

Received: 2004.10.22
Accepted: 2005.01.06
Published: 2005.02.02

Rola L-karnityny w przemianach, żywieniu i terapii

Role of L-carnitine in metabolism, nutrition and therapy

Hanna Czeczot, Dorota Ścibior

Katedra i Zakład Biochemii, Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat biosyntezy, metabolizmu i funkcji L-karnityny w organizmie. Ta naturalna, witaminopodobna substancja występująca w komórkach organizmu jest syntetyzowana z lizyny i metioniny w wątrobie, nerkach i mózgu. L-karnityna pełni ważną rolę w metabolizmie lipidów. Transportuje długołańcuchowe kwasy tłuszczowe do mitochondriów, gdzie ulegają one utlenieniu i powstaje energia konieczna do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu. L-karnityna reguluje ilość acylo-CoA i CoA w cytosolu i mitochondriach. Jest donorem grup acetylowych w biosyntezie acetylocholine. Inne jej funkcje to – usuwanie z mitochondriów nadmiaru acylo-CoA, udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach w peroksisomach, aktywność antyoksydacyjna.

Słowa kluczowe:

L-karnityna • metabolizm • funkcje

Summary

The review article presents the biosynthesis, metabolism, sources, levels, and general functions of L-carnitine, a naturally occurring compound widely distributed in the body. It is synthesized in the liver, kidney, and brain and carries long-chain fatty acids into the mitochondria for beta-oxidation and energy production. L-carnitine plays an important role in the translocation of acetyl moieties from the mitochondria to the cytoplasm for acetylcholine synthesis in neurones. Other roles – include removal of excess acyl groups, peroxisomal fatty-acid oxidation, and antioxidant activity.

Key words:

L-carnitine • metabolism • functions

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/6935.pdf

Word count: 5389

Tables: –

Figures: 2

References: 134

Adres autorki: dr hab. Hanna Czeczot Katedra i Zakład Biochemii AM, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: hanna.czeczot@wp.pl

Wykaz skrótów: **Acetylo-CoA** – aktywny octan; **Acyl-CoA** – pochodna acylowa koenzymu A, aktywny kwas tłuszczowy; **AMP** – adenozymonofosforan; **ATP** – adenozyotrifosforan; **BBD** – dioksygenaza γ -butyrylobetainy; **CAT** – acylotransferaza karnitynowa; **CoA** – wolny koenzym A; **CPT-I** – acylotransferaza karnitynowa I (palmitoiltransferaza karnitynowa I); **CPT-II** – acylotransferaza

II (palmitoilotransferaza karnitynowa II); **CT** – translokaza karnitynoacylokarnitynowa; **HTML** – 3-hydroksy-N⁶-trimetylolizyna; **HTMLA** – aldolaza 3-hydroksy-N⁶-trimetylolizyny; **PPI** – pirofosforan; **TMABA** – 4-trimetyloaminobutyryloaldehyd; **TMABA-DH** – dehydrogenaza 4-trimetyloaminobutyryloaldehydu; **TML** – N⁶-trimetylolizyna; **TMLD** – dioksygenaza N⁶-trimetylolizyny; **WKT** – wolne kwasy tłuszczowe

WSTĘP

Po raz pierwszy L-karnitynę wyizolowano z mięśni (mięso – łac. *carnus*) w 1905 roku, stąd pochodzi jej nazwa [10,31,68,114]. Początkowo L-karnityna, ze względu na jej podobny do witamin z grupy B mechanizm działania, była nazywana witaminą B₁₁. Wynikało to z obserwacji, że jej brak w pożywieniu prowadzi do gromadzenia tłuszczu u larw *Tenebrio molitor* [10,14,95]. Jednak według klasycznej definicji witamin L-karnityna nie może być do nich zaliczana, ponieważ nie spełnia kryteriów klasyfikacji. Jest substancją syntetyzowaną w organizmie i tylko częściowo dostarczana z dietą [100,101]. Dlatego podobnie jak koenzym Q₁₀ jest zaliczana do substancji witaminopodobnych [33,103].

W ostatnich latach, zagadnienia związane z biochemicznymi, fizjologicznymi i medycznymi aspektami działania L-karnityny u ludzi są ważnym i często poruszonym przedmiotem publikacji. Szczególnie interesujące są doniesienia o korzystnym działaniu L-karnityny w chorobach układu krążenia, schorzeniach wątroby, nerek czy mięśni. Możliwość potencjalnego zastosowania L-karnityny jako środka farmakologicznego (pierwotne i wtórne niedobory L-karnityny), wzbudza duże zainteresowanie nie tylko wśród lekarzy. Budzi ona duże nadzieje wśród osób uprawiających wyczynowo i rekreacyjnie sport oraz stosujących diety odchudzające [73].

ŹRÓDŁA L-KARNITYNY W ORGANIZMIE

Dzienne zapotrzebowanie organizmu zdrowej, dorosłej osoby na L-karnitynę wynosi średnio 15 mg i jest pokrywane przez endogenną syntezę oraz dietę. Organizm dorosłego człowieka o masie 70 kg jest w stanie zsintetyzować 11–34 mg L-karnityny dziennie (160–480 µg/kg masy ciała). Ilość L-karnityny dostarczana codziennie z dietą wynosi średnio 20–200 mg [95]. Przy diecie z dużą zawartością wołowiny może ona dochodzić do 300 mg/dziennie. W przypadku wegetarian ilość ta jest dużo mniejsza i stanowi mniej niż 1 mg/dzień. Przy prawidłowej diecie 75% dziennego zapotrzebowania na L-karnitynę pokrywa dieta, pozostałe 25% powstaje w wyniku endogennej syntezy. U wegetarian, z powodu małych jej ilości w diecie do 90% L-karnityny pochodzi z jej biosyntezy w organizmie [77,95,114].

Głównym źródłem karnityny w pokarmie jest mięso i przetwory mleczne. Największe jej ilości znajdują się w baraninie, następnie w wołowinie, wieprzowinie i rybach. Najmniej L-karnityny zawiera mięso z drobiu. W pokarmie pochodzenia roślinnego (warzywa, owoce) L-karnityna występuje w śladowych ilościach. Jej obecność stwierdzono w zbożach, owocach awokado, nasionach soi. Ponieważ jest ona substancją rozpuszczalną w wodzie, procesy związane z gotowaniem zmniejszają jej ilość w pokarmie. Obecna w spożywanych pokarmach L-karnityna jest wchłania-

na w 50–85% w przewodzie pokarmowym. Pozostała jej ilość jest degradowana przez florę bakteryjną jelita grubego [10,18,22,77,95,99]. Do enterocytów jelita cienkiego jest aktywnie transportowana zależnie od jonów sodu. Jej maksymalne stężenie we krwi występuje po 2–4 godzinach od chwili spożycia [11,18]. Największą biodostępność wykazuje L-karnityna zawarta w naturalnych składnikach pokarmowych. Zdecydowanie gorzej przyswajana przez organizm (15–18%) jest L-karnityna obecna w preparatach doustnych/suplementach i zależy to od przyjętej dawki [11,12,18,43,68].

Wykazano, że stężenie L-karnityny w surowicy krwi waha się od 30 do 90 µmoli/l i zależy od wieku oraz płci. Średnie stężenie wolnej karnityny w surowicy wynosi 55 µmoli/l [77]. Mniejsze jej stężenie wykazano w surowicy noworodków, w pierwszych tygodniach ich życia [48]. Surowica krwi kobiet w porównaniu z mężczyznami charakteryzuje się mniejszą zawartością L-karnityny [44]. Wskazuje to na wpływ hormonów płciowych na jej stężenie w surowicy [121]. Zawartość L-karnityny w tkankach organizmu jest 20–50 razy większa niż w surowicy krwi [22,43].

Dzieci karmione piersią mają większe stężenie L-karnityny w surowicy krwi niż dzieci karmione modyfikowanym mlekiem lub preparatami mlekozastępczymi. Wykazano bowiem, że biodostępność karnityny jest większa w przypadku jej podaży z mlekiem kobiecym, niż gdy dostarczana jest jako składnik mlekozastępczych preparatów [16].

Karnityna nie jest metabolizowana w organizmie. W nerce ulega filtracji w kłębuszkach, a następnie jest w 95% zrotnie wchłaniana w kanalikach nerkowych. Z moczem wydalane jest mniej niż 2% L-karnityny obecnej w organizmie [95,99]. Ponieważ L-karnityna jest w organizmie człowieka syntetyzowana endogennie, na ogół nie stwierdza się jej niedoboru. Ilość syntetyzowana i zawarta w codziennej diecie jest wystarczająca na potrzeby organizmu. Jednak jej niedobory mogą występować u osób niedożywionych, przy źle zbilansowanej diecie, spożywaniu wyłącznie pokarmu roślinnego, w stanach chorobowych nerek czy wątroby (miejsca jej syntezy) [82]. W tych przypadkach uzupełnianie L-karnityny w diecie wydaje się korzystne. Zapotrzebowanie na L-karnitynę wzrasta również po dużym wysiłku fizycznym (ciężka praca, trening) [4,57].

