

PAPEL DE LA L-CARNITINA EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO. IMPORTANCIA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Leticia Figueira *Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela*

La L-carnitina, (3- hidroxil-4N- trimetilamonio butirato) es un componente endógeno derivado de la dieta y sintetizado en el organismo a partir de los aminoácidos esenciales lisina y metionina. 1-3 Aproximadamente el 75% de la carnitina del organismo es derivado de fuentes dietéticas, siendo las carnes rojas particularmente ricas en esta sustancia; mientras que el 25% restante es sintetizado en el organismo.^{2,3} La homeostasis de la L-carnitina representa un equilibrio entre la biosíntesis de novo, la absorción intestinal proveniente de fuentes dietéticas, la entrada y liberación por los tejidos y la reabsorción renal. 4 La biosíntesis de novo de la L-carnitina es llevada a cabo a nivel hepático y renal, siendo la -butirobetaína hidroxilasa (Bbh) la enzima limitante que media el último paso de su bio-síntesis. 5 Por su parte, la absorción intestinal de la L- carnitina es llevada a cabo a través de la mucosa gastrointestinal mediante un sistema de transporte activo en la membrana luminal del enterocito. 4 Los transportadores de membrana, en particular los transportadores orgánicos catión/carnitina (Octn1, Octn2 y Octn3) median además la distribución tisular y reabsorción renal de Lcarnitina; 6 esta última, juega un importante papel en el mantenimiento de los niveles de L-carnitina corporales; y aproximadamente el 95% de la L-carnitina excretada es reabsorbida mediante transportadores expresados en los túbulos proximales del riñón, principalmente a través del Octn. 27 La L-carnitina juega un papel fundamental en el metabolismo intermediario, pues participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna con la finalidad de permitir la - oxidación de los mismos. Los tejidos como el músculo esquelético y el miocardio son carnitina dependientes, puesto que dependen de la oxidación de los ácidos grasos como principal fuente energética. 2 Asimismo, se ha descrito que la L-carnitina es un nutriente esencial que interviene en diversos procesos fisiológicos vitales para el normal crecimiento y desarrollo neonatal; 8 con la transición a la vida extrauterina, la oxidación de los ácidos grasos comienza ser la principal fuente de energía para muchos tejidos; por lo que la utilización de los ácidos grasos requiere de un aporte adecuado de L-carnitina para transportar los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial

y puedan estar disponibles para su oxidación; 8,9 por lo tanto, cualquier modificación en los procesos homeostáticos de la L-carnitina durante la maduración postnatal podría impactar de manera adversa el desarrollo y crecimiento del neonato. 10 Es conocido que la circulación materna provee la L-carnitina para el desarrollo del feto. Durante la última fase de gestación, las concentraciones de L-carnitina se incrementa significativamente en los tejidos fetales, y este depósito asegura adecuados niveles en el periodo inmediato del postparto. Sin embargo, esta reserva tisular de L-carnitina, es rápidamente agotada debido a la inmadurez de diversos mecanismos que mantienen su homeostasis; por lo que el mantenimiento de niveles adecuados de L-carnitina requiere de fuentes externas de la misma. 6 Recientemente, en un estudio sobre los cambios en la homeostasis de la L-carnitina durante el desarrollo postnatal de la rata, se observó que los niveles cardíacos y séricos de L-carnitina aumentaron con el desarrollo postnatal (4 a 20 días postnatal), correlacionándose este último con la maduración de los sistemas de enzimas y transportadores que determinan de manera crítica los niveles de L-carnitina en el cuerpo; 8 sin embargo, en el ser humano, los bajos niveles de L-carnitina sérica en los períodos tempranos después del nacimiento, se deben en parte, a la limitada capacidad de biosíntesis endógena por parte del neonato; por lo que, los mismos son altamente dependientes de fuentes exógenas de L-carnitina. 8,11 En este sentido, se ha descrito que la reducción de los niveles de L-carnitina podría afectar la oxidación de los ácidos grasos, lo cual puede tener relevancia bajo ciertas condiciones fisiopatológicas donde exista mayor demanda de energía, como los estados de sepsis, prematuridad y asfixia; de hecho, la homeostasis metabólica cardíaca puede además verse afectada por la deficiencia de carnitina, pues, algunas anomalías cardíacas como la cardiomiopatía, la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca han sido reportados como asociadas en casos de deficiencia de L-carnitina. 12 Por otra parte, las evidencias indican que la L-carnitina cumple un papel importante en el adecuado crecimiento de los neonatos, ya que los estudios experimentales han demostrado que los lechones de cerdas alimentadas con dietas suplementadas con L-carnitina crecen de manera más rápida y tienen mayor peso que aquellos lechones cuyas madres no recibieron el suplemento; adicionalmente se ha demostrado que la leche de las cerdas suplementadas con L-carnitina presenta mayor concentración de carnitina libre y total que la leche de las cerdas controles, lo cual sugiere que los efectos beneficiosos sobre el crecimiento de los lechones fueron debidos a la suplementación con L-carnitina. 13-15 Asimismo, se ha descrito que la L-carnitina es capaz de regular la secreción de la hormona de crecimiento (GH); 16 y por esta razón muchos investigadores han reportado que el fallo en el crecimiento y desarrollo

