

Karnityny i ich rola w funkcjach hormonalnych, metabolicznych i rozrodczych u kobiet

Carnitines and their role in hormonal, metabolic and reproductive functions in women

Błażej Męczekalski

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Karnityna (*carnitine*) występuje w postaci dwóch izomerów (L i D), ale tylko izomer L (L-karnityna) wykazuje aktywność biologiczną. Acetyl-L-karnityna (ALC, *acetyl-L-carnitine*) jest estrem. Karnityna została po raz pierwszy zidentyfikowana w 1905 roku.

L-karnityna jest odpowiedzialna za transport kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach do mitochondriów. W obrębie mitochondriów kwasy tłuszczowe ulegają przemianom, podczas których powstaje energia niezbędna dla pracy komórek organizmu. Karnityna na poziomie komórkowym wykazuje również działanie antyoksydacyjne, hamujące proces apoptozy oraz przeciwzapalne.

L-karnityna i acetyl-L-karnityna wykazują wielokierunkowe pozytywne działanie w odniesieniu do funkcji hormonalnych, metabolicznych oraz rozrodczych u kobiet. Działanie to odnosi się do poprawy profilu hormonalnego w wybranych zaburzeniach endokrynologicznych [funkcjonalny podwzgórzowy brak miesiączki (FHA, *functional hypothalamic amenorrhea*), zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*)]. Ponadto ich stosowanie wiąże się z redukcją stresu oksydacyjnego oraz poprawą metabolizmu glukozy i profilu lipidowego u pacjentek z PCOS.

Przeprowadzone badania wykazały pozytywny wpływ L-karnityny na jakość oocytów i embrionów. Stwierdzono również pozytywne działanie L-karnityny na poprawę wskaźnika owulacji i ciąży.

Słowa kluczowe: L-Karnityna; acetyl-L-Karnityna; jakość oocytów; PCOS; funkcyjonalny podwzgórzowy brak miesiączki

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 26–32

Wstęp

Zdrowie kobiety można odnieść do zdrowia populacyjnego w aspekcie płci. Z powodu unikalnych uwarunkowań biologicznych i społecznych, warte obserwacji są pewne różnice pomiędzy zdrowiem i chorobą u kobiety a zdrowiem i chorobą u mężczyzny. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health*

Organization) zdrowie jest charakteryzowane jako stan pełnego fizycznego, mentalnego i społecznego dobrostanu, a nie tylko brak choroby [1]. Zdrowie kobiety w dużym stopniu uwarunkowane jest prawidłowymi funkcjami hormonalnymi w jej organizmie. Z kolei ich zaburzenia są przyczyną wielu chorób w populacji żeńskiej. Zdrowie kobiety jest często postrzegane przede wszystkim przez pryzmat zdrowia reprodukcyjnego – ten aspekt

Adres do korespondencji: Błażej Męczekalski, Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, e-mail: blazejmeczekalski@yahoo.com

jest szczególnie ważny dla kobiet i możliwości realizacji planów prokreacyjnych. Natomiast nie należy pomijać znaczenia tak zwanego zdrowia pozareprodukcyjnego. Dysfunkcje w tym zakresie skutkują szeregiem chorób metabolicznych i nowotworowych.

Należy zauważyć, że prawidłowe funkcje zdrowotne u kobiet mają swoje źródło już na poziomie komórkowym i są szczególnie związane z zachodzącymi na poziomie komórki prawidłowymi funkcjami metabolicznymi i energetycznymi [2].

Karnityny – wiadomości podstawowe

L-karnityna (LC, *L-carnitine*), inaczej lewokarnityna, jest to kwas L-3 hydroksy-4-N, N, N-trimetyloamino-maślan. Z kolei acetyl-L-karnityna (ALC, *acetyl-L-carnitine*) jest estrem. L-karnityna występuje w postaci dwóch izomerów (L i D), jednak tylko izomer L wykazuje aktywność biologiczną. Nazwa karnityna pochodzi od łacińskiego słowa *carnis*, oznaczającego mięso.

Karnityna została zidentyfikowana po raz pierwszy w 1905 roku przez Gulewitscha i wsp. [3] w mięśniach. Synteza L-karnityny zachodzi w wątrobie oraz nerkach z lizyny i metioniny. Ponadto źródłem karnityny są produkty pokarmowe – zdecydowanie przeważają tu mięso i nabiał. Najwięcej L-karnityny zawiera czerwone mięso, najmniej drób. Pokarmy roślinne, takie jak warzywa czy owoce zawierają jej śladowe ilości. W związku z tendencją do ograniczenia spożycia czerwonego mięsa oraz wraz ze wzrastającą popularnością diet wegetariańskich/wegańskich u części kobiet w wieku prokreacyjnym obecnie obserwuje się niedobory L-karnityny, które wymagają jej suplementacji.

