

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční terapeut



**Věra Vodičková**

Využití kreatinu a karnitinu ve sportu

Creatine and Carnitine Use in Sport

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Zdeněk Vilikus, CSc.

Praha, 2012

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 5. 4. 2012

Věra Vodičková

**Identifikační záznam:**

VODIČKOVÁ, Věra. *Využití kreatinu a karnitinu ve sportu. [Creatine and Carnitine Use in Sport]*. Praha, 2012. Počet stran: 76. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav teorie a praxe ošetřovatelství. Vedoucí závěrečné práce doc. MUDr. Zdeněk Vilikus, CSc.

Ráda bych poděkovala docentu Vilikusovi za zajímavý námět na bakalářskou práci a jeho pomoc při získávání podkladů pro její zpracování. Také děkuji své rodině, přátelům a kolegům za shovívavost během psaní této práce. Speciální poděkování náleží MUDr. Evě Meisnerové za její laskavou péči, podporu a trpělivost, díky kterým jsem měla možnost práci dokončit.

## Abstrakt

Kreatin je z 95 % obsažen v kosterních svalech, kde je z 65 % fosforylován na kreatinfosfát. Denní potřeba 2 g je kryta příjmem z potravy a biosyntézou. Systém kreatin – kreatinfosfát slouží ve svalech pro rychlou regeneraci ATP, pro vyrovnávání pH a podílí se na růstu svalové hmoty. Základní a prokazatelně účinnou formou suplementů je kreatin monohydrát, jiné preparáty nejsou účinnější. Podávání kreatinu je bezpečné, potvrzeným nežádoucím účinkem je pouze nárůst hmotnosti a trávicí obtíže. Je prokazatelně efektivní pro zvýšení výkonnosti, zejména při opakované krátkodobé intenzivní zátěži a v silových disciplínách. Nejúčinnějším postupem podávání je využívání tzv. plnicí fáze, následované fází udržovací a pauzou, které se v cyklech opakují. Účinnost zvyšuje současné podání sacharidů. Nárůst výkonnosti koreluje s velikostí nárůstu obsahu kreatinu ve svalech, která závisí na velikosti jeho zásob před zahájením suplementace.

Karnitin se vyskytuje ve dvou optických formách, ovšem pouze L-forma je metabolicky účinná a bezpečná. Jeho hlavní funkcí je přenos aktivovaných mastných kyselin do matrix mitochondrie, kde probíhá jejich  $\beta$ -oxidace. Denní potřeba karnitinu je z 25 % kryta biosyntézou, zbylých 75 % musí být přijato potravou. Z potravy je absorbováno 54 - 87 %, ze suplementů pouze 14 - 18 %. Jeho čistou krystalickou formou je L-karnitin báze. Suplementace karnitinem je bezpečná a má význam především u vytrvalostních sportovců, je ovšem nutné dlouhodobé podávání. Karnitin zvyšuje využívání tuků a díky tomu je šetřen svalový glykogen. Má vliv na zvýšení  $VO_{2max}$ , snížení hladiny laktátu po anaerobní zátěži a rizika pozátěžového poškození svalů. Spekuluje se o možném vlivu na tělesnou hmotnost a množství podkožního tuku. Navíc existuje předpoklad, že by mohl mít určitý vliv na imunitní systém a erytropoézu.

**Klíčová slova:** kreatin, karnitin, sportovní výživa, suplementy, výkonnost, energie

## Obsah práce

1	Úvod	9
2	Kreatin	10
2.1	Historie kreatinu	10
2.2	Fyzikálně-chemické vlastnosti kreatinu	10
2.3	Kreatinový pool a denní potřeba organismu	11
2.4	Metabolismus kreatinu	13
2.4.1	Biosyntéza kreatinu	13
2.4.2	Absorpce, distribuce a biologická dostupnost	14
2.4.3	Degradace a eliminace	16
2.5	Význam kreatinu pro svalovou činnost	19
2.5.1	Druhy vláken v kosterních svalech	19
2.5.2	Energetický metabolismus	20
2.5.3	Regulace pH ve svalu	22
2.5.4	Ochranná funkce	22
2.5.5	Ovlivnění nárůstu objemu svalové hmoty	23
2.6	Deficit kreatinu	23
2.7	Léčebné využití kreatinu	24
2.8	Kreatinové preparáty	25
2.8.1	Chemická syntéza kreatin monohydrátu	25
2.8.1.1	Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a kyanamidu	25
2.8.1.2	Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a O-alkylisourey	25
2.8.1.3	Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a S-alkylisothiourey	26
2.8.2	Formy kreatinových preparátů	26
2.8.2.1	Kreatin monohydrát (CM)	26
2.8.2.2	Kreatin ethyl ester (CEE)	27
2.8.2.3	Kre-Alkalyn	28
2.8.2.4	Crea-trona	28
2.8.2.5	Šumivý kreatin	29
2.8.2.6	Soli a komplexy kreatinu	29
2.8.2.7	Kreatinol	29
2.8.3	Nežádoucí účinky a interakce	30
2.9	Postupy při suplementaci a její vliv na zásobu kreatinu ve svalech	33
2.10	Vliv kreatinu na sportovní výkonnost	34
2.11	Využití kreatinu při rehabilitaci	36

3	Karnitin	37
3.1	Historie karnitinu	37
3.2	Fyzikálně-chemické vlastnosti karnitinu	37
3.3	Endogenní a exogenní karnitin v těle	38
3.4	Metabolismus karnitinu	40
3.4.1	Biosyntéza karnitinu	40
3.4.2	Absorpce exogenního karnitinu	42
3.4.3	Transport a tkáňová distribuce karnitinu	43
3.4.4	Renální reabsorpce a eliminace karnitinu	43
3.5	Nejdůležitější metabolické účinky karnitinu	44
3.5.1	Úloha karnitinu v metabolismu mastných kyselin	44
3.5.2	Vliv na metabolismus sacharidů a aminokyselin	46
3.5.3	Odstraňování toxických zbytků $\beta$ -oxidace a acylových skupin	46
3.6	Léčebné podávání karnitinu	46
3.7	Deficit karnitinu	49
3.7.1	Primární deficit	49
3.7.1.1	Systémový typ	50
3.7.1.2	Myopatický typ	50
3.7.2	Sekundární deficit	50
3.8	Karnitinové přípravky	51
3.8.1	Výroba karnitinu	51
3.8.1.1	Chemické metody produkce L-karnitinu	51
3.8.1.2	Biotechnologické metody produkce L-karnitinu	51
3.8.2	Formy karnitinových přípravků	52
3.8.2.1	L-karnitin báze	52
3.8.2.2	L-karnitin L-tartrát	52
3.8.2.3	L-karnitin magnezium citrát	53
3.8.2.4	Acetyl-L-karnitin hydrochlorid (ALC)	53
3.8.2.5	L-karnitin hydrochlorid	54
3.8.2.6	L-karnitin fumarát	54
3.8.3	Složení komerčních dietních doplňků	54
3.8.4	Biologická dostupnost karnitinu ze suplementů	55
3.8.5	Nežádoucí účinky a interakce	55
3.9	Postupy při suplementaci	56
3.10	Vliv délky podávání karnitinu na koncentraci ve svalech	56
3.11	Vliv karnitinu na sportovní výkon	57

3.11.1	Zvýšení využití mastných kyselin jako zdroje energie ve svalové tkáni a šetření glykogenových zásob	58
3.11.2	Zvýšení aerobní kapacity ( $VO_{2max}$ ) a vytrvalostní výkonnosti	59
3.11.3	Snížení koncentrace laktátu v krvi po anaerobní zátěži	59
3.11.4	Snížení rizika pozátěžového poškození svalů a urychlení regenerace	60
3.11.5	Vliv karnitinu na tělesnou hmotnost a množství podkožního tuku	60
3.11.6	Vliv karnitinu na buňky imunitního systému a erythropoézu	60
4	Diskuse	63
5	Závěr	64
6	Seznam použitých zkratk	65
7	Použitá literatura	67
8	Seznam obrázků, tabulek a grafů	75



# 1 Úvod

Kreatin a karnitin jsou látky, které se v posledních letech dostaly do obecného povědomí. Odvětví sportovní výživy dnes zažívá obrovský rozkvět, daný především propracovanými marketingovými strategiemi, díky kterým se výrobcům podařilo nejen sportující veřejnost přesvědčit o tom, že bez speciálních doplňků v podstatě nemůže existovat.

Kreatinové preparáty jsou všeobecně vnímány jako osvědčený prostředek ke zvýšení objemu svalové hmoty. Užívání karnitinu je naopak široce rozšířeno mezi těmi, kdo chtějí redukovat svou tělesnou hmotnost, i když předpoklad, že by v tomto případě mohlo být účinné, je značně diskutabilní. Jejich účinky jsou ovšem mnohem širší, obě tyto látky mohou při správném použití prokazatelně podpořit sportovní výkonnost a je zde také značný potenciál jejich využití pro léčebné účely. Existuje kolem nich ale i mnoho pochybností, které vedou k nutnosti dalšího výzkumu.

Cílem této práce je, prostřednictvím prostudování dostupné odborné literatury, přinést ucelený pohled na problematiku užívání kreatinu a karnitinu, nejen za účelem zvýšení sportovní výkonnosti. Zabývá se také podrobně jednotlivými typy dostupných preparátů, způsoby, jak a pro jaký druh sportovní zátěže je efektivně využívat a otázkou bezpečnosti jejich podávání.

## 2 Kreatin

### 2.1 Historie kreatinu

Kreatin objevil v roce 1932 francouzský chemik Michel-Eugène Chavreul, který ho izoloval z kosterního svalstva, podle kterého také dostal své jméno. *Kréas* znamená řecky maso a je zde tedy paralela k latinskému *carnis* a z něj odvozenému názvu karnitinu. V roce 1847 přišel německý vědec Justus von Liebig s teorií, že kreatin je nutný pro podporu svalové činnosti. Ve své studii zjistil, že u lišek žijících ve volné přírodě, a tedy aktivních, je přítomné větší množství intramuskulárního kreatinu, než u zvířat držených v zajetí. Liebig také jako první uvedl na trh komerční kreatinový suplement, extrakt z masa slibující podporu svalového výkonu - *Liebig's „Fleisch Extrakt“*.

Folin a Denis provedli v roce 1912 studii na kočkách, která prokázala, že umělá aplikace kreatinu může způsobit nárůst jeho zásob ve svalech až o 70 %. V roce 1927 Fiske a Subbarow identifikovali fosforylovanou formu kreatinu - kreatinfosfát a rok 1934 přinesl další důležitý objev, když Lohmann popsal kreatinkinázovou reakci, jako zdroj energie pro svalovou kontrakci.

V posledních dvaceti letech došlo k obrovskému rozvoji užívání kreatinu jako ergogenní látky, tedy látky podporující svalovou činnost, ve sportu. Stalo se populárním po olympijských hrách v Barceloně v roce 1992. Jako první pravděpodobně využili speciální kreatinové suplementy během své přípravy britští atleti, včetně dvou, kteří později na těchto hrách získali zlaté medaile, Linforda Christieho a Sally Gunnellové. O rok později vstoupila firma Experimental and Applied Sciences na trh se sportovní výživou s výrobkem jménem Phosphagen a tento produkt se stal rychle velmi populárním. O rychlém rozvoji prodeje kreatinových suplementů dobře vypovídá skutečnost, že už v roce 1997 bylo jen sportovcům v USA prodáno 300 000 kg kreatinu. [1,2,3,4,5,6,7,8]

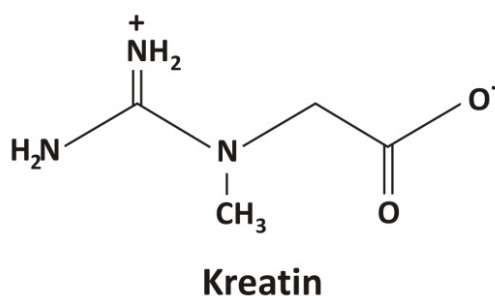
### 2.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti kreatinu

Kreatin patří z chemického hlediska mezi alifatické aminokyseliny a je derivátem glycinu. Jeho systematický název je N-(aminoiminomethyl)-N-methyl-glycin, používaná synonyma jsou např. N-methylguanidyloctová kyselina, N-amidinosarkosin, methylglykokyamin a další. Sumární vzorec kreatinu je  $C_4H_9N_3O_2$ . Čistý kreatin má

vzhled bílého prášku, molekulová hmotnost je 131.13g/mol. Kreatin krystalizuje z vodného roztoku ve formě monoklinických (jednoklonných) krystalů, zadržujících jednu molekulu vody na molekulu kreatinu. Je jen velmi málo rozpustný v čistém ethanolu a nerozpustný v ethyletheru. Rozpustnost kreatinu ve vodě roste se vzrůstající teplotou a závislost mezi rozpustností a teplotou je téměř lineární – v jednom litru vody se při 4° C rozpustí 6 g, 14 g při 20° C, 34 g při 50° C a 45 g při 60° C.

Nejběžněji se v preparátech využívá kreatin ve formě kreatin monohydrátu a této formě se také věnovalo nejvíce vědeckých studií. Dnes se ale na trhu můžeme setkat také s mnoha výrobky obsahujícími soli kreatinu, nebo s různými jeho deriváty.

Kreatin je slabá base s hodnotou  $pK_b$  11,02 při 25° C a může proto tvořit soli pouze se silnými kyselinami, které mají  $pK_a$  menší než 3,98. Kromě tvorby solí může působit také jako komplexní činidlo. [9,10,11,12]



Obr. 1: Chemická struktura kreatinu [11]

### 2.3 Kreatinový pool a denní potřeba organismu

Většinu z celkového množství kreatinu v těle, téměř 95 %, nacházíme v kosterním svalstvu. Z tohoto množství je přibližně 1/3 ve formě volného kreatinu a zbytek je fosforylován na kreatinfosfát. Zbývajících 5 % je v buňkách mozku, ledvin, jater a varlat. U 70kilového člověka činí celkový pool přibližně 120 g.

Kreatin je získáván dvěma způsoby. Prvním z nich je absorpce exogenního kreatinu, tedy přijatého potravou, ze střeva. Zbylé množství, které není dodáno stravou, je získáno de novo biosyntézou, která probíhá v ledvinách, játrech a pankreatu. Tento kreatin označujeme jako endogenní.

Svalový kreatin a kreatinfosfát jsou neenzymově konvertovány na kreatinin. Kreatinin z buněk difunduje do cirkulace a z těla je eliminován prostřednictvím

glomerulární filtrace v ledvinách. Denně je spontánně degradováno na kreatinin 1,1 % z celkového množství kreatinu a 2,6 % kreatinfosfátu. Celkem jsou tedy průměrně eliminovány 2 g kreatinu a stejné množství proto musí být tělu denně dodáno.

Při běžné smíšené stravě je asi 1 g získán absorpcí exogenního kreatinu, zbytek je syntetizován. Nebohatšími potravinovými zdroji jsou zejména ryby a maso. V 1 kg čerstvého masa je obsaženo přibližně 5 g kreatinu. Je ovšem nutné brát v úvahu, že během tepelné úpravy dochází k degradaci části tohoto kreatinu na kreatinin. Protože u vegetariánů je příjem kreatinu z potravy jen velmi malý, je pro ně jeho endogenní biosyntéza hlavním zdrojem. [1,2,3,13,14,15,16]

*Tab. 1: Obsah kreatinu ve vybraných potravinách [15,16]*

<b>DRUH POTRAVINY</b>	<b>OBSAH KREATINU V g/kg POTRAVINY</b>
Sled'	6,5-10
Vepřové maso	5
Hovězí maso	4,5
Losos	4,5
Tuňák	2,7-6,5
Treska	3
Platýs	2
Mléko	0,1
Brusinky	0,02

## 2.4 Metabolismus kreatinu

### 2.4.1 Biosyntéza kreatinu

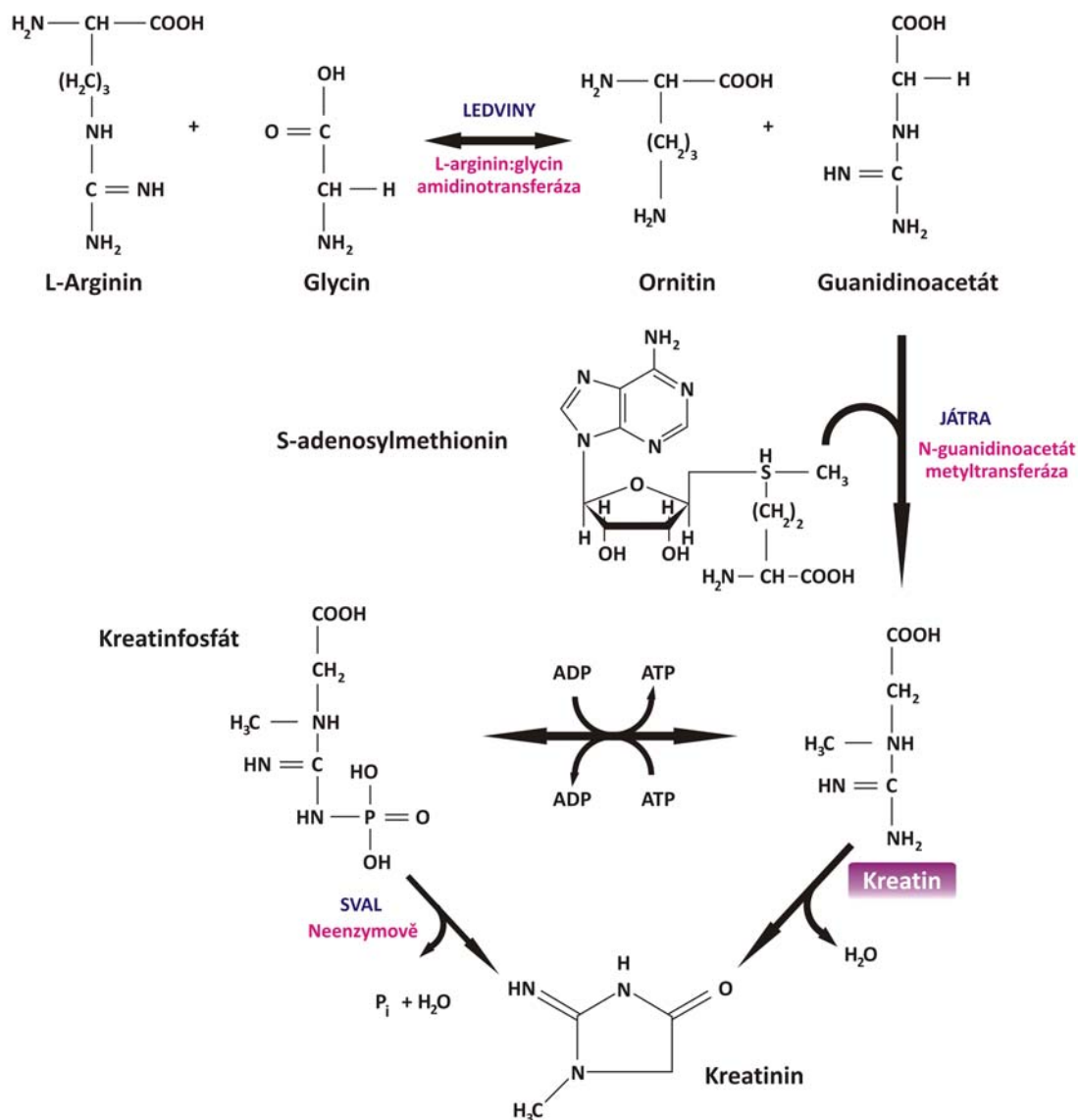
Biosyntéza kreatinu probíhá ze tří prekurzorových aminokyselin, glycinu, argininu a methioninu. Organismus má jen omezenou schopnost biosyntézy kreatinu v játrech, ledvinách, pankreatu a v jiných tkáních, ale hlavním místem jeho tvorby jsou u člověka ledviny. Vlastní biosyntéza je dvoustupňovým procesem.