está asociado con deficiencia secundaria de L-carnitina. 17 Diversos estudios han indicado que la falta de crecimiento ha sido atribuida a factores como la deficiencia en la GH, hipotiroidismo, retardo en la maduración sexual e hipogonadismo. 18 El papel de la GH en el retardo del crecimiento es controversial. Los bajos niveles del factor de crecimiento tipo insulina 1(IGF-1) se han relacionado con la reducción de la secreción espontánea de la GH, daño hepático o con la insensibilidad a la GH; sin embargo, el tratamiento de pacientes talasémicos de baja talla con dosis fisiológicas de GH parece ser ineficiente, indicando que otros factores son responsables en este tipo de retardo en el crecimiento. 19,20 En este sentido, se ha sugerido que la L-carnitina podría jugar un papel importante en regular la secreción hormonal, entre ellas de la GH. En relación con esto último, se ha reportado que la deficiencia de la GH es un factor etiológico en pacientes talasémicos de baja estatura, por lo que la L-carnitina podría promover la secreción de GH y el crecimiento en estos pacientes; 16 pues la administración de L-carnitina durante 6 meses en pacientes talasémicos con deficiencia de la GH ha demostrado ocasionar un incremento en el pico de GH y IGF-1; 16 basado en estas premisas, algunos estudios han demostrado un incremento en la velocidad de crecimiento después del tratamiento con L-carnitina. 21,22 Adicionalmente, se ha reportado prolongación en el intervalo de transfusiones en pacientes talasémicos de baja estatura después de la terapia con L-carnitina, 16,22,23 pues la L-carnitina es esencial en estabilizar las membranas celulares; 24 por lo tanto, la evidencia indica que la L-carnitina promueve la secreción de GH y el crecimiento, siendo además una terapia eficaz y segura. 16

Efectos de la L-Carnitina sobre enfermedades cardio-metabólicas Además de las acciones sobre el desarrollo y crecimiento, la L-carnitina ha recibido gran atención como un agente farmacológico en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, hepáticas, del sistema nervioso central y endocrinas, en la anorexia, la fatiga crónica e infertilidad. De hecho, se ha descrito que la L-carnitina posee actividad antioxidante y ayuda a prevenir o reducir el daño por isquemia - reperusión; por lo que su suplementación podría ser útil como terapia complementaria en el tratamiento de enfermedades crónicas donde el estrés oxidativo esté involucrado. 2,3 Se ha postulado que la L-carnitina podría ejercer efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares tales como la insuficiencia e isquemia cardiaca, pues podría ayudar a los cardiomiocitos a satisfacer sus necesidades energéticas, a preservar la función cardiaca pulsátil y mantener la viabilidad celular y tisular. 25 Al respecto de lo antes mencionado, en un estudio a doble ciego, en pacientes con angina estable, se observó que la administración de un derivado de la carnitina, la propionil L-carnitina, ocasionó un incremento en la capacidad total de trabajo,

