

Karnozin a β -alanin v seniorském věku

Jejich vliv na kosterní svalstvo a neurodegenerativní onemocnění

**MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., Jr.¹, doc. Mgr. Jitka Vostálová, Ph.D.², doc. MUDr. Aleš Vidlář, Ph.D.¹,
MUDr. Alexandra Jarošová¹, prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc.²**

¹Urologická klinika LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

Karnozin (β -alanyl-L-histidin) je dipeptid, tvořený aminokyselinou β -alaninem a L-histidinem. Karnozin a obě aminokyseliny se vyskytují v mozku a kosterním svalstvu všech obratlovců. Karnozin v buňkách mozkové tkáně chrání intracelulární bílkoviny před jejich poškozením kyslíkovými radikály, glykací a tvorbou příčných vazeb mezi jednotlivými řetězci bílkovin. V kosterním svalstvu karnozin snižuje svalovou únavu způsobenou zvýšenou koncentrací kyseliny mléčné, která vede k poklesu pH. S rostoucím biologickým věkem klesá koncentrace karnozinu jak v buňkách mozkové tkáně, tak v bílých svalových vláknech kosterního svalstva, čímž dochází k zhoršování senzorických a kognitivních funkcí a úbytku svaloviny. Tyto degenerativní procesy lze zpomalit konzumací potravin bohatých na karnozin nebo doplňováním diety β -alaninem. β -alanin určuje rychlost tvorby karnozinu a jeho koncentraci v buňkách mozkové a svalové tkáně. Článek shrnuje současné názory medicíny na roli karnozinu v procesu stárnutí lidského organismu a významu obohacování diety β -alaninem.

Klíčová slova: karnozin, beta-alanin, fyziologická funkce, mozek, kosterní svalstvo, fyzická aktivita, ergogenní účinek, kognitivní funkce, neurodegenerativní onemocnění.

Carnosine and β -alanine in aging. Their impact on skeletal muscle and neurodegenerative disorders

Carnosine (β -alanyl-L-histidine) is a dipeptide composed of the amino acid β -alanine and the L-histidine. Carnosine and both amino acids are found in the brain and skeletal muscle of all vertebrates. The physiological function of carnosine in brain tissue is to protect intracellular proteins from damage by oxygen radicals, modification by glycation and formation of cross-links between protein chains. In skeletal muscle, carnosine reduces muscle fatigue caused by increased lactic acid levels and decreased tissue pH. With increasing biological age, carnosine concentration in both brain tissue and white skeletal muscle fibres decreases. There is a loss of muscle mass (sarcopenia) and deterioration of sensory and cognitive functions. These degenerative processes can be delayed by consuming carnosine-rich foods or diet supplemented with pure β -alanine. This amino acid determines the rate of endogenous carnosine synthesis and thus its concentration in brain and muscle tissues. This article is an overview of the present knowledge on the role of carnosine in the process of aging and the importance of the diet enrichment with β -alanine or carnosine.

Key words: carnosine, β -alanine, physiological functions, brain, skeletal muscle, physical activities, ergogenic effect, neurodegenerative disorders.

Úvod

Narůstající počet osob seniorského věku je spojen s rostoucími náklady na zdravotní péči. Prevence vzniku chronických onemocnění a udržení dobré kvality života i v pozdním věku se stalo jedním z hlavních cílů zdravot-

ní politiky Světové zdravotnické organizace (WHO) (1).

Stárnutí je spojeno se změnami fyziologických funkcí, jako je např. aktivita kosterního svalstva, kvalita kostní tkáně, senzorická a kognitivní (smyslové) funkce. Vedle vrozených dispozic,

vlivu životního prostředí a aktivního životního stylu je racionální dieta jedním z faktorů, které mohou proces biologického stárnutí významně zpomalit. Iolascon a spol. (2) na základě analýzy studií, které respektovaly pravidla medicíny založené na důkazech, vybrali 16 mikronutrientů



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc., vilimsimane@volny.cz

Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(5): 329–332

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2020

Obr. 1. Struktury β -alaninu (1), L-histidinu (2), karnozinu (3) a anserinu (4)