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE L-KARNITYNY

Karnityna (kwas L-3-hydroksy-4-N, N,N-trimetyloamino-maślan) (H₃C)₃-N⁺ – CH₂(O) – CH – CH₂ – COOH) występuje w organizmie w postaci dwóch izomerów L i D. Aktywność biologiczną wykazuje jako L-karnityna i w tej postaci powinna być obecna w codziennej diecie lub podawana doustnie jako suplement [114]. W organizmie L-karnityna występuje w postaci wolnej lub estryfikowanej (związanej z grupami acylowymi różnej długości). Do

najczęściej występujących estrów należą L-acetylokarnityna i L-propionylkarnityna. U ludzi estry L-karnityny stanowią prawie 15% całkowitej ilości karnityny w wątrobie i mięśniach szkieletowych i 25% całkowitej jej ilości w surowicy krwi [4,5,19,53]. Organizm dorosłego człowieka zawiera około 20 g L-karnityny. Jest ona zgromadzona przede wszystkim w mięśniach szkieletowych i sercu (około 98%). Pozostała jej ilość znajduje się w miejscach jej syntezy, tj. w wątrobie i nerkach (około 1,5%) oraz w innych narządach i płynach pozakomórkowych [52,102]. Obecna jest również w mózgu. Jej duże stężenie wykazano w spermie [81]. Jednak największe ilości karnityny ze względu na ich masę, stwierdzono w mięśniach szkieletowych i w sercu dorosłego człowieka (odpowiednio 4,21 i 1,21 $\mu\text{mol/g}$ mokrej masy tkanki) [22,43,77]. Wskazuje to, że ze względu na swoje działanie biologiczne, jest ona niezbędna do prawidłowego funkcjonowania mięśnia sercowego oraz mięśni szkieletowych [15,52,54]. Wykazano, że podczas spoczynku, wolna L-karnityna stanowi w mięśniach 80-85%, estry karnityny z kwasami tłuszczowymi o krótkich łańcuchach 10–20% a prawie 5% to jej estry z kwasami tłuszczowymi o długich łańcuchach. Podczas wysiłku fizycznego, nie zmienia się całkowita ilość L-karnityny w mięśniach, ale dochodzi do zmiany proporcji pomiędzy jej postacią wolną i zestryfikowaną. Po 10 min wysiłku, wolna karnityna stanowi już tylko około 40% a jej estry 60% [53,77]. Zaobserwowano, że z wiekiem dochodzi w mięśniach do obniżenia ilości L-karnityny i jej estrów [35,68].

SYNTEZA L-KARNITINY

L-karnityna jest syntetyzowana w organizmie z lizyny i metioniny. Ponieważ metionina i lizyna są aminokwasami niezbędnymi, muszą być dostarczane w wystarczających ilościach z dietą. U ludzi synteza L-karnityny zachodzi w nerkach, wątrobie i mózgu. Narządy te mają wszystkie enzymy potrzebne do jej syntezy, poza aminokwasami potrzebne są żelazo (Fe^{2+}), witaminy C i B_6 oraz witamina PP. Ich brak lub zbyt małe ilości w spożywanym pokarmie prowadzą do zmniejszenia syntezy endogennej karnityny [31,115,121].

W procesie syntezy lizyna dostarcza szkieletu węglowego L-karnityny, natomiast grupy metylowe pochodzą z metioniny. *N*-metylacja reszt lizyny w wielu białkach (np. kalmodulinie, miozynie, aktywie, histonach) ma charakter modyfikacji potranslacyjnej. Reakcja metylacji lizyny do *N*⁶-trimetylolizyny (TML) jest katalizowana przez swoiste metylotransferazy. Dawcą grup metylowych w tej reakcji jest *S*-adenozylometionina. W wyniku lizosomalnej hydrolizy białek zawierających TML, reszty te są uwalniane. TML stanowi pierwszy metabolit w syntezie L-karnityny, który jest następnie hydroksylowany w pozycji 3 przez enzym mitochondrialny dioksygenazę TML (TMLD; EC 1.14.11.8) i powstaje 3-hydroksy-TML (HTML). Następnie w reakcji katalizowanej przez aldolazę HTML (HTMLA; EC 4.1.2.X) dochodzi do rozszczepienia HTML do 4-trimetyloaminobutyryloaldehydu (TMABA) i glicyny. W wyniku reakcji dehydrogenacji TMABA z udziałem dehydrogenazy TMABA (TMABA-DH; EC 1.2.1.47), powstaje kwas 4-*N*-trimetyloaminobutyrylowy (butyryloobetaina). Ostatnim etapem w syntezie L-karnityny jest hydroksylacja butyrylobetainy w pozycji 3 przez dioksygenazę γ -butyrylobetainy (BBD; EC 1.14.11.1) [108].

Enzymy uczestniczące w biosyntezie L-karnityny, z wyjątkiem TMLD są umiejscowione w cytosolu. TMLD występuje w mitochondriach. Do dziś nie wiadomo czy TMLD znajduje się w matrix czy w błonie mitochondrium, a co za tym idzie, czy substrat tego enzymu i produkt reakcji przez niego katalizowanej zawierają transportery błonowe, umożliwiające ich przenikanie przez błonę mitochondrialną [77,121].

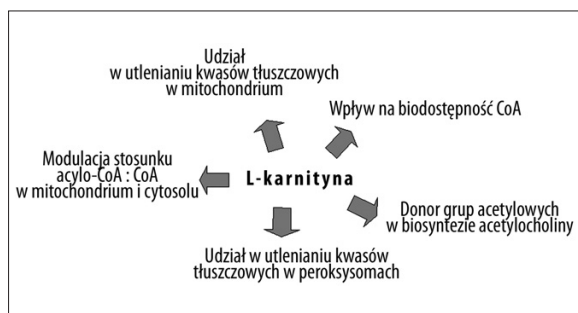
Pod względem lokalizacji tkankowej trzy pierwsze enzymy uczestniczące w biosyntezie L-karnityny – TMLD, HTMLA, TMABA – są enzymami nieswoistymi tkankowo [108]. Dzięki temu wszystkie tkanki organizmu mają większą lub mniejszą zdolność przekształcania TML w butyrylobetainę. Jednak jedynie w nerkach, wątrobie i mózgu butyrylobetaina jest przekształcana do L-karnityny. Jest to możliwe dzięki występowaniu w tych narządach enzymu dioksygenazy γ -butyrylobetainy (BBD) [77,121]. TMLD występuje w największych ilościach w wątrobie, sercu, mięśniach, mózgu, nerce. Największą aktywność TMLD wykazuje nerka. Aktywność HTMLA jest duża w wątrobie, w pozostałych tkankach organizmu jest mniejsza. Z kolei aktywność TMABA jest największa w wątrobie, mniejsza w nerce i bardzo mała w mózgu, sercu i mięśniach. Aktywność BBD jest największa w nerkach, 3–16 razy jest ona mniejsza w wątrobie a w mózgu stanowi około 50% aktywności wątrobowej. W trakcie rozwoju organizmu aktywność najważniejszego enzymu biosyntezy karnityny BBD ulega zmianom. U niemowląt jego aktywność stanowi zaledwie 12% aktywności u ludzi dorosłych. Jego aktywność wzrasta do 15 roku życia, kiedy osiąga on poziom charakterystyczny dla dorosłych osobników. Intermediaty syntezy L-karnityny regulują aktywność enzymów odpowiedzialnych za jej syntezę. Czynnikiem limitującym endogenną syntezę L-karnityny jest dostępność TML [31,115,121].

TRANSPORT L-KARNITINY

U ludzi tylko wątroba, nerki i mózg mają pełny zestaw enzymów do syntezy L-karnityny. Do pozostałych narządów jest ona dostarczana z krwią. Do wnętrza komórek L-karnityna trafia za pośrednictwem transportu aktywnego [121]. System transportujący L-karnitynę charakteryzuje się wysokim powinowactwem do L-karnityny i jest zależny od jonów sodu. Za transport ten odpowiadają organiczne, kationowe transportery OCTN [98]. Najlepiej poznany transporter L-karnityny to OCTN2 kodowany przez gen *SLC22A5* [84]. Jego obecność wykazano m.in. w mięśniach, sercu, fibroblastach, a także w kanalikach nerkowych, gdzie uczestniczy w zwrotnej absorpcji L-karnityny. W wątrobie, nerkach i jelicie cienkim zidentyfikowano transporter OCTN1. Oba typy transporterów charakteryzują się mniejszym powinowactwem do L-karnityny [84,97,98,116,133]. O ile transport L-karnityny do komórek organizmu jest dość dobrze poznany i opisany w literaturze naukowej, to informacje o jej transporcie z miejsca syntezy (wątroba, nerki) do naczyń krwionośnych (krążenia) nie są pełne. Prawdopodobnie odbywa się on na zasadzie dyfuzji prostej lub istnieją odrębne typy przenośników, odpowiedzialne za ten transport. Odpowiedź na to pytanie wymaga dalszych badań [76].

FUNKCJE L-KARNITINY

Aktywność biologiczna L-karnityny jest związana z rolą, jaką pełni ona w metabolizmie lipidów. W latach 60 XX



Ryc. 1. Główne funkcje L-karnityny

wieku przedstawiono dowody, że podwyższenie stężenia L-karnityny w komórkach organizmu zwiększa w nich utlenianie kwasów tłuszczowych [31,47,126]. Okazało się, że L-karnityna transportuje kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach do mitochondriów, gdzie ulegają one przemianom, w których powstaje energia konieczna do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu [22,27,52,83,98]. W procesie tym karnityna pełni funkcję transportera hydrofobowych kwasów tłuszczowych przez nieprzepuszczalną dla tego typu związków błonę mitochondrialną [117] (ryc. 1).