prolongó la duración del ejercicio y el tiempo de umbral isquémico con relación al placebo; 26 sin embargo, dichos efectos anti-isquémicos fueron menos pronunciados que los producidos por un bloqueante de los canales de calcio; sugiriendo que la L-carnitina podría ser empleada como adyuvante en el tratamiento de la angina estable. 27 Por otro lado, se ha demostrado que la L-carnitina parece ser efectiva como terapia adyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, pues la infusión de acetil-L-carnitina durante 12 horas en pacientes con shock séptico y circulatorio, produjo una buena respuesta en términos de oxigenación durante el curso de la sepsis e insuficiencia cardiaca. 28 Por otra parte, en un estudio en el que se administró por vía oral 500 mg de acetil L-carnitina y 200 mg de ácido lipoico dos veces al día durante 16 semanas a pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, se apreció que este tratamiento incrementó el diámetro de la arteria braquial y redujo la presión arterial sistólica respecto al placebo. 29 Adicionalmente, algunos estudios experimentales han indicado que la suplementación con L-carnitina previene la progresión de lesiones ateroscleróticas en conejos hipercolesterolémicos, lo cual podría ser debido a la acción antioxidante de esta sustancia. 30 Otra de las funciones descritas para la L-carnitina es la de incrementar el transporte de los grupos acilo y acetilo (como la acil-carnitina y acetil-carnitina, respectivamente) fuera de la célula, reduciendo la acumulación de productos intermediarios de la oxidación; pues se ha postulado que la acumulación de estos productos estarían implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina en el corazón y músculo esquelético y en la insuficiencia e isquemia cardíaca, probablemente a través de la activación de vías pro-inflamatorias. 31

En vista de ello, se ha postulado que la administración exógena de carnitina o sus derivados, propionilcarnitina y acetilcarnitina, podrían tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la resistencia a la insulina y en enfermedades cardiovasculares, ya que la L-carnitina y sus derivados juegan un papel importante en la oxidación de la glucosa y ácidos grasos, el cual está alterado en esta enfermedad, mejorando de esta manera el metabolismo de la glucosa tanto en sujetos sanos como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; 3,32 en relación con esto, se ha apreciado que la administración de acetil L-carnitina aumenta la entrada tisular de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 33

Por otra parte, se ha descrito que la administración de 3 g/día de acetil L-carnitina en pacientes con resistencia a la insulina durante 8 semanas mejoró la glicemia basal, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el índice del modelo homeostático (HOMA), el cual mide la sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica en estos pacientes; 34 por lo que, la L-carnitina podría constituir un adyuvante efectivo y seguro en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y metabólicas. **Discusión**

general Finalmente, la evidencia indica que la L-carnitina es un nutriente esencial que interviene en diversos procesos fisiológicos vitales para el normal crecimiento y desarrollo neonatal, participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga para permitir la β -oxidación de los mismos, y además es capaz de regular la secreción de GH; por lo que una deficiencia de L-carnitina durante la maduración postnatal podría tener consecuencias negativas en el desarrollo y crecimiento del neonato. Por otro lado, la L-carnitina ha demostrado ser efectiva y segura como terapia complementaria en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia e isquemia cardíaca y en enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, pues es capaz de reducir la acumulación de productos intermediarios de la β -oxidación, la cual se piensa que está implicada en el desarrollo de estas patologías, por lo que la suplementación con L-carnitina podría favorecer a estos pacientes.

Referencias

1. Tsakiris T, Angelogianni P, Tesseromatis C, Tsakiris S, Schulpis K. Effect of L-carnitine administration on the modulated rat brain protein concentration, acetylcholinesterase, Na⁺/K⁺ ATPase and Mg⁺⁺ ATPase activities induced by forced swimming. *Br J Sports Med* 2008;42: 367-372.
2. Cao Y, Qu H, Li P, Wang C, Wang L, Han Z. Single dose administration of L-carnitine improves antioxidant activities in healthy subjects. *Tohoku J Exp Med* 2011;224:209-213.
3. Mingorance C, Rodríguez R, Justo M, Sotomayor M, Herrera M. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:169-176.
4. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033: 30-41.
5. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta* 1980;630:22-29.
6. Davis AT. Fractional contributions to total carnitine in the neonatal rat. *J Nutr* 1989;119:262-267.
7. Tamai I, China K, Sai Y, Kobayashi D, Nezu J, Kawahara E, Tsuji A: Na⁽⁺⁾-coupled transport of L-carnitine via high-affinity carnitine transporter OCTN2 and its subcellular localization in kidney. *Biochim Biophys Acta* 2001;1512:273-284.
8. Anon. Acetyl-L-carnitine. Monograph. *Altern Med Rev*. 2010;15:76-83.
9. Lagioia R, Scrutinio D, Mangini SG, et al. Propionyl-L-carnitine: a new compound in the metabolic approach to the treatment of effort angina. *Int J Cardiol*. 1992;34:167-172.
10. Bartels GL, Remme WJ, Holwerda KJ, Kruijssen DA. Anti-ischaemic efficacy of L-propionylcarnitine – a promising novel metabolic approach to ischaemia? *Eur Heart J*. 1996;17:414-420.
11. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:249-255.
12. Gasparetto A, Corbucci GG, De Blasi RA, et al. Influence of acetyl-L-carnitine infusion on haemodynamic parameters and survival of circulatory-shock patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11:83-92.
13. Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Mostafa N. L-Carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res* 2001;44:235-242.
14. Adams SH, Hoppel CL, Lok KH, et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr*. 2009;139:1073-1081.
15. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:99-107.
16. Giancaterini A, De Gaetano A, Mingrone G, et al. Acetyl-L-carnitine

