwiobiegu

białek cytozolowych, takich jak mioglobina czy kinaza kreatynowa, a także zmniejszenie osoczowych wskaźników stresu oksydacyjnego (VOLEK i współaut. 2002).

NIE TYLKO MIĘŚNIE

Acetylo-L-karnityna (ALC), krótkołańcuchowy ester L-karnityny, może pozytywnie wpływać na zdrowie psychiczne. ALC jest prekursorem dla acetylocholiny i wpływa na układy: dopaminergiczny, serotoninergiczny, glutaminianergiczny i cholinergiczny (FERREIRA i MCKENNA 2017). Wykazano, że przez działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne, ALC działa ochronnie na mózg szczurów w różnych warunkach stresowych. Poza tym, stymuluje biogenezę mitochondriów w neuronach poprzez aktywację PGC-1α (ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), co poprawia ich funkcję (NICASSIO i współaut. 2017). Ponadto, ALC zwiększa plastyczność strukturalną przyśrodkowego ciała migdałowatego, a także koryguje nieprawidłowości poziomu BDNF (ang. brain-derived neurotrophic factor) w hipokampie i w korze przedczołowej w zwierzęcych modelach depresji (LAU i współaut. 2017).

Przekrojowe badanie na ludziach w grupie 116 pacjentów z depresją wykazało spadek poziomu ALC we krwi krążącej (NASCA i współaut. 2018). Meta-analiza 12 randomizowanych badań z udziałem łącznie 791 uczestników wykazała skuteczność suplementacji ALC w zmniejszaniu objawów depresyjnych, porównywalną do działania leków przeciwdepresyjnych. Ponadto, u osób suplementowanych ALC występowanie efektów niepożądanych było niższe niż u osób traktowanych antydepresantami (VERONESE i współaut. 2018).

MIKROBIOM JELITOWY

To, że karnityna przyjmowana doustnie jest częściowo metabolizowana w przewodzie pokarmowym, wiadomo od dawna na podstawie badań z użyciem karnityny ^{14}C. Do 31% podanej dawki wydalane było z kałem w postaci γ-butyrobetainy (GBB), a do 23% - z moczem w postaci N-tlenku trzymetyloaminy (TMAO) (REBOUCHE i współaut. 1984). Metabolity te nie były wykrywalne, gdy karnityna podawana była z pominięciem przewodu pokarmowego (dożylnie), lub po podaniu doustnym, ale przy wcześniejszej „neutralizacji" mikrobiomu jelitowego (przez zastosowanie antybiotyków). Obecnie wiadomo, że karnityna (podobnie jak cholina i betaina) metabolizowana jest przez mikrobiom jelitowy do trzymetyloaminy (TMA). TMA wraz z krwią żyły wrotnej jest transportowana do wątroby, gdzie przy udziale monooksygenazy flawinowej ulega przemianie do TMAO. Obserwowano dwufazowy wzrost stężenia TMAO w surowicy krwi, występujący średnio w 2,6 godziny i 24 godziny po spożyciu karnityny (REBOUCHE 1991). Ponadto, 3-miesięczna suplementacja karnityną powoduje dziesięciokrotny wzrost stężenia TMAO we krwi na czczo, u zdrowych kobiet w wieku pomenopauzalnym. Poziom ten pozostawał niezmiennie podwyższony przez kolejne 3 miesiące suplementacji (SAMULAK i współaut. 2019a). Cztery miesiące po zaprzestaniu suplementacji stężenie TMAO powróciło do wartości wyjściowych (sprzed okresu suplementacji) i pozostało stabilne po następnych 8 miesiącach (SAMULAK i współaut. 2019b).

DRUGA STRONA MEDALU

W 2011 r. WANG i współaut. zasugerowali, że TMAO przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Ponieważ diety bogate w czerwone mięso są silnie związane z chorobami serca, karnityna została wskazana jako główny składnik odpowiedzialny za rozwój miażdżycy. Czynnikiem łączącym ma być metabolizm karnityny do TMAO (KOETH i współaut. 2013).