Prvním krokem je přenos amidinové skupiny z argininu na glycin za vzniku guanidinoacetátu (glykokyaminu) a L-ornitinu, v reakci katalyzované enzymem L-arginin:glycin-amidnottransferázou (AGAT), který má vysokou aktivitu v ledvinách a pankreatu.

Guanidinoacetát vytvořený v ledvinách je pak krví transportován do jater, kde proběhne druhý krok biosyntézy. Tím je metylace amidinové skupiny molekuly guanidinoacetátu pomocí S-adenosylmethioninu (SAM, „aktivovaný metyl“), prostřednictvím enzymu N-guanidinoacetátmetyltransferázy (GAMT), která je vysoce aktivní právě v játrech.

Výsledným produktem je kreatin, který je z jater transportován krví k jednotlivým tkáním. Rychlost biosyntézy kreatinu je limitována tvorbou guanidinoacetátu L-arginin:glycin-amidnottransferázou. Kreatin je tento enzym schopen zpětnovazebně inhibovat. Dalšími regulačními faktory jsou thyroidní hormony, somatotropin, pohlavní hormony, ornitin a také nedostatky ve výživě, jako hladovění, deficit vitamínu E, nebo bezproteinové diety. Bylo prokázáno, že vysoký příjem kreatinu stravou, nebo suplementy, snižuje u člověka jeho endogenní produkci. Pokud se ovšem jeho příjem opět sníží, úroveň biosyntézy se vrací k normálu.

[1,2,13,14,15,17]



Obr. 2: Biosyntéza kreatinu a kreatininu [14]

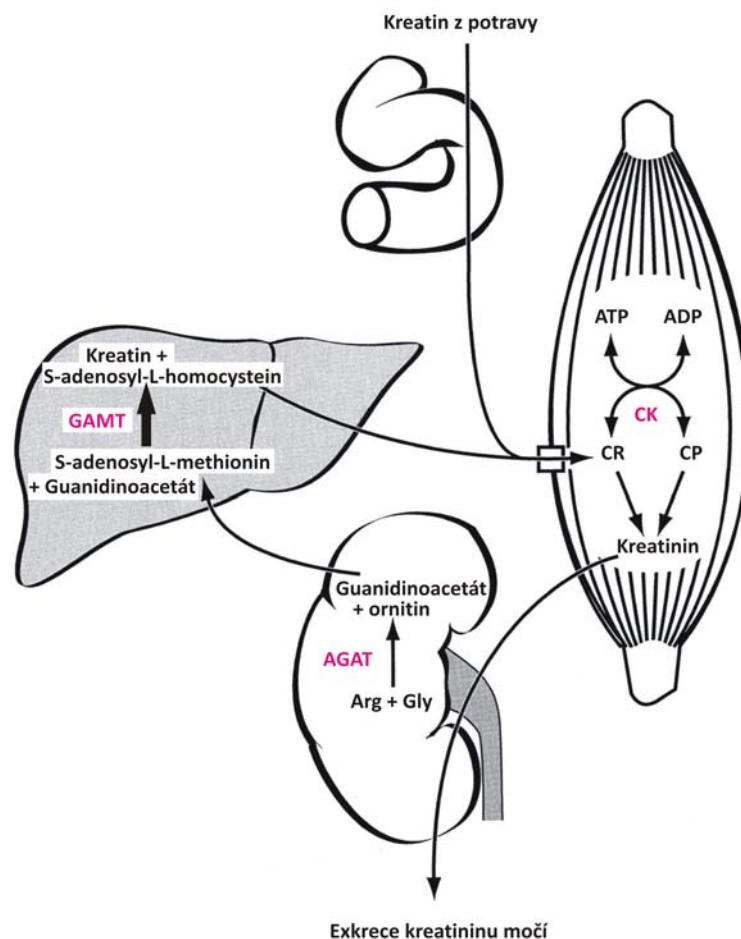
#### 2.4.2 Absorpce, distribuce a biologická dostupnost

Mechanismus absorpce kreatinu ze střeva nebyl dosud zcela objasněn. Předpokládá se, že by mohl být aktivně absorbován prostřednictvím transportérů pro aminokyseliny nebo peptidy, lokalizovaných v proximálních částech tenkého střeva.

Existuje několik důvodů, proč nemůže být biologická dostupnost orálně přijatého kreatinu stoprocentní. Prvním je, že část přijatého kreatinu je degradována na kreatinin už při průchodu kyselým prostředím v žaludku. Protože k maximální degradaci ale dochází při pH 3 - 4 (pH v žaludku je 0 - 1) a tranzitní čas je velmi krátký,

tato ztráta je jen velmi malá (ztráta z 5gramové dávky za 1 hodinu je asi 0,1 g). Dalším důvodem je, že část přijatého kreatinu je degradována střevními bakteriemi a při vysokém příjmu kreatinu dochází k jeho ztrátám stolicí. Posledním z důvodů, při předpokládané aktivní absorpci kreatinu ze střeva, je, že tyto absorpční mechanismy mohou být satureovatelné, což by vedlo k nelineární absorpci.

Kreatin je k cílovým tkáním transportován krví. Koncentrace v krvi se běžně pohybuje mezi 7 - 13 mg/l. Nejvyšší koncentrace kreatinu a kreatinfosfátu nacházíme v kosterní svalovině, srdci, spermích a fotoreceptorových buňkách sítnice. V kosterní svalovině je deponováno až 95 % z celkového množství kreatinu v těle (14 – 20 g/kg suché hmoty, v závislosti na typu svalových vláken), z toho je asi 65 % je fosforylováno na kreatinfosfát. Sval ovšem nemá prakticky žádnou kapacitu pro vlastní syntézu kreatinu, a je tedy závislý na jeho přísunu z krve.



Obr. 3: Schéma metabolismu kreatinu [1]

Transport do buněk přes plazmatickou membránu zprostředkovává specifický, saturovatelný, Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup> dependentní kreatinový transportér, který je strukturně podobný přenašečům dopaminu, GABA a taurinu a existuje ve dvou izoformách. Transport kreatinu do buněk probíhá proti velkému koncentračnímu gradientu. Aktivita kreatinového transportéru je ovlivňována dietními a hormonálními faktory. Inzulín zvyšuje akumulaci kreatinu svalovými buňkami zvýšením činnosti Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPázy, která může nepřímo stimulovat činnost kreatinového transportéru. Proto je často doporučováno konzumovat společně s kreatinem i sacharidy. Dieta s vysokým obsahem sacharidů ovšem může zároveň zpomalovat absorpci kreatinu ze střeva. Za stejným účelem byl do některých kreatinových přípravků také přidáván arginin, který stimuluje v pankreatu sekreci inzulínu. Studie na buněčných kulturách ukazují, že podobný vliv, jako inzulín, mají také katecholaminy, thyroïdní hormony a IGF-1, u krys má podobný efekt také růstový hormon. [1,11,18,19,20]

### 2.4.3 Degradace a eliminace

Kreatin a kreatinfosfát jsou v organismu degradovány na kreatinin. Většinou jde o spontánní, neenzymatický proces a in vivo je tato konverze ireverzibilní. Kreatinin z tkání difunduje do krve a ledvinami je vyloučen do moče. Jeho tvorba je prakticky konstantní, stejně jako jeho vylučování močí v průběhu času. Denní produkce kreatininu je přibližně 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Při výrazném zvýšení koncentrace kreatininu v plazmě, např. u pacientů s chronickou renální insuficiencí, byla zjištěna také střevní exkrece kreatininu, který je zde hydrolyzován bakteriální kreatininázou.

Tab. 2: Referenční hodnoty kreatininu v moči v  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{den}$  [22]

VĚK	MUŽI	ŽENY
20-29	210±20	174±34
30-39	194±13	180±34
40-49	174±28	156±34
50-59	171±26	132±32
60-69	149±26	114±23
70-79	126±26	104±19
80-89	103±35	95±22
90-99	83±28	74±12



Sérovou koncentraci kreatininu a jeho 24hodinovou exkreci močí lze využít jako diagnostický parametr. Pro stanovení kreatininu se využívá jednoduchá, ovšem ne zcela specifická Jaffého reakce. Principem je reakce kreatininu s pikrátem v alkalickém prostředí, za vzniku oranžovo-červeného komplexu.

Sérovou hladinu kreatininu ovlivňuje funkce ledvin a je dobrým indikátorem glomerulární filtrace, využívaným zejména pro sledování průběhu renálních onemocnění, včetně dialyzovaných pacientů. Vztah mezi koncentrací kreatininu a glomerulární filtrací je hyperbolický. Při poklesu glomerulární filtrace se vylučování kreatininu snižuje, při snížení filtrace pod 50 % začínají jeho hodnoty v séru stoupat. Proto není stanovení koncentrace kreatininu vhodné pro rozpoznání časného stádia poškození ledvin, ale je dobrým parametrem při výraznějším poškození glomerulů.

Pro odhad glomerulární filtrace je v praxi běžně užívanou metodou stanovení clearance endogenního kreatininu. Pojem renální clearance vyjadřuje objem krevní plazmy, který je za jednotku času zcela očištěn ledvinami od dané látky. Mírou glomerulární filtrace se mohou stát látky, které se do moči dostávají pouze filtrací přes glomerulární membránu, tedy nejsou v ledvinných tubulech resorbovány, ani secernovány. I když tuto podmínku splňuje nejlépe inulin, je jeho využití pro tyto účely procedurálně náročné, a proto se v rutinní praxi glomerulární filtrace posuzuje na základě stanovení clearance endogenního kreatininu, který se glomerulární filtrací vylučuje asi z 90 % a jeho sérové koncentrace jsou za normálních podmínek konstantní.

Kreatinin je z malé části secernován tubuly a tubulární sekrece stoupá při jeho vyšších hodnotách v séru (nad 180  $\mu\text{mol/l}$ ), proto při poklesu glomerulární filtrace clearance kreatininu glomerulární filtrací progresivně nadhodnocuje, tedy přináší výsledky, které by odpovídaly mírnějšímu poškození ledvin. Proto má vyšetření clearance endogenního kreatininu význam zejména u pacientů s méně závažným poškozením ledvin, u kterých je GF snížena na 50 až 80 % a hodnota kreatininu v séru ještě nepřekročila referenční mez.

Clearance endogenního kreatininu lze vypočítat, pokud známe koncentraci kreatininu v séru a v moči a objem moči za časovou jednotku. Obvykle sbírá pacient moč po dobu 24 hodin.

*Vzorec pro výpočet clearance endogenního kreatininu:*

$$Cl_{kr} \text{ (ml/s)} = \frac{U \times V}{P}$$

*U – koncentrace kreatininu v moči v mmol/l*  
*V – objem moči v ml/s*  
*P – koncentrace kreatininu v plazmě (séru) v mmol/l*

Protože hodnoty clearance závisí na celkové filtrační ploše (ploše glomerulární membrány), u které se předpokládá, že je úměrná tělesnému povrchu, koriguje se vypočítaná hodnoty na tzv. ideální tělesný povrch, tj. 1,73 m<sup>2</sup>.

Bez nutnosti sběru moči lze clearance endogenního kreatininu odhadnout na základě jeho sérové koncentrace, pomocí vzorce podle Cockcrofta a Gaulta, který zahrnuje i některé faktory ovlivňující glomerulární filtraci (věk, pohlaví a tělesnou hmotnost jako nepřímý ukazatel svalové hmoty).

*Vzorec pro výpočet Cl<sub>kr</sub> pro muže:*

$$Cl_{kr} \text{ (ml/s)} = \frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]}}{44,5 \times \text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

*Vzorec pro výpočet Cl<sub>kr</sub> pro ženy:*

$$Cl_{kr} \text{ (ml/s)} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times \text{tělesná hmotnost [kg]}}{44,5 \times \text{sérový kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

Koncentrace kreatininu v séru je přímo úměrná množství tělesné svaloviny, proto bývá obvykle u žen asi o 15 % nižší, než u mužů. U jednotlivců s normální glomerulární filtrací je 24hodinová exkrece kreatininu močí odrazem celkového objemu a aktivity svalové hmoty. Stanovení kreatininu v moči je možné využít také pro kontrolu správnosti 24hodinového sběru moči, např. při sledování ztrát některých látek.

Zvýšení sérové koncentrace kreatininu může být důsledkem jeho sníženého vylučování ledvinami (při uzávěru renálních cév, chronickém renálním selhání, účinkem některých léků, nebo při hypoxii ledvin v šokových stavech nebo při těžké srdeční insuficienci), nebo zvýšené produkce kreatininu (gigantismus, akromegalie, polytraumata, poškození svalů, při nadměrné fyzické námaze, nebo při velkém příjmu masa). Ke snížení sérových hodnot dochází při úbytku svalové hmoty, preeklampsii nebo eklampsii a také při léčbě glukokortikoidy, která zvyšuje rychlost glomerulární filtrace. [1,21,22,23,24]

Tab. 3: Fyziologické hodnoty clearance kreatininu [ml/s] [22]

VĚK	13-49	50-59	60-69	70 A VÍCE
ŽENY	1,58–2,67	1,0–2,1	0,9–1,8	0,8–1,3
MUŽI	1,63–2,6	1,2–2,4	1,05–1,95	0,7–1,0

## 2.5 Význam kreatinu pro svalovou činnost [1,2,14,17,20,21,25,26,27,28,29,30]

### 2.5.1 Druhy vláken v kosterních svaích

Stavebními jednotkami kosterních svalů jsou svalová vlákna. Z morfoloického, histochemického a funkčního hlediska je rozdělujeme do tří kategorií, na vlákna červená, bílá a smíšená. Proporcionalita vláken je individuální.

Vlákna typu I jsou vlákna pomalá, červená. Jsou dobře zásobována krví, protože každé vlákno je obklopeno hustou sítí kapilár. Obsahují velké množství myoglobinu, který váže O<sub>2</sub> a mitochondrií. Proto jsou důležitá pro aerobní zátěž, jako je např. cyklistika, nebo maratónský běh. Tato vlákna se stahují pomaleji než vlákna bílá, ale jsou schopna udržet trvalou a silnou kontrakci. energii čerpají především z oxidativní fosforylace.

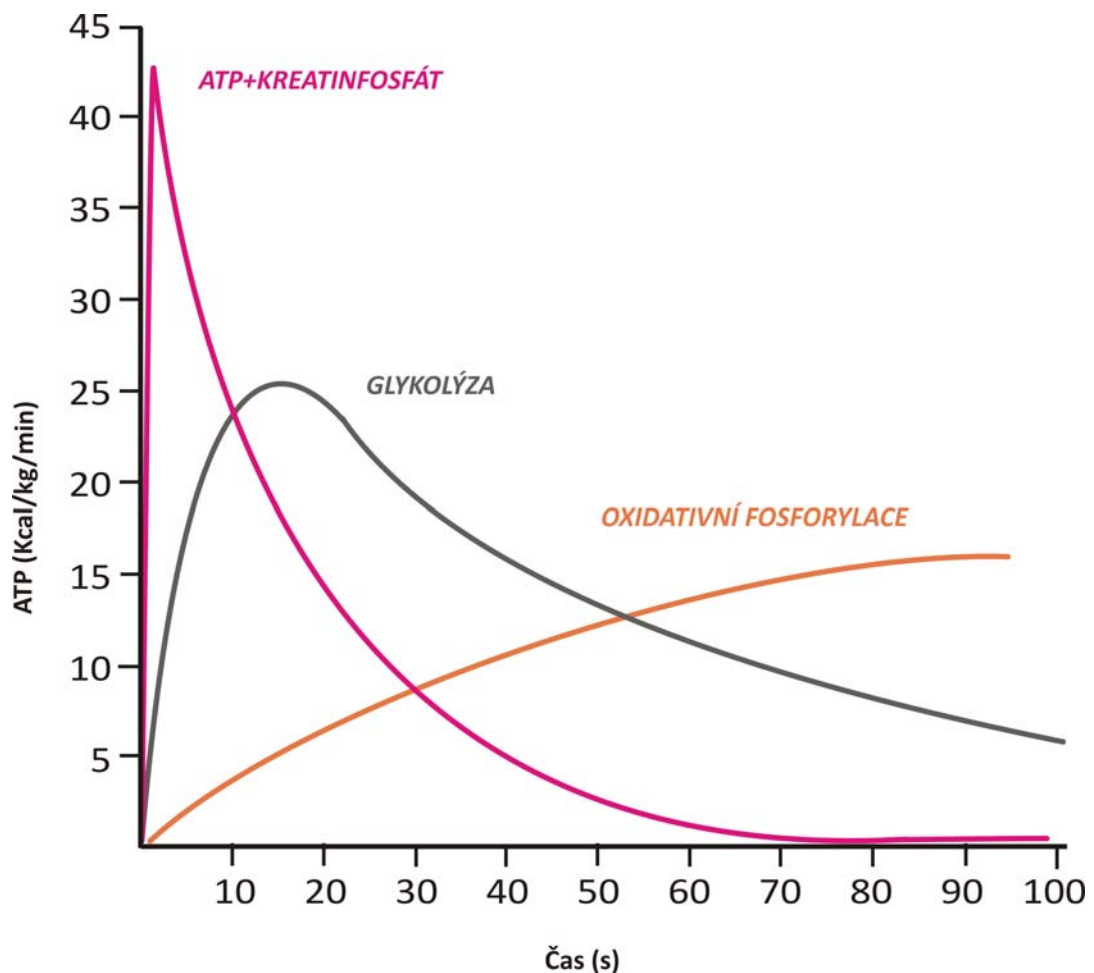
Vlákna typu II jsou vlákna rychlá, bílá. Obsahují malé množství myoglobinu a mají i menší obsah mitochondrií, ovšem vysoký je v nich obsah glykogenu. Uplatňují se především při anaerobní zátěži, např. u sprinterů. Oproti červeným vláknům mají větší průměr. Stahují se rychle, ale jsou schopna jen poměrně krátkodobé kontrakce. Energie pro jejich činnost je získávána především anaerobní glykolýzou a obsahují více kreatinfosfátu, než vlákna bílá. Vlákna druhého typu se ještě dále rozdělují na vlákna IIA – rychlá oxidativní a IIB – rychlá glykolytická.

Vlákna jsou organizována do motorických jednotek a do činnosti zapojována podle druhu výkonu. Vytrvalostní trénink zvyšuje oxidativní kapacitu všech druhů vláken. Tak může paradoxně dojít i k situaci, že u dobře trénovaného jedince mohou mít vlákna typu II vyšší oxidativní kapacitu, než vlákna typu I u člověka netrévaného.

## 2.5.2 Energetický metabolismus

Pro svalovou kontrakci je využívána energie ve formě ATP (adenosin-5'-trifosfátu), který je nejvýznamnějším zástupcem tzv. makroergních sloučenin. Jedná se o sloučeniny, které obsahují vazbu, při jejímž hydrolytickém štěpení dochází k uvolnění značného množství energie (exergonní reakce). Přítomnost ATP je nezbytná nejen pro kontrakci, ale i pro relaxaci svalu.

ATP může být produkován několika způsoby – štěpením kreatinfosfátu, glykolýzou glukózy z krve, nebo ze svalového glykogenu a oxidativní fosforylací. Kreatinfosfát může generovat ATP 10x rychleji, než oxidativní fosforylace a 40x rychleji, než glykolýza.