infusion increases glucose disposal in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2000;49:704-708.

17. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH, Tucker PS. Effect of oral acetyl L-carnitine arginate on resting and postprandial blood biomarkers in pre-diabetics. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:25-30.

18. Ling B, Aziz C, Alcorn J. Systematic evaluation of key L-Carnitine homeostasis mechanisms during postnatal development in rat. *Nutrition & Metabolism* 2012;9:66-76.

19. Sharma S, Black SM: Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2009;6:e31-e39.

20. Giovannini M, Agostoni C, Salari PC: Is carnitine essential in children? *J Int Med Res* 1991;19:88-102.

21. Onay-Besikci A, Campbell FM, Hopkins TA, Dyck JR, Lopaschuk GD. Relative importance of malonyl CoA and carnitine in maturation of fatty acid oxidation in newborn rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H283-H289.

22. Gómez L, Valdés A, Castro L, Martínez M, Romero C. Nutritional support and cardioprotection with L-carnitine: prescription appropriateness and safety concerns in Mexican neonates. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18:e166-e173.

23. Ramanau A, Kluge H, Spilke J and Eder K. Supplementation of sows with L-carnitine during pregnancy and lactation improves growth of the piglets during the suckling period through increased milk production. *J. Nutr.* 2004;134:86-92.

24. Ramanau A, Kluge H and Eder K. Effects of L-carnitine supplementation on milk production, litter gains and back-fat thickness in sows with a low energy and protein intake during lactation. *Br. J. Nutr.* 2005;93:717-721.

25. Birkenfeld C, Kluge H and Eder K. L-carnitine supplementation of sows during pregnancy improves the suckling behaviour of their offspring. *Br. J. Nutr.* 2006;96:334-342.

26. El Beshlawy A, El Dayem S, El Mougy F, El Gafar E, Samir H. Screening of growth hormone deficiency in short thalassaemic patients and effect of L-carnitine treatment Arch Med Sci 2010;6,1:90-95.
27. Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. J Inherit Metab Dis 2003;26:171-80.
28. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta thalassemia major: a multicenter study in Tehran. BMC Endocr Disord 2003;3:4.
29. Karamifar H, Karimi M, Amirhakimi G, Sharbatialaei M, De Sanctis V. Reduced insulin growth factor I concentrations in iron overloaded beta thalassaemic patients with normal growth hormone secretion and liver function. Pediatr Endocrinol Rev 2004;2:256-258.
30. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). Pediatr Endocrinol Rev 2004;2:249-255.
31. Di Marzio L, Moretti S, D'Alo S, et al. Acetyl-L-carnitine administration increases insulin-like growth factor-1 level in asymptomatic HIV-1 infected subject: correlation with its suppressive effect on lymphocyte apoptosis. Chin Immunol 1999;92:103-110.
32. El Beshlawy A, Abdel Dayem S, Abd El Raouf E, Makhlouf A, Bashir H. Effect of L-carnitine on growth of Egyptian children with thalassemia major. Med J 2001;69:7-12
33. El Beshlawy A, Ragab L, Fattah AA, et al. Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. Acta Haematol 2004;111:143-148.
34. Herpin P, Vincent A, Fillaut M, Bonito BP, Hocquette JF. Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation capacities increase in the skeletal muscles of young pigs during early postnatal development but are not affected by cold stress. Reprod Nutr Dev 2003;43:155-166.