L-karnityna uczestniczy również w usuwaniu z mitochondrium różnej długości (średnich i krótkich) łańcuchów kwasów tłuszczowych, występujących w postaci połączeń acylo-CoA, które w nadmiarze wykazują toksyczne działanie. Jest to możliwe dzięki reakcjom enzymatycznym, w których są one dołączane do L-karnityny i powstają estry usuwane z organizmu, z moczem. Zdolność L-karnityny do przyłączania grup acylowych wskazuje na jej ważną rolę w procesach detoksykacji w komórkach organizmu [7, 38]. Również niektóre leki (np. antybiotyk wampicylina) są usuwane z organizmu dzięki połączeniom z L-karnityną [89, 99, 101]. Udział L-karnityny w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a także powstających w β -oksydacji metabolitów przez błonę mitochondrialną, wskazuje na jej rolę w regulacji ilości acylo-CoA i wolnego CoA w mitochondrium i cytosolu [31,83]. Ma to istotne znaczenie, ponieważ obniżenie puli wolnego CoA w mitochondrialnej matrix hamuje aktywność dehydrogenazy pirogronianowej odpowiedzialnej za konwersję pirogronianu do acylo-CoA w tlenowym metabolizmie glukozy w komórkach organizmu [7,101].

L-karnityna przenosi z peroksyosomów produkty utleniania kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (najczęściej w postaci oktanoilo- i acetylokarnityny) do mitochondriów, gdzie ulegają one spaleni do CO_2 i H_2O w cyklu Krebsa, dostarczając energii [62,97].

L-karnityna jest również odpowiedzialna za utrzymanie w komórkach odpowiedniego stosunku acylo-CoA do CoA [5,89,128]. Uczestniczy w przekształcaniu acylo-CoA do acetylokarnityny i CoA, dzięki czemu zwiększa się dostępność CoA dla reakcji dekarboksylacji oksydacyjnej pirogronianu. Ma to istotne znaczenie w optymalnym funkcjonowaniu cyklu Krebsa [49,127]. Zapewnia to również redukcję kwasu mlekowego, w rezultacie czego wzrastają możliwości wysiłkowe organizmu (wzrost VO_2max) [119].

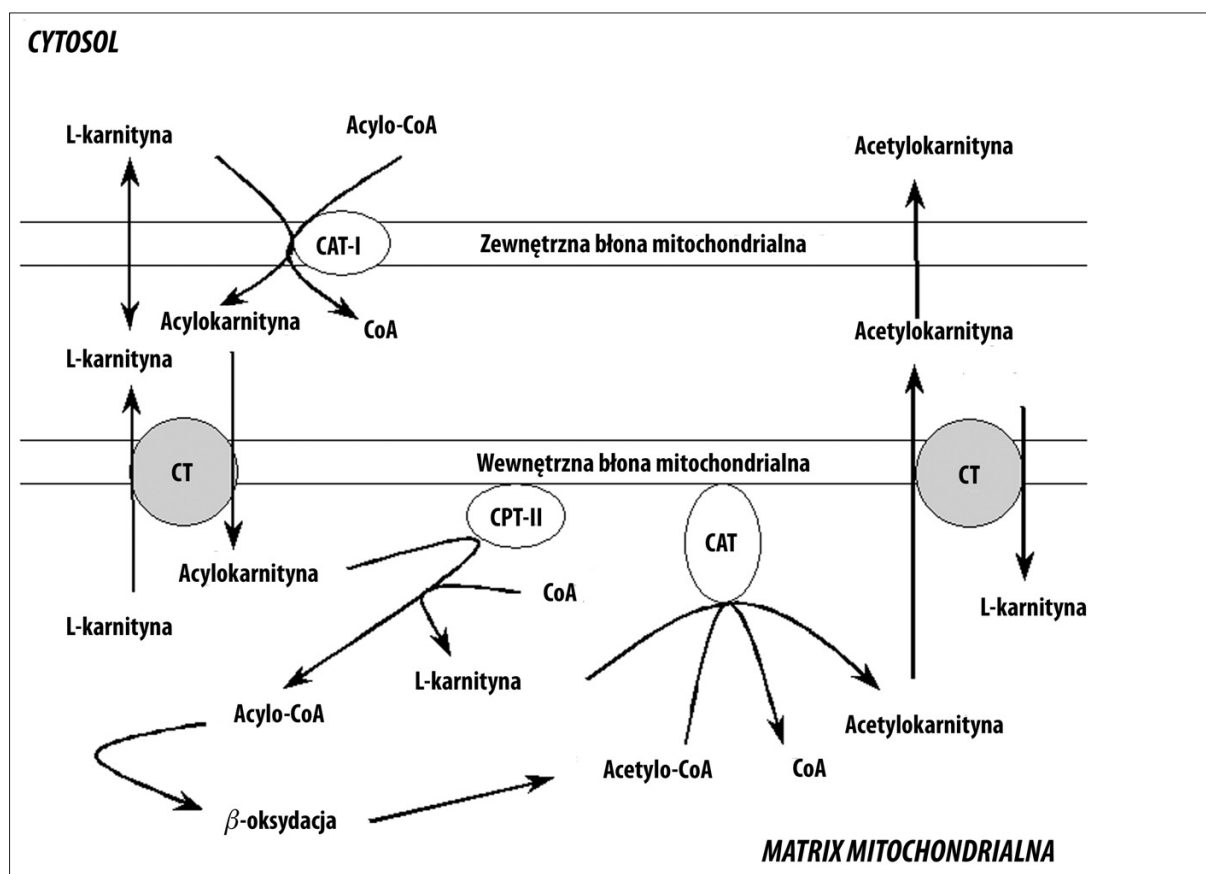
L-karnityna poprzez acetylokarnitynę jest donorem grup acetylowych do zachodzącej w neuronach biosyntezy neuroprzekaznika – acetylocholin [5,89,128].

Udział L-karnityny w stymulacji przemian metabolicznych kwasów tłuszczowych (β -oksydacja i łańcuch oddechowy) zwiększa o około 70% ich wykorzystanie jako źródło energii. Nasilając procesy spalania kwasów tłuszczowych, L-karnityna hamuje powstawanie tkanki tłuszczowej a tym samym rozwój otyłości i miażdżycy. W następstwie jej działania zmniejsza się zapotrzebowanie kaloryczne i polepsza tolerancja na wysiłek [26,95].

W licznych badaniach doświadczalnych i obserwacji klinicznej stwierdzono, że L-karnityna bierze udział w regulacji poziomu lipidów w organizmie. Wykazuje zdolność do obniżania poziomu triacylogliceroli i cholesterolu. Jest to możliwe, ponieważ uczestniczy w energetycznych przemianach kwasów tłuszczowych w tkankach organizmu [30,77,95,109]. Duża zawartość L-karnityny w tkance brunatnej noworodków wskazuje na jej ważną rolę w procesie termogenezy i udział w adaptacji organizmu do środowiska zewnętrznego [5].

Dzisiaj wiadomo, że oprócz udziału w metabolizmie lipidów L-karnityna i jej estry spełniają jeszcze inne funkcje [67]. L-karnityna bierze udział w metabolizmie rozgałęzionych aminokwasów (waliny, leucyny i izoleucyny). Obecne w mięśniach aminokwasy ulegają przemianom do rozgałęzionych α -ketokwasów, które łączą się z karnityną tworząc kompleksy. Te trafiają do krwi i następnie są wychwytywane przez komórki wątroby, gdzie ulegają utlenieniu lub są wykorzystywane jako substraty w procesie glukoneogenezy (syntezy glukozy *de novo*) [10,22,31]. L-karnityna pełni również ważną rolę w przemianach węglowodanów. Jej wysoki poziom w mięśniach zmniejsza wykorzystywanie glikogenu jako materiału energetycznego. Ma to szczególne znaczenie w warunkach długo trwającego wysiłku fizycznego [36,80,124].

Wykazano, że podwyższa ona status antyoksydacyjny podczas procesu starzenia się organizmu. Przypisuje się jej udział w drugiej linii obrony komórek przed działaniem reaktywnych form tlenu i ich pochodnych – przerwaniu łańcuchowych reakcji wolnorodnikowych (terminacja peroksydacji) i niepożądanych nierodnikowych reakcji utleniania [5,43]. Ponieważ L-karnityna obniża liczbę oksydacyjnych uszkodzeń, powstających w wyniku peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, wchodzących w skład błonowych fosfolipidów, pełni ona ważną rolę w stabilizacji błon komórkowych i w prawidłowym funkcjonowaniu kanałów jonowych (udział w transporcie wapnia) [3,46,60,66]. Miarą jej antyoksydacyjnego działania jest obniżenie akumulacji lipofuscyny – markera procesu peroksydacji lipidów w komórkach organizmu [6]. Mechanizm jej antyoksydacyjnego działania wskazuje, że może ona ochraniać nie tylko błony erytrocytów, ale również naczynia krwionośne i w ten sposób zapobiega w nich powstawaniu zmian miażdżycowych [3,113]. L-karnityna wykazuje również zdolność do chelatowania niektórych pierwiastków (np. żelazo, ołów, kadm). Umożliwia to ich transport i usuwanie ich nadmiaru [6,7]. Karnityna wiążąc żelazo obniża jego ilość i tym samym dostępność dla witaminy C, która w obecności jonów żelaza działa jako prooksydant, indukujący pe-



Ryc. 2. Rola L-karnityny w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów. Objaśnienia: CoA – wolny koenzym A; Acyl-CoA – pochodna acylowa koenzymu A, aktywny kwas tłuszczowy; Acetylo-CoA – aktywny octan; CPT-I – palmitoilotransferaza karnitynowa I; CPT-II – palmitoilotransferaza karnitynowa II; CT – translokaza karnityna/acylokarnityna; CAT – acetylotransferaza karnitynowa

roksydację lipidów w błonach komórkowych, co prowadzi do naruszenia ich integralności [66].