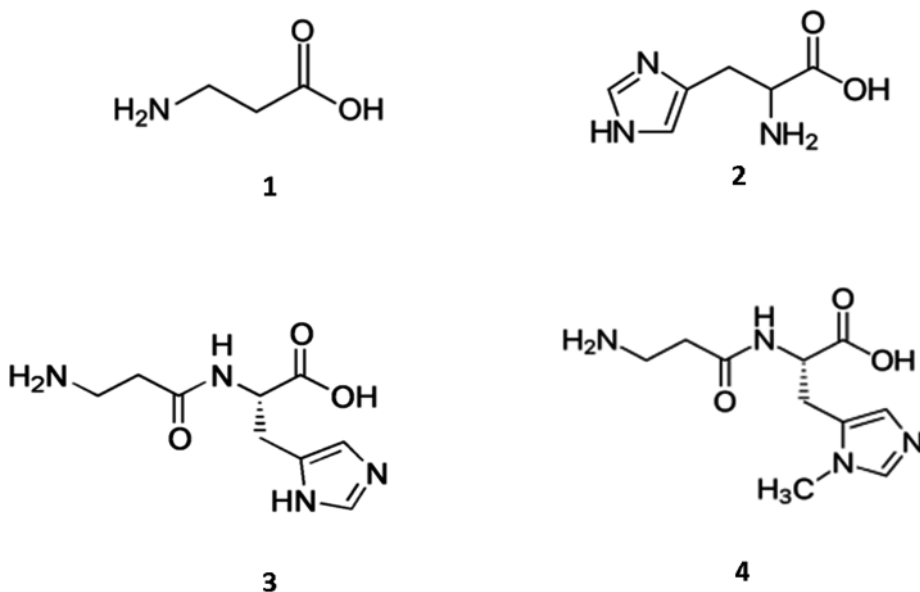
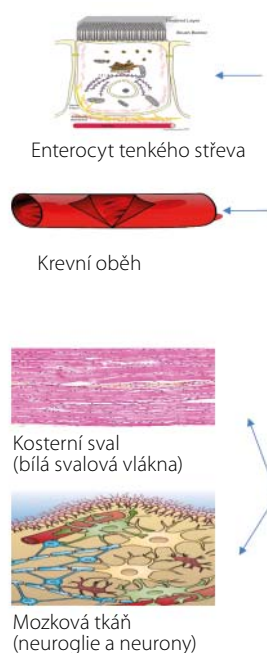


Schéma 1. Absorpce karnozinu, β -alaninu a L-histidinu u obratlovců a jejich transport do svalové a mozkové tkáně



Absorpce karnozinu, β -alaninu a L-histidinu z masité stravy začíná jejich transportem z lumen tenkého střeva do enterocytů sliznice střeva membránovými přenašeči. PEPT1 pro histidinové dipeptidy a TauT, PAT1/PHT1 pro neutrální aminokyseliny. V enterocytech je karnozin částečně hydrolyzován tkáňovou karnozinázou 2 na β -alanin a L-histidin.

Nehydrolyzovaný karnozin, β -ala a L-histidin jsou z enterocytů transportovány do krevního oběhu stejnými membránovými přenašeči PEPT1, TauT a PAT1/PHT1. V krvi homeostázu karnozinu, β -alaninu a L-histidinu udržuje sérová karnozináza 1.

Z krve do fibroblastů kosterního svalstva a buněk CNS (oligodendrocytů, neuroglií a neuronů) je β -ala a L-histidin transportován stejným mechanismem jako přes střevní bariéru. V buňkách je za katalýzy karnozinsyntázy syntetizován karnozin. V intracelulárním prostoru je vedle karnozinsyntázy také aktivní karnozináza 2. Koncentrace karnozinu a jeho syntéza v buňce závisí na množství absorbovaného β -ala, ne na extra/intracelulární koncentraci L-histidinu.

zlepšujících jednu nebo více výše uvedených funkcí u starších lidí. Mezi tyto mikronutrienty zařadili vitaminy B6 (pyridoxal-5-fosfát), B9 (folát), B12 (kobalamin), C (kyselina askorbová), D3 (cholekalCIFerol), E (α -tokoferol), K2 (menachinon); biominerály draslík, hořčík, vápník, zinek a fluor; aminokyselina L-leucin; kreatin a histidinový dipeptid karnozin.