Organizm dorosłego człowieka zawiera około 20 g karnityny, natomiast dzienne zapotrzebowanie wynosi około 15 mg. Prawidłowa dieta zaspokaja około 75% zapotrzebowania, a pozostałe 25% pochodzi z endogennej syntezy w organizmie. Średnie wartości karnityny w surowicy krwi są wyższe u mężczyzn niż u kobiet.

L-karnityna wykazuje wielokierunkowe pozytywne działanie w odniesieniu do funkcji hormonalnych, metabolicznych i rozrodczych u kobiet. Odnosi się ono do poprawy profilu hormonalnego, metabolizmu glukozy i profilu lipidowego. Ponadto wykazano pozytywny wpływ L-karnityny na jakość oocytów i embrionów.

Opisane poniżej działania karnityny pochodzą z badań przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* na modelu zwierzęcym, ale przede wszystkim ludzkim, a także badań wykonywanych podczas procedur wspomaganego rozrodu.

Karnityny – mechanizm działania

L-karnityna jest odpowiedzialna za transport kwasów tłuszczowych o długich łańcuchach do mitochondriów – pozwala hydrofobowym kwasom tłuszczowym prze-

kroczyć nieprzepuszczalną dla tego typu związków błonę mitochondrialną. W obrębie mitochondriów kwasy tłuszczowe ulegają przemianom, podczas których powstaje energia niezbędna dla pracy komórek organizmu [4].

Proces beta oksydacji zachodzący w mitochondriach jest bardzo wydajny energetycznie. Dla porównania: z jednej cząsteczki glukozy powstaje 28 cząsteczek adenozynotrifosforanu (ATP), natomiast z jednej cząsteczki kwasu tłuszczowego 106 cząsteczek ATP.

Mitochondria odgrywają bardzo istotną rolę w procesach komórkowych, dotyczy ona magazynowania ATP, starzenia się komórek, regulacji procesu apoptozy. Wpływają też na różnicowanie i podziały komórkowe. Oocyt posiada bardzo dużą liczbę mitochondriów – dojrzały oocyt w metafazie II zawiera 100 000 mitochondriów i 50 000–1 500 000 kopii mitochondrialnego genomu [5].

Beta-oksydacja kwasów tłuszczowych za pośrednictwem L-karnityny jest niezbędnym źródłem energii, potrzebną do dojrzewania oocytu i rozwoju zarodka.

Wykazano, że wyższa zawartość ATP w oocytach wiąże się z wyższą zdolnością do zapłodnienia oraz prawidłowego rozwoju embrionalnego. L-karnityna zwiększa beta-oksydację i znacząco poprawia zarówno częstość zapłodnienia, jak i rozwój blastocysty [6].

L-karnityna na poziomie komórkowym wykazuje również działanie antyoksydacyjne. Ma to podłoże wielokierunkowe; po pierwsze poprzez bezpośrednio oczyszczanie z wolnych rodników; po drugie poprzez zapobieganie formowania się wolnych rodników drogą inhibicji specyficznych enzymów odpowiedzialnych za tworzenie wolnych rodników; po trzecie – przez uczestniczenie w utrzymaniu optymalnego stanu *redox* komórek w drodze – aktywowanie wielu enzymów antyoksydacyjnych. L-karnityna prezentuje również działanie hamujące proces apoptozy (poprzez redukcję kaspazy 3, 7, 8) oraz działanie przeciwzapalne (poprzez inhibicję wybranych cytokin).

Z kolei Acetyl L-karnityna działa jako donor grup acetylowych i ułatwia transfer długłańcuchowych kwasów tłuszczowych z cytozolu do mitochondriów podczas procesu beta-oksydacji. Odgrywa również kluczową rolę w utrzymaniu stabilizacji i funkcji błon komórkowych. Ponadto wywołuje działanie cholinomimetyczne i moduluje układ kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-amino butyric acid*). Występuje w dużej ilości na poziomie podwzgórza, co wpływa na neurohormonalne mechanizmy, a co za tym idzie na działanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik i funkcje rozrodcze.

Karnityny a jakość oocytów i badania z ich zastosowaniem podczas procedury wspomaganego rozrodu

Jak wcześniej wspomniano oocyt posiada bardzo dużą liczbę mitochondriów. Procesy energetyczne zachodzące

na ich poziomie mają kluczową rolę dla jakości i prawidłowej funkcji oocytów.

L-karnityna pełniąc istotną rolę w procesie mitochondrialnej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, dostarcza znaczącą energię dla oocytów i zarodków. Ponadto wykazuje istotne działanie antyoksydacyjne. Opierając się na badaniach naukowych można stwierdzić, że acetyl-L-karnityna działa silniej antyoksydacyjnie niż L-karnityna.

