



Da anni è dimostrato il ruolo fisiologico della carnitina che agisce come carrier vitamina C-dipendente facilitando il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno della matrice mitocondriale per la loro successiva ossidazione

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

- La carnitina può essere sintetizzata nel cervello, nel fegato e nel rene ad opera dell'enzima ALC-transferasi a partire da:
  - Lisina
  - Metionina
  - Vitamina C
- Le principali sedi di stoccaggio sono il muscolo cardiaco e il muscolo scheletrico

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

La L-acetilcarnitina, strutturalmente simile alla acetil colina, svolge un ruolo indispensabile per il corretto

metabolismo energetico cellulare e trasmettitoriale a livello del S.N.C.

La L-acetilcarnitina, infatti, rappresenta una forma di immagazzinamento di gruppi acetilici che possono essere associati con il Coenzima A necessario ad innescare il ciclo di Krebs, intervenendo quindi sia nel metabolismo degli acidi grassi che dei glucidi

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Nonostante le supposizioni teoriche e l'enfasi da più parti dimostrata nei confronti della supplementazione di carnitina, si è visto che i benefici metabolici sono veramente modesti per il muscolo scheletrico durante l'esercizio fisico forse per la difficoltà di aumentare la concentrazione di carnitina muscolare in seguito all'assunzione orale.

In situazioni di patologia la L-acetilcarnitina si è dimostrata attiva sia come fattore di neuroprotezione per la cellula e i suoi organelli, soprattutto il mitocondrio, sia come fattore trofico per il ripristino dell'integrità cellulare

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## ALC e patologia

In situazioni di patologia la L-acetilcarnitina si è dimostrata attiva sia come fattore di neuroprotezione per la cellula e i suoi organelli, soprattutto il mitocondrio, sia come fattore trofico per il ripristino dell'integrità cellulare

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

In particolare nel sistema nervoso, sia centrale che periferico, in occasione di insulto da ipossia, invecchiamento, tossici (alcool, MPTP, MAM), resezione o schiacciamento del nervo, diabete da alossana o streptozocina, la L-acetilcarnitina ha dimostrato un'attività di neuroprotezione intervenendo sulla cascata di eventi che conducono alla morte cellulare

- formazione di radicali liberi
- accumulo di lipidi (da distruzione di membrane) responsabili del patologico incremento del calcio intramitocondriale
- ridotta attività dei complessi respiratori mitocondriali
- ridotta formazione di RNA mitocondriale da ridotta attività della DNA transcriptasi

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## Farmacocinetica

- I livelli ematici nel ratto per somministrazione endovenosa di 333 mg/kg sono massimi a 5 min (5375 mmoli/l) e si riducono nelle sei ore successive alla somministrazione (106 mmoli/l). Per via orale alla dose di 500 mg/kg il picco ematico si raggiunge a 4 ore dalla somministrazione con livelli di 40 mmoli/l che rimangono costanti fino all'8<sup>a</sup> ora.
- La L-acetilcarnitina marcata raggiunge, in gran parte immodificata, numerosi tessuti fra cui quello cerebrale

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

# Tossicità

- Tossicità acuta - Nel topo la DL50 per via i.m. è superiore a 3000 mg/kg, per via i.p. è superiore a 3.600 mg/kg, per via e.v. è superiore a 1.600 mg/kg, per os è superiore a 18.000 mg/kg
- Tossicità cronica - Mini pigs e conigli trattati per 26 settimane con L-acetilcarnitina per via orale con dosi da 250-500 mg/kg/die e per via i.m. con dosi da 50 mg/kg/die, non hanno dimostrato significative variazioni dell'andamento del peso corporeo, della crasi ematica, della funzionalità epatica, degli esami biochimici del sangue, dell'esame delle urine. L'esame macro-microscopico dei principali organi non ha messo in evidenza alcuna variazione patologica

www.lucapiancastelli.it

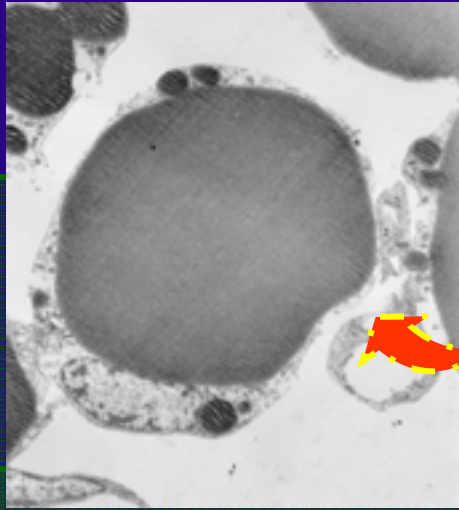


I triacilgliceroli (trigliceridi) forniscono il combustibile per i lunghi voli migratori del *Piviere minore*.