Graf 1: Energetické substráty při krátkodobé maximální zátěži [30]

Zásoba ATP přímo ve svalových buňkách, tzv. adenylátová energetická hotovost, je jen velmi omezená a jen její část lze považovat za zdroj energie. Toto množství, přibližně 25 µg/g svalu, může poskytnout jen asi 21 – 33 kJ. Zásoba ATP při anaerobní zátěži stačí pro energetické pokrytí zhruba 1. sekundy svalové práce. Protože při poklesu koncentrace ATP v buňkách se dostavuje únava, musí být spotřeba ATP průběžně regenerována. V průběhu dalších asi 5 - 10 sekund je ATP ve svalových buňkách regenerován štěpením kreatinfosfátu enzymem kreatinkinázou. Kreatinfosfát brání rychlému vyčerpání ATP tím, že poskytuje svůj okamžitě dostupný makroergní fosfát pro regeneraci ATP z ADP (tzv. Lohmannova reakce).



Kreatinfosfát je hydrolyzován u spojení mezi myozinovými hlavami a aktinem, z ADP vzniká ATP a kontrakce může dále pokračovat. Mezitím je nutné, aby se rychlost anaerobní glykolýzy zvýšila asi 1000x, aby byla zajištěna energie pro pracující svaly.

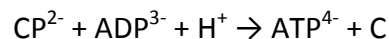
Kreatin je do svalových buněk přiváděn krví. V době, kdy je sval relaxován a energetické nároky nejsou tak vysoké, dochází po přestupu kreatinu do buňky k reverzibilní fosforylaci části intracelulárního kreatinu na vysokoenergetický kreatinfosfát. Energie pro regeneraci kreatinfosfátu vzniká oxidativním metabolismem. Určité množství ATP předává v mitochondriích svůj fosfát kreatinu, ze kterého vzniká kreatinfosfát. Kreatin a kreatinfosfát jsou tímto způsobem zapojeny do kyvadlové (shuttle) dopravy ATP z nitra mitochondrií do cytosolu. Vznikem polárního kreatinfosfátu je kreatin „uzamčen“ ve svalu a to brání jeho přechodu přes plazmatickou membránu. Tím je v buňkách tvořena zásoba ATP pro případ náhlého zvýšení energetických nároků.

Obě reakce, tedy fosforylace kreatinu i hydrolýza kreatinfosfátu, jsou katalyzovány enzymem kreatinkinázou (CK), svalově specifickým enzymem, klinicky významným pro rozpoznání akutních a chronických svalových onemocnění. V tkáních s vysokou energetickou spotřebou, jako jsou kosterní a srdeční svalovina, mozek, sítnice a spermie, jsou exprimovány 4 typy kreatinkinázových podjednotek. Kreatinkináza existuje ve třech cytosolických izoformách, podle toho, z jakých podjednotek jsou vytvořeny dimery - jako mozkový typ BB-CK, svalový typ MM-CK a heterodimerní MB-CK, typický pro myokard a dvou mitochondriálních izoformách – ubikvitární Mi-CK a sarkomerické Mi-CK, lokalizovaných v intermembranovém prostoru mitochondrií.

V rychlých svalových vláknech je přítomné velké množství kreatinfosfátu, které je k dispozici pro regeneraci ATP. Vzhledem k vysoké aktivitě cytosolické CK, je v těchto svalech udržován po několik sekund téměř rovnovážný stav ADP a ATP a který má zásadní význam pro řádnou funkci buněčných ATPáz.

### 2.5.3 Regulace pH ve svalu

Při intenzivní zátěži, kdy vzniká energie anaerobní glykolýzou, se ve svalech akumulují laktát a ionty vodíku. Tím ve svalech klesá pH, což má za následek vznik únavy. Aby byl pokles pH vyrovnán, fungují v organismu nárazníkové systémy, včetně odbourávání kreatinfosfátu, které vyvazují vodíkové ionty. Systém kreatin – kreatinfosfát tedy slouží nejen jako energetická zásoba, ale také jako rezerva pro vyrovnávání pH. Pokud je tedy zásoba kreatinfosfátu ve svalech větší, zvýší se kapacita nárazníkového systému a doba, za kterou se dostaví únava, může být tímto způsobem oddálena.



### 2.5.4 Ochranná funkce

Kreatin se může uplatnit i v ochraně tkání před potenciálním poškozením. Zabránit poškození může dvěma mechanismy. Prvním z nich je stabilizace buněčných membrán. Kreatin, konkrétněji kreatinfosfát může stabilizovat membrány díky svému amfoternímu charakteru, protože má záporně nabitý fosfát a kladně nabitou guanidinovou skupinu. Kreatinfosfát se váže na fosfolipidy a tím snižuje fluiditu membrány. Tím snižuje ztráty cytoplazmatického obsahu, jako např. důležitých intracelulárních enzymů.

Druhý mechanismus ochrany se vztahuje k produkci ATP. V případě přechodné ischemie je snížena schopnost generovat ATP prostřednictvím oxidace, a to vede k poškození buněk. Vzhledem k tomu, že suplementace kreatinem zvyšuje zásoby kreatinfosfátu, je možné, že zvýšená zásoba ATP krátkodobě poskytuje buňkám energii do té doby, než jsou obnoveny normální podmínky.

### 2.5.5 Ovlivnění nárůstu objemu svalové hmoty

Volek et al. (1999) prokázal, že u mladých, zdravých mužů, kterým bylo po dobu 4 - 28 dnů podáváno 20 g kreatinu denně, došlo k zesílení svalových vláken a zvýšení objemu svalové hmoty. Po 12 týdnech silového tréninku u nich došlo k zvětšení průměru svalových vláken I. i II. typu. U mužů, kterým byl kreatin podáván, byl zaznamenán nárůst o 35 %, zatímco v kontrolní skupině pouze o 6 – 15 %.

Zvýšení objemu svalové hmoty může být buď důsledkem zvýšené proteosyntézy, nebo sníženého proteokatabolismu. Výsledky studií úlohy kreatinu v regulaci proteinového metabolismu ovšem zatím přinášejí rozporuplné výsledky.

Existují práce, které zkoumají vliv kreatinu, jako osmotického agens, na metabolismus svalových bílkovin. Haussinger et al. (1994) popisuje, že pokud se kreatin akumuluje v buňkách, zvyšuje se jejich hydratace. Hyperhydratace by pak mohla působit jako anabolický signál pro zvýšení syntézy svalových proteinů. Berneis et al. (1999) zase ve své práci uvažuje, že hypoosmolalita může působit jako signál k šetření proteiny a vede ke snížení jejich degradace. Tyto hypotézy ovšem zatím nebyly dostatečně prověřeny.

Dalším mechanismem, kterým by kreatin mohl zvyšovat objem svalové hmoty, je zapojení satelitních buněk. Dangott et al. (2000) prokázal při výzkumu kompenzatorní hypertrofie u potkanů, že kombinace podávání kreatinu a zvýšeného funkčního zatížení vyvolala zvýšení mitotické aktivity myogenních satelitních buněk, které jsou zodpovědné za regeneraci svalů po poranění. Také Vierck et al. (2003) popsal ve své práci na buněčných kulturách, že podávání kreatinu vyvolává mírnou diferenciaci myogenních satelitních buněk. Olsen et al. (2006) jako první prokázal, že suplementace kreatinu ve spojení se silovým tréninkem, zvyšuje tréninkem indukovaný nárůst počtu satelitních buněk a jader v lidských svalových vláknech, jejichž výsledkem je zvýšený růst svalové hmoty, zejména v rané fázi tréninku.

## 2.6 Deficit kreatinu

Dosud byla popsána tři monogenně dědičná onemocnění, spojená s deficitem kreatinu v mozku, diagnostikovatelná magnetickou rezonanční spektroskopií mozku a vyšetřením krve, moče a amniální tekutiny. Jejich společným rysem jsou neurologické příznaky. Projevují se mentální retardací, opožděním řeči, epilepsií, autistickým chováním a pohybovými poruchami. U dvou z nich je příčinou defekt v syntéze

kreatinu, konkrétně deficit enzymů AGAT nebo GAMT, účastnících se biosyntézy a v jejich léčbě je úspěšně využívána suplementace kreatinem ve formě kreatin monohydrátu a v případě deficitu GAMT také dietní restrikce argininu. Tato onemocnění jsou dědičná autozomálně recesivně. Ve třetím případě je porušena funkce kreatinového transportéru, v důsledku poruchy genu pro tento transportér SLC6A8 (solute carrier family 6, member 8), který je u člověka lokalizován na Xq28, proto je tato forma onemocnění dědičná gonozomálně (X - vázaná dědičnost), a podávání kreatinu pozitivní efekt nepřináší. Důvod, proč defekt transportéru kreatinu tolik poškozuje mozek, není zatím objasněn. Mозek má vlastní schopnost syntézy kreatinu, ovšem kapacita syntézy buď není dostatečná, nebo je příčinou fakt, že kreatin je syntetizován pouze astrocyty a kvůli deficitu transportéru není zajištěna dodávka z extracelulárního prostoru do neuronů. [18,20,31]

## 2.7 Léčebné využití kreatinu

Některé studie naznačují, že by podávání kreatinu mohlo najít své uplatnění i v léčbě některých chorob, zejména takových, které vedou k atrofii svalstva, nebo u kterých je přítomna sekundární porucha tvorby energie. Úspěšně je využíváno podávání kreatinu u jeho deficitů způsobených defektem enzymů pro biosyntézu.

Pozitivní účinky nacházíme také u pacientů s chronickým srdečním selháním. Podávání kreatinu u nich zlepšuje srdeční výkon z hlediska síly a vytrvalosti, oddaluje únavu při tělesné zátěži, ovšem na velikost ejekční frakce vliv nemá. Také zlepšuje metabolismus kosterního svalstva redukcí akumulace amoniaku a laktátu a podle některých studií napomáhá snížení plazmatické hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu a homocysteinu.

Kreatin by mohl být prospěšný také u mitochondriálních onemocnění, u kterých dochází ke změnám v tvorbě energie. U osob s Parkinsonovou chorobou může podání kreatinu v časném stádiu zpomalit rozvoj některých symptomů. Předpokládá se i pozitivní efekt u osob s různými druhy muskulárních dystrofií. Vysoké dávky by mohly zlepšit i symptomy McArdleho choroby – glykogenózy V. typu, která je charakterizována svalovou únavou, bolestí a intolerancí cvičení. Podávání kreatinu také zpomaluje ztrátu zraku u gyrátové atrofie.

Dále probíhá zkoumání vlivu kreatinu u CHOPN, neuromuskulárních onemocnění, dialyzovaných pacientů, depresí a dalších. Vyvinuty byly také analogy kreatinu, např. kyselina  $\beta$ -guanidinopropionová a cyklokreatin, které by mohly být



potenciálně využity v terapii Huntingtonovy chorey, nebo jako anti-tumorová a anti-virová agens. [14,32,33,34]

## **2.8 Kreatinové preparáty**

### **2.8.1 Chemická syntéza kreatin monohydrátu**

Existují různé způsoby chemické syntézy kreatinu, ovšem jen některé z nich jsou vhodné pro průmyslovou výrobu kreatin monohydrátu ve velkých množstvích. Všechny zde popsané metody jsou založeny na guanylaci, přesněji amidinaci aminokyseliny sarkosinu (N-methylglycinu) nebo jeho solí, sarkosinátů. Jako guanylační agens jsou využívány kyanamid (v Evropě a USA), nebo soli O-methylisourey a S-methylisothiourey (v Japonsku a Číně). [10]

#### **2.8.1.1 Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a kyanamidu**

Kreatin lze získat reakcí kyanamidu a sarkosinátu za použití vody jako rozpouštědla. Suroviny pro tuto metodu jsou k dispozici jako základní chemické složky. Do vodného roztoku sarkosinátu sodného je přidána kyselina octová, směs je intenzivně míchána a zahřívána a následuje přidání kyanamidu. Směs je ochlazená na teplotu nižší než 30° C, dojde k vykrystalizování kreatin monohydrátu, který je separován filtrací nebo centrifugací, opakovaně proprán horkou vodou a při mírně zvýšené teplotě vakuově usušen. Výnosem této metody je přibližně 75% HPLC čistý kreatin monohydrát. [10]

#### **2.8.1.2 Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a O-alkylisourey**

Principem metody je kontinuální přidávání O-alkylisourey, zejména zejména O-methylisourea síranu, do vodného roztoku sarkosinu při pH 10 - 12 a teplotě 5 - 25° C. Získané krystaly kreatin monohydrátu jsou purifikovány postupným promýváním vodou a alkoholy. [10]

### 2.8.1.3 Syntéza kreatinu ze sarkosinátu a S-alkylisothiurey

Do zředěného vodného roztoku N-methylglycinátu je za míchání a ochlazování přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Při teplotě nižší než 35° C je pak pomalu přidán S-methylisourea sulfát. Po několika hodinách, když je reakce dokončena, je do reakčního roztoku přiváděna horká pára. Krystaly jsou separovány centrifugací a purifikovány postupným promýváním vodou, kyselinami a alkoholy. Následuje sušení ve vakuu při 40° C. Výnos získaného kreatin monohydrátu je 72 % a čistota produktu je 99,3 %. Nevýhodou této metody je skutečnost, že při ní dochází k uvolnění methylmercaptanu, látky toxické a škodlivé pro životní prostředí, která musí být zneškodněna. [10]

## 2.8.2 Formy kreatinových preparátů [11,35,36,37,38,39,40,41,42]

Základní formou kreatinových preparátů je kreatin monohydrát. Postupem času byly vyvinuty nové formy, většinou odvozené právě od původního kreatin monohydrátu, u kterých jejich výrobci slibují lepší fyzikálně-chemické vlastnosti, biologickou dostupnost, účinnost a bezpečnost. Studie ovšem nepotvrdily, že by některý z těchto nových preparátů byl účinnější, než forma původní. Navíc veškeré tyto formy mají nižší celkový obsah kreatinu, než kreatin monohydrát. Ovšem vzhledem ke skutečnosti, že odpověď organismu na podávání kreatinu je značně heterogenní, nelze vyloučit, že u osob, u kterých podávání kreatin monohydrátu požadovaný efekt nepřináší, by mohlo být podání jiné formy účinné.

### 2.8.2.1 Kreatin monohydrát (CM)

Nejznámější, nejvíce prostudovaná, nejběžněji užívaná a prokazatelně účinná forma kreatinového přípravku, ve které je kreatin krystalicky vázán na molekulu vody. Obsahuje 87,9 % kreatinu, tedy nejvíce ze všech dostupných forem, kromě bezvodého kreatinu. Na trhu se vyskytuje ve formě prášku, tablet, nebo kapslí. V této podobě je velmi stabilní a bylo prokázáno, že nevykazuje žádné známky degradace ani po třech letech, kdy byl vystaven teplotě 40° C.

Jeho nevýhodou je špatná rozpustnost ve vodě, 14 g/l při 20° C. Nasycený roztok má neutrální pH 7. Ve vodném roztoku je navíc značně nestabilní a podléhá

intramolekulární cyklizaci. Po rozpuštění prášku ve vodě je tedy určen k okamžité konzumaci, případně by měl být uchováván v nízké teplotě pro zpomalení degradace. Míra degradace na kreatinin není závislá na koncentraci, ale zejména na pH. Nízké pH a vysoká teplota degradaci urychlují. Relativně stabilní je v roztoku při neutrálním pH. Přestože se výrobci snažili o vytvoření gelové, nebo tekuté formy, která by lépe vyhovovala chuťovým preferencím zákazníků, tyto formy nebyly stabilní a nebyl prokázán ani jejich lepší efekt.

Střevní absorpce kreatin monohydrátu je téměř 100%. Konverze na kreatinin v žaludku je totiž minimální, protože velmi nízké pH brání intramolekulární cyklizaci a tranzitní čas je velmi krátký. Účinnost kreatin monohydrátu se zvyšuje při současné konzumaci s jednoduchými sacharidy, které provokují zvýšené vyplavování inzulínu. Obdobně může mít pozitivní efekt současné užití s proteiny, nebo D-pinitolem. Předpokládá se, že ke zlepšení účinku by mohlo vést také předchozí podání pelyňku estragonu (*Artemisia dracunculus*), který má antihyperglykemický účinek, tím teoreticky zvyšuje citlivost k inzulínu a zlepšuje absorpci a retenci kreatinu.

Výhodou kreatin monohydrátu je také jeho příznivá cena, která se výrazně snížila po uvedení nových produktů na trh. Mnoho studií prokázalo, že suplementace kreatin monohydrátem zvyšuje koncentrace kreatinu a kreatinfosfátu ve svalech o 10 - 40 % což má pozitivní efekt především při intenzivní, anaerobní zátěži. V poslední době se kreatin monohydrát často vyskytuje v mikronizované formě, která, díky většímu povrchu, slibuje lepší vstřebatelnost. Celosvětově respektovanou značkou, kterou používají i někteří čeští výrobci suplementů, je kreatin monohydrát označený patentovanou značkou Creapure®. Ten je výrobkem německé společnosti AlzChem. Díky výběru surovin, výrobnímu postupu a testování konečného produktu pomocí HPLC garantuje nejvyšší čistotu.

#### 2.8.2.2 Kreatin ethyl ester (CEE)

Kreatin ethyl ester je jednou z nejnovějších forem kreatinových preparátů, o kterém bylo zatím publikováno jen málo studií. Je to derivát kreatinu, kreatin monohydrát esterifikovaný s etanolem. Na trhu je dostupný jako kapsle, nebo prášek. Výrobci tvrdí, že tato forma je velmi stabilní a lépe vstřebatelná, protože díky své lipofilní povaze efektivněji proniká buněčnými membránami. Proto také není nutné současné podávání sacharidů, jako u kreatin monohydrátu.

Studie ovšem dokazují, že kreatin ethyl ester podléhá rychlé degradaci v nízkém pH žaludku a jeho biologická dostupnost je tedy menší. Child a Tallon (2007) prokázali, že konverze na kreatin, kreatinin a etanol probíhá velmi rychle a už 10 minut po orálním podání není ester vůbec detekovatelný, a je tedy degradován dříve, než může být absorbován do svalových buněk. Etanol navíc musí být dále detoxifikován v játrech.

Důsledkem rychlé degradace je navíc signifikantní zvýšení koncentrace kreatininu v plazmě, což by mohlo být potenciálně nebezpečné. Výhodou CEE oproti klasickému kreatin monohydrátu by mělo být, že způsobuje menší zavodnění a následné zatuhnutí svalů, což může být důležité u dynamických sportů, jako např. hokej, nebo basketbal. Podle výsledků provedených studií je ovšem toto tvrzení neopodstatněné.

#### 2.8.2.3 Kre-Alkalyn

„Pufrovaný kreatin“ je moderní patentovanou formou, kombinací kreatin monohydrátu a hydrogenuhličitanem sodným (jedlou sodou). Na rozdíl od kreatin monohydrátu má zásaditý charakter, jeho pH je cca 12. Tento preparát slibuje 100% stabilitu při průchodu žaludkem, kde není degradován na kreatinin. Výrobci proklamují, že ve srovnání s CM je jeho využitelnost 100% (na rozdíl od 10 - 20% u CM), stačí tedy podstatně nižší dávkování a není potřeba současně podávat sacharidy, proto je doporučován při nízkoenergetických dietách.