Badacze z Australii oceniali wpływ 3 antyoksydantów (acetyl-L-karnityna, N-acetyl-L-cysteina, kwas alfa liponowy) na proces wtryfikacji oraz jakość i żywotność blastocysty u myszy [7]. Wykazano, że dodanie wymienionych antyoksydantów obniża negatywne działanie krioprezerwacji. Ponadto poprzez obniżenie stresu oksydacyjnego może pomagać w utrzymaniu żywotności wtryfikowanych ludzkich embrionów.

W innym badaniu wykazano, że oocyty, które poddano działaniu L-karnityny wykazują lepszy rozwój blastocysty w porównaniu z oocytami, które nie były poddane działaniu L-karnityny [8].

Virmani i wsp. [9] badali wpływ L-karnityny i acetyl-L-karnityny na ilość i jakość oocytów u myszy. Wyniki badania ujawniły pozytywny wpływ obu karnityn na oba parametry. Zaobserwowano również lepszą jakość zarodków niż w grupie stosującej placebo. W efekcie osiągnięto 100% odsetek ciąż u młodych myszy, którym podawano L-karnitynę i acetyl-L-karnitynę.

Ta sama grupa badaczy z głównym autorem Vitullo [10] na modelu ludzkim potwierdziła pozytywny wpływ L-karnityny i acetyl-L-karnityny na jakość oocytów i wskaźnik ciąż.

Montjean i wsp. [11] badali z kolei zawartość karnityny w płynie pęcherzykowym i ekspresję enzymów odpowiedzialnych za beta oksydację w oocytach. Badania wykazały znaczący jej wzrost.

Jak wcześniej zostało opisane L-karnityna jest istotnym elementem wspomagającym beta-oksydację kwasów tłuszczowych. Z kolei upośledzenie procesu beta-oksydacji może prowadzić do takich niekorzystnych zmian w procesach rozrodczych, jak: obniżenie jakości oocytów, osłabienie rozwoju blastocysty, wzrost zaburzeń rozwojowych i aneuploidii embrionów.

Kitano i wsp. [12] oceniali efekt doustnej suplementacji L-karnityną na jakość embrionów w grupie 82 kobiet poddanych procedurze wspomaganego rozrodu. Wykazano istotnie statystyczną lepszą jakość zarodków u pacjentek stosujących L-karnitynę.

W literaturze naukowej można znaleźć badania wykazujące pozytywny wpływ L-karnityny na owulację i wskaźnik ciąż. Warto zacytować badanie Ismaila i wsp. z 2014 roku [13] – badacze oceniali skuteczność L-karnityny na poprawę wskaźnika owulacji i ciąż u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) opornych na kломifen.

U pacjentek stosujących kломifen oraz karnitynę (3 g) wykazano znaczącą poprawę wskaźnika owulacji i ciąż w porównaniu z pacjentkami stosującymi kломifen plus placebo (64,4% vs. 17,4% i 51,5% vs. 5,8%). Wyniki tego badania odnoszą się także do istotnych zmian w zakresie profilu lipidowego i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*).

Dwunastotygodniowe stosowanie L-karnityny wpłynęło na znaczące obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i trójglicerydów oraz znaczący wzrost cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*).

Z kolei Latifian i wsp. [14] badali wpływ L-karnityny [podawanej w dawce 2 g co 12 godzin od 3. dnia stymulacji jajnika aż do iniekcji gonadotropiny kosmówkowej (HCG, *chorionic gonadotropin*)] u 50 kobiet opornych na kломifen i gonadotropiny. Kobiety leczone za pomocą L-karnityny charakteryzowały się wzrostem pęcherzyka domunującego (64%, n = 32) i pozytywnym testem ciążowym (20%, n = 10). Ponadto u tych pacjentek zaobserwowano wzrost średniej grubości endometrium.

Varnagy i wsp. [15] badali stężenia wolnej L-karnityny i acetyl-L-karnityny w surowicy krwi oraz w płynie pęcherzykowym kobiet poddanych procedurom rozrodu wspomaganego.