I triacilgliceroli sono riserve di energia molto concentrate essendo ridotti ed anidri.

*La completa ossidazione degli acidi grassi è caratterizzata da una resa energetica pari a circa 9 kcal/g, quasi doppia rispetto alle circa 4 kcal/g dei carboidrati e delle proteine.*

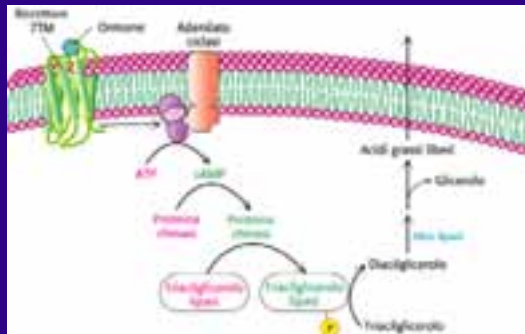
www.lucapiancastelli.it



Grande deposito di trigliceridi circondato da una piccola striscia di citoplasma.

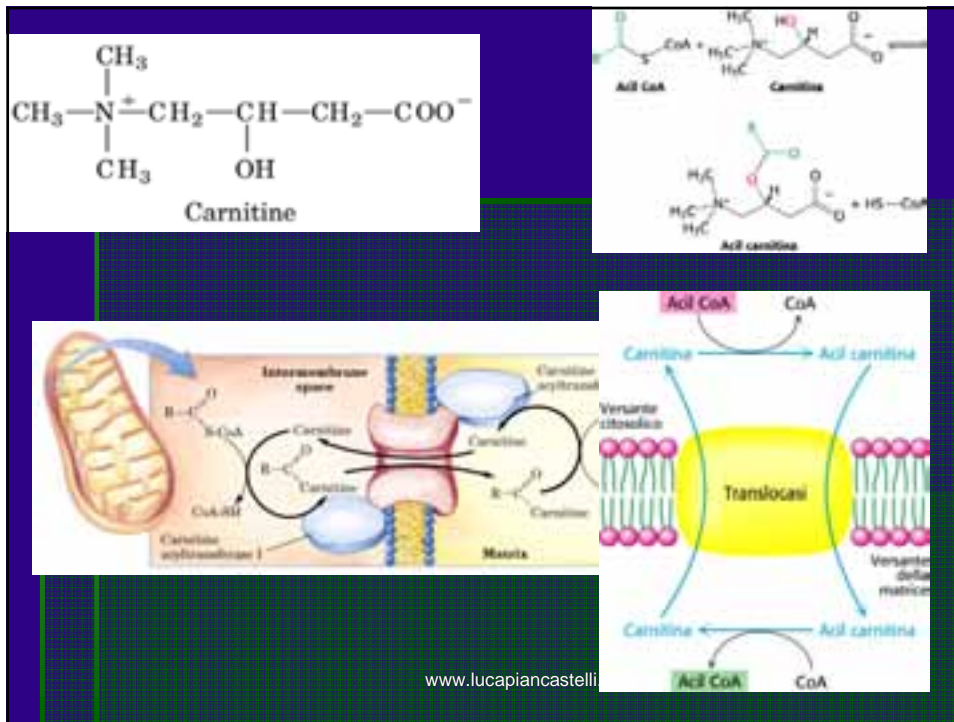
Fotografia al microscopio elettronico di un adipocita

www.lucapiancastelli.it



Mobilizzazione dei triacilgliceroli

www.lucapiancastelli.it



## Esercizio fisico e danno cellulare

L'allenamento di potenza è un evento stressante che genera diverse sequele biochimiche di difficile analisi che coinvolgono in prima istanza il catabolismo delle purine (derivanti dalla degradazione dell'ATP), la formazione di radicali liberi dell'ossigeno e il danno strutturale delle membrane cellulari

## Esercizio fisico e danno cellulare (2)

La fase eccentrica dell'esercizio con carichi elevati determina episodi di ipossia transitoria, deplezione di ATP, spasmo degli sfinteri precapillari, accumulo di ADP e l'attivazione dell'enzima adenilato kinasi che catalizza la formazione di ATP ed AMP a partire da due molecole di ADP