UDZIAŁ L-KARNITYNY W TRANSPORCIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH DO MITOCHONDRIMUM

L-karnityna odgrywa istotną rolę w metabolizmie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Przenosi aktywowane do postaci acylo-CoA cząsteczki kwasów tłuszczowych z cytosolu do macierzy mitochondrialnej, gdzie ulegają one utlenianiu/ β -oksydacji, w wyniku czego w komórkach organizmu powstaje energia (ATP) [54,55,98].

Syntetaza acylo-CoA



Błony mitochondrialne są nieprzepuszczalne dla długołańcuchowych acylo-CoA i niepolarnych cząsteczek CoA. Acylo-CoA może przenikać przez wewnętrzną błonę mitochondrialną jedynie po połączeniu z polarną cząsteczką L-karnityny [109]. Reakcję przekształcenia acylo-CoA w acylokarnitynę, która łatwo przenika wewnętrzną błonę mitochondrialną katalizuje – obecna na wewnętrznej powierzchni zewnętrznej błony mitochondrialnej – acylotransferaza karnitynowa I (CPT-I, EC.2.3.1.21), nazywana również palmitoilotransferazą karnitynową [83]. Enzym ten katalizuje przeniesienie reszty kwasu tłuszczowego z acy-

lo-CoA na hydroksylową grupę L-karnityny w wyniku, czego powstaje ester acylokarnityny [49,55,134]. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej obecna jest translokaza karnityna/acylokarnityna (CT), integralne błonowe białko transportujące (przenośnik antyportowy), która pełni funkcje wymiennego przenośnika L-karnityny [14,57,95] (ryc. 2).

Po wniesieniu do wnętrza mitochondrium acylokarnityna reaguje z CoA. Reakcja ta jest katalizowana przez obecna na wewnętrznej powierzchni wewnętrznej błony mitochondrialnej acylotransferazę karnitynową II – palmitoilotransferazę karnitynową II (CPT-II, EC. 2.3.2.21) [26,83,95,98]. W macierzy mitochondrialnej acylo-CoA zostaje odtworzony a uwolniona L-karnityna dzięki translokazie powraca do przestrzeni międzybłonowej. W matrix mitochondriów znajduje się również acetylotransferaza karnitynowa (CAT), zdolna do przekształcania krótko- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych do L-acylokarnityny z wykorzystaniem wewnątrzmitochondrialnej L-karnityny. Ponadto katalizuje ona przenoszenie grup acetylowych z powstającego w β -oksydacji acetylo-CoA na L-karnitynę. W reakcji tej powstaje wolny CoA i acetylokarnityna, która jest przenoszona przez translokazę do cytosolu. W ten sposób nie dochodzi do kumulacji w mitochondriach grup acylo- i acetylo- hamujących proces β -oksydacji i następuje regeneracja wolnego CoA [7,101].

Inhibitorem CPT-I jest malonylo-CoA – produkt karboksylacji acetylo-CoA, powstający w I etapie biosyntezy kwasów tłuszczowych *de novo*. Związek ten hamując aktywność CPT-I ogranicza szybkość transestryfikacji acylo-CoA do acylokarbonylacji i jej transport do mitochondriów. Uniemożliwia to utlenianie zsintetyzowanych w cytosolu *de novo* kwasów tłuszczowych w mitochondriach [55].

PRZYCZYNY I SKUTKI NIEDOBORU L-KARNITYNY W ORGANIZMIE

Skutki niedoboru L-karnityny u ludzi, które prowadzą do obniżenia jej ilości w tkankach i krwi zostały opisane stosunkowo późno, dopiero w 1973 roku [100]. Niedobory L-karnityny mogą być uwarunkowane genetycznie (pierwotne) i nabyte (wtórne) [37,71,75,96]. Niedobór pierwotny (bezwzględny) L-karnityny w organizmie wiąże się przede wszystkim z zaburzeniami w jej biosyntezie (np. u noworodków, szczególnie wcześniaków) i transporcie do komórek. Przyczyną ogólnoustrojowego (układowego) niedoboru L-karnityny, któremu towarzyszy obniżenie jej ilości w surowicy i tkankach są zaburzenia w jej endogennej syntezie. Natomiast przyczyną pierwotnego miopatycznego (mięśniowego) niedoboru L-karnityny jest jej upośledzony transport do mięśni. Pomimo że w surowicy, wątrobie, nerce i mięśniu sercowym ilość L-karnityny jest w granicach normy to jej poziom w mięśniach szkieletowych jest obniżony [26,40,77,95,105,107]. Niedobory wtórne (względne) L-karnityny są związane z obniżoną jej ilością w diecie, zaburzeniami we wchłanianiu i transporcie, czy zwiększonym wydalaniem z moczem, chorobami wątroby i nerek. Niedobór wtórny może powstawać również w wyniku zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego na L-karnitynę (np. wysiłek fizyczny) [23,38,112,129].

Skutki pierwotnego niedoboru (układowego i mięśniowego) L-karnityny są szczególnie niebezpieczne dla serca i mięśni szkieletowych, w których ponad 80% energii potrzebnej do ich prawidłowego funkcjonowania pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych [65]. Brak L-karnityny hamuje spalanie kwasów tłuszczowych, natomiast nasila się glikoliza, co prowadzi do zmniejszania puli glikogenu w organizmie. Skutkiem tego jest hipoglikemia i hipoketonemia w organizmie oraz gromadzenie się w wątrobie i mięśniach szkieletowych związków lipidowych. Akumulacja triacylogliceroli w mięśniach szkieletowych upośledza wykorzystanie kwasów tłuszczowych i zmniejsza ich wydolność wysiłkową [39,95]. Z kolei nagromadzenie w wątrobie acylo-CoA może prowadzić do hiperamonemii [51,103]. Czasami objawy kliniczne, które towarzyszą niedoborowi L-karnityny w organizmie są podobne do zespołu Reye'a (encefalopatii wątrobowej) [26,79,95].

Następstwem niedoboru acylotransferazy karnitynowej I (palmitoiltransferazy karnitynowej I) jest zahamowanie utleniania kwasów tłuszczowych i syntezy ciał ketonowych w wątrobie oraz hipoglikemia spowodowana zmniejszoną glukoneogenezą. Przyczyną pierwotnego miopatycznego niedoboru L-karnityny w mięśniach szkieletowych jest brak lub obniżona aktywność palmitoiltransferazy karnitynowej II [96].

Kliniczne objawy pierwotnego i wtórnego niedoboru L-karnityny występują w różnym wieku i charakteryzują się najczęściej osłabieniem i/lub zanikiem mięśni szkieletowych

oraz niewydolnością mięśnia sercowego [91]. Wiąże się to z defektem w syntezie i transporcie L-karnityny do komórek mięśniowych, co prowadzi do znacznego obniżenia jej zawartości w mięśniach (nawet ponad 30% wartości prawidłowej) [127].

Genetycznie uwarunkowany niedobór L-karnityny u niemowląt i dzieci powoduje zmiany w mięśniu sercowym (kardiomiopatię) oraz osłabienie siły mięśni (miopatie). U niemowląt i dzieci, pierwsze typowe objawy niedoboru L-karnityny spowodowane zaburzeniami w jej syntezie to wiotkość i osłabienie mięśni kšobnych kończyn. Obserwuje się również nagromadzenie lipidów w włóknach mięśniowych, często dochodzi do ostrej encefalopatii wątrobowej, przypominającej zespół Reye'a z hipoglikemią i kwasicą metaboliczną [95,112,131].

W przypadku zaburzeń w transporcie i wchłanianiu L-karnityny objawy jej niedoboru pojawiają się w późnym dzieciństwie lub wieku młodzieńczym i charakteryzują się męczliwością i osłabieniem mięśni kšobnych kończyn, czasami dotyczy to również mięśni twarzy, gardła i serca [95,131].

U dorosłych niedobór L-karnityny prowadzi do powiększenia mięśnia sercowego, uszkodzenia mięśni szkieletowych i rozwoju choroby niedokrwiennej. U osób, które zmarły z powodu zawału serca, obserwowano w mięśniu sercowym obniżoną ilość L-karnityny [76,90,95].

Wtórny niedobór L-karnityny może występować u noworodków żywionych pozajelitowo [16,29], u dorosłych osób z kardiomiopatią [90], marskością wątroby, przewlekłą niewydolnością nerek (choroby nerek, osoby dializowane) [13]. Niedobór L-karnityny obserwowano również w przypadku terapii lekowej stosowanej np. w padaczkę czy AIDS [45].