Nebyly ovšem zatím publikovány nezávislé studie, které by to potvrdily. Naopak, i když výrobci Kre-Alkalynu tvrdí, že CM je degradován při průchodu žaludkem až z 90 % a Kre-Alkalyn vůbec ne, Tallon a Child (2007) provedli srovnávací studii, která ukazuje na pravý opak. Tvorba kreatininu z CM byla pouze méně než 1% a ukázala tedy, že CM je velmi stabilní při průchodu žaludkem, zatím co u Kre-Alkalynu to bylo 35 %.

#### 2.8.2.4 Crea-trona

Patent německé společnosti AlzChem je v podstatě obdobou KreAlkalynu. Je kombinací kreatin monohydrátu s hydrogenuhličitanem sodným s pH 9,7 až 10,3.

#### 2.8.2.5 Šumivý kreatin

Šumivý kreatin je kombinací kreatinu, sodíku a cukru. Podle výzkumů tato kombinace nepřináší oproti klasickému kreatin monohydrátu žádné výhody, navíc cena této formy je velmi vysoká.

#### 2.8.2.6 Soli a komplexy kreatinu

Často se na trhu vyskytují různé soli kreatinu, tedy sloučeniny kreatinu s kyselinami, jako jsou citrát, malát, fumarát, tartrát, pyruvát, askorbát, nebo orotát. Obsahují méně kreatinu, ale jsou lépe rozpustné ve vodě, než kreatin monohydrát. Obvykle jsou ovšem méně stabilní. Jejich stabilitu zlepšuje přídavek sacharidů. I když dosud provedené studie naznačují, že by tyto formy mohly být účinné, zatím nebylo prokázáno, že by byly účinnější, než kreatin monohydrát. Nejčastěji používanými zástupci solí jsou kreatin citrát a kreatin malát, které využívají kyselin, které jsou mezistupni citrátového cyklu, jako rychlých zdrojů energie.

Tri-kreatin citrát je komplexem kreatin citrátu s dvěma přidanými molekulami kreatinu. Vzniká tak molekula, ve které jsou 3 molekuly kreatinu vázány na 1 molekulu citrátu. Je lépe rozpustný ve vodě a disponuje lepšími sensorickými vlastnostmi, než kreatin monohydrát. Pro lepší využitelnost je často kombinován s látkami, které zlepšují transport kreatinu do svalů, jako jednoduché cukry nebo chrom.

Tri-kreatin malát je obdobnou sloučeninou kreatin monohydrátu s kyselinou jablečnou – malátem. U citlivých osob ovšem může dráždit sliznice gastrointestinálního traktu.

Kreatin orotát je solí kyseliny orotové, která je meziproduktem syntézy pyrimidinových nukleotidů. Tato forma ovšem není dosud dostatečně prostudovaná a je zároveň velmi drahá.

#### 2.8.2.7 Kreatinol

Pro zajímavost se zmíníme ještě o kreatinolu, který byl ve formě kreatinol-O-fosfátu (COP) v klinickém výzkumu testován u osob s poruchami myokardiální cirkulace. Jeho intravenózní podání u zdravých osob vedlo ke zvýšení hladiny kreatininu v moči, proto existuje předpoklad, že by mohl být prekurzorem kreatinu.

Dosud byla provedena jediná studie, která prokázala, že u osob kterým byl intravenózně podáván, došlo ke statisticky významnému zvýšení síly stisku ruky.

Tab. 4: Obsah kreatinu v různých formách kreatinových preparátů [11]

FORMA	OBSAH KREATINU
Bezvodý kreatin	100%
Kreatin monohydrát	87,9%
Kreatin ethyl ester	82,4%
Kreatin malát (3:1)	74,7%
Kreatin methyl ester HCl	72,2%
Kreatin citrát (3:1)	66,0%
Kreatin malát (2:1)	66,0%
Kreatin pyruvát	60,0%
Kreatin $\alpha$ -aminobutyrate	56,2%
Kreatin $\alpha$ -ketoglutarát	53,8%
Sodium kreatinfosfát	51,4%
Kreatin taurinát	51,4%
Kreatin pyroglutamát	50,6%
Kreatin ketoizokaproát	50,4%
Kreatin orotát (3:1)	45,8%
Karnitin kreatinát	44,9%
Kreatin dekanoát	43,4%
Kreatin glukonát	40,2%

### 2.8.3 Nežádoucí účinky a interakce

Existuje jen málo látek, které by měly tak negativní publicitu, jako kreatin. Média a populární literatura často informují o negativních důsledcích užívání kreatinových suplementů. Zmiňují se o poškození ledvin nebo jater, gastrointestinálních obtížích, nárůstu tělesné hmotnosti, dehydrataci, poškození svalů, křečích, astmatických záchvatech, poškození kůže, kardiovaskulárních rizicích a dalších

negativních zdravotních dopadech. Dosud provedené studie ovšem ukazují, že užívání kreatinu je bezpečné, za předpokladu, že je respektováno doporučené dávkování. Navíc existuje předpoklad, že by mohl být účinným pomocníkem v prevenci zranění, nebo případně následné rehabilitaci.

Nejčastěji uváděným a jediným skutečně potvrzeným nežádoucím účinkem suplementace kreatinem je přírůstek tělesné hmotnosti. Přesný důvod stále není jasný. Může jím být stimulace syntézy svalových proteinů, nebo retence vody v počátečních dnech užívání. Popisovány jsou také svalové křeče, nesnášenlivost tepla a zvýšené riziko dehydratace. I ty pravděpodobně souvisí se zvýšeným zadržováním vody ve svalech. Na počátku užívání kreatinu je tedy vhodné dbát na dostatečnou hydrataci a vyhnout se namáhavému cvičení. To platí zejména u sportovců, kteří se snaží rychle snížit svou tělesnou hmotnost, například ve sportech, kde jsou váhové kategorie a soutěžící obvykle závodí v kategoriích, které jsou pod jejich obvyklou hmotností.

Často se hovoří o tom, že podávání kreatinu může mít za následek poškození ledvin. Toto podezření vzniklo na základě dvou případových studií, publikovaných v časopisech *Lancet* a *New England Journal of Medicine*. Koshy at al. (1999) popsal případ 20letého muže, u kterého se po užívání 20 g kreatinových suplementů denně po dobu 30 dnů rozvinula intersticiální nefritida. Tento muž ovšem zároveň užíval cyklosporin, který je známý svou nefrotoxitou. Přesto autor studie došel k závěru, že viníkem byl kreatin, ne cyklosporin. Pozdější publikace uvádějí, že muž užíval navíc i nesteroidní antirevmatika, která jsou jednou z nejčastějších příčin intersticiální nefritidy u mladých zdravých mužů. V případě studie, kterou v *Lancet* publikovali v roce 1998 Prichard a Kaltra, se jednalo o muže, u kterého se již před zahájením suplementace projevilo onemocnění ledvin. Dosud ovšem nebyl předložen žádný důkaz o tom, že by u zdravých osob suplementace v dávkách do 25 g/den mohla poškození ledvin způsobit. Zatím co u zdravých osob vede podávání kreatinu pouze k mírné elevaci sérového kreatininu, u predisponovaných jedinců a u osob s poruchou renálních funkcí dochází k jeho výraznému zvýšení, které může být spojeno s nárůstem produkce uremických toxinů odvozených od kreatininu. Osoby s onemocněním ledvin nebo diabetem by tedy neměly kreatin užívat, protože by to mohlo způsobit zhoršení renálních funkcí. Ze stejného důvodu může být nebezpečné užívat kreatin společně s některými nefrotoxickými léčivými, jako jsou nesteroidní antirevmatika, cyklosporin, aminoglykosidy, cimetidin nebo probenecid. Zvýšené riziko poškození ledvin a dehydratace je také při současném užívání diuretik.

Přibližně u 5 % uživatelů kreatinových doplňků se vyskytují gastrointestinální obtíže. Ty ale většinou bývají následkem nesprávného postupu, jako např.

nerozpuštění nebo nedostatečného promíchání. Častěji se také vyskytují v případě konzumace nalačno. Mohou být způsobeny i vysokou osmolaritou při použití dextrózy a jiných potravinářských cukrů v přípravcích.

Současné užití kreatinu a kofeinu může zvýšit riziko dehydratace. Byly také popsány dva případy mozkové mrtvice sportovců, kteří užívali 6 týdnů kombinaci kreatin monohydrátu, kofeinu a efedrinu. Navíc Vandenberghe et al. (1996) popisuje, že současné podávání kofeinu brání účinku kreatinu.

Vzhledem k tomu, že podávání kreatinu usnadňuje zotavení svalů během opakované, vysoce intenzivní zátěže, existuje předpoklad, že tito sportovci jsou schopni tolerovat větší objem tréninku a to vede k většímu kumulativnímu přetížení svalů (Krieder, 2003). Tato teorie, i když se zdá pravděpodobná, ovšem nebyla zatím dostatečně ověřena.

Vyskytují se také pochybnosti o bezpečnosti dlouhodobého užívání kreatinu, ovšem zatím nebylo prokázáno, že by mohlo mít nějaké negativní důsledky. Existuje skupina pacientů, kteří užívají denně 1,5 – 3 g kreatin monohydrátu a jsou sledováni od roku 1981 bez toho, že by u nich byly pozorovány významné nežádoucí účinky.

Nepřímé důkazy také naznačují, že by se kreatin a kreatinin mohly prostřednictvím svých metabolitů (heterocyklických aminů nebo nitrosloučenin), které modifikují guaninové baze, podílet na kancerogenezi. Na základě současných znalostí se ale toto riziko zdá být jen malé.

Podávání kreatinu u dětí a adolescentů má mnoho odpůrců. Na toto téma zatím nebylo provedeno dostatečné množství studií, ovšem dosud se neprokázalo, že by užívání kreatin monohydrátu u dětí s deficitem biosyntézy kreatinu mělo nežádoucí účinky. Současný pohled na podávání u adolescentů je takový, že je možné, pokud jsou splněny určité podmínky. Mezi ně patří ukončená puberta, souhlas rodičů, informování daného adolescenta a jeho rodičů o všech faktech týkajících se kreatinových preparátů a jejich podávání, vyvážená strava, použití kvalitních suplementů bez překročení doporučeného dávkování a to vše pod kontrolou rodičů, trenérů a/nebo lékaře.

Užívání kreatinu v průběhu těhotenství a kojení není doporučeno, kvůli nedostatku informací o této problematice.

Za pozornost ovšem stojí případy, kdy se na trhu objevily kontaminované preparáty, obsahující dikyandiamid, dihydrotriazin, thioureu nebo zvýšené množství těžkých kovů, jako rtuť nebo olovo. Ke kontaminaci může docházet v průběhu výrobního procesu, proto je vhodné při nákupu volit vždy produkty od prověřených výrobců. [1,10,14,15,32,43,44]



## 2.9 Postupy při suplementaci a její vliv na zásobu kreatinu ve svalech

Cílem suplementace kreatinovými preparáty je zvýšení zásob kreatinu a kreatinfosfátu ve svalech, což může následně pozitivně ovlivnit výkonnost. Normální koncentrace kreatinu ve svalech je asi 125 mmol/kg suché hmoty, maximální koncentrace, které lze podle některých autorů dosáhnout, je asi 155 - 160 mmol/kg sušiny.

V odpovědi na podávání kreatinu se vyskytují velké interindividuální rozdíly. Velikost nárůstu obsahu kreatinu ve svalech závisí na velikosti jeho zásob před zahájením suplementace. U osob, které mají před zahájením podávání kreatinu malé svalové zásoby, je pravděpodobné, že dojde k jejich nárůstu asi o 20 – 40 %. U osob s relativně velkými zásobami bývá nárůst o 10 – 20 %, nebo také nemusí být odpověď žádná.

Dosáhnout zvýšení koncentrace kreatinu ve svalech je možné několika různými způsoby. Postupem, který vede k nejrychlejšímu navýšení zásob kreatinu a kreatinfosfátu, je postup s tzv. plnicí (loading) fází, zařazenou na počátku podávání kreatinu, během které by mělo dojít k okamžitému nasycení kreatinu do svalových buněk. Během ní přijímá sportovec přibližně 0,3 g/kg kreatin monohydrátu denně (např. 5 g 4x denně), po dobu 5 až 7 dnů. Po ukončení této fáze je pro udržení zvýšené zásoby podáváno 3 – 5 g kreatin monohydrátu denně. Jak prokázaly studie, při užití tohoto postupu dochází k nárůstu svalových zásob v rozmezí 10 – 40 %. Další výzkum vypovídá o tom, že může stačit 2 - 3denní naplňovací fáze, zvláště pokud je kreatin monohydrát podáván společně se sacharidy. Při podávání kreatinu je často využíváno tzv. cyklování. Při tomto postupu je využito opakování plnicí fáze v trvání 3 až 5 dnů každé 3 až 4 týdny.

Stejného zvýšení svalových zásob lze dosáhnout také při vyrovnaném příjmu kreatin monohydrátu v dávce 3 g denně po dobu 4 týdnů. Nárůst je ovšem oproti postupu s plnicí fází postupný a ergogenní efekt se tedy nedostaví tak rychle.

Po 4 až 6 týdnech suplementace by mělo následovat její přerušlení na dobu asi 4 týdnů. Během této doby dochází k postupnému poklesu svalových zásob, které se k původním hodnotám vrací v rozmezí 4 - 8 týdnů od ukončení podávání. Obecně je doporučováno podávat kreatin monohydrát cca 30 - 45 minut před tréninkem a pak asi 5 - 15 minut po jeho ukončení, v kombinaci s glukózou nebo jednoduchými sacharidy v dávce 15 – 20 g na 5 g kreatinu.

Důležité je upozornit, že podávání vysokých dávek kreatinu v průběhu cvičení je naopak nevhodné a kromě toho, že jím nevyvoláme ergogenní efekt, může způsobit

také slabost až synkopu po cvičení. Dbáme také na dostatečný příjem tekutin, alespoň v množství 40 ml/kg tělesné hmotnosti.

Vychytávání kreatinu do svalových buněk je stimulováno i vlastním cvičením. Byl proveden pokus, při kterém během podávání kreatinu pokusné osoby 1 hodinu denně namáhavě cvičily, ovšem pouze jednou nohou. V kontrolní noze došlo ke zvýšení průměrné svalové zásoby kreatinu ze 118 na 149 mmol/kg sušiny, ale u zatěžované nohy to bylo až 162 mmol/kg sušiny.

Použití vyšších, než doporučených dávek nemá smysl, protože nadbytečný kreatin je konvertován na kreatinin a vyloučen močí. Navíc nadměrná suplementace kreatinem způsobuje zvýšené vylučování guanidinoacetátu, který s kreatinem v ledvinách soupeří o stejný reabsorpční mechanismus. [1,15,43]

## **2.10 Vliv kreatinu na sportovní výkonnost**

Podávání kreatinu je prokazatelně efektivní pro zvýšení sportovní výkonnosti, zejména v případech, kdy se jedná o krátkodobou zátěž vysoké intenzity, která se v krátkých intervalech opakuje. Vyplývá to zejména z jeho účinků na energetický metabolismus. Toto bylo prokázáno studii provedenými v různých sportovních disciplínách, jako např. u atletů, veslařů, nebo cyklistů sprinterů. Většina z nich prokázala, že sprinterská výkonnost bývá podáváním kreatinu obvykle zvýšena o 5 – 8 %. V případě v krátkých intervalech opakujících se výkonů to bývá až o 5 - 15 %. Rozdíl ve výkonnosti obvykle koreluje s nárůstem kreatinových zásob ve svalech, zejména ve vláknech II. typu. I když ne všechny studie se v tomto tvrzení shodují, jsou účinky kreatinu obecně považovány za prokázané. Naopak, u sportovních činností vytrvalostního charakteru jeho podávání přínosné není.

Kreatin je také hojně využíván v silových disciplínách, díky svému významnému vlivu na zvýšení svalové síly a objemu svalové hmoty. Rawson a Volek publikovali v roce 2003 meta-analýzu, ve které shrnuli výsledky 22 placebem kontrolovaných studií, věnujících se vlivu suplementace kreatinu v kombinaci se silovým tréninkem na svalovou sílu a výkonnost. Výsledkem bylo tvrzení, že, i když je odpověď na silový trénink v kombinaci s podáváním kreatinu vysoce variabilní, je tato kombinace účinnější, než sám trénink bez suplementace. Studie prokázaly průměrný nárůst svalové síly o 8 % vyšší, než u skupiny s placebem (20 % oproti 12 %) a o 14 % vyšší nárůst výkonnosti při vzpírání (28 % versus 12 %). Byl také prokázán větší nárůst

svalové síly v důsledku suplementace u netrénovaných osob, než u osob trénovaných (31 % versus 14 %).

Používání kreatinových doplňků je mezi vrcholovými i amatérskými sportovci velmi rozšířené a zdaleka se neomezuje jen na dospělé sportovce, ale je široce využíván i sportujícími adolescenty. Běžné je využívání kreatinu mezi kulturisty, vzpěrači, zápasníky, atlety, veslaři, lyžaři a v některých cyklistických disciplínách, ovšem přínosné je i v dynamických kolektivních sportech, jako hokej, ragby, americký fotbal, házená, basketbal a další.

Obvykle není kreatin využíván k přímému zvýšení výkonnosti při soutěži, ale jako dlouhodobě užívaný doplněk během přípravného období.

Zajímavé jsou dvě práce, jejichž výsledky jsou v přímém rozporu se studiemi, které prokazují ergogenní efekt kreatinu při vysoce intenzivní přerušované zátěži. Barnett et al. (1996) a Redondo et al. (1996) nezaznamenali žádný efekt během opakovaného 10sekundového sprintu na cyklistickém ergometru a při 60metrovém sprintu. Existují i další práce, jejichž výsledky jsou v rozporu s obecně přijímaným názorem, že kreatin je účinným prostředkem pro podporu sportovního výkonu. Tyto práce vypovídají o tom, že pro ergogenní efekt kreatinu je nutné zvolit vhodný postup, protože jeho účinnost je za určitých okolností menší. Jednalo se o studie, ve kterých bylo podáváno méně než 20 g kreatinu denně po dobu 5 dnů a kratší, nebo byly podávány nízké dávky bez iniciální naplňovací fáze. Dále se jednalo o zkřížené studie s krátkou dobou trvání (méně než 5 týdnů), nebo naopak příliš dlouhou (možný vliv down regulace), studie s malým počtem subjektů a případy, kdy byly prováděny opakované sprinty s velmi krátkou dobou pro zotavení mezi nimi. Protože existují značné interindividuální rozdíly v odpovědi na suplementaci a výrazně závisí na stavu kreatinových zásob ve svalech před jejím zahájením, je tedy jasné, že podávání kreatinu nepřináší požadovaný efekt každému.

Zatím neprůkazné jsou výsledky studií, které byly provedeny u plavců. Celkově vypovídají o tom, že podávání kreatinu nemá příznivý vliv na jednotlivý výkon ve sprinterských disciplínách, ale při opakovaném výkonu může mít jistá pozitiva. Navíc některé studie naznačují, že by díky nárůstu tělesné hmotnosti vlivem kreatinu mohlo u plavců dojít ze zvýšení hydrodynamického odporu, což by pro ně bylo nevýhodné.