Stężenia wolnej L-karnityny i acetyl-L-karnityny w surowicy krwi były porównywalne do stężeń tych substancji u zdrowych kobiet w grupie kontrolnej. W płynie pęcherzykowym stężenia wolnej karnityny i stężenia krótkołańcuchowej acetyl-L-karnityny były podobne do tych w surowicy krwi. Natomiast stężenia średniołańcuchowej acetyl-L-karnityny i długołańcuchowej acetyl-L-karnityny były znacząco niższe od tych w surowicy krwi. Ważny wynik odnosił się do obniżenia stężenia całkowitej, wolnej karnityny i acetyl-L-karnityny w surowicy krwi i płynie pęcherzykowym z liczą oocytów powyżej 9 i/lub i liczbą zarodków powyżej 6 w porównaniu do odpowiednich wartości poniżej 9 i lub poniżej 6. Badanie to pokazało, że metabolizm karnityny jest zwiększony w sytuacji hiperstymulacji jajników, co skutkuje zmniejszeniem dostępnej puli karnityny. Autorzy badania wysnuli wnioski, iż pacjentki poddawane procedurze wspomaganego rozrodu mogłyby odnieść korzyść z suplementacji L-karnityny i acetyl-L-karnityny ze względu na wzrost kompetencji oocytów i rozwoju wczesnego stadium zarodka.

Ważne znaczenie w aspekcie omawianego tematu ma badanie Mansour i wsp. [16] przeprowadzone w 2009 roku. Jego celem była ocena protekcyjnego wpływu L-karnityny na szkodliwe substancje (obecne w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą), które mogą wpływać na cytoszkielet oocytu i embriogenezę. Wykazano, że inkubacja oocytów i zarodków pochodzą-

cych od pacjentek z endometriozą istotnie statystycznie spowodowała uszkodzenie mikrotubul i chromosomów oocytów oraz zwiększyła apoptozę zarodków w porównaniu ze zmianami obserwowanymi u pacjentek z grupy kontrolnej. Natomiast inkubacja z L-karnityną (0,6 mg/ml) istotnie statystycznie poprawiła strukturę mikrotubul i chromosomów oocytów oraz wpłynęła na obniżenie poziomu apoptozy zarodków. Wymienieni badacze proponują zastosowanie suplementacji L-karnityną u pacjentek z endometriozą jako nowe podejście, które może poprawić wyniki procedur rozrodu wspomaganego w tej grupie pacjentek.

Podsumowując wyniki przedstawionych powyżej badań należy stwierdzić, że pozytywne działanie L-karnityny i acetyl-L-karnityny na oocyt opiera się na 3 bezpośrednich mechanizmach. Po pierwsze przez wzrost produkcji energii przez transferowanie palmitynianu do mitochondriów i utrzymywanie stosunku acetylCoA/CoA. Po drugie przez redukcję stresu oksydacyjnego i lipotoksyczności poprzez oczyszczanie z wolnych rodników i usuwanie nadmiaru palmitynianu z retikulum endoplazmatycznego. Po trzecie przez stymulację wzrostu i dojrzewania oocytów poprzez redukcję stopnia apoptozy.

Karnityny a PCOS

Zespół policystycznych jajników jest zaliczany do zespołów hiperandrogenizacji z towarzyszącymi zaburzeniami owulacji.

Szacuje się, że PCOS dotyczy 5–15% kobiet, rozpoznając kobiety w wieku rozrodczym. Dlatego jest uważany za najczęściej występującą endokrynopatię u kobiet w wieku rozrodczym.

Obecnie rozpoznawanie opiera się na kryteriach diagnostycznych *European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) z 2003 roku: oligo lub anowulacja, hiperandrogenemia i/lub hiperandrogenizacja, obraz policystycznych jajników w ultrasonografii [17]. Oczywiście należy wykluczyć inne przyczyny hiperandrogenizacji. Chociaż obecnie kryteria diagnostyczne PCOS nie obejmują zmian metabolicznych to jest oczywiste, jak istotne są zaburzenia metaboliczne, takie jak: otyłość, dyslipidemia, stłuszczenie wątroby, nadciśnienie, zaburzenie metabolizmu glukozy u pacjentek z PCOS. Dlatego w spektrum leczenia pacjentek z PCOS, w zależności od występującego fenotypu, powinno znaleźć się leczenie dysfunkcji rozrodczych, objawów hiperandrogenizacji oraz zaburzeń metabolicznych.

L-karnityna wydaje się odgrywać istotną rolę w spektrum zmian hormonalnych i metabolicznych oraz rozrodczych u pacjentek z PCOS. Już badania na modelu zwierzęcym prezentują takie działanie. U zdrowych myszy oraz u myszy, u których indukowano hormonalnie PCOS

podawano L-karnitynę. W grupie PCOS plus L-karnityna wykazano wzrost stężenia folikulotropiny (FSH), obniżenie stężenia lutropiny (LH) i testosteronu oraz poprawę w zakresie parametrów folikulogenezy [18].

Dowód na opisaną powyżej hipotezę w badaniach na ludziach stanowi badanie Fenkci i wsp. [19], którzy wykazali obniżone stężenia karnityny w surowicy krwi u pacjentek z PCOS. Sugerują oni, że obniżone stężenia mogą być związane z występowaniem hiperandrogenizacji i/lub insulinooporności u nieotyłych kobiet z PCOS.