Istnieje wiele danych naukowych, że zaburzeniom związanym z niedoborem pierwotnym lub wtórnym L-karnityny w organizmie można przeciwdziałać, stosując suplementację karnityny [41]. Wykazano, że długoterminowe podawanie L-karnityny normalizuje zmiany w układzie sercowo-naczyniowym oraz mięśniowym [130].

TERAPEUTYCZNE ZASTOSOWANIE L-KARNITYNY

L-karnityna spełnia istotną rolę w terapii wielu chorób, m.in. w chorobach układu sercowo-naczyniowego, mięśni, schorzeniach wątroby i nerek, zaburzeniach gospodarki lipidowej i węglowodanowej w organizmie i innych [8,9,30,68,69,74,130]. Ponieważ długołańcuchowe kwasy tłuszczowe stanowią podstawowe źródło energii dla mięśni szkieletowych i serca, niedobór L-karnityny szkodliwie odbija się właśnie na tych organach. Typowymi objawami jej niedoboru jest osłabienie mięśni oraz dolegliwości wieńcowe [9,14,19]. Obserwacje kliniczne wykazały, że długotrwałe niedokrwienie serca powoduje znaczne obniżenie stężenia zarówno wolnej jak i związanej L-karnityny. Doustne podawanie preparatów zawierających L-karnitynę osobom z chorobą niedokrwinną zwiększało siłę skurczu mięśnia sercowego. Ochronne działanie L-karnityny na komórki mięśnia sercowego jest możliwe, ponieważ podnosi ona wydajność procesów utleniania wolnych

kwasów tłuszczowych, co prowadzi do wzrostu wytwarzanej energii (ATP) [8,19]. L-karnityna może zmniejszać kardiotoksyczności antybiotyku antracyklinowego – deoksyrybicynu (adriamycyny), która jest najczęściej stosowanym lekiem w chemioterapii nowotworów (białaczki, chłoniaki, rak płuc czy rak sutka) [68].

Dobre rezultaty uzyskiwano również po doustnym podawaniu L-karnityny w zaburzeniach krążenia obwodowego (miażdżycy tętnic obwodowych), przy osłabieniu siły mięśniowej (zespoły zmęczenia) i leczeniu uszkodzenia mięśni. W przypadku chorób naczyń obwodowych suplementacja L-karnityną zwiększała wydolność tego krążenia. W przewlekłym niedokrwieniu kończyn dochodzi do nagromadzenia w mięśniach acylokarnityny, co wiąże się z upośledzeniem tolerancji wysiłku. Podawanie chorym L-karnityny i propionyl-L-karnityny poprawiało metabolizm niedokrwionych mięśni, co objawiało się zwiększoną wydolnością wysiłkową i zmniejszeniem chromania przestankowego. Oba związki poprzez stymulację dehydrogenazy pirogronianowej i cyklu Krebsa zwiększały wytwarzanie energii w niedotlenionych mięśniach [21,125,132].

Dobre wyniki uzyskiwano przy stosowaniu suplementacji L-karnityną chorych dializowanych, u których dochodzi do jej utraty z płynem dializacyjnym. Wraz z obniżeniem poziomu całkowitej L-karnityny u osób dializowanych obniża się również stosunek wolnej karnityny do karnityny związanej, świadczący o mniejszej biodostępności jej wolnej postaci w organizmie [1,12,13,18,42,51,58,79,85,95,122].

Na podkreślenie zasługuje regulacyjna rola L-karnityny w gospodarce lipidowej organizmu. Ze względu na swój mechanizm działania przyspiesza zamianę tłuszczu zapasowego w energię, co prowadzi do szybszej redukcji tkanki tłuszczowej (chudnięcia), a tym samym zapobiega powstawaniu otyłości. Zaobserwowano, że długotrwała suplementacja L-karnityną, powoduje istotne obniżenie stężenia triacylogliceroli i ogólną poprawę profilu lipidowego krwi [19,63].

W ostatnich latach, pomimo pewnych kontrowersji, zaleca się stosowanie L-karnityny jako suplementu osobom uprawiającym różne dyscypliny sportowe, którym towarzyszy duży wysiłek fizyczny, w celu wydłużenia czasu i intensywności treningu. Wskazaniem do suplementacji była obserwacja, że po długotrwałym wysiłku w organizmie dochodzi do obniżenia ilości wolnej L-karnityny [53,73]. Wyniki niektórych badań doświadczalnych wskazują, że stosowanie L-karnityny przed wysiłkiem fizycznym zwiększa wytrzymałość i odporność na przeciążenia i zmęczenie. W przypadku ludzi starszych, terapia L-karnityną poprawiała zdolności ruchowe [52].

Badania kliniczne wykazały korzystne działanie L-karnityny (w postaci L-acetylokarnityny) na układ nerwowy [59,78,89]. Jej długotrwałe podawanie młodym osobom z zahamowanymi umysłowymi zwiększa zdolność do uczenia się, poprawia refleks. Podawanie jej osobom z chorobą Alzheimera poprawia zapamiętywanie i korzystnie działa w stanach depresyjnych [21,56,93,94,104,110,118].

Ostatnio, coraz częściej pojawiają się przesłanki naukowe odnośnie stosowania L-karnityny w chorobach ukła-

du odpornościowego (AIDS) i po immunoterapiach (np. interleukinami). Zaobserwowano, że u chorych na AIDS stwierdza się wyraźne obniżenie ilości L-karnityny w surowicy krwi w porównaniu z surowicą osób zdrowych, co może wskazywać, że jest to konsekwencją samej choroby lub skutek leczenia farmakologicznego (tj. zastosowania leku zidowudyny – AZT) [44,86,87,106]. Wydaje się, że L-karnityna chroni komórki mięśni przed toksycznym działaniem AZT. Powyższe dane naukowe wymagają jednak ostatecznego potwierdzenia.

Bardzo ciekawe wyniki uzyskano w badaniach nad rolą L-karnityny w męskim układzie rozrodczym. Wykazano, że L-karnityna zwiększa ruchliwość plemników [81]. Wykorzystano to do zastosowania jej w leczeniu niepłodności męskiej, związanej ze słabą ruchliwością plemników [64,123].

SUPLEMENTACJA

Ponieważ około 3/4 dziennego zapotrzebowania na L-karnitynę pokrywa dieta, a tylko 1/4 pochodzi z syntezy, przy stwierdzonym jej niedoborze w organizmie jej suplementacja jest w pełni uzasadniona [10,19,77].

Pomimo intensywnie prowadzonych badań nie ma ostatecznie ustalonych dziennych dawek L-karnityny jako suplementu [68]. Wahają się one od 100 mg do 2 g dziennie. U ludzi dorosłych zaleca się przyjmowanie 250 mg – 2 g L-karnityny, w 2–3 dawkach dziennie. U zdrowych osób nie powinna ona jednak przekraczać 2 g dziennie. Osobom z chorobami serca zaleca się dawki L-karnityny od 600 do 1200 mg w 3 dawkach lub 750 mg w 2 dawkach dziennie [68]. W przypadku dzieci zalecana ilość L-karnityny jako suplementu jest dużo mniejsza i waha się od 50 do 100 mg/kg masy ciała [68]. Istnieje duża zgodność, że wskazaniem do suplementacji L-karnityną jest stosowanie diety wegetariańskiej ubogiej w czerwone mięso [15,17,68].

Uważa się, że zdecydowanie wyższe dawki L-karnityny (2–6 g) powinny być stosowane przy zwiększonym wysiłku fizycznym (trening rekreacyjny i wyczynowy) [21,68]. Wynika to z tego, że biodostępność L-karnityny w stosowanych doustnie preparatach w przewodzie pokarmowym jest niewielka (około 20%). Dlatego, żeby osiągnąć odpowiednie stężenie L-karnityny w surowicy krwi i tkankach należy przyjmować jej większe dawki [19,20,68]. Jednak uważa się, że dawki te nie powinny przekraczać 3 g dziennie. Istnieją dane literaturowe, że ilość do 3 g dziennie, wydaje się bezpieczna oraz że należy ją przyjmować na czczo i na około 0,5–1 godz. przed wysiłkiem fizycznym. Uzupełnianie L-karnityny w organizmie zaleca się nie tylko sportowcom, osobom ćwiczącym rekreacyjnie, ale również osobom otyłym, z tendencją do tycia oraz osobom odchudzającym się [1,17,19,68,92].

Nie stwierdzono działań niepożądanych stosowania doustnych preparatów L-karnityny. Tylko u nielicznych osób (ułamek procenta) pojawiają się przejściowe reakcje ze strony przewodu pokarmowego (okresowe nudności, bóle brzucha, biegunka) [68]. Przy stosowaniu jej bardzo dużych dawek u ludzi, nie stwierdzono przypadków zatrucia L-karnityną. Eksperymentalne badania *in vitro* i *in vivo*

parametrów toksyczności L-karnityny wykazały, że jest substancją nieszkodliwą. Nie wykazuje aktywności mutagennej, kancerogennej i teratogennej. Nie stwierdzono negatywnego wpływu jej dużych dawek na rozwijający się płód u zwierząt. Brak też dowodów o jej szkodliwym działaniu na rozwój płodu u kobiet. Jest więc obecnie substancją bezpieczną, bez negatywnego wpływu na organizm [68,70,82,92].