W pracy WANG i współaut. (2019), poprzez zastosowanie interwencji dietetycznej wykazano, że u zdrowych dorosłych osób, stężenie TMAO zarówno we krwi, jak i w moczu wzrasta po 4 tygodniach diety bogatej w czerwone mięso. Stężenie TMAO w osoczu krwi było średnio trzykrotnie wyższe niż po zastosowaniu w tym samym czasie diety bezmięsnej i diety bogatej w białe mięso. Z drugiej jednak strony, w badaniu kohortowym na grupie 271 dorosłych mieszkańców Bawarii, zwyczaje żywieniowe, a w szczególności spożywanie czerwonego czy białego mięsa, nie wpływały na poziom TMAO we krwi (ROHRMANN i współaut. 2016). Jednak liczne badania wykazały związek między wyższym ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych a podwyższonym poziomem TMAO w osoczu. Ostatnie meta-analizy wykazały, że u pacjentów z wysokim stężeniem TMAO w osoczu częstość występowania poważnych niepożądanych zaburzeń sercowo-naczyniowych jest znacznie wyższa niż u pacjentów z niskim stężeniem TMAO (HEIANZA i współaut. 2017), a śmiertelność wzrasta o 7,6% na każde 10 μmol/L przyrostu TMAO (SCHIATTARELLA i współaut. 2017).

„INNA TWARZ" TMAO

W ubiegłym stuleciu TMAO był postrzegany głównie jako stabilizator białek w

warunkach stresu środowiskowego, przede wszystkim w warunkach wysokiego ciśnienia hydrostatycznego. Wykazano, że TMAO występuje w tkankach zwierząt morskich, a jego stężenie wzrasta proporcjonalnie do głębokości środowiska naturalnego (YANCEY i współaut. 2014). Większe spożycie ryb w diecie powoduje wzrost stężenia TMAO we krwi krążącej (ZHANG i współaut. 1999). Jednocześnie dowiedziono, że zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (TONG i współaut. 2019). Dlatego niektórzy autorzy wskazując ten paradoks, poddają w wątpliwość aterogenne działanie TMAO (LANDFALD i współaut. 2017).

Nie tylko modyfikacja diety może wpływać na stężenie TMAO w osoczu. Ze względu na zmniejszone wydalanie z moczem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, eliminacja TMAO z organizmu ulega ograniczeniu, co skutkuje wzrostem jego stężenia we krwi (BAIN i współaut. 2006). Dlatego sugerowano, że TMAO w osoczu ludzi może być wskaźnikiem uszkodzenia nerek (HAUET i współaut. 2000). Warto zauważyć, że choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek są ściśle ze sobą powiązane, a pogorszenie czynności nerek jest silnie związane z powikłaniami i śmiertelnością u pacjentów z niewydolnością serca (DAMMAN i współaut. 2014).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nie odnotowano żadnych efektów niepożądanych wynikających z suplementacji karnityną w dawce 6 g/dobę przez 12 miesięcy u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ani w dawce 1,274 g/dzień (w zakresie 0,3-3 g/dzień) w czasie 348 dni (zakres 93-744 dni) u pacjentów z marskością wątroby. Oceniając ryzyko związane z suplementacją karnityną, HATHCOCK i SHAO (2006) wskazali, że przyjmowanie do 2 g/dzień jest bezpieczne nawet przy długotrwałej suplementacji.

PODSUMOWANIE

Karnityna i TMAO posiadają odmienne właściwości. Suplementacja karnityną zwiększa potencjał antyoksydacyjny i przeciwzapalny (MOHAMMADI i współaut. 2016). Z drugiej strony, TMAO działa jako związek prooksydacyjny i prozapalny (WANG i współaut. 2011). W naszych badaniach wykazaliśmy, że suplementacja karnityną zwiększa stężenie TMAO w osoczu na czczo (SAMULAK i współaut. 2019a, BORDONI i współaut. 2020). Jednak nie towarzyszyły temu żadne zmiany w oznaczanych markerach stresu oksydacyjnego (OLEK i współaut. 2019) ani wskaźników stanu zapalnego (SAMULAK i współaut. 2019a) charakterystycznych dla zmian miażdżycowych. Sugerowano, że TMAO jest czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój i postęp tej choroby (WANG i współaut. 2011). Obecne są również opinie, że TMAO może towarzyszyć zmianom chorobowym - być wskaźnikiem stanów patologicznych (LANDFALD i współaut. 2017). Zatem to, czy TMAO jest czynnikiem miażdżycogennym odpowiedzialnym za rozwój i postęp choroby, czy po prostu współwystępuje przy okazji problemów sercowo-naczyniowych, pozostaje niejasne.