Powstaje z kolei pytanie, jak suplementacja L-karnityną wpływa na procesy metaboliczne u pacjentek z PCOS. W 2016 roku wykonano badanie, do którego włączono 60 pacjentek z PCOS [20]. U 30 z nich zastosowano karnitynę w dawce 250 mg, a u pozostałych placebo. Leczenie trwało 12 tygodni. Okazało się, że u pacjentek z PCOS stosujących karnitynę, zaobserwowano znaczącą redukcję masy ciała, BMI, obwodu brzucha w porównaniu z pacjentkami z PCOS stosującymi placebo. Ponadto w grupie pacjentek z PCOS stosujących karnitynę, stwierdzono znaczącą statystycznie redukcję stężenia glukozy i insuliny na czczo w porównaniu z pacjentkami z PCOS stosującymi placebo.

Również inne badanie wykazało pozytywny wpływ L-karnityny na profil metaboliczny u pacjentek z PCOS. 80 pacjentek ze zdiagnozowanym PCOS stosowało L-karnitynę w dawce 3 g/dobę przez 3 miesiące [21]. Ten typ i czas trwania terapii spowodował znaczącą poprawę wrażliwości na insulinę, obniżenie stężenia LDL-C, obniżenie BMI, wzrost stężenia HDL-C, obniżenie parametrów hitsutyzmu i poprawę regularności cyklu miesiączkowego.

Maleki i wsp. [22] przeanalizowali 6 badań (z tego 4 randomizowane a 2 obserwacyjne), w których oceniano wpływ stosowania L-karnityny na profil metaboliczny pacjentek (z tego w 4 badaniach były to pacjentki z PCOS). Suplementacja karnityny wpłynęła na poprawę masy ciała, stan glikemii, parametry stresu oksydacyjnego oraz rozwój pęcherzyków jajnikowych. Nie wykazano wpływu suplementacji karnityną na stężenia hormonów płciowych w surowicy krwi i parametry profilu lipidowego.

Warto w tym kontekście zauważyć działanie innej substancji jaką jest L-arginina. Badanie z 1999 roku oceniało wpływ u pacjentek słabo odpowiadających na stymulację (tzw. *poor responders*) doustną suplementacją L-argininą na modyfikację parametrów naczyniowych oraz odpowiedź jajników na stymulację gonadotropinami w cyklach zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, *in vitro fertilisation*) [23]. Wykazano znaczącą poprawę w zakresie ocenianych parametrów naczyniowych (ultrasonografia dopplerowska) oraz większą liczbę pobranych oocytów i transferowanych embrionów w grupie pacjentek stosujących L-argininę.

Badanie opublikowane w 2020 roku przynosi jeszcze szersze spektrum informacji z zakresu wpływu karnityny

na funkcje metaboliczne u kobiet. Alessandro Genazzani i wsp. [24] zbadali 53 kobiety z nadwagą lub otyłością z rozpoznaniem PCOS. Pacjentki te nie przyjmowały ani metforminy, ani terapii hormonalnej. Zastosowano terapię składającą się z: acetylu-L-karnityny (250 mg), L-karnityny (500 mg), L-argininy (500 mg) i N-acetylu cysteiny (50 mg) (preparat Proxeed Women, AlfaSigma) łącznie przez okres 6 miesięcy. Badanie ukończyło 45 kobiet, pozostałych 8 pacjentek (15%) zaszło w ciążę podczas pierwszych 6–12 tygodni przyjmowania preparatu, w związku z czym terapia została przerwana. Badania wybranych parametrów przeprowadzono przed wprowadzeniem leczenia, po 3 miesiącach i finalnie po 6 miesiącach terapii. Po 3 i 6 miesiącach terapii zaobserwowano znaczące obniżenie stężeń insuliny. Wykazano również redukcję stężeń całkowitego cholesterolu, trójglicerydów, wartości wskaźnika *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) oraz wzrost stężenia HDL-C po opisanym leczeniu. Ponadto, co szczególnie zwraca uwagę u pacjentek z hiperinsulemiczną, odpowiedzią w teście obciążenia glukozą stwierdzono znacząca poprawę w zakresie wszystkich parametrów metabolicznych, a także obniżenie indeksu wątrobowego wydzielania insuliny (HIE, *hepatic insulin extraction index*). U pacjentek normoinsulinemicznych nie zaobserwowano opisanych powyżej zmian. Analiza dzienniczek menstruacji pacjentek wykazała, iż w momencie włączenia do badania 35 kobiet miało zaburzenia miesiączkowania, po 6 miesięcznej terapii tylko 11 wykazyło je nadal. Konkluzją z tego badania jest fakt, że suplementacja acetyl-L-karnityną, L-karnityną, L-argininą i N-acetylcysteiną w dużym stopniu poprawia parametry metaboliczne oraz indeks wątrobowego wydzielania insuliny u hiperinsulinemicznych pacjentek z PCOS z nadwagą/otyłością i przywraca naturalny cykl miesięczkowy, co w następstwie może prowadzić do zwiększonego odstęka ciąż w tej grupie pacjentek. Jednocześnie należy podkreślić, że poprawa indeksu wątrobowego wydzielania insuliny jest dowodem upośledzenia funkcji wątroby u hiperinsulinemicznych pacjentek z PCOS.