Nie jest to zaskakujące, jeśli uwzględnimy, że L-karnityna to związek, który jest syntetyzowany w organizmie człowieka. Niestety, należy jednak uwzględnić i to, że dotąd brak jest ostatecznej oceny toksyczności L-karnityny po jej długoterminowym stosowaniu.

Preparaty L-karnityny stosowane w suplementacji organizmu powinny zawierać w swoim składzie jej lewoskrętny izomer – L-karnitynę. Na rynku jest duży wybór preparatów z aktywną postacią L-karnityny, gdzie występuje ona często w połączeniach z chromem i L-glutaminą czy koenzymem Q₁₀.

ZA I PRZECIW W STOSOWANIU DOUSTNYCH PREPARATÓW L-KARNITYNY W SPORCIE

Teoretyczna wiedza na temat roli L-karnityny w przemianach kwasów tłuszczowych w komórkach organizmu uzasadnia wykorzystanie jej jako suplementu dla osób uprawiających różne dyscypliny sportowe i osób odchudzających się [20,57]. Jej udział w utlenianiu kwasów tłuszczowych i pozyskiwaniu energii dla mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego wskazuje na jej działanie ergogeniczne. Niestety, mimo intensywnie prowadzonych badań doświadczalnych, nie ma przekonujących dowodów naukowych wskazujących, że L-karnityna zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych czy wspomaga utratę nadmiaru tkanki tłuszczowej. W większości przeprowadzonych badań z zastosowaniem L-karnityny jako suplementu, podawanego sportowcom doustnie w dawkach 2–6 g dziennie przez okres od 1 dnia do 6 miesięcy, wykazano na podstawie pomiarów parametrów biochemicznych i wysiłkowych brak istotnych efektów jej działania na funkcje mięśni [19,68,77].

Dużym zaskoczeniem okazały się również wyniki badań przeprowadzonych nad skutecznością działania L-karnityny jako suplementu u zdrowych osób w stanie spoczynku i podczas wysiłku fizycznego [5,20,21,28,36,50,57,119]. Nie potwierdziły one niestety jej ergogenicznego wpływu na sprawność fizyczną [34,111]. Suplementacja L-karnityną nie wpływała na intensywność przemian lipidów zarówno w stanie spoczynku jak i podczas wysiłku. Nie obserwowano nasilenia utleniania kwasów tłuszczowych, zużycia glikogenu mięśniowego i redukcji ilości mleczanu [32,63,80,119,120].

Zaobserwowano, że podawanie L-karnityny jako suplementu zwiększało jej ilość we krwi, ale nie podwyższało jej zawartości w mięśniach [19]. Sugeruje to, że egzogenna L-karnityna nie zwiększała utleniania kwasów tłuszczowych [52]. Nie zaobserwowano, również wyraźnego obniżenia L-karnityny w mięśniach szkieletowych zarówno w stanie spoczynku jak i w czasie wysiłku. Wskazuje to, że wysiłek (np. trening) u zdrowych osób nie powoduje istotnego obniżenia jej poziomu w tkance mięśniowej.

Z kolei przyjmowanie bardzo dużych dawek L-karnityny powoduje tylko 1–2% zwiększenie jej stężenia w mięśniach [57,80,124]. W świetle tych obserwacji uważa się, że nie ma podstaw naukowych, aby sportowcy stosowali suplementację L-karnityną, jako związków ergogenicznych [5,19,50,53,119].

Zwolennikom, którzy uważają L-karnitynę za „fat burner” lub „fat loos agent” trudno się z takim poglądem pogodzić. Tym bardziej, że istnieją przeciwstawne wyniki badań wskazujące, że skoro L-karnityna i jej pochodne mogą przyspieszać utlenianie kwasów tłuszczowych, to można je wykorzystać do zwiększenia sprawności fizycznej sportowców podczas dłużej trwających wysiłków wytrzymałościowych. Ma to szczególne znaczenie przy długotrwałym wysiłku, podczas którego organizm wykorzystuje głównie energię pochodzącą z przemian kwasów tłuszczowych. Dlatego sportowcy wyczynowi (np. chodziarze) mają zwiększone zapotrzebowanie na L-karnitynę, która optymalizuje procesy energetyczne i przyspiesza okres regeneracji powysiłkowej. Ma to swoje uzasadnienie, ponieważ w sportach wytrzymałościowych chodzi o zwiększenie wytrzymałości siłowej i tlenowej u sportowców w oparciu o wykorzystanie bardziej energetycznych związków – lipidów, a zachowaniu w mięśniach zasobów węglowodanów (glikogenu). Na podstawie tych danych wydaje się, że korzyści z suplementacji L-karnityną mogłyby dotyczyć również zawodników z obniżonym poziomem mięśniowej L-karnityny [132]. Opracowywane są strategie żywieniowe sportowców uwzględniające również suplementację L-karnityną. Ich celem jest nasilenie w organizmie takich przemian energetycznych, które pozwolą na wydłużenie czasu treningu i zwiększenie intensywności wysiłku fizycznego. Jednak kwestia suplementacji L-karnityny jako sposobu zwiększenia zdolności wysiłkowej sportowców jest w dalszym ciągu dyskusyjna i wymaga intensywnych badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych w celu wykazania jej skuteczności [19,88].

PRZYSZŁOŚĆ L-KARNITYNY

Ostatnie dane wskazują, że L-karnityna i jej naturalna pochodna L-propionylkarnityna, wykazujące zdolność do modulowania metabolizmu w komórkach mięśnia sercowego, mogą być wykorzystane w ramach prewencji i terapii chorób układu krążenia [2,8,9,24,25,30,132]. Jako związki ochraniające pojedynczą komórkę mięśnia sercowego (kardiocytoprotektory) i poprawiające jej funkcjonowanie, wzbudzają duże zainteresowanie wśród kardiologów. W świetle badań naukowych stosowanie ich powinno poprawić życiowe parametry komórki sercowej, korzystnie wpływać na jej bilans energetyczny i chronić ją w sytuacjach zagrożenia jej życiowych funkcji np. w niedokrwieniu. Ich korzystne działanie wieńcowe wykazano w przypadkach niewydolności serca (dusznosci bolesnej, pozawałowej martwicy niedokrwiennej, zastoinowej niewydolności serca, po operacjach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych i innych) [8,30,61,131].

PODSUMOWANIE

Istnieje wiele danych klinicznych, dotyczących potencjalnych terapeutycznych zastosowań L-karnityny w chorobach serca, mięśni, schorzeniach wątroby, nerek, patologiach

związanych z zaburzoną gospodarką lipidową i węglowodanową organizmu oraz jako suplement w diecie i suplementacji metabolicznej. Stosowanie L-karnityny przede wszystkim zapobiega jej niedoborom i zapewnia wyrównanie jej niedoborów związanych z nadmiernym zużyciem w przemianach biochemicznych.

Dane te, pomimo ugruntowanej pozycji L-karnityny jako związku wspomagającego leczenie tych chorób, wymagają jednak ostatecznego potwierdzenia w intensywnych wieloosrodkowych badaniach klinicznych (z randomizowanymi, podwójnymi ślepyimi próbami), których głównym celem byłoby udowodnienie korzyści ze stosowania

L-karnityny, jako substancji o potencjalnym działaniu kardioprotekcyjnym.

