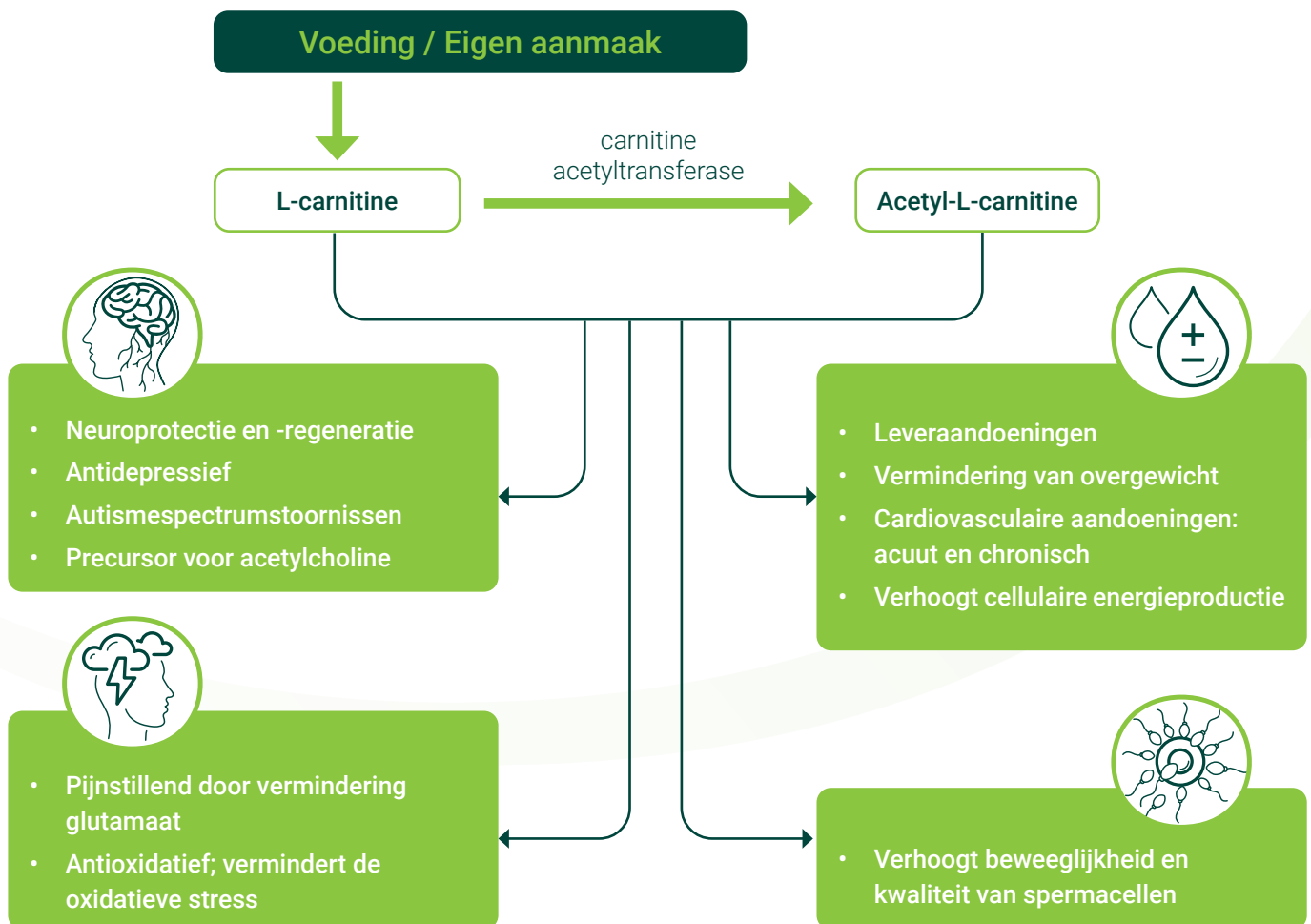


Neuronale bescherming en regeneratie

L-carnitine is een semi-essentieel aminozuur, dit wil zeggen dat een gezond lichaam zelf voldoende kan aanmaken uit de aminozuren **L-methionine** en **L-lysine**. Dit gebeurt voornamelijk in de lever en in mindere mate in nieren en hersenen, onder aanwezigheid van **voldoende vitamine B3, B6, C en ijzer**. Directe bronnen van carnitine zijn voor handen in **dierlijke voeding zoals vlees (met name rood vlees), gevogelte, vis en zuivelproducten**; het komt vrijwel niet voor in plantaardige voeding. Carnitine wordt gemakkelijk uit levensmiddelen opgenomen (tot 60-70%), maar verhitting verlaagt het carnitinegehalte en daarmee de biologische beschikbaarheid. Ook de aminozuren methionine en lysine komen vooral in dierlijke producten voor.

L-carnitine zelf passeert moeilijk de bloed-hersenbarrière, om dit te vergemakkelijken vormt het lichaam het geacetyleerde derivaat acetyl-L-carnitine (ALC) dat wel makkelijk de bloed-hersenbarrière doorkomt. Naarmate we ouder worden, neemt de algehele enzymfunctie af en ook de functie van het enzym carnitine acetyltransferase die carnitine omzet in acetyl-L-carnitine. Eenmaal opgenomen werken L-carnitine en acetyl-L-carnitine hetzelfde. Carnitine heeft een breed palet aan gezondheidsvoordelen; acetyl-L-carnitine fungeert vooral als sleutelmolecuul in het neuronale metabolisme (β -oxidatie, glycogeenproductie, glucosegebruik en ammoniakcyclus), groei, plasticiteit en regeneratie. Daarnaast moduleert het de afgifte van acetylcholine.



Figuur 1. Overzicht van functies van (acetyl-)L-carnitine



Onderliggende werkingsmechanismen van (acetyl-)L-carnitine^[1-3]

- **Bevordert de mitochondriale stofwisseling**

Acetyl-L-carnitine bevordert het vetzurentransport naar de mitochondriale matrix. Hier vindt de bèta-oxidatie plaats, waar vetzuren worden afgebroken tot acetyl-CoA. Acetyl-L-carnitine draagt op deze manier bij tot verhoogde energieniveaus van de hersencellen.