Rozważając szczegółowo mechanizm działania L-karnityny należy stwierdzić, że suplementacja tą substancją z jednej strony poprawia obniżone stężenia karnityny u pacjentek z PCOS, z drugiej strony działa korzystnie na metabolizm na poziomie komórki (poprawa procesu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych) zarówno na poziomie centralnego układu nerwowego (szczególnie znaczenie podwzgórza), ale również w tkankach obwodowych, takich jak tkanka tłuszczowa, mięśnie, wątroba. Uważa się, że L-acetyl-karnityna oraz L-arginina działają synergistycznie z L-karnityną w opisanych powyżej procesach biochemicznych, występujących na poziomie komórkowym.

Jak wcześniej zaznaczono L-karnityna wykazuje istotne działanie antyoksydacyjne. Dowodem na to są

wyniki badania z 2017 roku [25]. Doustna suplementacja L-karnityną (250 mg przez 3 miesiące) u pacjentek z PCOS wpłynęła na poprawę całkowitej zdolności antyoksydacyjnej, obniżyła peroksydację lipidów oraz poprawiła ogólne i mentalne parametry zdrowotne.

Karnityny a funkcjonalny podwzgórzowy brak miesiączki

Opisywany szczegółowo powyżej mechanizm działania L-karnityny na poziomie komórek odnosi się również do działania komórkowego tej substancji w obrębie centralnego układu nerwowego – wykazano istotne neurofizjologiczne i neuroprotektoryjne działanie [26].

Funkcjonalny podwzgórzowy brak miesiączki (FHA, *functional hypothalamic amenorrhea*) charakteryzuje się zaburzeniem pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), które nie jest związane z tłem organicznym i genetycznym [27]. Występują 3 podstawowe FHA: którego podłożem jest spadek masy ciała, związany z nadmiernym stresem oraz związany z nadmierną aktywnością fizyczną. Funkcjonalny podwzgórzowy brak miesiączki jest przykładem hipogonadyzmu hipogonadotropowego uwarunkowanego zaburzeniem pulsacyjnego wydzielania GnRH oraz towarzyszącymi istotnymi zmianami neuroendokrynnymi ma poziomie podwzgórza. Hormonalną konsekwencją FHA jest głęboki hipostrogenizm. Z kolei hipostrogenizm skutkuje nie tylko wtórnym brakiem miesiączki z dysfunkcją funkcji rozrodczych, ale w aspekcie długoterminowym wpływa na wiele procesów metabolicznych, takich jak wzrost ryzyka osteoporozy, wzrost ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

Rozpatrując to wszechstronne działanie L-karnityny na poziomie centralnego układu nerwowego oraz wcześniejsze doniesienia, że L-karnityna moduluje podwzgórzową regulację sekrecji GnRH, badacze z Włoch i Polski wykonali badanie, w którym oceniali wpływ podawania L-karnityny i acetyl-L-karnityny na profil hormonalny i metaboliczny pacjentek z FHA [28]. Stosowanie L-karnityny w dawce 500 mg/dobę i L-acetyl-karnityny w dawce 250 mg/dobę (preparat Proxeed Women, AlfaSigma) spowodowało znaczący statystycznie wzrost stężenia LH w surowicy krwi u pacjentek z niskimi jego wartościami. Ponadto zaobserwowano obniżenie stosunku 17-OH Progesteron/kortyzol jako wskaźnika aktywności nadnerczy, co można interpretować jako obniżenie indukowanej stresem aktywności nadnerczy.

We wcześniejszym badaniu Genazzani i wsp. [29] wykazali z kolei, że podawanie acetyl-L-karnityny (doustnie 1 g/d. przez 4 miesiące) u pacjentek z FHA spowodowało wzrost stężenia LH w surowicy krwi. Sugerują oni, że to działanie acetyl-L-karnityny jest spowodowane inhibicyjnym działaniem na układ opioidergiczny, co poprawia funkcję osi podwzgórze–przysadka–jajnik.