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## Esercizio fisico e danno cellulare (3)

L'AMP aumenta rapidamente nella cellula e viene in parte convertito al suo intermedio metabolico chiamato ipoxantina. Contemporaneamente la massiva richiesta energetica da parte del muscolo durante un allenamento strenuo e l'incapacità dell'organismo di produrre rapidamente ATP determina una discrepanza tra la richiesta effettiva di ATP e la capacità fisiologica di risintetizzarlo non solo penalizzando la prestazione ma anche riducendo la funzionalità dei sistemi ATP-dipendenti

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

L-Carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress" Jeff Volek, et Al. Am J Physiol Endocrinol Metab 282; 2002

Lo studio ha lo scopo di dimostrare se la supplementazione con L-carnitina L-tartrato (LCLT 2g/die 3 settimane) può effettivamente permettere all'atleta di ottimizzare la fase di recupero. Gli autori dichiarano che i dati ottenuti in seguito a squat di moderata intensità propendono per un effettivo ruolo positivo della supplementazione con carnitina in quanto si sono ridotti tutti i markers relativi alla degradazione delle purine, ai radicali liberi ed al danno tissutale e si è ridotto il dolore muscolare successivo all'esercizio.

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Increased expression of xantine oxydase and insulin-like growth factor I immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans" ACta Physiol Scand; 1996

Il deficit di maggior rilievo è rappresentato dall'alterazione funzionale della pompa del calcio ATP-dipendente a cui consegue l'accumulo di calcio intracellulare. L'incremento del calcio funziona come un interruttore in grado di attivare delle proteasi dipendenti dal calcio (enzimi catalizzatori) che a loro volta attivano l'enzima xantina ossidasi che catalizza la formazione di xantina (da ipoxantina) e la sua trasformazione in acido urico. La cosa più importante è che tutte queste complesse reazioni utilizzano l'ossigeno come accettore di elettroni e danno luogo alla formazione di radicale superossido (radicali liberi)

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Increased expression of xantine oxydase and insulin-like growth factor I immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans" *ACta Physiol Scand*; 1996 (2)

Hellsten parla di un incremento della xantina ossidasi nel muscolo umano dopo l'esercizio come importante indice di stress.

**Il radicale superossido si lega al ferro ed attacca gli acidi polinsaturi che compongono la membrana cellulare inducendo un processo lesivo** (la perossidazione lipidica) che è causa diretta della rottura della membrana stessa.

In seguito alla rottura della membrana si liberano nel torrente circolatorio proteine citoplasmatiche come CPK, mioglobina e FABP (proteina legante gli acidi grassi).

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort" *Int J Sports Med*; 1996

Alcuni autori, tra cui Gamberardino, hanno dimostrato invece che la supplementazione di carnitina orale a dosaggio elevato (3 g/die per 3 settimane) pur non incrementando le proprietà ossidative della cellula, riduce la concentrazione muscolare di CPK (creatina-fosfo-Kinasi)

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort" Int J Sports Med; 1996 (2)

Il risultato della ricerca ha aperto una nuova strada per la supplementazione in quanto ha dimostrato che la carnitina può avere un ruolo importante nelle fasi di recupero dopo un esercizio di elevata intensità (la CPK gioca un ruolo chiave nel ripristino dei livelli di ATP utilizzato negli sforzi acuti, quelli cioè che sfruttano un processo energetico anaerobico alattacido)

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## ALC e invecchiamento

**Aging is characterized by a general decline in physiological functions that affects many tissues and increases the risk of death.**

**Deterioration of mitochondria, the major source and target of reactive oxygen species (ROS), is implicated in aging and a variety of age-related diseases**

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

Supplementation of L-carnitine improves mitochondrial enzymes in heart and skeletal muscle of aged rats. *Exp Aging Res*, 2005;31(1):55-67

S. Kumaran and colleagues of the University of Madras reported, "In [our] study, the activities of citric acid cycle enzymes, such as isocitrate dehydrogenase, alpha-ketoglutarate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, and malate dehydrogenase, were found to be decreased in aged rats as well as that of electron-transferring enzymes such as NADH dehydrogenase and cytochrome c oxidase. After supplementation of carnitine to aged rats, the activities of these enzymes reverted nearer to that of young control rats."