Ciekawe wyniki zostały przedstawione ostatnio. Podawanie zwierzętom laboratoryjnym TMAO w wodzie do picia nie wywołuje odpowiedzi zapalnej ani stresu oksydacyjnego (pomimo wyższego stężenia TMAO w osoczu) (ZHANG i współaut. 2019). Dopiero dodatkowy czynnik stresowy działa synergistycznie z TMAO, co przyczynia się do zwiększenia produkcji cytokin prozapalnych i stresu oksydacyjnego (ZHANG i współaut. 2019). Dlatego wskazane są dalsze badania tego zagadnienia. Pozwolą one lepiej zrozumieć zmiany wynikające z suplementacji karnityną i mechanizmy działania TMAO.

Streszczenie

Utrwalona od kilku lat opinia, że suplementacja karnityną nie zmienia metabolizmu, szczególnie metabolizmu wysiłkowego, opiera się głównie na protokołach suplementacji krótkoterminowej. Ostatnie badania sugerują, że kluczowymi czynnikami mogą być: czas suplementacji i stymulacja insulino-zależnego transportu do komórek mięśniowych. Suplementacja karnityną w połączeniu z cukrami prostymi (w celu aktywacji transportu karnityny do mięśni) powinna trwać ~100 dni, aby podnieść zawartość karnityny w mięśniach o ~10%. Efektem może być nie tylko modyfikacja metabolizmu kwasów tłuszczowych i węglowodanów, ale także białek. Z drugiej strony wiadomo, że długotrwała suplementacja karnityną przyczynia się do wzrostu krążącego N-tlenku trzymetyloaminy (TMAO), związku podejrzewanego o działanie miażdżycogenne. Dlatego wskazane są dalsze badania tego problemu, pozwalające lepiej zrozumieć zmiany wynikające z suplementacji karnityną i mechanizmy działania TMAO.

LITERATURA

ASKARPOUR M., HADI A., MIRAGHAJANI M., SYMONDS M. E., SHEIKHI A., GHAEDI E., 2020. *Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials*. Pharmacol. Res. 151, 104554.

BAIN M. A., FAULL R., FORNASINI G., MILNE R. W., EVANS A. M., 2006. *Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis.* Nephrol. Dialysis Transplant. 21, 1300-1304.

BARNETT C., COSTILL D. L., VUKOVICH M. D., COLE K. J., GOODPASTER B. H., TRAPPE S. W., FINK W. J., 1994. *Effect of L-carnitine supplemen-*

tation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during high-intensity sprint cycling. Int. J. Sport Nutrit. 4, 280-288.

BORDONI L., SAWICKA A. K., SZARMACH A., WINKLEWSKI P. J., OLEK R. A., GABBIANELLI R., 2020. *A pilot study on the effects of l-carnitine and trimethylamine-N-oxide on platelet mitochondrial DNA methylation and CVD biomarkers in aged women*. Int. J. Mol. Sci. 21, 1047.

BRASS E. P., 2000. *Supplemental carnitine and exercise*. Am. J. Clin. Nutrit. 72, 618S-623S.

BUSQUETS S., SERPE R., TOLEDO M., BETANCOURT A., MARMONTI E., ORPI M., PIN F., CAPDEVILA E., MADEDDU C., LOPEZ-SORIANO F. J. MANTOVANI G., MACCIO A., ARGILES J. M., 2012. *L-Carnitine: an adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer*. Clin. Nutrit. 31, 889-895.

DAMMAN K., VALENTE M. A., VOORS A. A., O'CONNOR C. M., VAN VELDHUISEN D. J., HILLEGE H. L., 2014. *Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis*. Eur. Heart J. 35, 455-469.