Co jakiś czas pojawiają się wątpliwości co do korzystnego działania L-karnityny jako suplementu dla sportowców i osób odchudzających się. Bardzo często dane literaturowe nie dają ostatecznych podstaw do sformułowania ostatecznych wniosków o roli L-karnityny. Dlatego też, wykazywane korzystne wyniki, dotyczące skuteczności stosowania L-karnityny wymagają ostatecznego potwierdzenia, co będzie możliwe dopiero po przeprowadzeniu wieloosrodkowych badań na większej populacji w oparciu o prawidłowe kryteria prowadzenia tego typu badań.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmad S.: L-carnitine in dialysis patients. *Semin. Dial.*, 2001; 14: 209–217
- [2] Anand I., Chandrashekhani Y., De Giuli F., Pasini E., Mazzeo A., Confortini R., Ferrari R.: Acute and chronic effects of propionyl-L-carnitine on the hemodynamics, exercise capacity, and hormones in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1998; 12: 291–299
- [3] Arduini A., Mancinelli G., Radatti G.L., Dottori S., Molajoni R.R.: Role of carnitine and carnitine palmitoyl transferase as integral components of the pathway for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 12673–12681
- [4] Arenas J., Ricoy J.R., Encinas A.R.: Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training and L-carnitine administration. *Muscle Nerve.*, 1991; 14: 598–604
- [5] Arenas J., Rubio J.C., Martín M.A., Campos Y.: Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. *Early Hum. Dev.*, 1998; 53: 43–50
- [6] Arockia Rani P.J., Panneerselvam C.: Carnitine as a free radical scavenger and aging. *Exp. Gerontol.*, 2001; 36: 1713–1726
- [7] Arrigoni-Martelli E., Caso V.: Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 2001; 27: 27–49
- [8] Arsenian M.A.: Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc. Dis.*, 1997; 40: 265–286
- [9] Atar D., Spiess M., Mandinova A., Cierpka H., Noll G., Luscher T.F.: Carnitine—from cellular mechanisms to potential clinical applications in heart disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1997; 27: 973–976
- [10] Bach A.C.: Carnitine in human nutrition. *Z. Ernährungswiss.*, 1982; 21: 257–265
- [11] Bach A.C., Schirardin H., Sihl M.O., Storek D.: Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabet. Metab.*, 1983; 9: 121–124
- [12] Baker H., Frank O., De Angelis A., Baker E.R.: Absorption and secretion of L-carnitine during single or multiple dosings in humans. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 1993; 63: 22–26
- [13] Bellinghieri G., Santoro D., Calvani M., Mallamace A., Savica V.: Carnitine and hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 116–122
- [14] Bohles H.: Carnitine-biochemistry and clinical aspects. *Infusionsther. Klin. Ernähr.*, 1985; 12: 60–69
- [15] Bohles H.: Status of carnitine in clinical nutrition. An explanatory trial. *Infusionsther. Klin. Ernähr.*, 1987; 14: 33–36
- [16] Borum P.R.: Carnitine in neonatal nutrition. *J. Child. Neurol.*, 1995; 10: 25–31
- [17] Borum P.R.: Supplements question to ask to reduce confusion. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 538–540
- [18] Brass E.P.: Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin. Ther.*, 1995; 17: 176–185
- [19] Brass E.P.: Supplemental carnitine and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 618–623
- [20] Brass E.P., Hiatt W.R.: Carnitine metabolism during exercise. *Life Sci.*, 1994; 54: 1383–1393
- [21] Brass E.P., Hiatt W.R.: The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998; 17: 207–215
- [22] Bremer J.: Carnitine – metabolism and functions. *Physiol. Rev.*, 1983; 63: 1420–1480
- [23] Breningstall G.N.: Carnitine deficiency syndromes. *Pediatr. Neurol.*, 1990; 6: 75–81
- [24] Brevetti G., Diehm C., Lambert D.: European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999; 34: 1618–1624
- [25] Brevetti G., Perna S., Sabba C., Martone V.D., Condorelli M.: Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995; 26: 1411–1416
- [26] Brivet M., Boutron A., Slama A., Costa C., Thuillier L., Demaugre F., Rabier D., Saudubray J.M., Bonnefont J.P.: Defects in activation and transport of fatty acids. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1999; 22: 428–441
- [27] Brooks G.A.: Mammalian fuel utilization during sustained exercise. *Biochem. Physiol. B Biochem Mol Biol.*, 1998; 120: 89–107
- [28] Brooks J., Yesavage J.A., Carta A., Bravi D.: Acetyl L-carnitine slows decline in younger patients with Alzheimer's disease: a reanalysis of a double-blind, placebo-controlled study using the trilinear approach. *Int. Psychogeriatr.*, 1998; 10: 193–203
- [29] Cairns P.A., Stalker D.J.: Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; 4: 50–59
- [30] Calvani M., Reda E., Arrigoni-Martelli E.: Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Res. Cardiol.*, 2000; 95: 75–83
- [31] Carter A.L., Abney T.O., Lapp D.F.: Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J. Child. Neurol.*, 1995; 10: 3–7
- [32] Cerretelli P., Marconi C.: L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int. J. Sports Med.*, 1990; 11: 1–14
- [33] Chung M.K.: Vitamins, supplements, herbal medicines, and arrhythmias. *Cardiol. Rev.*, 2004; 12: 73–84
- [34] Colombani P., Wenk C., Kunz I., Krahenbuhl S., Kuhnt M., Arnold M., Frey-Rindova P., Frey W., Langhans W.: Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double-blind crossover field study. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1996; 73: 434–439
- [35] Costell M., O'Connor J.E., Grisolia S.: Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 161: 1135–1143
- [36] Decombaz J., Deriaz O., Acheson K., Gmuender B., Jequier E.: Effect of L-carnitine on submaximal exercise metabolism after depletion of muscle glycogen. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993; 25: 733–740
- [37] De Vivo D.C., Tein I.: Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. *Internat. Pediatr.*, 1990; 5: 134–141
- [38] Duran M., Loof N.E., Ketting D., Dorland L.: Secondary carnitine deficiency. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1990; 28: 359–363
- [39] Engel A.G., Angelini C.: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science*, 1973; 179: 899–902
- [40] Engel A.G., Rebouche C.J.: Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1984; 7(Suppl.1): 38–43
- [41] Evangelidou A., Vlassopoulos D.: Carnitine metabolism and deficit – when supplementation is necessary? *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2003; 4: 211–219

- [42] Evans A.: Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 13–26
- [43] Evans A.M., Fornasini G.: Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003; 42: 941–967
- [44] Famularo G., De Simone C.: A new era for carnitine? *Immunol. Today*, 1995; 16: 211–213
- [45] Famularo G., Moretti S., Marcellini S., Trinchieri V., Tzantzoglou S., Santini G., Longo A., De Simone C.: Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*, 1997; 11: 185–190
- [46] Gadaleta M.N., Cormio A., Pesce V., Lezza A.M., Cantatore P.: Aging and mitochondria. *Biochimie*, 1998; 80: 863–870
- [47] Galland S., Le Borgne F., Georges B., Demarquois J.: Carnitine cellular and molecular aspects. *Recent. Res. Devel. Lipids.*, 2001; 5: 1–14
- [48] Giovannini M., Agostoni C., Salari P.C.: Is carnitine essential in children? *J. Int. Med. Res.*, 1991; 19: 88–102
- [49] Goni F.M., Requero M.A., Alonso A.: Palmitoylcarnitine, a surface-active metabolite. *FEBS Lett.*, 1996; 390: 1–5
- [50] Greig C., Finch K.M., Jones D.A., Cooper M., Sargeant A.J., Forte C.A.: The effect of oral supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity. *Eur. J. Appl. Occup. Physiol.*, 1987; 56: 457–461
- [51] Guarnieri G., Situlin R., Biolo G.: Carnitine metabolism in uremia. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 38: 63–67
- [52] Heinonen O.J.: Carnitine and physical exercise. *Sports Med.*, 1996; 22: 109–132
- [53] Hiatt W.R., Regensteiner J.G., Wolfel E.E., Ruff L., Brass E.P.: Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. Dependence on skeletal muscle metabolic state. *J. Clin. Invest.*, 1989; 84: 1167–1173
- [54] Hoppel C.: The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 4–12
- [55] Hoppel C.L.: Carnitine and carnitine palmitoyltransferase in fatty acid oxidation and ketosis. *Fed. Proc.*, 1982; 41: 2853–2857
- [56] Hudson S., Tabet N.: Acetyl-L-carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; 2: 31–58
- [57] Hultman E., Cederblad G., Harper P.: Carnitine administration as a tool to modify energy metabolism during exercise, letter. *Eur. J. Appl. Occup. Physiol.*, 1991; 62: 450
- [58] Hurot J.M., Cucherat M., Haugh M., Fouque D.: Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 708–714
- [59] Igisu H., Matsuoka M., Iryo Y.: Protection of the brain by carnitine. *Sangyo Eiseigaku Zasshi.*, 1995; 37: 75–82
- [60] Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., Utsumi K.: Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr. Med. Chem.*, 2003; 10: 2495–2505
- [61] Iyer R., Gupta A., Khan A., Hiremath S., Lokhandwala Y.: Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? *J. Postgrad. Med.*, 1999; 45: 38–41
- [62] Jakobs B.S., Wanders R.J.: Fatty acid β -oxidation in peroxisomes and mitochondria: the first, unequivocal evidence for the involvement of carnitine in shutting propionyl-CoA from peroxisomes to mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 213: 1035–1041
- [63] Jeukendrup A.E., Saris W.H., Schranwen P., Brouns F., Wagenmakers A.J.: Metabolic availability of medium-chain triglycerides congested with carbohydrates during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1995; 79: 756–762
- [64] Jeulin C., Lewin L.M.: Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum. Reprod. Update*, 1996; 2: 87–102
- [65] Jong-Yeon K., Hickner R.: Long and medium-chain fatty acid oxidation is increased in exercise-trained human skeletal muscle. *Metabolism*, 2002; 51: 460–464
- [66] Kalaiselvi C.J., Panneerselvam C.: Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in ageing rats. *J. Nutr. Biochem.*, 1998; 9: 575–581
- [67] Kanter M.M., Williams M.H.: Antioxidants, carnitine, and choline as putative ergogenic aids. *Int. J. Sport. Nutr.*, 1995; 5: 120–131
- [68] Kelly G.S.: L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential amino acid. *Altern. Med. Rev.*, 1998; 3: 345–360
- [69] Kandler B.S.: Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev. Med.*, 1986; 15: 373–390
- [70] Kandler B.S.: Nutritional strategies in cardiovascular disease control: an update on vitamins and conditionally essential nutrients. *Prog Cardiovasc Nurs.*, 1999; 14: 124–129
- [71] Kerner J., Hoppel C.: Genetic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. *Annu. Rev. Nutr.*, 1998; 18: 179–206
- [72] Koudelova J., Mourek J., Drahota Z., Rauchova H.: Protective effect of carnitine on lipoperoxide formation in rat brain. *Physiol. Res.*, 1994; 43: 387–389
- [73] Krahenbuhl S.: Carnitine: vitamin or doping? *Ther. Umsch.*, 1995; 52: 687–692
- [74] Krahenbuhl S.: Carnitine metabolism in chronic liver disease. *Life Sci.*, 1996; 59: 1579–1599
- [75] Kunnert B.: Carnitine deficiency and carnitine therapy. *Z. Gesamte. Inn. Med.*, 1988; 43: 1–5
- [76] Lahjouji K., Mitchell G.A., Qureshi I.A.: Carnitine transport by organic cation transporters and systemic carnitine deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, 2001; 73: 287–297
- [77] Le Borgne F., Demarquois J.: Carnitine and athletic performance. *Sci. Sports.*, 2003; 18: 125–133
- [78] Llansola M., Erceg S., Hernandez-Viadel M., Felipe V.: Prevention of ammonia and glutamate neurotoxicity by carnitine: molecular mechanisms. *Metab. Brain. Dis.*, 2002; 17: 389–397
- [79] Łysiak-Szydłowska W.: Selektywne niedobory pokarmowe na przykładzie L-karnityny. *Diagn. Labor.*, 1996; 32: 555–558
- [80] Massicotte D., Peronnet F., Brisson G.R.: Oxidation of exogenous medium-chain free. Fatty acids: during prolonged exercise: comparison with glucose. *J. Appl. Physiol.*, 1992; 73: 1334–1339
- [81] Matalliotakis I., Koumantaki Y., Evageliou A., Matalliotakis G., Goumenou A., Koumantakis E.: L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 2000; 45: 236–240
- [82] Matera M., Bellinghieri G., Costantino G., Santoro D., Calvani M., Savica V.: History of L-carnitine: implications for renal disease. *J. Ren. Nutr.*, 2003; 13: 2–14
- [83] McGarry J.D., Brown N.F.: The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur. J. Biochem.*, 1997; 244: 1–14
- [84] Melegh B.: The human OCTN2 carnitine transporter and its mutations. *Orv. Hetil.*, 2004; 28(145): 679–686
- [85] Miller B., Ahmad S.: A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 44–48
- [86] Moretti S., Alesse E., Di Marzio L., Zazzeroni F., Parroni R., Famularo G., Boschini A., Cifone M.G., De Simone C.: Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study. *Blood*, 1998; 91: 3817–3824
- [87] Moretti S., Famularo G., Marcellini S., Boschini A., Santini G., Trinchieri V., Lucci L., Alesse E., De Simone C.: L-carnitine reduces lymphocyte apoptosis and oxidant stress in HIV-1-infected subjects treated with zidovudine and didanosine. *Antioxid. Redox Signal.*, 2002; 4: 391–403
- [88] Muller D.M., Seim H., Kiess W., Loster H., Richter T.: Effects of oral L-carnitine supplementation on *in vivo* long-chain fatty acid oxidation in healthy adults. *Metabolism.*, 2002; 51: 1389–1391
- [89] Nalecz K.A., Nalecz M.J.: Carnitine – a known compound, a novel function in neural cells. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*, 1996; 56: 597–609
- [90] Paulson D.J.: Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol. Cell Biochem.*, 1998; 180: 33–41
- [91] Pauly D.F., Pepine C.J.: The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 35–43
- [92] Percy A.K.: Clinical trials and treatment prospects. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002; 8: 106–111
- [93] Pettegrew J.W., Klunk W.E., Panchalingam K., Kanfer J.N., McClure R.J.: Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1995; 16: 1–4
- [94] Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J.: Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol. Psychiatry*, 2000; 5: 616–632
- [95] Pietrzak I., Opala G.: Rola karnityny w przemianie lipidowej człowieka. *Wiad. Lek.*, 1998; 51: 71–75
- [96] Pons R., De Vivo D.C.: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J. Child Neurol.*, 1995; 2: 8–24