Karnozin byl poprvé izolován z extraktu svalu hospodářských zvířat v roce 1900 (3). Strukturně patří do skupiny histidinových dipeptidů. Je tvořen esenciální aminokyselinou L-histidinem a neproteinogenní aminokyselinou

β -alaninem (β -ala). U obratlovců je β -ala stavební jednotkou několika dalších histidinových dipeptidů, např. anserinu (obrázek 1), ale také kyseliny pantotenové (vitaminu B5) a koenzymu A. Histidinové dipeptidy a volný β -ala se nachází v krvi, příčně pružném svalstvu, mozku a v dalších orgánech (4). Koncentrace β -ala je limitující pro syntézu karnozinu a jeho derivátů v buňce. V rostlinách jsou prekurzory syntézy β -ala polyaminy spermin a spermidin, kyselina propionová a uracil (5).

Od roku 1918 do současnosti bylo publikováno více než 2500 článků o účincích a aplikacích

karnozinu a β -ala. V letech 1919 až 1990 byla většina z 573 studií zaměřena na funkci karnozinu a β -ala v metabolismu bílých svalových vláken kosterního svalstva. Obě sloučeniny byly užívány převážně rekreačními a vrcholovými sportovci pro své ergogenní (výkonnost zvyšující) účinky (6). Jako nutraceutika jsou prodávána v doplňcích stravy, často v kombinaci s kofeinem, karnitinem, kreatinem, taurinem, β -hydroxy- β -methylbutyrátem, γ -aminomáselnou (GABA) a dalšími ergogeny. K výraznému nárůstu článků došlo v devadesátých letech minulého století, kdy byly publikovány *in vivo* experimenty na laboratorních zvířatech a klinické studie s karnozinem a β -ala v profylaxi neurodegenerativních onemocnění.

Tento článek má za cíl seznámit lékařskou veřejnost:

- se současnými znalostmi o významu karnozinu a β -alaninu pro organismus stárnoucího člověka,
- jejich vlivu na fyzickou a mentální kondici,
- o důvodech, proč obohacovat dietu β -ala nebo karnozinem,
- o denní dávce, způsobu a době jejich užívání,
- možných nežádoucích účincích.

Absorpce karnozinu a β -alaninu z tenkého střeva do vnitřního prostředí

Karnozin a β -ala tělo získává především konzumací masité stravy bohaté na histidinové dipeptidy, např. v hovězím mase je 170 mg.g⁻¹ karnozinu, vepřovém 240 mg.g⁻¹ a drůbežím mase 70 mg.g⁻¹ (4). Resorpce karnozinu a β -ala do tělesných orgánů je uvedena na schématu 1. V případě nedostatku β -ala si tělo potřebu této aminokyseliny kryje její syntézou z pyrimidinových bází (cytosinu a uracilu), která probíhá v játrech.

Distribuce karnozinu v tkáních

Karnozin se u savců kumuluje v bílých svalových vláknech kosterního svalstva a mozku, zejména v neuronech čichového bulbusu (4). Pro ilustraci je uvedena distribuce karnozinu u člověka, podle jeho klesající koncentrace v 1 g tkáně: čichový bulbus > kosterní svalstvo/srdeční sval (99% z celkového množství karnozinu v těle) > chondroidní plexus > mozková kůra (7). Koncentrace karnozinu v ledvině, játrech, slezině a plazmě se pohybuje na hranici stanovitelnosti. S rostoucím

biologickým věkem ubývá bílých svalových vláken a množství karnozinu v kosterním svalstvu klesá. Zvýšení koncentrace karnozinu v těle masitou stravou nebo suplementací volným β -ala může zpomalovat biologické stárnutí obou pohlaví (8, 9).

Fyziologický význam karnozinu a β -alaninu

Karnozin v buňkách kosterního svalstva a mozkové tkáni zasahuje do několika metabolických dějů (10, 11). V obou tkáních působí jako protektivní, regulační a iniciační molekula (obrázek 2). Jeho fyziologická funkce ve svalovém fibroblastu je:

- pufrvat acidózu vznikající v bílých svalových vlákních během svalové zátěže v procesu anaerobní glykolýzy,
- regulovat transport Ca^{2+} iontů ze sarkoplazmatického retikula do sarkomer,
- aktivovat svalovou ATPázu,
- eliminovat kyslíkové radikály v cytoplazmě vzniklé působením volných Cu^{2+} a Zn^{2+} iontů jejich vazbou do komplexů,
- chránit cytoplazmatické bílkoviny před jejich poškozením glykací a tvorbou příčných vazeb.