DOHERTY T. J., 2003. *Invited review: Aging and sarcopenia*. J. Appl. Physiol. 95, 1717-1727.

FERREIRA G. C., MCKENNA M. C., 2017. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochem. Res. 42, 1661-1675.

GLASS D. J., 2003. *Molecular mechanisms modulating muscle mass*. Trends Mol. Med. 9, 344-350.

HATHCOCK J. N., SHAO A., 2006. *Risk assessment for carnitine*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 46, 23-28.

HAUET T., BAUMERT H., GIBELIN H., GODART C., CARRETIER M., EUGENE M., 2000. *Citrate, acetate and renal medullary osmolyte excretion in urine as predictor of renal changes after cold ischaemia and transplantation*. Clin. Chem. Lab. Med. 38, 1093-1098.

HEIANZA Y., MA W., MANSON J. E., REXRODE K. M., QI L., 2017. *Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies*. J. Am. Heart Assoc. 6, e004947.

JANG J., PARK J., CHANG H., LIM K., 2016. *L-Carnitine supplement reduces skeletal muscle atrophy induced by prolonged hindlimb suspension in rats*. Appl. Physiol. Nutrit. Metab. 41, 1240-1247.

KELLER J., COUTURIER A., HAFERKAMP M., MOST E., EDER K., 2013. *Supplementation of carnitine leads to an activation of the IGF-1/PI3K/Akt signalling pathway and down regulates the E3 ligase MuRF1 in skeletal muscle of rats*. Nutrit. Metab. 10, 28.

KOETH R. A., WANG Z., LEVISON B. S., BUFFA J. A., ORG E., SHEEHY B. T., BRITT E. B., FU X., WU Y., LI L., SMITH J. D., DIDONATO J. A., CHEN J., LI H., WU G. D., LEWIS J. D., WARRIER M., BROWN J. M., KRAUSS R. M., TANG W. H., BUSHMAN F. D., LUSIS A. J., HAZEN S. L., 2013. *Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis*. Nat. Med. 19, 576-585.

KRAEMER W. J., VOLEK J. S., FRENCH D. N., RUBIN M. R., SHARMAN M. J., GOMEZ A. L., RATAMESS N. A., NEWTON R. U., JEMIOLO B., CRAIG B. W., HAKKINEN K., 2003. *The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery*. J. Strength Condit. Res. 17, 455-462.

LANDFALD B., VALEUR J., BERSTAD A., RAA J., 2017. *Microbial trimethylamine- N-oxide as a disease marker: something fishy?* Microb. Ecol. Health Dis. 28, 1327309.

LAU T., BIGIO B., ZELLI D., MCEWEN B. S., NASCA C., 2017. *Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant*. Mol. Psychiatry 22, 227-234.

MALAGUARNERA M., CAMMALLERI L., GARGANTE M. P., VACANTE M., COLONNA V., MOTTA M., 2007. *L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial*. Am. J. Clin. Nutrit. 86, 1738-1744.

MOHAMMADI M., HAJHOSSEIN TALASAZ A., ALIDOOSTI M., 2016. *Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation*. Clin. Nutrit. 15, 1-10.

NASCA C., BIGIO B., LEE F. S., YOUNG S. P., KAUTZ M. M., ALBRIGHT A., BEASLEY J., MILLINGTON D. S., MATHE A. A., KOCSIS J. H., MURROUGH J. W., MCEWEN B. S., RASGON N., 2018. *Acetyl-l-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115, 8627-8632.

NICASSIO L., FRACASSO F., SIRAGO G., MUSICCO C., PICCA A., MARZETTI E., CALVANI R., CANTATORE P., GADALETA M. N., PESCE V., 2017. *Dietary supplementation with acetyl-l-carnitine counteracts age-related alterations of mitochondrial biogenesis, dynamics and antioxidant defenses in brain of old rats*. Exp. Gerontol. 98, 99-109.

OLEK R. A., SAMULAK J. J., SAWICKA A. K., HARTMANE D., GRINBERGA S., PUGOVICS O., LYSIAK-SZYDLOWSKA W., 2019. *Increased timethylamine N-oxide is not associated with oxidative stress markers in healthy aged women*. Oxidat. Med. Cell. Longev. 2019, 6247169.