Wnioski

Celem artykułu jest zapoznanie czytelnika z rolą jaką karnityny (L-karnityna i acetyl-L-karnityna) odrywają w fizjologicznym procesach na poziomie komórki oraz w oddziaływaniu na oś podwzgórze–przysadka–jajnik, co przekłada się na regulację funkcji hormonalnych, metabolicznych i rozrodczych u kobiet. Opisane karnityny w obrębie komórki wpływają pozytywnie na procesy energetyczne oraz działają antyoksydacyjne – zostało ono opisane na poziomie oocytów. Wykazano, że suplementacja L-karnityną i acetyl-L-karnityną u pacjentek włączonych do procedury wspomaganego rozrodu, jak również

pacjentek z PCOS, wpływa korzystnie na jakość oocytów oraz zarodków, co może skutkować większym odsetkiem ciąż. Jednocześnie większość badań wykazała, że tego typu suplementacja poprawia parametry hormonalne oraz metaboliczne (BMI, metabolizm węglowodanów, insulinooporność, profil lipidowy) u pacjentek z PCOS. Ponadto suplementacja L-karnityną i acetyl-L-karnityną poprawia parametry hormonalne u pacjentek z funkcjonalnym podwzgórzowym brakiem miesiączki.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Abstract

Carnitine occurs in 2 isomeric forms (L and D) and only isomer L (L-carnitine) presents biological activity. Acetyl-carnitine (ALC) is classified as ester. Carnitine was identified for the first time in 1905.

L-carnitine is responsible for transport of long chain fatty acids to mitochondria, where these fatty acids after different processes are sources of important energy for different cells. Carnitine at cellular levels presents also anti-oxidative, anti-apoptotic and anti-inflammatory action.

L-carnitine and acetyl-L-carnitine exert multidirectional positive action on hormonal, metabolic and reproductive functions in females. It is related to improvement of hormonal profile in chosen endocrinological disorders [functional hypothalamic amenorrhea (FHA), polycystic ovary syndrome (PCOS)]. Additionally L-carnitine is linked to reduction of oxidative stress, improvement of glucose metabolism, lipid profile in PCOS patients. Studies revealed also positive influence of L-carnitine on oocyte and embryo quality. Advantageous influence of L-carnitine on ovulation and pregnancy rate was also described.

Key words: L-carnitine; acetyl-L-Carnitine; oocyte quantity; PCOS; functional hypothalamic amenorrhea

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 26–32

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Constitution of World Health Organization. Basic Documents. Forty fifth edition. Supplement. 2006.
2. Qi L, Chen X, Wang J, et al. Mitochondria: the panacea to improve oocyte quality? *Ann Transl Med.* 2019; 7(23): 789, doi: [10.21037/atm.2019.12.02](https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.02), indexed in Pubmed: [32042805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32042805/).
3. Gulewitsch WI, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Über das Carnitin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1905; 45(3-4): 326–330, doi: [10.1515/bchm2.1905.45.3-4.326](https://doi.org/10.1515/bchm2.1905.45.3-4.326).
4. Dunning K, Russell D, Robker R. Lipids and oocyte developmental competence: the role of fatty acids and β -oxidation. *REPRODUCTION.* 2014; 148(1): R15–R27, doi: [10.1530/rep-13-0251](https://doi.org/10.1530/rep-13-0251).
5. Zhang D, Keilty D, Zhang ZF, et al. Mitochondria in oocyte aging: current understanding. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017; 9(1): 29–38, indexed in Pubmed: [28721182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721182/).
6. Gąsior Ł, Daszkiewicz R, Ogórek M, et al. Funkcja mitochondriów w utrzymaniu płodności żeńskiej. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 690–702.
7. Truong TT, Gardner DK. Antioxidants increase blastocyst cryosurvival and viability post-vitrification. *Hum Reprod.* 2020; 35(1): 12–23, doi: [10.1093/humrep/dez243](https://doi.org/10.1093/humrep/dez243), indexed in Pubmed: [31916568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916568/).
8. Zare Z, Abouhamzeh B, Masteri Farahani R, et al. Supplementation of L-carnitine during in vitro maturation of mouse oocytes affects expression of genes involved in oocyte and embryo competence: An experimental study. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2017; 15(12): 779–786, indexed in Pubmed: [29492475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492475/).
9. Virman MA, Zerelli S, Vitullo P, et al. Effects of nutrients on ovulation and oocytes quality in mice. *Giorn It Ost Gin.* 2015; 37: 212–214.
10. Vitullo P, Cossetti C, Virmani MA. Effect of Specific Nutrients on Ovulation, Oocytes Development, Gene Expression and Coupling Success in Mice. *Int J Clin Med.* 2018; 09(09): 660–674, doi: [10.4236/ijcm.2018.99055](https://doi.org/10.4236/ijcm.2018.99055).