V nervové tkáni byl vedle pufrací, antioxidační a chelatační aktivity prokázán u karnozinu jeho inhibiční účinek na neurotoxicitu vyvolanou N-metyl-D-asparagovou kyselinou (NMDA, antagonist neurotransmiteru kyseliny glutamové) a pozitivní účinky na průběh několika neurodegenerativních onemocnění (viz níže). Podrobně jsou in vivo studie zaměřené na roli karnozinu v mozku diskutovány v přehledném článku Schöna a spol. z roku 2019 (12).

Volný β -alanin funguje jako neurotransmiter. Je agonistou γ -aminomáselné kyseliny a váže se na GABA_A receptor (13).

Vliv karnozinu a β -alaninu na fyzickou aktivitu stárnoucího člověka

Podrobné znalosti funkce karnozinu v bílých svalových vlákních kosterního svalstva a roli β -ala v *de novo* syntéze karnozinu ve svalových fibroblastech vyvolaly zájem odborníků ze sportovního lékařství o aplikaci obou sloučenin ve vrcholovém sportu (6, 11). Podání β -alaninu, ve srovnání s karnozinem, vede k rychlejšímu zvýšení okamžitého výkonu a snížení bolestivosti zejména v pažních a lýtkových svalech po fyzické zátěži. Pro seniory obou pohlaví je pravidelná fyzická aktivita (zpravidla chůze a plavání) jedním z hlavních faktorů ovlivňujících jejich kvalitu života. Doplnění snížené hladiny karnozinu v buňkách kosterního svalstva dostatečným zásobením organismu karnozinem nebo β -ala může mít vliv na celkový zdravotní stav seniora, včetně vnímání únavy a pocitu vyhoření. Výsledky preklinických studií účinků karnozinu na metabolické děje probíhající ve stárnoucí buňce, jako např. zpomalení zkracování telomer, aktivace proteolýzy senescentních buněk, stimulace mitochondriální aktivity, inhibice proliferace transformovaných buněk, ochrana bílkovin před oxidačním poškozením atd., vedly ke klasifikaci karnozinu jako sloučeniny zpomalující stárnutí (8). Tento závěr je nutné ještě prokázat relevantními klinickými zkouškami.

Vliv karnozinu a β -alaninu na senzorické, smyslové funkce a mentální onemocnění v průběhu stárnutí

Role karnozinu a β -ala v ochraně zraku, čichu, chuti a neurodegenerativních onemocnění zůstává stále záhadná (12). Obě sloučeniny se absorbují přes hematoencefalickou bariéru stejnými transportéry jako přes enterocyty do krve. Homeostáza karnozinu a β -ala je v mozkové tkáni udržována stejnými enzymy jako v kosterním svalstvu, karnozinázou 2 a karnozinsyntázou. V bulbu čichového nervu karnozin aktivuje čichové receptory, dále chrání oční čočku a optický nerv před degradací bílkovin kyslíkovými radikály (katarakta), iniciuje expresi mozkového neurotrofního (BDNF) a nervového růstového faktoru (NGF) v gliových buňkách (14). Obě tyto bílkoviny aktivují tvorbu nových synaptických spojení u neuronů, což je zásadní pro proces učení, regeneraci mozkové tkáně a uchovávání informací v dlouhodobé paměti. BDNF a NGF mají ochrannou roli v neurodegenerativních onemocněních, jako je Parkinsonova nebo Alzheimerova nemoc.

Jak užívat karnozin a β -alanin jako doplněk stravy a jaké mohou být nežádoucí účinky

Karnozin a β -ala jsou dostupné ve formě tablet a želatinových kapslí, β -ala rovněž jako čistá substance. Obě sloučeniny jsou aktivními složkami řady kombinovaných přípravků. V randomizovaných a placebem kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na neuroprotektivní účinky byl pacientům ve věku 15 až 75 let podáván karnozin v denních dávkách 0,5 až 2 g formou tablet nebo

Obr. 2. Funkce karnozinu v buňkách kosterního svalstva a mozku



kapslí (12). Parestezie nebo jiné vedlejší účinky nebyly zaznamenány. β -ala, klinicky testovaný pro zvýšení fyzické výkonnosti starších mužů a žen, byl nejčastěji aplikován v rozložené denní dávce 3,3 g až 6,4 g. Hodnocení 101 klinických studií s β -ala ukázalo, že parestezie je personalizovaným vedlejším účinkem, pokud je β -ala aplikován formou nápoje (15, 16). U tablet nebo kapslí s pomalým uvolňováním β -ala nebyla parestezie zaznamenána. Doba trvání klinických zkoušek s karnozinem nebo β -ala se pohybovala v rozmezí 1 až 12 týdnů.