- **Werkt als antioxidant** en vermindert oxidatieve stress. Goed functionerende mitochondriën gaan hand in hand met een goede gezondheid. Met het ouder worden, neemt de efficiëntie van de mitochondriën af en de oxidatieve stress toe. Er worden relatief meer radicalen gevormd waaronder malondialdehyde, die vervolgens de mitochondriën verder beschadigen.

- **Precursor voor acetylcholine^[4]**

Acetylcholine is vooral van invloed op stemming en geheugen. Het coördineert de respons van neuronale netwerken in vele hersengebieden. Verder is het betrokken bij neuronale prikkelbaarheid (plasticiteit en transmissie) en coördineert het de neuronale actie. Naarmate de leeftijd stijgt, daalt het acetylcholineniveau. Waarschijnlijk staan deze lagere niveaus acetylcholine in nauwe relatie met de afname van hersenfunctie op latere leeftijd en de ontwikkeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

- **Verlaagt de glutamaatconcentratie in de synapsen.** Dit heeft een pijnstillend effect. Verder verbetert acetyl-L-carnitine de neuronale receptorfunctie zoals de NMDA-receptoren en receptoren voor neurotransmitters wat ook de pijnbeleving beïnvloedt.

Deficiënties

Carnitinedeficiëntie treedt makkelijk op bij de volgende groepen; **premature baby's, senioren, na operatie, bij snelle (spier)groei, bij gebruik van bepaalde medicatie, bij diabetici en mensen met bepaalde genetische aandoeningen** lopen risico. De behoefte kan groot zijn; carnitine en voorlopers L-methionine en L-lysine kunnen onvoldoende in de voeding aanwezig zijn en/of het omzettingsproces kan worden bemoeilijkt. Zeker als de persoon een vegetarisch/veganistisch voedingspatroon aanhoudt, komt het carnitineniveau snel in het gedrang. Carnitine wordt dan een essentieel aminozuur.