11. Montjean D, Entezami F, Lichtblau I, et al. Carnitine content in the follicular fluid and expression of the enzymes involved in beta oxidation in oocytes and cumulus cells. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29(11): 1221–1225, doi: [10.1007/s10815-012-9855-2](https://doi.org/10.1007/s10815-012-9855-2), indexed in Pubmed: [23054356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054356/).
12. Kitano Y, Hashimoto S, Matsumoto H, et al. Oral administration of L-carnitine improves the clinical outcome of fertility in patients with IVF treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(8): 684–688, doi: [10.1080/09513590.2018.1431769](https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1431769), indexed in Pubmed: [29378447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378447/).
13. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, et al. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180: 148–152, doi: [10.1016/j.ejogrb.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.06.008), indexed in Pubmed: [25015747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015747/).
14. Latifian S, Hamdi K, Totakneh R. Hamdi, Totakneh R. Effect of addition of L-carnitine in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with clomiphene citrate and gonadotropin resistant. *Int J Cur Res Acad Rev.* 2015; 3: 469–476.
15. Várnagy A, Bene J, Sulyok E, et al. Acylcarnitine esters profiling of serum and follicular fluid in patients undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 67, doi: [10.1186/1477-7827-11-67](https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-67), indexed in Pubmed: [23866102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866102/).
16. Mansour G, Abdelrazik H, Sharma RK, et al. L-carnitine supplementation reduces oocyte cytoskeleton damage and embryo apoptosis induced by incubation in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009; 91(5 Suppl): 2079–2086, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.02.097](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.097), indexed in Pubmed: [18394615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394615/).
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1): 19–25, doi: [10.1016/j.fertnstert.2003.10.004](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004), indexed in Pubmed: [14711538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711538/).
18. Kalthori Z, Mehranjani MS, Azadbakht M, et al. L-Carnitine improves endocrine function and folliculogenesis by reducing inflammation, oxidative stress and apoptosis in mice following induction of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev.* 2019; 31(2): 282–293, doi: [10.1071/RD18131](https://doi.org/10.1071/RD18131), indexed in Pubmed: [31039949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039949/).
19. Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O, et al. Serum total L-carnitine levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(7): 1602–1606, doi: [10.1093/humrep/den109](https://doi.org/10.1093/humrep/den109), indexed in Pubmed: [18378560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378560/).
20. Samimi M, Jamilian M, Ebrahimi FA, et al. Oral carnitine supplementation reduces body weight and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(6): 851–857, doi: [10.1111/cen.13003](https://doi.org/10.1111/cen.13003), indexed in Pubmed: [26666519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26666519/).
21. Salehpour S, Nazari L, Hoseini S, et al. Effects of L-carnitine on Polycystic Ovary Syndrome. *JBRA Assist Reprod.* 2019; 23(4): 392–395, doi: [10.5935/1518-0557.20190033](https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190033), indexed in Pubmed: [31294953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294953/).
22. Maleki V, Jafari-Vayghan H, Kashani A, et al. Potential roles of carnitine in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol.* 2019; 35(6): 463–469, doi: [10.1080/09513590.2019.1576616](https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576616), indexed in Pubmed: [30806529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806529/).
23. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, et al. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod.* 1999; 14(7): 1690–1697, doi: [10.1093/humrep/14.7.1690](https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1690), indexed in Pubmed: [10402369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10402369/).
24. Genazzani AD, Prati A, Genazzani AR, et al. Synergistic effects of acetyl-L-carnitine, L-carnitine, L-arginine and N-acetyl-cysteine on metabolic dynamics and on hepatic insulin extraction in overweight/obese patients with PCOS. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism.* 2020; 1(1): 56–63.
25. Jamilian H, Jamilian M, Samimi M, et al. Oral carnitine supplementation influences mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33(6): 442–447, doi: [10.1080/09513590.2017.1290071](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1290071), indexed in Pubmed: [28277138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277138/).
26. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Mol Aspects Med.* 2004; 25(5-6): 533–549, doi: [10.1016/j.mam.2004.06.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.003), indexed in Pubmed: [15363640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15363640/).
27. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014; 37(11): 1049–1056, doi: [10.1007/s40618-014-0169-3](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0169-3), indexed in Pubmed: [25201001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201001/).
28. Genazzani AD, Despini G, Czyzyk A, et al. Modulatory effects of L-carnitine plus L-acetyl-carnitine on neuroendocrine control of hypothalamic functions in functional hypothalamic amenorrhea (FHA). *Gynecol Endocrinol.* 2017; 33(12): 963–967, doi: [10.1080/09513590.2017.1332587](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1332587), indexed in Pubmed: [28573875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573875/).
29. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) administration positively affects reproductive axis in hypogonadotropic women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(4): 287–291, doi: [10.1007/BF03347087](https://doi.org/10.1007/BF03347087), indexed in Pubmed: [20414046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20414046/).