Byl také zkoumán vliv pohlaví na odpověď organismu na suplementaci. Jejich výsledky ovšem nejsou jednoznačné a je nutné ještě další zkoumání. Forsberg et al. (1991) popsal, že u žen je obvykle vyšší koncentrace svalového kreatinu před zahájením suplementace a následkem toho dochází k menšímu nárůstu svalových zásob, ovšem další studie toto nepotvrdily. Podle nich sice u mužů i žen vyvolává

podávání kreatinu stejný efekt na sportovní výkonnost, ale ženy vykazují menší nárůst svalové hmoty. [1,3,45,46,47,48,49]

## 2.11 Využití kreatinu při rehabilitaci

Během sportovní kariéry potká téměř každého sportovce zranění, které si obvykle vyžádá znehybnění postižené části těla, nebo končetiny. To má za následek rychlý úbytek svalové hmoty, který vede, zejména u nosných končetin, ke snížení svalové síly a funkce.

Podle některých hypotéz by mohlo být podávání kreatinu přínosné jak pro zpomalení úbytku svalové hmoty, tak pro urychlení rehabilitace a obnovu svaloviny. Výsledky studií jsou ovšem zatím nejednoznačné. Podávání kreatinu po dobu 2 týdnů nesnížilo ztráty svaloviny u znehybněné dolní končetiny u zdravých dobrovolníků, ani u pacientů po totální náhradě kolenního kloubu, ovšem týdenní suplementace byla účinná při imobilizaci paže. Hespel et al. (2001) prokázali ve své studii na mladých zdravých dobrovolnících, kteří měli po dobu 2 týdnů imobilizovanou končetinu, účinnost perorální suplementace kreatinu při stimulaci svalové hypertrofie a zvýšení obnovování svalové funkční kapacity. Ale výsledky další studie popisují, že 12 týdnů po operaci předního zkříženého vazů kolena suplementace efektivní nebyla.

Je možné, že důsledkem zranění dochází ve svalech k metabolickým reakcím, které účinnost kreatinu snižují a dlouhodobá imobilizace způsobuje, že sval je rezistentní k anabolickému účinku kreatinu. Navíc je postižena také mitochondriální oxidativní funkce a nečinnost vede ke snížení citlivosti k inzulínu. K některým z těchto změn dochází již po 48 hodinách imobilizace.

Je ovšem velmi důležité si uvědomit, že nejen svaly, ale také vazy a šlachy jsou postiženy imobilizací. Tedy v případě, že kreatin urychlí regeneraci svalové hmoty, podpůrný aparát nemusí být na plné zatížení ještě připraven. [50,51]

## 3 Karnitin

### 3.1 Historie karnitinu

Karnitin byl objeven v roce 1905 v mase zvířat, přesněji v extraktu kosterního svalstva skotu, dvěma ruskými chemiky Gulewitchem a Krimbergem. S touto skutečností také souvisí jeho název, odvozený od latinského *caro, carnis* – maso. Původně byl považován za vitamín a označován jako B<sub>T</sub>. Označení vycházelo z toho, že byl zařazen do skupiny B vitamínů, index T pak vznikl podle Tenebrio molitor (Potemníka moučného), pro kterého je karnitin esenciálním růstovým faktorem. Až později bylo zjištěno, že je asi z 25 % endogenně syntetizován z aminokyselin lysinu a metioninu a od zařazení mezi vitamíny bylo upuštěno.

Chemickou strukturu karnitinu popsali poprvé v roce 1927 Tomita a Sendju, kteří zjistili, že se jedná o dusíkatou látku podobnou aminokyselinám, kyselinu 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselnou.

V roce 1957 pak prokázali Friedman a Fraenkel zásadní význam karnitinu v  $\beta$ -oxidaci tuků. Konkrétně jeho funkce spočívá v přenosu mastných kyselin do mitochondriální matrix, kde jejich oxidace probíhá.

Následoval intenzivní výzkum funkčního významu karnitinu a v 80. letech 20. století začal být karnitin vyráběn průmyslově, a to zejména jako dietní doplněk pro sportovce. Do té doby ho bylo k dispozici pouze velmi malé množství, získané extrakcí ze zvířecího masa, které sloužilo jen pro výzkumné účely.

V současnosti jsou popisovány pozitivní výsledky podávání karnitinu u kosterních svalů, u srdečního svalu, při kognitivních poruchách CNS, při některých poruchách v neonatologii a při ovlivňování některých druhů mužské sterility. L-karnitin je komerčně vyráběn zejména jako potravní doplněk pro usnadnění hubnutí, i když tyto účinky jsou dodnes značně diskutabilní. [52,53,54]

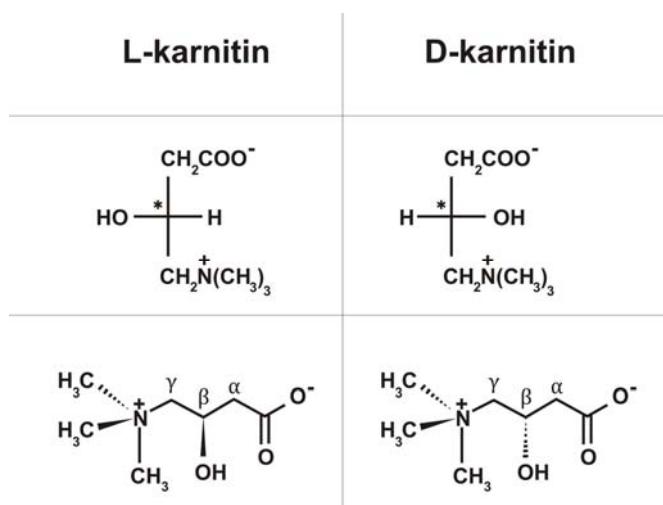
### 3.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti karnitinu

Z chemického hlediska patří karnitin do skupiny betainů, což jsou trimethylamoniové deriváty (kvarterní aminy) organických kyselin, tvořící vnitřní anhydridy. Konkrétně se jedná o kyselinu 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselnou, se sumárním vzorcem  $C_7H_{15}NO_3$ . Je to nízkomolekulární látka, odvozená od kyseliny  $\beta$ -

hydroxy- $\gamma$ -aminomáselné, ovšem na rozdíl od aminokyselin má atom dusíku umístěn na čtvrtém uhlíkovém atomu. Atom dusíku v molekule karnitinu poskytuje čtyři vazby, proto se jedná o kvarterní amin a má kladný náboj.

Molekula karnitinu obsahuje ve svém uhlíkatém řetězci jeden asymetrický atom, díky kterému disponuje optickou aktivitou, tedy schopností otáčet rovinu polarizovaného světla. Asymetrickým atomem je konkrétně třetí uhlík v řetězci. Proto existuje karnitin ve dvou formách optických antipodů, jako levotočivý L-karnitin a pravotočivý D-karnitin. To ovšem platí pouze pro průmyslovou výrobu. V přírodě se vyskytuje pouze L-karnitin a pouze tato forma je biologicky aktivní. Pravotočivý D-karnitin je nejen neúčinný, ale i škodlivý a do určité míry navíc i toxický, protože kompetitivně inhibuje transportní systémy pro L-karnitin a může tak vyvolávat příznaky jeho nedostatku. V prodeji je proto pouze L-forma karnitinu a v průmyslové výrobě by měla být snaha o striktní čistotu vyráběného L-karnitinu.

Čistý karnitin je bílý, silně hygroskopický prášek, který se na vzduchu rychle mění ve vodný roztok. Charakteristický je jeho zápach po mase nebo rybách, ovšem ve vodném roztoku nezapáchá. Má velmi vysokou rozpustnost ve vodě, ve 100 g vody lze rozpustit 250 g karnitinu. [12, 52,53]



Obr. 4: Optické izomery karnitinu [17]

### 3.3 Endogenní a exogenní karnitin v těle

Výskyt karnitinu je ubikvitární, je přítomen jak v lidském, tak i živočišném těle a v menším množství je ve všech buňkách. Celkové množství karnitinu v těle muže o hmotnosti 70 kg se odhaduje asi na 100 mmol.

Denní potřeba karnitinu pro dospělého člověka je odhadována na 150 až 500 mmol. Lidský organismus je zčásti schopen pokrýt svou potřebu karnitinu jeho endogenní syntézou z aminokyselin lyzinu a methioninu. Denní množství syntetizovaného karnitinu se odhaduje na 1,2  $\mu\text{mol/kg}$  a představuje průměrně asi 25 % z celkového množství. Zbýlých 75 % musí být organismu dodáno potravou a jedná se tedy o karnitin exogenního původu. Ve vysokém množství je obsažen zejména v červeném masu, v menší míře také ve vejcích a mléce. Naopak ve stravě rostlinného původu karnitin prakticky chybí. Při běžné smíšené stravě je obvyklý příjem karnitinu v množství 2 - 12  $\mu\text{mol/kg}$  denně a 70 až 80 % z tohoto množství je vstřebáno do krve.

Ve vyspělých zemích se v posledních letech v souvislosti s poklesem konzumace červeného masa průměrný příjem karnitinu mírně snížil, ovšem nedostatek karnitinu způsobený jeho nedostatečným zastoupením v potravě se v těchto populacích u zdravých prakticky nevyskytuje, s výjimkou vegetariánů a veganů. U zdravých osob je karnitinová homeostáza zajišťována prostřednictvím endogenní biosyntézy karnitinu, absorpcí karnitinu přijatého potravou a eliminací a reabsorpcí v ledvinách. K nedostatku karnitinu může dojít v případě stresu, při operacích a obecně při veškerých ischemických svalových stavech. [52,53,55,56,57]

Tab. 5: Obsah L-karnitinu v potravinách [16,57]

DRUH POTRAVINY	OBSAH KARNITINU V mg/100g ČERSTVÉ POTRAVINY
Skopové maso	209-210
Jehněčí maso	78
Hovězí maso	61-67
Vepřové maso	30
Králíčí maso	21
Mateřské mléko	14
Kuřecí maso	4-9
Rajčata	2,9
Hrušky	2,7
Kvasnice	2,4
Kravske mléko	2
Rýže	1,8
Pšeničné klíčky	1
Chleba	0,2

## 3.4 Metabolismus karnitinu

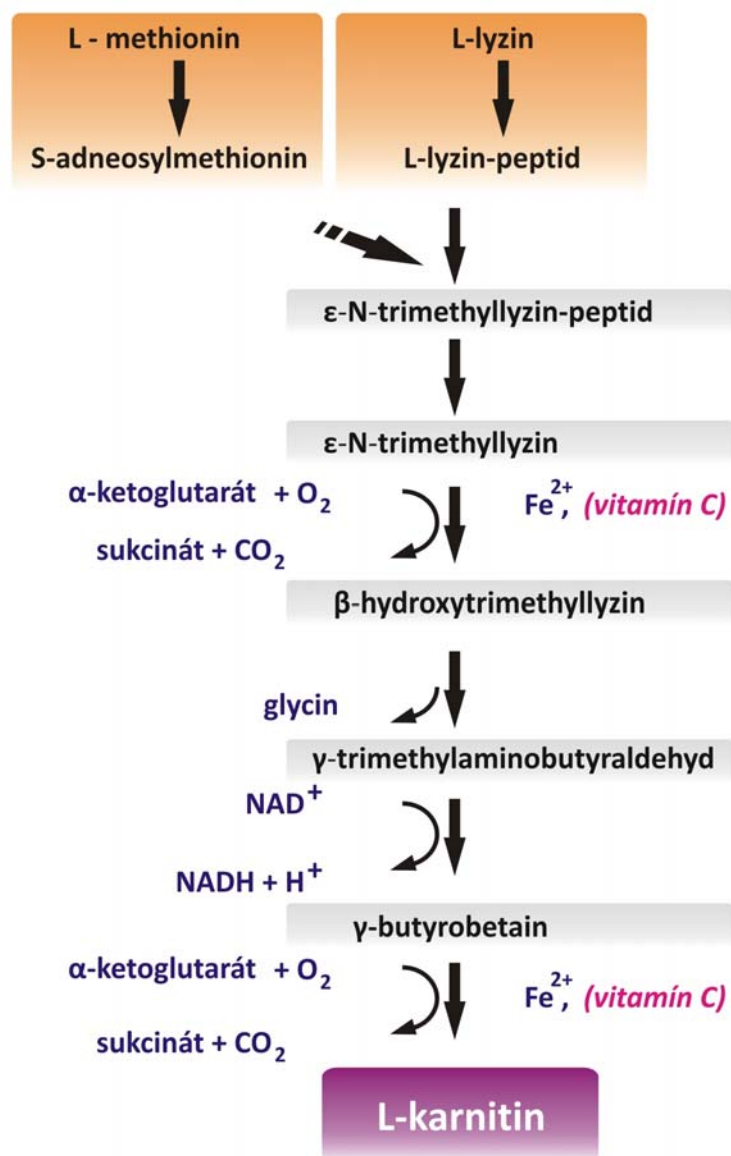
### 3.4.1 Biosyntéza karnitinu

Endogenní karnitin je v těle syntetizován ze dvou esenciálních aminokyselin, lyzinu a methioninu. Pro biosyntézu je nezbytná přítomnost pyridoxinu, niacinu a železa a až donedávna se za nezbytný faktor pro biosyntézu považoval i vitamín C. Lyzin poskytuje zdroj dusíku a uhlíkatý řetězec, S-adenosylmethionin pak dodává tři methylové skupiny.

Prvním krokem v biosyntéze karnitinu je metylace lyzinu S-adenosylmethioninem, za vzniku  $\epsilon$ -N-trimethyllyzinu. Reakce probíhá za účasti specifické lysinmethyltransferázy ( $\epsilon$ -N-L-lysinmethyltransferáza). Dále je  $\epsilon$ -N-trimethyllyzin v pozici beta hydroxylován  $\epsilon$ -N-trimethyllyzinhydroxylázou na  $\beta$ -hydroxytrimethyllyzin. Tato reakce vyžaduje  $\alpha$ -ketoglutarát, kyslík, (vitamín C) a  $\text{Fe}^{2+}$  a dochází při ní k uvolnění sukcinátu a oxidu uhličitého. Následuje rozštěpení  $\beta$ -hydroxytrimethyllyzinu na  $\gamma$ -trimethylaminobutyraldehyd a glycin, prostřednictvím  $\beta$ -hydroxytrimethyllyzinaldolázy. Pak je  $\gamma$ -trimethylaminobutyraldehyd postupně oxidován  $\gamma$ -trimethylaminobutyraldehyd-dehydrogenázou na  $\gamma$ -butyrobetain. Nakonec je  $\gamma$ -butyrobetain hydroxylován  $\gamma$ -butyrobetainhydroxylázou v pozici beta, za vzniku L-karnitinu. Reakce probíhá opět za přítomnosti  $\alpha$ -ketoglutarátu, kyslíku, (vitamínu C) a  $\text{Fe}^{2+}$ .

Přeměna  $\epsilon$ -N-trimethyllysinu na  $\gamma$ -butyrobetain probíhá prakticky ve všech tkáních lidského těla, ovšem enzym  $\gamma$ -butyrobetainhydroxyláza, katalyzující poslední krok biosyntézy L-karnitinu, tedy konverzi deoxykarnitinu na konečný produkt, L-karnitin, se vyskytuje pouze v ledvinách, játrech a mozku. Předpokládá se, že  $\gamma$ -butyrobetain se z větší části tvoří v periferních tkáních, zejména v kosterních svalech a odtud je krví transportován do syntetizujících tkání. Vzniklý karnitin je pak vyplavován opět do krve a vychytáván periferními tkáněmi. Hlavním cílem transportu karnitinu je pravděpodobně kosterní svalovina.





Obr. 5: Biosyntéza karnitinu

Dosud byl dostatečný přísun vitamínu C považován za esenciální faktor pro aktivitu dvou enzymů, které se podílejí na procesu biosyntézy karnitinu, konkrétně pro ε-N-trimethyllyzinhydroxylázy a γ-butyrobetainhydroxylázy. Skorbut, onemocnění vyvolané nedostatkem C vitamínu, je doprovázen také nedostatkem karnitinu a s ním související svalovou únavou, která je charakteristická pro počáteční stádia skorbutu. Také při vyšetřování hladin vitamínu C u starších osob bylo zjištěno, že jeho hladina negativně koreluje se stupněm únavy. Karnitin je totiž nezbytný pro získání energie z mastných kyselin a energie z nich je nutná při mírném i trvalém zatížení.

Furusawa et al (2008) ovšem tento předpoklad zpochybnil ve své studii, pro kterou použili knock out myši, které nemohou syntetizovat vitamín C in vivo. Tyto myši byly nejdříve krmeny dietou bez vitamínu C a bez karnitinu, následně jim byla po 75 dní podávána voda obsahující 75 g/l vitamínu C, nebo bez vitamínu C. Pak byly měřeny celkové hladiny vitamínu C v mozku, mozečku, játrech, ledvinách, srdci, m. soleus, m. extensor digitorum longus, plazmě a v séru. Celková hladina C vitamínu v séru u myší, kterým byla podávána voda bez něj, byla sice zanedbatelná, ale celková hladina karnitinu ve všech tkáních a v séru byla u obou skupin podobná. Tyto výsledky tedy naznačují, že vitamín C pro biosyntézu karnitinu in vivo esenciální není. [52,53,57,58]

### **3.4.2 Absorpce exogenního karnitinu**

Karnitin přijatý potravou je absorbován ve střevě, zejména v duodenu a jejunu, méně v ileu. Proces absorpce probíhá zejména aktivním transportem pomocí speciálního bílkovinného nosiče, méně významná je pasivní difúze. Celkové množství z potravy absorbovaného karnitinu se pohybuje mezi 54 - 87 %. Karnitin je do enterocytů sice poměrně snadno přijat, ale jeho výdej do oběhu je velmi pomalý a plazmatická hladina se po perorálním podání karnitinu zvýší až po osmi hodinách. Z tohoto důvodu je při substituční léčbě doporučováno spíše dlouhodobé podávání malých dávek.

Ke sníženému vstřebávání karnitinu může docházet při snížené dodávce energie, jako při stavech ischemie, při nedostatku iontu  $\text{Na}^+$ , nebo také v případě přítomnosti D-formy karnitinu nebo acetylkarnitinu. Uvažována je i možná regulační úloha kalmodulinu.

Biologická dostupnost L-karnitinu se může lišit v závislosti na složení potravy. Například existuje studie, která uvádí, že biologická dostupnost L-karnitinu u jedinců adaptovaných na dietu s nízkým obsahem karnitinu, jako jsou třeba vegani, je vyšší, než u osob adaptovaných na dietu s vysokým obsahem karnitinu, tedy pravidelných konzumentů červeného masa.

Zatímco biologická dostupnost karnitinu přijatého dietou je velmi vysoká, absorpce L-karnitinu ze suplementů probíhá převážně pasivním mechanismem a je výrazně nižší. Podle studie, během které byly testovány osobám podávány dávky 0,5 - 6 gramů L-karnitinu, je vstřebáno pouze 14 - 18 % z celkové dávky. [52,53,57]

### 3.4.3 Transport a tkáňová distribuce karnitinu

Karnitinový pool v lidském těle je složen z neesterifikovaného L-karnitinu a esterifikovaných acylkarnitinových esterů, acetyl-L-karnitinu a propionyl-L-karnitinu. Ve většině tkání je koncentrace karnitinu 20 - 50krát vyšší, než v plazmě, ve svalové tkáni dokonce 50 - 200krát vyšší. Normální plazmatická hladina je v rozmezí 41 (u žen) až 50  $\mu\text{mol/l}$  (u mužů), z toho je 80 % volného L-karnitinu a zbytek je esterifikován. Z tkání nacházíme nejvyšší koncentrace v kosterní a srdeční svalovině, nadledvinách, játrech a tukové tkáni. Ve svalech je soustředěno 90 – 95 % z celkového karnitinu.