Specifieke (gen)defecten van carnitine acetyltransferase zijn ook beschreven. De overdracht van lange ketenvetzuren vanuit het cytoplasma naar de mitochondriale matrix loopt dan vanzelfsprekend mank. Dit is gekoppeld aan het ontstaan van - vooral - neurologische aandoeningen.

Inzetbaarheid

1 Neuronale achteruitgang, zenuwbeschadiging en pijn

Uit onderzoek blijkt dat oxidatieve stressmarkers door inname van ALC verminderen, in zowel hersenweefsel als cerebrospinale vloeistof. ALC gaat de 'normale' mentale achteruitgang van ouderen tegen. Cognitieve functies, geheugen en constructief denken verbeterden met 1,5 gram/dag^[5].

Acetyl-L-carnitine is veelbelovend neuroprotectief en regenererend gebleken bij diverse aandoeningen, waaronder traumatisch (pediatrisch) hersenletsel, stemmingsstoornissen en depressie (1 gram/dag), dementie en de ziekte van Alzheimer (1-3 gram/dag) en bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson^[6]. ALC is het meest effectief bij vroegtijdige toepassing en soms zal ALC langdurig moeten worden ingezet.

Ook zenuwbeschadiging als gevolg van diabetische neuropathie kan verbeteren door ALC. Mensen met diabetes hebben vaak lage niveaus van (acetyl-L-)carnitine. Suppletie verbetert de zenuwfunctie en vermindert de pijn^[6].

Neuronale pijn wordt verminderd door dagelijks 2 gram ALC^[7].

2 Antidepressief

Acetyl-L-carnitine is cruciaal voor de hippocampale functie. Mensen met ernstige depressie blijken lage ALC-niveaus te hebben. Deze lage niveaus zijn vooral typerend bij patiënten met een geschiedenis van behandlungsresistente depressie bijvoorbeeld als gevolg van jeugdtrauma^[8,9]. ALC-suppletie vermindert depressieve symptomen significant in vergelijking met placebo/geen interventie, terwijl het een vergelijkbaar effect biedt als dat van gevestigde antidepressiva met minder bijwerkingen^[10].

3 Autismspectrumstoornissen

Veranderde metabole routes van L-carnitine zijn in verband gebracht met mensen met autismspectrumstoornissen (ASS). Onderzoek geeft aan dat carnitinesuppletie nuttig is voor de behandeling van symptomen bij niet-genetische ASS (50-100 mg/kg/dag). Het effect van carnitine bij ASS geassocieerd met genetische aandoeningen is niet doorslaggevend vanwege een gebrek aan klinische trials^[11].

4 Chronische vermoeidheid en fibromyalgie

ALC is in staat de hypofyse-hypothalamus-bijnier-as te reguleren. Mensen die chronisch moe zijn, hebben vaak langdurig hoge cortisolspiegels. Dagelijks 2 gram ALC vermindert significant de algehele vermoeidheid bij chronische vermoeidheid^[12]. Onderzoek geeft aan dat wanneer personen met fibromyalgie dagelijks 1 gram ALC innemen, dit leidt tot verminderde pijnbeleving algeheel en specifiek van gevoelige pijnpunten^[13].

5 Leveraandoeningen

L-carnitine kan de serumniveaus van leverenzymen normaliseren of verlagen, de ernst van NAFLD verminderen en het lipidenprofiel verbeteren. Het kan therapeutische verbetering geven bij leverziekten waaronder levercirrose, niet-alcoholische leversteatose, leververvetting en virale hepatitis. De aanbevolen dosis hierbij is 100-400 mg/kg lichaamsgewicht/dag^[14].



6 Cardiovasculaire aandoeningen (CVD)

De cardioprotectieve eigenschappen van L-carnitine berusten op het verbeterde transport van lange-ketenvezuren in de mitochondriale matrix en daardoor de vermindering van oxidatieve stress, ontsteking en necrose van cardiale myocyten. Daarnaast reguleert L-carnitine de calciuminstroom, endotheelintegriteit, intracellulaire enzymafgifte en membraanfosfolipideninhoud. Carnitinedeficiëntie wordt geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen. L-carnitinesuppletie verbetert hartritme, bloeddruk, lipidenhuishouding en bijvoorbeeld insulinegevoeligheid. Gunstige effecten van L-carnitine zijn aangetoond bij zuigelingen, jongeren, volwassenen en oudere patiënten met plotseling en chronisch hartfalen^[15].