PEAKE J., SUZUKI K., 2004. *Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress*. Exerc. Immunol. Rev. 10, 129-141.

POPINIGIS J., 2004. *Zarys biochemii wysiłku fizycznego*. [W:] *Medycyna sportowa*. MĘDRAŚ M. (red.). Agencja Wydawnicza Medsportpress, Warszawa, 11-44.

POPINIGIS J., MATUSZKIEWICZ A., ANTOSIEWICZ J., OLEK R., KACZOR J. J., ZIÓŁKOWSKI W., 1998. *O inicjatywie kształcenia nauczycieli „Żywienia człowieka" w AWF i jej realizacji w Gdańsku*. Nowa Medycyna 10, 2-5

REBOUCHE C. J., 1977. *Carnitine movement across muscle cell membranes. Studies in isolated rat muscle*. Biochim. Biophys. Acta 471, 145-155.

REBOUCHE C. J., 1991. *Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults*. Metabolism 40, 1305-1310.

REBOUCHE C. J., MACK D. L., EDMONSON P. F., 1984. L-*Carnitine dissimilation in the gastrointestinal tract of the rat*. Biochemistry 23, 6422-6426.

ROHRMANN S., LINSEISEN J., ALLENSPACH M., VON ECKARDSTEIN A., MULLER D., 2016. *Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a german adult population*. J. Nutrit. 146, 283-289.

SAMULAK J. J., SAWICKA A. K., HARTMANE D., GRINBERGA S., PUGOVICS O., LYSIAK-SZYDLOWS-

KA W., OLEK R. A., 2019a. *L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but not markers of atherosclerosis in healthy aged women*. Ann. Nutrit. Metab. 74, 11-17.

SAMULAK J. J., SAWICKA A. K., SAMBOROWSKA E., OLEK R. A., 2019b. *Plasma trimethylamine-N-oxide following cessation of L-carnitine supplementation in healthy aged women*. Nutrients 11, 1322.

SAWICKA A. K., HARTMANE D., LIPINSKA P., WOJTOWICZ E., LYSIAK-SZYDLOWSKA W., OLEK R. A., 2018. *L-carnitine supplementation in older women. A pilot study on aging skeletal muscle mass and function*. Nutrients 10, 255.

SAWICKA A. K., RENZI G., OLEK R. A., 2020. *The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review*. J. Int. Soc. Sports Nutrit. 17, 49.

SCHIATTARELLA G. G., SANNINO A., TOSCANO E., GIUGLIANO G., GARGIULO G., FRANZONE A., TRIMARCO B., ESPOSITO G., PERRINO C., 2017. *Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Eur. Heart J. 38, 2948-2956.

STEPHENS F. B., CONSTANTIN-TEODOSIU D., LAITHWAITE D., SIMPSON E. J., GREENHAFF P. L., 2006. *Insulin stimulates L-carnitine accumulation in human skeletal muscle*. FASEB J. 20, 377-379.

STEPHENS F. B., EVANS C. E., CONSTANTIN-TEODOSIU D., GREENHAFF P. L., 2007. *Carbohydrate ingestion augments L-carnitine retention in humans*. J. Appl. Physiol. 102, 1065-1070.

STEPHENS F. B., WALL B. T., MARIMUTHU K., SHANNON C. E., CONSTANTIN-TEODOSIU D., MACDONALD I. A., GREENHAFF P. L., 2013. *Skeletal muscle carnitine loading increases energy expenditure, modulates fuel metabolism gene networks and prevents body fat accumulation in humans*. J. Physiol. 591, 4655-4666.

TONG T. Y. N., APPLEBY P. N., BRADBURY K. E., PEREZ-CORNAGO A., TRAVIS R. C., CLARKE R., KEY T. J., 2019. *Risks of ischaemic heart disease and stroke in meat eaters, fish eaters, and vegetarians over 18 years of follow-up: results from the prospective EPIC-Oxford study*. BMJ 366, l4897.