Byla prokázána existence aktivního transportního systému OCTN2 (organic cation/carnitine transporter), který přenáší karnitin proti koncentračnímu gradientu do buňky, méně významný je pasivní transport. Mezi buňkami jednotlivých tkání existuje velká variabilita v míře transportu karnitinu a z toho vyplývají rozdíly v jeho koncentraci. OCTN2 zprostředkovává  $\text{Na}^+$ -dependentní transport karnitinu a  $\text{Na}^+$ -nondependentní transport kationtu.  $\text{Na}^+$ -dependentní transport karnitinu zprostředkovaný OCTN2 je elektrogenní, 1 sodíkový kationt vstupuje do buňky společně s 1 molekulou karnitinu a transport tedy závisí na extracelulární koncentraci sodíku. [52,53,59,60,61,62]

### 3.4.4 Renální reabsorpce a eliminace karnitinu

Významnou roli v udržování homeostázy karnitinu mají ledviny. V ledvinných tubulech se vyskytuje transportní systém, který zajišťuje reabsorpci karnitinu. Renální reabsorpce karnitinu je za normálních podmínek velmi efektivní. Z profiltrovaného karnitinu je zde 90 až 95 % reabsorbováno. Zbytek, který nebyl v ledvinách reabsorbován, je ve formě acylkarnitinů (esterů karnitinu) vyloučen močí. Takto je vyloučeno 100 – 300  $\mu\text{mol}$  denně.

Stolicí je karnitin vylučován pouze minimálně, vyloučeno je tímto způsobem jen asi 1 % močových ztrát. L-karnitin, který nebyl absorbován enterocyty, je degradován bakteriemi tlustého střeva na dva hlavní produkty, trimethylamin a  $\gamma$ -butyrobetain. Stolicí je  $\gamma$ -butyrobetain vyloučen, trimethylamin je absorbován a dále metabolizován na trimethylamin-N-oxid, který je vyloučen močí.

Proces renální reabsorpce je saturovatelný, závisí na gradientu  $\text{Na}^+$ , tělesné teplotě a vykazuje strukturální specifitu. V experimentech bylo také prokázáno, že nedostatek vitamínu C vede také k depleci karnitinu, z důvodu snížené schopnosti

ledvin zpětně ho resorbovat. V případě, že je při vysokých koncentracích karnitinu v séru, např. po intravenózním bolusu, překročen renální práh, je karnitin rychle vylučován močí. Vylučování je závislé na dietě, pohlaví, věku, tělesné aktivitě a hladovění. K velkým ztrátám karnitinu dochází při traumatech, zejména při popáleninách. [52,53,57]

### **3.5 Nejdůležitější metabolické účinky karnitinu**

Karnitin hraje velmi důležitou roli v energetickém metabolismu. Jeho prvním prokázaným metabolickým účinkem byl přenos aktivovaných mastných kyselin přes vnitřní mitochondriální membránu do matrix mitochondrie, kde následně probíhá jejich  $\beta$ -oxidace. Kromě účinků v metabolismu mastných kyselin, ovlivňuje karnitin také metabolismus sacharidů a aminokyselin. Důležitá je i jeho role při odstraňování toxických zbytků  $\beta$ -oxidace a acylových skupin.

#### **3.5.1 Úloha karnitinu v metabolismu mastných kyselin**

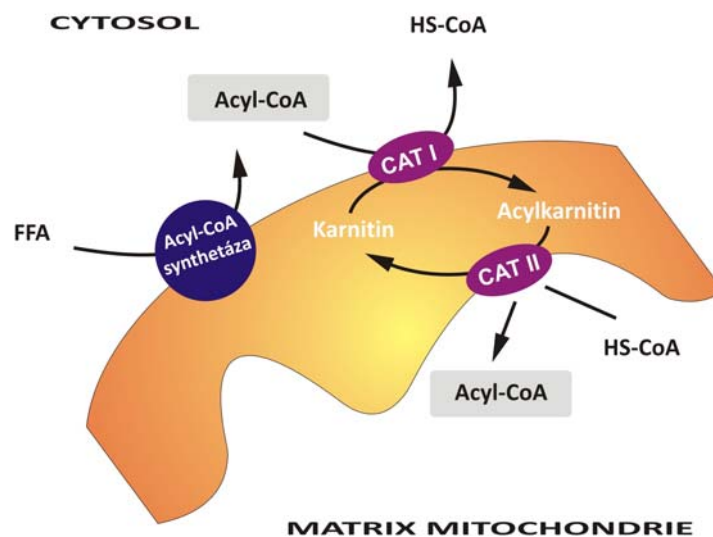
Volné, tedy neesterifikované mastné kyseliny (FFA – free fatty acids) jsou po jídle získávány z lipoproteinů činností endoteliární lipoproteinové lipázy, nebo, a to je kvantitativně významnější, jsou mobilizovány činností hormon senzitivní lipázy z adipocytů a transportovány krví ve vazbě na albumin k místu dalšího zpracování.

Aby mohly být volné mastné kyseliny využity jako energetický zdroj, se musí z extracelulárního prostoru nejdříve dostat do matrix mitochondrie, kde je lokalizován vlastní proces  $\beta$ -oxidace. Transport přes buněčnou membránu do cytosolu probíhá facilitovanou difúzí, je zprostředkován transmembránovými přenašeči (FAT – fatty acid translocase) a tento mechanismus je závislý na přítomnosti iontu natria. Koncentrační gradient je udržován rychlou intracelulární aktivací FFA na acyl-CoA.

Po přestupu do buňky dochází v cytosolu prostřednictvím enzymu acyl-CoA syntetázy, která je připojena k zevní mitochondriální membráně nebo k endoplazmatickému retikulu, k aktivaci mastné kyseliny na acyl-CoA. Jedna molekula mastné kyseliny je aktivována jednou molekulou ATP a tím získá tzv. makroergní charakter, tedy energii pro vstup do metabolických pochodů. Tak je udržována velmi nízká intracelulární koncentrace FFA.

Acyl-CoA ovšem není schopen samostatně proniknout mitochondriální membránou do její matrix, aby molekulu mastné kyseliny předal k  $\beta$ -oxidaci. Pro tento přenos potřebuje tzv. karnitinový transportní systém. Karnitin uchovává makroergní charakter acylového zbytku a snadno proniká do mitochondrie. Proto je již na vnější mitochondriální membráně prostřednictvím enzymu karnitinacyltransferázy I (CAT I) zbytek mastné kyseliny přenesen z CoA na karnitin a vzniká O-acyl-karnitin. Ten je transportován mezimembránovým prostorem a následně i skrz vnitřní mitochondriální membránu karnitinacyltranslokázou (carnitine/acylcarnitine translocase – CACT), která přenáší acylkarnitin do matrix, výměnou za karnitin, který je naopak transportován ven. Na vnitřním povrchu vnitřní mitochondriální membrány je zbytek mastné kyseliny enzymem karnitinacyltransferázou II (CAT II) navázán na novou molekulu AcCoA, v matrix je tak opět vytvořen acyl-CoA a uvolněný karnitin je karnitinacyltranslokázou opět přenesen do cytoplazmy. Tento děj se opakuje a bývá označován jako kyvadlový mechanismus (shuttle mechanismus).

Prostřednictvím karnitinového systému je regulována rychlost  $\beta$ -oxidace. Tímto mechanismem jsou ovšem přenášeny pouze mastné kyseliny s délkou řetězce 12 až 18 C. Nižší mastné kyseliny karnitinový transportní systém nepotřebují, projdou vnitřní mitochondriální membránou prostou difúzí a jsou aktivovány až v matrix. Mastné kyseliny delší než 18 C se do mitochondrie nedostanou vůbec a musí být nejdříve zkráceny na endoplazmatickém retikulu, např. procesem  $\alpha$ -oxidace. Z peroxizomů do mitochondrií jsou podobným mechanismem transportovány také produkty peroxismální  $\beta$ -oxidace, jako estery karnitinu, k jejich kompletní oxidaci na vodu a oxid uhličitý v Krebsově cyklu. [17,21,25,52,53,55,60,63]



Obr. 6: Aktivace mastných kyselin a karnitinový transportní systém [25]

### **3.5.2 Vliv na metabolismus sacharidů a aminokyselin**

Kromě metabolismu mastných kyselin ovlivňuje karnitin také produkci energie ze sacharidů a aminokyselin. Oxidace glukózy je primárně závislá na intramitochondriálním poměru mezi acetyl-CoA a CoA. Tento poměr je regulován právě karnitinem. Podávání karnitinu zvyšuje oxidaci glukózy zvýšením aktivity pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDC) a fruktokinázy, prostřednictvím snížení intramitochondriálního poměru acetyl-CoA a CoA. Pokles tohoto poměru stimuluje PDC aktivitu, a to vede ke zvýšené oxidaci glukózy. Karnitin tak rozhoduje, bude-li přednostně stimulována  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, nebo oxidace glukózy. [52,53]

### **3.5.3 Odstraňování toxických zbytků $\beta$ -oxidace a acylových skupin**

Karnitin se podílí také na odstraňování toxických zbytků z  $\beta$ -oxidace, s jejich konečným vyloučením ledvinami. Reguluje také hladiny mnohých špatně metabolizovatelných acylových skupin. Důsledkem toho, že tyto zbytky jsou konjugovány s CoA, je v buňce snížena jeho volná frakce. Ta je obnovována vyloučením těchto zbytků ve formě acylkarnitinů močí. Karnitin podobně přejímá také acetylové zbytky, které vznikají v nadměrném množství v některé z metabolických drah. [52]

## **3.6 Léčebné podávání karnitinu**

Výsledky léčby karnitinem většinou závisí na délce doby jeho podávání. Obecně platí, že musí být dlouhodobá. Závisí také na zvolené formě karnitinu, abychom mohli případně přepočítat dávku.

S výjimkou dialyzovaných pacientů je požívaná terapeutická dávka 48 mg, nebo 50 – 350 mg karnitinu na kg tělesné hmotnosti. Extrapolací těchto hodnot pro 70kilogramového člověka vychází, že nejnižší denní dávkou, při které můžeme předpokládat vyvolání farmakologického efektu, je 3 - 3,5 g. [62]

Nejčastěji je L-karnitin využíván k léčbě v kardiologii. Pozitivní působení L-karnitinu se uplatňuje zejména u svalů, které trpí ischemií. Hlavním způsobem získávání energie pro srdeční i kosterní svalovinu je  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, kterou je kryto 60 – 80 % jejich celkové energetické potřeby. Ischemie potlačuje oxidaci a vzniká intracelulární acidóza, která vyvolává změny na membránách. Díky nim dochází

k nekontrolovanému průniku vápníku do nitra buněk, který zhoršuje relaxaci svalů a navíc k hromadění mastných kyselin, které nemohou být oxidovány. Důsledkem toho je nekróza svalových buněk. Pozitivní účinky karnitinu při ischemii a reperfúzi myokardu jsou vysvětlovány tím, že snižuje toxické působení nahromaděných mastných kyselin a zároveň zvyšuje využití sacharidů. Také působí antiarytmicky, v pohnatkovém období pomáhá snížit riziko srdečního selhání, pozitivně ovlivňuje záchvaty anginy pectoris a zvyšuje toleranci zátěže. Dále bylo po podávání karnitinu zaznamenáno pozitivní ovlivnění diabetické kardiomyopatie a zlepšení srdeční funkce u osob s thalassemií. Je ovšem třeba poznamenat, že podávání karnitinu v kardiologii nemusí být vhodné za každých podmínek. Diaz et al. demonstrovali na potkanech, že za podmínek, kdy nedochází ke zvýšení oxidace glukózy, karnitin naopak zhoršuje při tranzitorní ischemii návrat kontraktlní funkce a naopak zvyšuje kontrakturu srdce krátce po reperfúzi. Kardioprotektivní efekt karnitinu lze využít i v prevenci vzniku kardiomyopatie po některých kardiotoxických chemoterapeutikách. Navíc karnitin také snižuje hladinu triglyceridů a zvyšuje HDL. [53,55,64,65]

Chronická hemodialýza vede k výraznému deficitu L-karnitinu, který se projevuje svalovými křečemi a slabostí, srdečními arytmiemi a hypertriacylglycerolémií. Tento sekundární deficit je způsoben kombinací několika příčin. Jsou jimi nedostatečný příjem karnitinu, porucha biosyntézy a jeho efektivní odstraňování z krve během dialýzy. Navíc je narušen i normální poměr volného karnitinu a acylkarnitinů. Proto je u dialyzovaných pacientů vhodné chybějící karnitin suplementovat. Karnitin je také pomáhá chránit před srdečním selháním, které v této skupině patří mezi nejčastější příčiny úmrtí. [52,53,55,66]

Karnitin významně ovlivňuje také činnost mozku, pravděpodobně proto, že mozek je jedním ze tří orgánů, kde je dokončována jeho syntéza. Acetylkarnitin může poskytovat acetylovou skupinu pro tvorbu acetylcholinu a sám o sobě má také částečnou cholinergní aktivitu. Přesný mechanismus jeho neuroprotektivního působení ovšem zatím neznáme. Zejména acetylkarnitin podávaný v suprafyziologických koncentracích, působí příznivě na ischemickou hypoxickou encefalopatii, nebo jaterní encefalopatii. Předpokládá se, že mechanismem účinku by mohla být redukce sérové hladiny amoniaku. Mnohé studie také popisují zlepšení kognitivních funkcí a neuropsychologických parametrů u demenčních pacientů, kterým byl podáván acetylkarnitin. Dále byl prokázán pozitivní vliv karnitinu na Alzheimerovu chorobu, kde se pravděpodobně uplatňuje antioxidantní aktivita karnitinu, která brání poškození mozku oxidačním stresem. Karnitin prognosticky dobře působí na hepatocerebrální Rey-like syndrom, vyvolaný dlouhodobým užíváním kyseliny valproové v léčbě

epilepsie, nebo salicylátů. Zlepšení vyvolává podávání karnitinu také u neuropatií různé etiologie, včetně diabetické, pravděpodobně proto, že díky své afinitě k tukové tkáni může ovlivňovat myelinovou pochvu periferních nervů. [53,55,65]

Významné účinky vyvolává podávání karnitinu ve svalech, kde zlepšuje jejich metabolismus a tím může zlepšit jejich funkci. U zdravých osob má prokázané protektivní účinky na bolesti a poškození svalů po nadměrné námaze. Také u myopatií je jeho podávání velmi efektivní a podpůrně působí i u fibromyalgie a polymyozitid. Při klaudikačních obtížích při okluzivním postižení dolních končetin byl také pozorován příznivý efekt karnitinu. Původně se předpokládal jeho vazodilatační účinek, ale ten nebyl prokázán a příznivý léčebný efekt je spíše metabolického původu. Díky ovlivnění výživy svalů dochází k prodloužení chůze i zlepšení hojení trofických změn. [53,55]

Karnitin je využíván také v perinatologii. Není jasné, jestli si je kojeneček schopen sám karnitin endogenně syntetizovat. Transfer karnitinu přes placentu, kterým je vytvářena zásoba pro novorozence, probíhá zejména ve třetím trimestru gravidity, proto se u předčasně narozených dětí rozvíjí karnitinový deficit, zejména při totální parenterální výživě. Nedostatek karnitinu možná také souvisí s SIDS (Sudden Infant Death Syndrome). Protože brzy po narození se stávají hlavním zdrojem energie pro novorozence mastné kyseliny z mléka, je karnitin obsažen v mateřském mléce a někteří výrobci ho přidávají také do kojenecké výživy. Není ovšem běžnou součástí parenterální výživy. I když se předpokládalo, že by prolongované podávání karnitinu mohlo podpořit přírůstek hmotnosti u předčasně narozených dětí a tím zkrátit délku jejich hospitalizace, tato hypotéza se neprokázala. Karnitin v plicích podporuje tvorbu surfaktantu a příznivý efekt podávání karnitinu se uplatňuje u RDS (Respiratory Distress Syndrome), kde výrazně snižuje potřebné dávky kortikoidů. V některých případech je také doporučováno podávání karnitinu při intrauterinní růstové retardaci. [53,55,67]

Protože karnitin má velký význam pro dozrávání a pohyblivost spermií, je jeho podávání přínosné v léčbě mužské infertility, způsobené sníženou pohyblivostí spermií. [53,55]

Účinek karnitinu při snižování tělesné hmotnosti je značně diskutabilní. Obezita je komplexním problémem, u kterého se může karnitin pozitivně uplatnit zejména tím, že pomáhá upravit lipidový profil tak, že snižuje triacylglyceroly a zlepšuje index celkový/HDL cholesterol. Protože aktivita CPT I je limitujícím faktorem pro rychlost oxidace mastných kyselin, její modulace může mít vliv na energetický metabolismus a příjem potravy. Nedávná studie prokázala, že inibice hypotalamické CPT I příjem potravy snižuje. Zdá se tedy být vhodným terčem pro intenzivní výzkum. [53,62]

I další účinky karnitinu jsou stále předmětem zkoumání a mohly by být velkým přínosem pro budoucnost. Předpokládá se, že by karnitin mohl stimulovat aktivitu



osteoblastů a tak snižovat úbytek kostní hmoty spojený s věkem, nebo zpomalovat ztrátu proteinů při septických stavech a působit profylakticky proti endoteliálnímu poškození způsobenému lipopolysacharidem a TNF- $\alpha$ . Karnitin se také jeví jako velmi perspektivní prostředek pro terapii nádorové kachexie. [53,55,65,68]

### **3.7 Deficit karnitinu**

Při deficitu karnitinu dochází k poruše procesu  $\beta$ -oxidace mastných kyselin a následkem toho k výrazným metabolickým změnám v buňce. Místo  $\beta$ -oxidací je energie získávána alternativním pochodem z glykogenu nebo glukózy. Snižuje se intracelulární koncentrace draslíku, naopak zvýšena je koncentrace sodíku a vápníku, vzniká edém buněk a je porušen poměr produkce ATP/ADP. Protože mastné kyseliny nejsou odbourávány, hromadí se v cytosolu a ve zvýšené míře podléhají procesům oxidace a peroxidace lipidů, což vede spolu s dalšími toxickými produkty až k nekróze buňky. Protože dochází k poruše jaterních funkcí, vzniká hypoketonémie, hyperamonémie a hypoglykémie, vlivem zvýšené utilizace glukózy jako alternativního energetického zdroje. Následně se rozvíjí encefalopatie, která má za následek zvýšenou vnímavost ke stresu a přemrštěné hormonální reakce na podráždění. V mozku je snížena tvorba acetylcholinu.