- [97] Ramsay R.R.: The role of the carnitine system in peroxisomal fatty acid oxidation. *Am. J. Med. Sci.*, 1999; 318: 28–35
- [98] Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R.: Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001; 1546: 21–43
- [99] Rebouche C.J., Chenard C.A.: Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification of urinary and fecal metabolites. *J. Nutr.*, 1991; 121: 539–546
- [100] Rebouche C.J., Engel A.G.: Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo. Clin. Proc.*, 1983; 58: 533–540
- [101] Rebouche C.J., Seim H.: Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu. Rev. Nutr.*, 1998; 18: 39–61
- [102] Reda E., D'Iddio S., Nicolai R., Benatti P., Calvani M.: The carnitine system and body composition. *Acta Diabetol.*, 2003; 40: 106–113
- [103] Saheki T.: Carnitine as a vitamin-like biofactor. *Nippon. Rinsho.*, 1999; 57: 2270–2275
- [104] Sano M., Bell K., Cote L., Dooneief G., Lawton A., Legler L., Marder K., Naini A., Stern Y., Mayeux R.: Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1992; 49: 1137–1141
- [105] Scaglia F., Longo N.: Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin. Perinatol.*, 1999; 23: 152–161
- [106] Scarpini E., Sacilotto G., Baron P., Cusini M., Scarlato G.: Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 1997; 2: 250–252
- [107] Scholte H.R., Rodrigues Pereira R., de Jonge P.C., Luyt-Houwen I.E., Hedwig M., Verduin M.: Primary carnitine deficiency. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1990; 28: 351–357
- [108] Seim H., Eichler K., Kleber H.: L(–)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. Eds.: Kramer K., Hoppe P., Packer L., Marcel Dekker, Inc., New York., 2001; 217–256
- [109] Sewell A.C., Bohles H.J.: Acylcarnitines in intermediary metabolism. *Eur. J. Pediatr.*, 1995; 154: 871–877
- [110] Spagnoli A., Lucca U., Menasce G., Bandera L., Cizza G., Forloni G., Tettamanti M., Frattura L., Tiraboschi P., Comelli M.: Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology.*, 1991; 41: 1726–1732
- [111] Spriet L.L.: Ergogenic AIDS: recent advances and retreats. In: *Optimizing Sport Performance: Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine*. Eds.: Lamb D.R., Murray R., vol. 10. Carmel, IN, Cooper Pub Group, 1997; 185–238
- [112] Stanley C.A., DeLeeuw S., Coates P.M., Vianey-Liaud C., Divry P., Bonnefont J.P.: Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coa in children with a defect in carnitine uptake. *Ann. Neurol.*, 1991; 30: 709–716
- [113] Sweeney J.D., Arduini A.: L-carnitine and its possible role in red cell and platelet storage. *Transfus. Med. Rev.*, 2004; 18: 58–65
- [114] Szilagy M.: L-carnitine as essential methylated compound in animal metabolism. An overview. *Acta Biol. Hung.*, 1998; 49: 209–218
- [115] Tanphaichitr V., Leelahagul P.: Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition.*, 1993; 9: 246–254
- [116] Tein I.: Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2003; 26: 147–169
- [117] Tein I.: Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J. Child Neurol.*, 2002; 17: 57–83
- [118] Thal L.J., Carta A., Clarke W.R.: A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology.*, 1996; 47: 705–711
- [119] Trappe S.W., Costill D.L., Goodpaster B., Vukovich M.D., Fink W.J.: The effects of L-carnitine supplementation on performance during interval swimming. *Int. J. Sports Med.*, 1994; 15: 181–185
- [120] Van Zyl C.G., Lambert E.V., Hawley J.A.: Effects of medium chain triglyceride ingestion on carbohydrate metabolism and cycling performance. *J. Appl. Physiol.*, 1996; 80: 2217–2225
- [121] Vaz F.M., Wanders R.J.: Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.*, 2002; 361: 417–429
- [122] Vesela E., Racek J., Trefil L., Jankovy'ch V., Pojer M.: Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron.*, 2001; 88: 218–223
- [123] Vitali G., Parente R., Melotti C.: Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1995; 21: 157–159
- [124] Vukovich M.D., Costill D.L., Fink W.J.: Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1994; 26: 1122–1129
- [125] Wächter S., Vogt M., Kreis R.: Long-term administration of L-carnitine to humans: effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clin. Chim. Acta.*, 2002; 318: 51–61
- [126] Walter J.H.: L-carnitine. *Arch. Dis. Child.*, 1996; 74: 475–478
- [127] Westerblad H., Allen D.G., Lannergren J.: Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol. Sci.*, 2002; 17: 17–21
- [128] White H.L., Scates P.W.: Acetyl L-carnitine as precursor of acetylcholine. *Neurochem. Res.*, 1990; 15: 597–601
- [129] Winter S., Opala G.: Wtórny niedobór karnityny – przyczyny, objawy kliniczne i leczenie. *Post. Ped.*, 1990; 11–12: 99–103
- [130] Winter S.C.: Treatment of carnitine deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2003; 26: 171–180
- [131] Winter S.C., Buist N.R.: Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am. Heart J.*, 2000; 139: 63–69
- [132] Wiseman L.R., Brogden R.N.: Propionyl-L-carnitine. *Drugs Aging.*, 1998; 12: 243–250
- [133] Xuan W., Lamhonwah A.M., Librach C., Jarvi K., Tein I.: Characterization of organic cation/carnitine transporter family in human sperm. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 306: 121–128
- [134] Zammit V.A., Fraser F., Orstorphine C.G.: Regulation of mitochondrial outer – membrane carnitine palmityltransferase (CPT I): role of membrane-topology. *Adv. Enzyme Regul.*, 1997; 37: 295–317