Suplementace karnozinem nebo β -alaninem má pro seniora efekt, pokud je podpořena každodenní fyzickou aktivitou. Rozdíl mezi užíváním karnozinu a β -alaninu je v rozdílné biodostupnosti obou sloučenin a době nástupu jejich účinku.

Může přinést lékařský výzkum nové pohledy na suplementaci karnozinem a β -alaninem?

Fyziologicky patří karnozin a β -alanin mezi mikronutrienty, které jsou pro lidský organismus nezbytné. V kosterním svalstvu a myokardu byly prokázány jejich ochranné a iniciační účinky. Přesto stanoviska Evropského úřadu pro bezpečné potraviny (EFSA) k udělení zdravotních tvrzení pro β -ala (zvýšení výkonnosti, snížení únavy a zvýšení hladiny karnozinu v kosterním svalstvu) a karnozin (zvýšení síly svalu a fyzické vytrvalosti, pozitivní vliv na funkce srdečního svalu a zdraví kůže) byla pro nedostatek relevantních důkazů z klinických zkoušek zamítává (17, 18). Další ověření v randomizova-

ných klinických zkouškách si vyžaduje také aplikace karnozinu a N-acetylkarnozinu ke zpomalení tvorby šedého zákalu (19). V Japonsku a Jižní Korei byl schválen komplex zinku s karnozinem jako léčivo pod názvem POLAPREZINC™ (20). V USA a Kanadě je tato sloučenina registrována jako doplněk stravy. POLAPREZINC™ je indikován k léčbě ulcerativní gastritidy. Klinické studie prokázaly jeho ochranný vliv na sliznici dutiny ústní a jícnu u pacientů léčených radioterapií (21). Z analogů karnozinu má terapeutický potenciál karnozinol v profylaxi metabolických onemocnění spojených s oxidačním stresem a zánnětem. Při *per os* užívání je výborně absorbovatelný a rezistentní vůči hydrolýze karnozinázami 1 a 2 (22).

V současnosti je výzkum karnozinu a β -ala, mimo studie zaměřené na sportovce, orientován na jejich integrální roli v aktivaci a ochraně buněčných struktur svalové a mozkové tkáně v průběhu stárnutí, v podpůrné terapii některých neurodegenerativních a mentálních onemocnění (23). Cíle klinických zkoušek s karnozinem a β -ala na seniorech, registrovaných v Clinicaltrials.gov k červenci 2020, jsou následující:

- optimalizace dávky a doby užívání karnozinu nebo β -ala, která zvýší koncentraci karnozinu v kosterním svalstvu (KS),
- jak tyto sloučeniny zlepší fyzickou výkonnost, sníží únavu a zvýší odolnost vůči stresu,
- jaký vliv má orální aplikace karnozinu nebo β -ala na výsledky rehabilitace u pacientů s roztroušenou sklerózou, obstrukční plicní chorobou nebo poraněním páteře,

- ověřit účinek na průběh Alzheimerovy, Parkinsonovy choroby, schizofrenie, autismu a různé formy deprese.

Závěr

Význam diety a její doplňování karnozinem nebo β -alaninem lze vyjádřit následovně:

- V období dospělosti (20 až 60 let) masitá dieta a pohyb zvyšuje hladinu karnozinu v KS a mozku, což vede ke zlepšení fyzické kondice, výkonnosti, senzorických a mentálních funkcí.
- V období stáří (60 a výše let) suplementace β -ala/karnozinem, racionální dieta a pohyb udržuje hladinu karnozinu v KS a mozku na fyziologické úrovni a dochází ke zpomalení změn vyvolaných biologickým stárnutím organismu. Pokud v tomto období má člověk ochuzenou dietu o živočišné bílkoviny a omezený pohyb, pak se snížená hladina karnozinu v KS a mozku projeví zhoršením jeho fyzické kondice, snížením výkonnosti, zhoršením senzorických a mentálních funkcí a zvýšeným rizikem výskytu neurodegenerativních chorob.