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

### EFFETTO DELL'ACETIL-L-CARNITINA SULLA COMPLESSITA' DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE di ratto con neuropatia diabetica sperimentale



Perdita di complessità con riduzione del numero dei punti di ramificazione (freccia)

Numero più elevato di punti di ramificazione (freccie)

Impregnazione Silver-gold con colinesterasi, X2250

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it) Ramacci and De Angelis, 2003

Il Congresso Nazionale SIA-SIAM

L'andrologo  
e le patologie prostatiche

Firenze, Palazzo del Congressi  
16 - 18 Gennaio 2005

Presidenti  
M. Rizzo  
M. Scifo

**CLASSIFICAZIONE NIH (National Institutes of Health)**

**I Prostatite acuta batterica** Infiammazione acuta della prostata

**II Prostatite cronica batterica** Infezione ricorrente della prostata

**III Prostatite cronica abatterica** Infezione non dimostrabile  
**Sindrome del dolore cronico pelvico**  
**(Chronic pelvic pain sindrome - CPPS)**

<b>III-A CPPS infiammatoria</b>	Leucociti su sperma, EPS o urine dopo massaggio >
<b>III-B CPPS non infiammatoria</b>	Leucociti su sperma, EPS o urine dopo massaggio <b>n.n.</b>

**IV Prostatite asintomatica** Reperto occasionale su biopsia o EPS senza alcuna sintomatologia

*(Krieger et al, 1999)*

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

**Le Carnitine (L-carnitina 1 g ed acetil-carnitina 0.5 g x 2/die x 3 mesi)** sono state proposte quale anti-ossidanti nelle NIH III in pazienti infertili.

**Razionale:** ridurre lo stress ossidativo responsabile di uno squilibrio tra fattori anti-ossidanti e pro-ossidanti a livello epididimario.

**Risultati:** incremento nella motilità progressiva, della vitalità degli spermatozoi e del tasso di gravidanze spontanee, soprattutto nel gruppo di pazienti con una normale concentrazione leucocitaria nel plasma seminale al momento dell'arruolamento.

*(Vicari & Calogero, 2001)*

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## CENTRAL ASPECTS OF FATIGUE SENSATION

Low plasma levels of acetylcarnitine in Chronic Fatigue Syndrome

Correlation with fatigue scores

Reduced uptake of acetylcarnitine in different brain areas

Changes in glutamate, GABA and aspartate synthesis

Kuratsune et al., 2002, *NeuroImage* 17:1256-65  
[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## THERAPEUTIC USE OF ACETYL-L-CARNITINE

Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease  
Stuart A. Montgomery, L.J. Thal and Amrein R.

*Int Clin Psychopharmacol* 18:61-71, 2003

The effects of Acetyl-L-carnitine in patients with diabetic peripheral neuropathy: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials  
Sima A.F., Calvani M., Amato A.

Submitte to *Diabetes Care*

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## THERAPEUTIC USE OF ACETYL-L-CARNITINE

L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain

Onofri M., De Sanctis G., Pennisi G., Bella R., Ventra F., Morgani A.

Int J Clin Pharm Res 15:9-15, 1995

Acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic neuropathy

De Grandis D., Minardi C.

Drugs 3:223-231, 2002

Tolerability and efficacy of L-Acetylcarnitine in patients with peripheral neuropathies: a short-term-open multicentre study

De Grandis D.

Clin Drug Invest 15:73-79, 1998

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## THERAPEUTIC USE OF ACETYL-L-CARNITINE

Effect of Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients

Scarpini E., Sacilotto G., Baron P., Cusini M., Scarlato G.

J Periph Nerv Syst 3:250-252, 1997

Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy patients

Hart A.M., Wilson A.D.H., Terenghi G., Mantovani C., Johnson M., Smith C., Youle M.

Submitted to AIDS, 2003

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)

## Effetti proposti a livello sportivo

- > efficienza metabolica di utilizzazione dei lipidi
- > della possibilità di ossidare grassi durante la pratica sportiva
- > dell'efficienza di ossidazione degli zuccheri
- Diminuzione del rapporto lattato/piruvato
- > dell'attività degli enzimi della catena ossidativa
- < dolore muscolare dopo sforzo intenso
- Proposta: < FC durante sforzi submassimali
- > resistenza
- < formazione di ROS
- Azione anti-aging

[www.lucapiancastelli.it](http://www.lucapiancastelli.it)