Rozeznáváme dva základní typy deficitu karnitinu, primární a sekundární. Někdy bývá zvlášť popisován ještě typ třetí, tzv. asymptomatický deficit, při kterém mohou být nízké hladiny karnitinu kompenzovány náhradními enzymatickými reakcemi a deficit se stává zjevným až při zvýšené zátěži. [52,53,55,57,69]

#### **3.7.1 Primární deficit**

Primární deficit je vzácný, většinou geneticky podmíněný s autozomálně recesivní dědičností a dále se dělí na typ systémový a typ myopatický. Vlastní příčinou primárního deficitu jsou defekty v genech řídících činnost enzymů, které jsou nezbytné pro správné fungování karnitinového metabolismu na různých úrovních. Jedná se např. o mutaci genu SLC22A5, kódujícího karnitinový transportér OCTN2, která má za následek poruchu tohoto transmembránového přenašeče pro karnitin, nebo o defekty tří základních enzymů nutných pro správný chod mitochondriálního shuttle systému, tedy CAT I, CACT a CAT II. [52,53,55,57,69]

### 3.7.1.1 Systémový typ

Při systémovém typu je charakteristický generalizovaný nedostatek karnitinu ve všech tkáních, který plyne z defektu v biosyntéze karnitinu. Porušena je proto funkce všech tkání, ovšem hlavními projevy jsou kardiomyopatie, hepatopatie, encefalopatie, případně se může projevit jako Rey-like syndrom s hypoglykemií a hypoketonemickým syndromem. Do obrazu choroby patří i ponámahové rhabdomyolýzy, spojené se svalovou hypotonií a slabostí. Takto postižení nepřezívají dlouho, upadají do kómatu a dochází u nich k selhání srdce. Léčba orálním podáváním karnitinu přináší jen omezený přínos, v některých případech dochází ke zlepšení srdeční činnosti a svalové síly, ovšem neurologické symptomy jsou k léčbě rezistentní. [52,53,55,57,69]

### 3.7.1.2 Myopatický typ

Myopatický typ patří do skupiny chorob označovaných jako lipid storage diseases a je charakterizován akumulací lipidů v kosterním svalstvu, ve kterém jsou při bioptickém vyšetření nacházeny četné tukové kapénky. Dochází k oslabení kořenového svalstva horních i dolních končetin. [52,53,55,57,69]

## 3.7.2 Sekundární deficit

Častěji se v praxi vyskytuje sekundární deficit karnitinu, který vzniká nejčastěji důsledkem jeho nadměrného vylučování ledvinami. Protože poločas karnitinu je dlouhý, nejsou tyto ztráty vyrovnány zvýšením endogenní syntézy. Ke zvýšené produkci esterů karnitinu dochází u geneticky podmíněných defektů metabolismu aminokyselin, které jsou vyvolány poruchou mitochondriálních enzymů, většinou různých typů dehydrogenáz, které se účastní  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, nebo také vlivem velké fyzické zátěže.

Dále se sekundární deficit karnitinu vyskytuje u řady chorob, jako jsou např. onemocnění ledvin a chronická hemodialýza, jaterní cirhóza, myxedém, adrenokortikální insuficience, hypopituitarismus, chronická Duchenneova myopatie, ischemická choroba srdeční a AIDS. Vyskytuje se také při nutričně deficitních stavech, tedy při hladovění, chorobách spojených s malabsorpcí, kwashiokoru, skorbutu, cystické fibróze, syndromu dechové tísně u předčasně narozených dětí a také při

vegetariánské dietě. Deficit karnitinu může mít ovšem i iatrogenní příčinu, jako je podávání valproátu při léčbě epilepsie, nebo při neadekvátně sestavené totální parenterální výživě. V terapii sekundárního deficitu je nutné zaměřit se na léčbu základní příčiny onemocnění a snažit se obohatit stravu o tzv. karnitinové báze, tedy lyzin, metionin a vitamín C, případně karnitin suplementovat. [52,53,55,57,69]

## **3.8 Karnitinové přípravky**

### **3.8.1 Výroba karnitinu**

#### **3.8.1.1 Chemické metody produkce L-karnitinu**

Pro průmyslovou výrobu L-karnitinu bylo vyvinuto mnoho chemických procesů, jako jsou např. chemická vícestupňová racemizace, asymetrická syntéza, nebo rozklad přes diastereoizomerické deriváty. Pouze málo z těchto postupů ovšem našlo své praktické využití v komerční výrobě. Hlavním problémem těchto klasických průmyslových metod je skutečnost, že produkují racemické směsi, obsahující kromě L-karnitinu jako odpadní produkt také nežádoucí D-karnitin. [70,71]

#### **3.8.1.2 Biotechnologické metody produkce L-karnitinu**

Zcela čistý L-karnitin lze vyrobit pouze za využití biotechnologických metod, enzymatických a mikrobiálních. Tyto bioproceny si od roku 1980 nechalo patentovat již mnoho světových společností, např. Lonza, Sigma Tau, Sanofi, Seitetsu, Kyowa Hakko, Chou Kaseihih, Toyo Jozo, Ajinomoto, Nippon Pet Food, Yakult Honsha a další. Nejběžnějšími substráty pro produkci L-karnitinu jsou achirální prekurzory, nejčastěji crotonobetain,  $\gamma$ -butyrobetain a 3-dehydrokarnitin, které jsou odpadními průmyslovými produkty, nebo racemické směsi D,L-acylkarnitin, D,L-karnitinamid nebo D,L-karnitin.

Pro biotransformaci lze využít velké množství různých mikroorganismů. Například společnost Lonza ze Švýcarska vyrábí L-karnitin, registrovaný pod obchodní značkou Carnipure<sup>TM</sup>, biotransformací  $\gamma$ -butyrobetainu prostřednictvím bakteriálního kmenu HK4, taxonomicky se řadíciho mezi rody Agrobakterium a Rhizobium. Výroba

italské firmy Sigma Tau je založena na biotransformaci crotonobetainu bakteriemi E.coli a Proteus mirabilis. [70,71]

### **3.8.2 Formy karnitinových přípravků [53,57,72,73,74]**

#### **3.8.2.1 L-karnitin báze**

L-karnitin báze je 100% čistou krystalickou formou L-karnitinu. Jeho molekulová hmotnost je 161,2. Čistý L-karnitin ve formě báze je bílý, silně hygroskopický prášek, který se na vzduchu rychle mění ve vodný roztok a tuto změnu provází nepříjemný zápach po rybách, nebo mase. Z tohoto důvodu je prakticky vyloučeno použití ve formě kapslí nebo tablet a lze jej používat pouze ve vodném roztoku, kde také nezapáchá. Tekuté formy karnitinových přípravků jsou také obvykle nejlépe tolerovány. Na trhu se vyskytuje ve formě tekutých koncentrátů, jednorázových nápojů a ampulí, často ve formě složených preparátů obsahujících také arginin, kreatin, vitamin B, taurin a další látky. Výhodou je jeho absolutní čistota, vynikající rozpustnost ve vodě, konkrétně 2500 g/1000 ml, rychlá vstřebatelnost a vysoká využitelnost. Díky své zásadité povaze také nezpůsobuje pyrózu. Pro lékařské použití je k dispozici i v injekční intravenózní formě, podávané nejvhodněji ve fyziologickém roztoku, v němž iont natria působí příznivě na utilizaci karnitinu.

Novým trendem ve výrobě nejen karnitinových preparátů je mikrokapsulace, tedy výroba tzv. mikrokapslí. L-karnitin ve formě báze je opouzdřen pomocí obalu z nenasycených mastných kyselin a ethyl celulózy. Pro účely mikrokapsulace byla také speciálně vyvinuta upravená arylsulfonylovaná želatina. Tím je L-karnitin báze stabilizován a nemusí být využit v roztoku, nebo ve formě soli, ale může být nabízen ve formě kapslí s obsahem 85 % čistého L-karnitinu. Výhodou je rychlá využitelnost, 85% čistota a praktičnost oproti tekutým modifikacím. Uplatnění nachází tato metoda také v lékových formách, ovšem je poměrně nákladná.

#### **3.8.2.2 L-karnitin L-tartrát**

Bílý krystalický prášek, vysoce stabilní. Molekulová hmotnost je 472,49, obsahuje dvě molekuly karnitinu. Mění se fyzikální vlastnosti – L-karnitin L-tartrát s pH

3,5 - 4,0 má kyselou reakci, snižuje se rozpustnost ve vodě a mění se také pach - není cítit po amoniaku. Molekulární vazba soli (L-tartrátu) a L-karnitinu báze blokuje nežádoucí hygroskopické vlastnosti L-karnitinu báze, ovšem také mírně zpomaluje rychlost vstřebávání L-karnitinu. Účinnost je stejná, jako u L-karnitin báze. Může být adjustován do kapslí, k dispozici je i ve formě tablet, žvýkaček a tyčinek. Nevýhodou L-karnitin L-tartrátu je, že obsahuje pouze 68 % čistého L-karnitinu báze, zbylých 32 % tvoří sůl, tedy tartrát. Je tedy nutné brát tento fakt v úvahu při přepočtu dávky.

### 3.8.2.3 L-karnitin magnezium citrát

Krystalická forma, je sloučeninou L-karnitin báze a hořečnaté soli kyseliny citrónové s molekulovou hmotností 375,61. Bílý krystalický prášek, rozpustný ve vodě, používán je ve formě tablet nebo kapslí. 1 g této komplexní soli obsahuje asi 390 mg karnitinu a 63 mg magnézia. Hořčík s karnitinem působí oba na mitochondriálních membránách a působí synergicky zejména v kosterních svalech při vytrvalostních výkonech, kdy oddalují únavu a posilují také srdeční činnost. Citrát sám o sobě je energetickým zdrojem, v tomto případě je ovšem využit pro stabilizaci L-karnitin báze, protože upravuje pH směrem ke kyselým hodnotám, aniž by se jednalo o silnou anorganickou kyselinu. Hořčík je navíc ve stravě nedostatkovým elementem a jeho nedostatek u sportovců bývá častý. Tato forma se jeví jako perspektivní, ovšem z ekonomického hlediska je poměrně nákladná, proto mohou být L-karnitin báze s hořčíkem kombinovány také samostatně.

### 3.8.2.4 Acetyl-L-karnitin hydrochlorid (ALC)

Bílý krystalický prášek rozpustný ve vodě s molekulovou hmotností M 239,7. V této soli je obsaženo asi 70 % čistého L-karnitinu. Jedná se o bioaktivní formu L-karnitinu ve formě esteru s vysokou využitelností. Acetyl-L-karnitin je přirozeně přítomen ve svalech, v šedé mozkové hmotě a ve varlatech, vysoká koncentrace je ve spermiích a jeho koncentrace koreluje s jejich motilitou. V buňce je přítomno asi 60 % L-karnitinu a 40 % acetyl-L-karnitinu. Kromě typických účinků L-karnitinu je využíván zejména k podpoře kognitivních funkcí mozku, zejména u mladších osob, k redukci stresu a deprese. Lépe proniká přes hematoencefalickou bariéru do mozku a acetyl skupina podporuje tvorbu acetylcholinu. Acetyl-L-karnitin má určité cholinergní

vlastnosti, asi jednu třetinu účinku podobného acetylcholinu. Předpokládá se, že by mohl působit jako neurotransmitter pro kortikální neurony. Vhodný je pro výrobu tablet a kapslí, nevýhodou je jeho vyšší cena. Obdobou ALC je Propionyl-L-karnitin hydrochlorid (PLCAR).

#### 3.8.2.5 L-karnitin hydrochlorid

Krystalická nebo tekutá forma, která je kombinací L-karnitinu báze s anorganickou kyselinou chlorovodíkovou. Obsahuje 81,5 % čistého karnitinu. Je vysoce stabilní a je jedinou solí karnitinu, která se používá také ve formě roztoku. Pro klinické využití v injekcích a infuzích je výhodné, že báze po pufraci kyselinou dosahuje neutrálního pH. Motivy pro využití této sloučeniny jsou podobné, jakou tartrátu. Obsahuje sice více čistého karnitinu, než tartrát, ale oproti němu se vstřebává asi 10x pomaleji. Je vhodný pro výrobu tablet a kapslí, uplatňuje se zejména v lékových formách.

#### 3.8.2.6 L-karnitin fumarát

Krystalická forma, dobře rozpustná ve vodě, s molekulovou hmotností 277,27. Molekulární vazba L-karnitinu báze a kyseliny fumarové. Obsahuje pouze 58 % čistého karnitinu. Kyselina fumarová má ve sloučenině stabilizační efekt, kromě toho se, jako metabolit Krebsova cyklu, aktivně podílí na regeneraci buněčné energie. Tato forma je vhodná pro použití v kapslích nebo tabletách.

### 3.8.3 Složení komerčních dietních doplňků

Millington (1993) publikoval studii, která přinesla velmi závažná fakta týkající se složení komerčně dostupných karnitinových preparátů. V té testoval 12 volně dostupných karnitinových suplementů a došel ke zjištění, že neobsahují deklarované množství karnitinu, ale průměrně pouze 52 % z množství, uváděného na štítku. Kromě toho u 5 z testovaných přípravků byly zjištěny nevyhovující vlastnosti, které dále zhoršují vstřebávání karnitinu. [54,75]

### **3.8.4 Biologická dostupnost karnitinu ze suplementů**

Zatímco L-karnitin z potravy je absorbován aktivním i pasivním transportem přes membrány endocytů a jeho biologická dostupnost je 54 - 87 %, L-karnitin ze suplementů je absorbován převážně pasivně. Jeho biologická dostupnost je tak mnohem menší, pouze 14 - 18 %. Neabsorbovaný L-karnitin je převážně degradován mikroorganismy v tlustém střevě. Pokud je plazmatická koncentrace L-karnitinu normální, je jeho renální reabsorpce vysoce efektivní (90 – 95 %). Protože je ale tento mechanismus je satureovatelný, tak v případě, že po podání vysoké dávky plazmatická koncentrace vzroste a překročí renální práh, reabsorpce klesá, většina dávky je eliminována ve formě acylkarnitinů močí a dochází k rychlému návratu k původní koncentraci.

Vzhledem k malé biologické dostupnosti a vysokým renálním ztrátám je nutné vhodně zvolit dávkování a suplementace musí být dlouhodobá, aby vedla ke zvýšení koncentrace ve svalech. [62,75,76]

### **3.8.5 Nežádoucí účinky a interakce**

Karnitin je považován za látku zcela bezpečnou. LD pro karnitin u potkanů je 8,9 až 9,1 g/kg, což odpovídá u člověka denní dávce 630 g. Vedlejší účinky podávání karnitinu jsou v podstatě zanedbatelné. Může se vyskytnout nauzea, přechodné gastrointestinální obtíže, případně svalová slabost.

Kontraindikací je pouze přecitlivělost na účinnou látku, případně na některou z pomocných látek přípravku. Nedoporučuje se podávat po delší dobu vysoké dávky u osob se závažným poškozením ledvin a u dialyzovaných pacientů, protože u nich dochází ke kumulaci metabolitů karnitinu – trimethylaminu a trimethylamin-N-oxidu. Důsledkem nedostatečné eliminace trimethylaminu může být vznik rybího zápachu, ke kterému dochází většinou až v případě, že je denně přijímáno více než 3 g karnitinu.

Bezpečnost podávání v těhotenství a během kojení zatím nebyla prostudována. Také informace o vlivu dlouhodobého užívání karnitinu zatím nejsou dostatečné.

Jedinou známou interakcí je interakce s kortikoidy, které mají pravděpodobně vliv na transport karnitinu. V závislosti na dávce zvyšují jeho absorpci, zatímco obsah karnitinu ve svalech se nemění. [53,55,57,59,62,64]

### 3.9 Postupy při suplementaci

Účinná dávka se pohybuje od 200 mg čistého karnitinu až po 4 g denně. Obvykle se podává denně dávka 1 - 2 g čistého karnitinu, u karnitin tartrátu to znamená analogicky 2 - 3 g. Aby bylo dosaženo příznivého efektu na výkonnost u vytrvalostních sportů, je nutné dlouhodobé užívání karnitinu, tedy po dobu několika týdnů. Dávka je obvykle konzumována cca 30 minut před začátkem sportovního výkonu. V případě delšího zatížení je možné dávku rozdělit a její druhou část podat v polovině výkonu. [52,55]

### 3.10 Vliv délky podávání karnitinu na koncentraci ve svalech

Suplementace karnitinem má význam především u vytrvalostních sportovců, kteří jsou zatíženi náročným tréninkem. Předpokladem pro pozitivní efekt je ovšem dlouhodobé užívání, tedy po dobu alespoň několika týdnů. Jednorázová, nebo krátkodobá suplementace má efekt spíše psychologický, protože pro dosažení fyziologického účinku je nutný delší čas. Efekt také nenastane, pokud nejsou svaly zatíženy. Je prokázáno, že u trénovaných jedinců je obsah karnitinu ve svalech vyšší, než u netrénovaných. Zjištěné hodnoty se liší v závislosti na době, kdy byly vyšetřovány. Je totiž rozhodující, jestli byly měřeny bezprostředně po zátěži, nebo v období, kdy sportovec odpočívá a dochází k obnově původního stavu.

Existuje mnoho studií, jejichž výsledkem je tvrzení, že podávání karnitinu nemá na sportovní výkon žádný kladný vliv. Společným rysem těchto studií je ovšem jeho krátkodobé podávání. Platen et al. (1993) neprokázal po podávání 3 g denně po dobu 3 týdnů žádný efekt ve smyslu zvýšení lipolýzy, nebo zlepšení výkonnosti. Také Trappe et al. (1994) nezjistil při sedmidenním podávání karnitinu plavcům, že by došlo ke zvýšení jejich výkonnosti, nebo snížení akumulace laktátu. Vukovich et al. (1994) zkoušel jeden a dva týdny suplementaci v dávkách 6 – 9 g denně, ovšem neprokázal, že by tím podpořil intenzitu  $\beta$ -oxidace mastných kyselin. Stejně tak nemělo žádný efekt jednorázové intravenózní podání (Brass et al., 1994). Barnett et al. (1994) nezaznamenal po 14denním podávání 4 g denně snížení laktátu a Frey et al. (1996) došel k závěru, že jednorázové podání 2 g karnitinu před startem maratónu nemá žádný vliv na výkonnost ani na rychlost zotavení po závodě.

Důvodem je tzv. exposure paradox. Karnitin je totiž sice v krátké době po podání vstřebán ze střeva a zvyšuje se jeho hladina v séru, ovšem nedochází k jeho



bezprostřednímu přechodu do nitra svalové buňky, protože k přechodu z extracelulárního prostoru krve do intracelulárního prostoru myocytu, a tedy k ovlivnění svalového metabolismu, je nutná určitá expozice, nebo období latence. I když je distribuční poločas karnitinu do tkání 2 - 3 hodiny, ne všechny tkáně odpovídají stejně rychle a do svalů se karnitin dostává velmi pomalu. Ke zvýšení koncentrace ve svalech tedy dochází obvykle až po 3 - 6 týdnech podávání. [52,53,54,62,75]

### **3.11 Vliv karnitinu na sportovní výkon**

Karnitin je využíván jako ergogenní látka zejména u atletů a vytrvalostních sportovců. Existuje anekdota, která tvrdí, že užívání karnitinu přispělo k vítězství italských fotbalistů na MS 1982 ve Španělsku. Právě po něm se stalo užívání karnitinu ve sportu velice populárním.

Důvodem je zejména jeho předpokládaný účinek na metabolismus lipidů, který by se mohl uplatnit při jejich využívání jako zdroje energie během vytrvalostního výkonu. Zároveň, pokud by se zvýšilo využívání tuků, mohl by díky tomu být šetřen svalový glykogen. Další autoři prokázali vliv karnitinu na zvýšení maximální aerobní kapacity a vytrvalostní výkonnosti, snížení hladiny laktátu po anaerobní zátěži, a také snížení rizika pozátěžového poškození svalů. Spekuluje se také o možnosti vlivu podávání karnitinu na tělesnou hmotnost a množství podkožního tuku u sportovců. Navíc existuje předpoklad, že by mohl mít karnitin určitý vliv také na imunitní systém a erytropoézu.