Přes rostoucí zájem praktických a klinických lékařů o aplikaci karnozinu a β -alaninu u stárnoucí populace zůstává ve spojení mobilizační funkce karnozinu ve fibroblastech kosterního svalstva a jeho roli jako neurotransmiteru v nervové tkáni stále řada nezodpovězených otázek, které jsou výzvou pro další biomedicínský výzkum.

LITERATURA

1. Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. WHO 2013. [on-line] [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131303>.
2. Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, et al. Are Dietary Supplements and Nutraceuticals Effective for Musculoskeletal Health and Cognitive Function? A Scoping Review. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(5): 527–538.
3. Gulewitsch WL, Amiradžibi S. Ueber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextractes. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1900; 33(2): 1902–1903.
4. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids* 2020; 52: 329–360. doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6.
5. Parthasarathy A, Savka MA, Hudson AO. The synthesis and role of β -alanine in plants. *Front Plant Sci* 2019; 10: 921.
6. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Stout JR, et al. International society of sports nutrition position stand: Beta-Alanine. *J Int Soc Sports Nutr* 2015; 12: 30.
7. Jackson MC, Lenney JF. The distribution of carnosine and related dipeptides in rat and human tissues. *Inflamm Res* 1996; 45(3): 132–135.
8. Hipkiss AR, Baye E, de Courten B. Carnosine and the processes of ageing. *Maturitas* 2016; 93: 28–33.
9. Hipkiss AR. Would carnosine or a carnivorous diet help suppress aging and associated pathologies? *Ann N.Y. Acad Sci* 2006; 1067: 369–374.

10. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev* 2013; 93: 1803–1845.
11. Hoffman JR, Varanoske A, Stout JR. Effects of β -alanine supplementation on carnosine elevation and physiological performance. *Advan Food Nutr Res* 2018; 84: 183–206.
12. Schön M, Mousa A, Berk M, et al. The potential of carnosine in brain-related disorders: A comprehensive review of current evidence. *Nutrients* 2019; 11: 1196.
13. Tiedje KE, Stevens K, Barnes S, Weaver DF. β -Alanine as a small molecule neurotransmitter. *Neurochem Internat* 2010; 57: 177–188.
14. Yamashita S, Sato M, Matsumoto T, et al. Mechanisms of carnosine-induced activation of neuronal cells. *Biosci Biotech Biochem* 2018; 82(4): 683–688.
15. Dolan E, Swinton P, de Salles Painelli V, et al. A systematic risk assessment and meta-analysis on the use of oral β -alanine supplementation. *Adv Nutr* 2019; 10: 452–463.
16. Perim P, Marticornera FM, Ribeiro F, et al. Can the skeletal muscle carnosine responses to beta-alanine supplementation be optimized? *Front Nutr* 2019; 6: 135.
17. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to beta-alanine and increase in physical performance during short-duration, high-intensity exercise pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2014; 12(7): 3755, 11 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3755
18. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-carnosine and increase in muscle power (ID 1824), increase in endurance capacity (ID 1824), "skin" (ID 1825) and maintenance of normal cardiac function (ID 1826) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011; 9(4): 2038. [14 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2038.
19. Dubois VDJP, Bastawros A. N-acetylcarnosine (NAC) drops for age-related cataract. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 2: CD009493. doi: 10.1002/14651858.CD009493.pub2.
20. Dajani EZ, Klamut MJ. Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(7): 1537–1544.
21. Hiroshi Doi, Kuribayashi K, Kijima T. Utility of Polaprezinc in Reducing Toxicities During Radiotherapy: A Literature Review. 2018; 14(19): 1977–1988.
22. Rezzani R, Favero G, Ferroni M, Lonati C, Moghghadasian MH. A carnosine analog with therapeutic potentials in the treatment of disorders related to oxidative stress. *Plos One* 2019. doi.org/10.1371/journal.pone.0215170.
23. Chmielewska K, Dzierbick K, Kielewicz-Stepniak I, Przybyłowska M. Therapeutic potential of carnosine and its derivatives in the treatment of human diseases. *Chem Res Toxicol* 2020; 33: 1561–1578.