7 Overgewicht

L-carnitinesuppletie (2 gram/dag) heeft een bescheiden reducerend effect op lichaamsgewicht, BMI en vetmassa, vooral bij volwassenen met overgewicht/obesitas^[16].

8 Spermakwaliteit

L-carnitine bevordert de beweeglijkheid van het sperma significant; de chromatinekwaliteit van het sperma verbeterde echter alleen significant door toediening van L-carnitine en acetyl-L-carnitine^[17].

Veiligheid

Carnitine wordt beschouwd als een veilige voedingsstof waarbij de bijwerkingen beperkt blijven tot spijsverteringsklachten bij inname van hoge doses (> 5 g/dag) en een specifieke huidgeur.

L-carnitine versterkt mogelijk de antistollingswerking van coumarinderivaten zoals acenocoumarol en warfarine.

Bij (risico op) atherosclerose en hart- en vaatziekten alert zijn op het feit dat L-carnitine onder invloed van specifieke darmbacteriën (o.a. E.coli, Klebsiella pneumoniae en bijvoorbeeld Actinobacteria) leidt tot trimethylamine (TMA)-productie in de darm. TMA wordt vervolgens in de lever geoxideerd tot TMAO (trimethylamine N-oxide). Een verhoogde TMAO-concentratie in het bloed bevordert de ontwikkeling van atherosclerose. Ontlasting onderzoek kan uitsluitel geven.

Conclusie

Acetyl-L-carnitine is in staat zijn acetylgroep te doneren. Vanuit daar werkt acetyl-L-carnitine neuroprotectief, neuromodulerend, antidepressief en pijnstillend bij neuropathieën. Het is veelbelovend bij de behandeling van veroudering en neurodegeneratieve pathologieën door de progressie van mentale achteruitgang te vertragen.

Referenties

1. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res.* 2017. DOI:10.1007/s11064-017-2288-7.
2. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016. DOI: 10.2741/4459.
3. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, et al. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* 2010. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00595.x.
4. White HL, Scates PW. Acetyl-L-carnitine as a precursor of acetylcholine. *Neurochem Res.* 1990. DOI: 10.1007/BF00973749.
5. Maldonado C, Vázquez M, Fagioli P. Potential Therapeutic Role of Carnitine and Acetylcarnitine in Neurological Disorders. *Curr Pharm Des.* 2020. DOI: 10.2174/1381612826666200212114038.
6. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F, et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res.* 2018. DOI: 10.1007/s40520-017-0770-3.
7. Di Stefano G, Di Leonardo A, Galosi E, et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *J Pain Res.* 2019. DOI:10.2147/JPR.S190231.
8. Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *Int J Mol Sci.* 2017. DOI:10.3390/ijms19010011.
9. Nasca C, Bigio B, Lee FS, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *PNAS* 2018. DOI: 10.1073/pnas.1801609115.
10. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2018. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000537.
11. Malaguarnera M, Cauli O. Effects of L-Carnitine in Patients with Autism Spectrum Disorders: Review of Clinical Studies. *Molecules.* 2019. DOI:10.3390/molecules24234262.
12. Maksoud R, Balinas C, Holden S, et al. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2021. DOI:10.1186/s12967-021-02742-4.
13. Rossini M, Di Munno O, Valentini G, et al. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007. PMID: 17543140.
14. Li N, Zhao H. Role of carnitine in non-alcoholic fatty liver disease and other related diseases: an update. *Front Med (Lausanne)* 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.689042.
15. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.* 2018. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.015. PMID: 29241711.
16. Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, et al. Effects of L-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2020. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.008.
17. Aliabadi E, Soleimani Mehranjan M, et al. Effects of L-carnitine and L-acetyl-carnitine on testicular sperm motility and chromatin quality. *Iran J Reprod Med.* 2012;10(2):77-82. PMID: 25242977.

ENERGETICA
Natura®

WETENSCHAPPELIJKE FICHE