VERONESE N., STUBBS B., SOLMI M., AJNAKINA O., CARVALHO A. F., MAGGI S., 2018. *Acetyl-L-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Psychosom. Med. 80, 154-159.

VOLEK J. S., KRAEMER W. J., RUBIN M. R., GOMEZ A. L., RATAMESS N. A., GAYNOR P., 2002. *L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 282, E474-E482.

VOLPATO S., BIANCHI L., CHERUBINI A., LANDI F., MAGGIO M., SAVINO E., BANDINELLI S., CEDA G. P., GURALNIK J. M., ZULIANI G., FERRUCCI L., 2014. *Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm.* J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. 69, 438-446.

VUKOVICH M. D., COSTILL D. L., FINK W. J., 1994. *Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise*. Med. Sci. Sports Exerc. 26, 1122-1129.

WALL B. T., STEPHENS F. B., CONSTANTIN-TEODOSIU D., MARIMUTHU K., MACDONALD I. A., GREENHAFF P. L., 2011. *Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans*. J. Physio. 589, 963-973.

WANG Z., KLIPFELL E., BENNETT B. J., KOETH R., LEVISON B. S., DUGAR B., FELDSTEIN A. E., BRITT E. B., FU X., CHUNG Y. M., WU Y., SCHAUER P., SMITH J. D., ALLAYEE H., TANG W. H., DIDONATO J. A., LUSIS A. J., HAZEN S. L., 2011. *Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease.* Nature 2011, 472, 57-63.

WANG Z., BERGERON N., LEVISON B. S., LI X. S., CHIU S., JIA X., KOETH R. A., LI L., WU Y., TANG W. H., KRAUSS R. M., HAZEN S. L., 2019. *Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women.* Eur. Heart J. 40, 583-594.

WOLF G., 2006. *The discovery of a vitamin role for carnitine: The first 50 years*. J. Nutrit. 136, 2131-2134

YANCEY P. H., GERRINGER M. E., DRAZEN J. C., ROWDEN A. A., JAMIESON A., 2014. *Marine fish may be biochemically constrained from inhabiting the deepest ocean depths.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 4461-4465.

ZHANG A. Q., MITCHELL S. C., SMITH R. L., 1999. *Dietary precursors of trimethylamine in man: a pilot study*. Food Chem. Toxicol. 37, 515-520.

ZHANG Y., ZHANG C., LI H., HOU J., 2019. *The presence of high levels of circulating trimethylamine N-oxide exacerbates central and peripheral inflammation and inflammatory hyperalgesia in rats following carrageenan injection*. Inflammation 42, 2257-2266.

KOSMOS Vol. 69, 4, 777–784, 2020

ROBERT A. OLEK

Human Movement Laboratory LaBthletics, Department of Athletics Strength and Conditioning, Poznan University of Physical Education, 27/39 Królowej Jadwigi Str., 61-871 Poznań, E-mail: olek@awf.poznan.pl

CARNITINE SUPPLEMENTATION – TWO SIDES OF A COIN

Summary

The opinion that carnitine supplementation does not change metabolism, especially exercise metabolism, is based mainly on short-term supplementation protocols. Recent studies suggest that the period of supplementation and the stimulation of insulin-dependent transport to muscle cells may be the key factors. Carnitine supplementation, in combination with simple carbohydrates (for activation carnitine transport into the muscles), should take at least ~100 days to increase muscle carnitine content by ~10%. It can affect not only the metabolism of fatty acids and carbohydrates but also of proteins. On the other hand, long-term carnitine supplementation elevates circulating trimethylamine N-oxide (TMAO), a compound supposed to be pro-atherogenic. Therefore, further research is recommended for a better understanding of the impact of carnitine supplementation and TMAO activity mechanisms.

Key words: metabolism, muscle, plasma, trimethylamine N-oxide

Robert Olek jest absolwentem gdańskiej Akademii Wychowania Fizycznego, specjalność „Żywienie człowieka". Stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk o zdrowiu uzyskał na Wydziale Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jest współautorem kilkudziesięciu publikacji indeksowanych przez Web of Science. Kierował dwoma grantami badawczymi podejmującymi problematykę suplementacji.