Existují ovšem studie, jejichž autoři tvrdí, že podávání karnitinu pozitivní vliv na sportovní výkon nemá. Tato tvrzení se zakládají zejména na skutečnostech, že po perorálním podání se do krevního oběhu dostane pouze 5 - 15 % podaného karnitinu a při zvýšení plazmatické koncentrace dochází ke zvýšenému vylučování karnitinu. Navíc z krevního oběhu se navíc karnitin dostává do svalové tkáně, tedy do místa, kde je pro sportovní výkon jeho přítomnost nejdůležitější, velmi pomalu. [53,54,62,75,77]

Wall (2011) ve své nedávné randomizované, dvojitě zaslepené, studii jako první prokázal, že chronické užívání L-karnitinu v kombinaci se sacharidy (pro zvýšení sérové hladiny inzulínu), po 24 týdnech zvyšuje u člověka obsah karnitinu ve svalech a ovlivňuje metabolismus během zátěže. Skupina 14 mladých mužů (věk  $25,9 \pm 2,1$ , BMI  $23,0 \pm 0,8$ ), byla podrobena třem kontrolám, vzdáleným od sebe 12 týdnů, zahrnujícím zátěžové testy v různých intenzitách a svalové biopsie. Dobrovolníci byli rozděleni do

dvou skupin. První skupině bylo po první kontrole podáváno 2x denně 2 g L-karnitin L-tartrátu a 80 g sacharidů. Kontrolní skupina dostávala pouze sacharidy, bez karnitinu. Zatímco po 24 týdnech zůstala koncentrace svalového karnitinu u kontrolní skupiny nezměněna, u skupiny, které byl karnitin podáván, došlo ke zvýšení o 21 %. V důsledku toho bylo zaznamenáno zvýšení pracovního výkonu u suplementované skupiny o 11 %. Zvýšení obsahu svalového karnitinu vyvolalo metabolické změny, zahrnující šetření svalového glykogenu v důsledku vyššího využití lipidů a snížení anaerobní produkce ATP. Kromě toho měly tyto metabolické změny pozitivní vliv také na vnímání úsilí a výkonnosti. Dohromady tedy mohou mít významný vliv na sportovní výkon. [78]

### **3.11.1 Zvýšení využití mastných kyselin jako zdroje energie ve svalové tkáni a šetření glykogenových zásob**

Při vytrvalostním výkonu je energetická potřeba organismu (s výjimkou prvních minut) kryta především oxidativním metabolismem. Hlavními substráty jsou sacharidy a lipidy, které jsou využívány v poměru daném intenzitou a délkou zátěže. Při dlouhotrvající zátěži jsou v malém množství odbourávány i bílkoviny. Protože karnitin je nezbytný pro mitochondriální oxidaci mastných kyselin, existuje předpoklad, že podáváním karnitinu je možné zvýšit využití mastných kyselin a tím oddálit nutnost využívání svalových zásob glykogenu a tedy oddálit rozvoj únavy.

Gorostiaga et al. (1989) provedl dvojité zaslepenou zkříženou studii, při které zkoumal vliv podávání 2 g karnitinu denně po dobu 28 dní u skupiny deseti vytrvalců během submaximálního zatížení. Měřeními respiračního kvocientu prokázali, že u skupiny, které byl podáván karnitin, dochází během zátěže ke zvýšení využití lipidů. Respirační kvocient (RQ), vypovídá o tom, jaké živiny jsou během výkonu využívány. Jedná se o poměr mezi vydýchaným  $\text{CO}_2$  a spotřebovaným  $\text{O}_2$ . Pokud jsou oxidovány sacharidy, je poměr vyrovnán a RQ se tedy rovná 1, pro lipidy se  $\text{RQ} = 0,7$  a pro proteiny  $\text{RQ} = 0,8$ . Při submaximálním zatížení zůstává hodnota respiračního kvocientu nízká, protože jsou využívány převážně mastné kyseliny, ve svalech se nahromadí laktát a výkon může dlouhodobě pokračovat na stabilní úrovni.

K obdobným závěrům došli ve svých studiích také jiní, např. Angelini et al. (1993) a Muller et al. (2002). [3,62, 75,81]

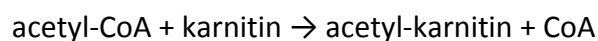
### 3.11.2 Zvýšení aerobní kapacity ( $VO_{2max}$ ) a vytrvalostní výkonnosti

Maximální spotřeba kyslíku, jinak označovaná také jako aerobní kapacita -  $VO_{2max}$ , je komplexním funkčním ukazatelem úrovně vytrvalosti. Jedná se o maximální množství z přijatého kyslíku, které je při svalové práci organismus schopen zpracovat. Čím více kyslíku je spotřebováno ve svalech, tím více energie je vytvářené efektivním způsobem a zároveň vzniká méně odpadních látek. Tím je vyšší výkon a únava se dostavuje později. U netrénovaných jedinců je jeho hodnota přibližně v rozmezí 45 - 50 ml/kg/min, u vysoce trénovaných vytrvalců může dosahovat i 90 ml/kg/min a více.

Marconi et al. (1985) studoval vliv podávání karnitinu v dávce 4 g/den po 2 týdny, na aerobní a anaerobní výkon u skupiny 6 závodních chodců na dlouhé distance a došel k závěru, že u trénovaných atletů způsobuje podávání karnitinu mírné, ale významné zvýšení  $VO_{2max}$ . I další studie přinesly podobné výsledky, zejména v případech, kdy byl karnitin podáván dlouhodobě. [3,62, 75,79,80]

### 3.11.3 Snížení koncentrace laktátu v krvi po anaerobní zátěži

Během zátěže s vysokou intenzitou (nad laktátovým prahem) vzniká velké množství acetyl-CoA. Jeho akumulace inhibuje aktivitu PDC a v důsledku toho, z acetyl-CoA vzniká laktát, který se hromadí ve svalech a krvi a rychle se dostavuje únava. Karnitin snižuje intramitochondriální poměr acetyl-CoA/CoA ve svalech, proto jeho podávání může zvýšit aktivitu PDC, což usnadňuje kompletní oxidaci glukózy a minimalizuje tak hromadění laktátu.



Dragan et al. (1987) zkoumali vliv intravenozního podání 1 g karnitinu před výkonem u 17 elitních plavců. Zaregistroval významné změny u FFA, TAG, laktátu. Tyto změny vysvětlují nárůstem volného karnitinu, který umožňuje vstup většího množství mastných kyselin do mitochondrií a tedy jejich větší využití jako zdroje energie. Také Siliprandi et al. (1989) prokázali, že užívání karnitinu po maximálním zatížení má za následek snížení laktátu a pyruvátu v plazmě a zvýšení acylkarnitinu. Arenas et al. (1994) zjistili, že podávání 2 g karnitinu denně po dobu 4 týdnů během tréninku vytrvalostních běžců, způsobilo nápadné zvýšení aktivity PDC. [53,62,75,82]

#### **3.11.4 Snížení rizika pozátěžového poškození svalů a urychlení regenerace**

Po zvýšené svalové námaze se často objevují svalové bolesti a poškození svalů, které mohou být provázené zvýšením sérové hladiny CK. Obvykle nereagují na podávání analgetik.

Giamberardino et al. (1996) prokázal, že podávání L-karnitinu výrazně snižuje bolest, citlivost a hladiny CK indukované 20minutovým excentrickým zatížením čtyřhlavého svalu stehenního, v důsledku vazodilatace a zlepšení svalového energetického metabolismu a zvýšenému vyplavení alogenních metabolitů. Kraemer et al. (2003) popsal pozitivní vliv podávání L-karnitin tartrátu na hormonální mechanismy ovlivňující rychlost zotavení po anaerobním výkonu a Arenas et al. (1991) zjistil, že podávání L-karnitinu může sloužit jako prevence před tréninkem indukovaným snížením celkového a volného karnitinu, u kterého dochází u vytrvalců a v menší míře i u sprinterů a má také pozitivní vliv na zotavení po zátěži. [53,62,75,83,84,85]

#### **3.11.5 Vliv karnitinu na tělesnou hmotnost a množství podkožního tuku**

V některých sportovních odvětvích je nutné, aby sportovec zredukoval svou neefektivní tělesnou hmotnost, nebo aby snížil procento svého podkožního tuku. Ovšem tvrzení, že podávání karnitinu podporuje hubnutí u zdravých neobézních osob zatím nejsou dostatečně odůvodněná a je třeba je důkladněji prozkoumat.

Existuje ojedinělá studie, ve které Foehrenbach et al. (1993) zaznamenali signifikantní úbytek podkožního tuku po 3 týdenním podávání 30mg/kg tělesné hmotnosti u vrcholových sportovců, i když celková hmotnost zůstala bez změny. Zároveň u nich došlo také ke snížení cholesterolu, triacylglycerolů a apolipoproteinu E.

Poslední údaje naznačují, že podávání vysokých dávek L-karnitinu může modulovat funkci glukokortikoidních receptorů a mohlo by tedy napodobit některé biologické účinky glukokortikoidů, které stimulují lipolýzu v tukové tkáni. [53,62]

#### **3.11.6 Vliv karnitinu na buňky imunitního systému a erytropoézu**

U sportovců dochází vlivem časté namáhavé zátěže k potlačení imunitních mechanismů. Vyskytuje se pokles funkce neutrofilů, hladiny IgA, aktivity NK buněk a fagocytární aktivity makrofágů. Existuje u nich tedy zvýšené riziko infekce. Bylo

prokázáno, že během období vytrvalostního tréninku je zvýšený výskyt infekcí horních cest dýchacích. Na těchto skutečnostech se podílí i celkový výživový stav sportovce.

Koncentrace L-karnitinu v buňkách imunitního systému pravděpodobně odráží jejich metabolickou aktivitu. Podávání L-karnitinu by tedy mohlo být užitečné pro zvýšení protiinfekční odolnosti sportovců. Podle některých studií by mohlo být navíc efektivní i díky tomu, že působí inhibicí apoptózy buněk imunitního systému.

Práce, kterou publikovali Matsumura et al. (1998) také popisuje vliv L-karnitinu na erythropoézu zesílením účinku erythropoetinu, proto by u sportovců mohlo být jeho podávání přínosné během tréninku ve vysokých nadmořských výškách, nebo při simulaci hypoxických podmínek. [62]

Tab. 6: Práce, které neprokázaly pozitivní vliv karnitinu na sportovní výkon [62]

DÁVKA	VÝSLEDEK	SUBJEKTY	AUTOR
2 g před startem a po 20 km maratonu	Žádný vliv na výkon	7	Colombani et al.
1 g před a po ergometrii na běžeckém pásu	Žádný vliv na maximální výkon	9	Nuesch et al.
4 g/den po 14 dní	Žádný vliv na celkový obsah karnitinu ve svalech a akumulaci laktátu	8	Barnett et al., Vukovitch et al. (stejní probandi v obou studiích)
3 g/den po 7 dní	Žádné změny v RQ, tepové frekvenci, vnímání únavy a krevních parametrech	9	Decombaz et al.
5 g/den po 5 dní	Žádný vliv na využití substrátů svaly	7	Soop et al.
2 g/den po 4 týdny	Žádný efekt na $V_{O_{2max}}$	10	Oyono-Enguelle et al.
2 g/den po 7 dní	Žádný pozitivní vliv na anaerobní cvičení o vysoké intenzitě	20	Trappe et al.
Celkem		70	

Tab. 7: Práce, které prokázaly pozitivní vliv karnitinu na sportovní výkon [62]

DÁVKA	VÝSLEDEK	SUBJEKTY	AUTOR
1 g intravenózně před cvičením	Signifikantní změny v FFA, TAG a laktátu po cvičení, zlepšení sportovního výkonu	17	Dragan et al.
2 g před vysoce intenzivním cvičením	Stimulace PDC aktivity, snížení plazmatického laktátu a pyruvátu	10	Siliprandi et al.
2 g před vysoce intenzivním cvičením	Zvýšení $V_{O2max}$	10	Vecchiet et al.
2 g/den po 4 týdny	Zvýšení aktivity enzymů dýchacího řetězce ve svalech	14	Huertas et al.
2 g/den po 4 týdny	Zvýšení aktivity enzymů PDC a $V_{O2max}$ u běžců - vytrvalců	16	Arenas et al.
4 g/den po 2 týdny	Redukce inducibilního zvýšení plazmatické glukózy	6	Marconi et al.
6 g plus infuze glukózy	Zvýšení využívání lipidů ve svalech, snížení RQ	47	Angelini et al.
2 g/den po 28 dní	Zvýšení využívání lipidů ve svalech a snížení RQ	10	Gorostiaga et al.
3 g/den po 7 dní	Snížení RQ	7	Wyss et al.
3 g/den po 10 dní	Zvýšení oxidace MK s dlouhým řetězcem, snížení RQ	10	Muller et al.
1 g/den po 3 týdny (mladí sportovci)	Zlepšení sportovního výkonu, nižší laktát	110	Dragan et al.
1 g/den po 6 týdnů + 2 g/ den po 10 dní před soutěží	Zlepšení stresem indukovaného úsilí a zvýšení výkonnosti	7	Dragan et al.
1 g/den po 6 týdnů	Prevence tréninkem sníženého celkového a volného karnitinu, pozitivní efekt na zotavení	24	Arenas et al.
3 g/den po 3 týdny	Protektivní efekt proti svalovému poškození	6	Giamberardino et al.
2 g/den po 3 týdny	Protektivní efekt proti svalovému poškození	10	Kraemer et al.
Celkem		305	

## 4 Diskuse

I když výsledky dosud publikovaných studií nejsou naprosto jednoznačné, vyplývá z nich, že podávání kreatinu i karnitinu může být přínosné pro podpoření sportovní výkonnosti.

Podávání kreatinu, zejména ve formě kreatin monohydrátu v kombinaci se sacharidy, vede ke zvýšení svalových zásob kreatinu a kreatinfosfátu, se kterým koreluje zvýšení sportovní výkonnosti zejména v disciplínách, kde se v krátkých intervalech opakuje vysoce intenzivní krátkodobá zátěž a v silových disciplínách. Ke zlepšení výkonnosti přispívá kreatin několika mechanismy. Ve svalech slouží jako energetická zásoba, která je k dispozici pro rychlou regeneraci ATP a také jako zásoba pro vyrovnávání pH během intenzivní anaerobní zátěže. Ovlivňuje také nárůst svalové hmoty, i když mechanismus účinku v tomto případě není zcela jasný. Plní také ochranné funkce a může být přínosný při obnově svaloviny po dlouhodobé imobilizaci. Velikost nárůstu obsahu kreatinu ve svalech závisí na velikosti jeho zásob před zahájením suplementace. Nejúčinnějším způsobem suplementace je využívání v cyklech, ve kterých se střídá tzv. plnicí fáze, následovaná fází udržovací a pak několikátýdenní pauzou. Postupem času byly vyvinuty nové formy kreatinu, studie ovšem nepotvrdily, že by některý z těchto nových preparátů byl účinnější, než původní kreatin monohydrát. I přes značnou negativní publicitu je podávání kreatinu u zdravých osob a v doporučených dávkách považováno za bezpečné. Jediným potvrzeným nežádoucím účinkem je nárůst tělesné hmotnosti a mírné gastrointestinální obtíže.

Také dlouhodobé podávání karnitinu v jeho L-formě může zvýšit výkonnost sportovců, na rozdíl od kreatinu se ovšem jedná o vytrvalostní zátěž. Absorpce karnitinu ze suplementů je ovšem výrazně nižší, než z běžné stravy. Jeho hlavní funkcí je přenos aktivovaných mastných kyselin do matrix mitochondrie, kde probíhá jejich  $\beta$ -oxidace. Díky tomu zvyšuje utilizaci lipidů jako energetického zdroje a díky šetření zásob glykogenu je oddálen příchod únavy. Přispívá také ke zvýšení  $VO_{2max}$ , snížení hladiny laktátu po anaerobní zátěži a snížení rizika pozátěžového poškození svalů. Možný vliv podávání karnitinu na usnadnění redukce tělesné hmotnosti a množství podkožního tuku nebyl zatím jednoznačně prokázán. Existuje také předpoklad, že by karnitin mohl pozitivně ovlivnit obranyschopnost organismu sportovce a erytropoézu. Karnitin je považován za látku zcela bezpečnou a zdá se, že by mohl být substancí s vysokým potenciálem pro léčebné využití.

## 5 Závěr

Kreatin může prokazatelně zvýšit sportovní výkonnost, i když ne všechny mechanismy jeho účinku byly již objasněny. Jeho podávání je považováno za etické a kreatin není zařazen mezi dopingové látky. Vzhledem k tomu, že se jedná o látku běžně obsaženou ve stravě a syntetizovanou tělem, bylo by její kontrolování asi i velmi složité. Faktem ovšem je, že při suplementaci jsou podávány dávky mnohonásobně vyšší, než by bylo stravou vůbec možné dodat. Diskuse k tomuto problému tedy stále probíhá. Kreatin je využíván nejen výkonnostními sportovci, ale také širokou veřejností z estetických důvodů, tedy pro zvýšení objemu svalové hmoty. V tomto ohledu je jeho možný pozitivní přínos v tom, že může, díky své dostupnosti a nižší ceně, odradit některé osoby, zejména mladistvé, od užívání anabolických steroidů.

Užívání karnitinu je velmi široce rozšířeno, ovšem spíše než z hlediska jeho prokazatelného ergogenního působení se jedná o jeho podávání s cílem snížit tělesnou hmotnost. Právě tento jeho účinek je ale značně diskutabilní a jeho masové užívání je spíše důsledkem úspěšných reklamních kampaní výrobců výživových doplňků. Ovšem i toto jeho užívání může být z určitého pohledu přínosné. Protože u všech komerčních preparátů je zdůrazňováno, že požadovaný efekt ve smyslu redukce hmotnosti se dostaví pouze při užívání karnitinu v kombinaci s tělesnou aktivitou, může tak část uživatelů přimět, v obavě před zbytečným vynaložením nemalých finančních částek za tyto preparáty, k pravidelnému sportování, které je samo o sobě pro redukci mnohem účinnější a zároveň je odradit od nesmyslných redukčních diet, které by mohly jejich zdraví spíše poškodit.



## 6 Seznam použitých zkratek

AcCoA	-	acetyl koenzym A
ADP	-	Adenosindifosfát
AGAT	-	L-arginin:glycin-amidino-transferáza
AIDS	-	syndrom získaného selhání imunity (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALC	-	acetyl-L-karnitin hydrochlorid
ATP	-	adenosintrifosfát
C	-	kreatin
CACT	-	karnitinacyltranslokáza (carnitine/acylcarnitine translocase)
CAT	-	karnitinacyltransferáza
CEE	-	kreatin ethyl ester
CHOPN	-	chronická obstrukční plicní nemoc
CK	-	kreatinkináza
CL <sub>kr</sub>	-	clearance kreatininu
CM	-	kreatin monohydrát
CNS	-	centrální nervový systém
CoA	-	koenzym A
COP	-	kreatinol-O-fosfát
CP	-	kreatinfosfát
CR	-	kreatin
FAT	-	transmembránový transportér mastných kyselin (fatty acid translocase)
FFA	-	volné mastné kyseliny (free fatty acids)
GABA	-	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
GAMT	-	N-guanidinoacetátmetyltransferáza
GF	-	glomerulární filtrace
HDL	-	lipoproteiny o vysoké hustotě (high-density lipoproteins)
HPLC	-	vysokoúčinná kapalinná chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography)
HS-CoA	-	koenzym A
IgA	-	imunoglobulin A
IGF-1	-	Inzulínu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1)
LD	-	letální dávka

M	-	molekulová hmotnost
MK	-	mastné kyseliny
MS	-	mistrovství světa
NK	-	přirozený zabíječ (natural killer)
OCTN2	-	karnitinový transportér (organic cation/carnitine transporter)
PDC	-	pyruvátdehydrogenázový komplex
PLCAR	-	propionyl-L-karnitin hydrochlorid
RDS	-	syndrom dechové tísně (Respiratory Distress Syndrome)
RQ	-	respirační kvocient
SAM	-	S-adenosylmethionin
SIDS	-	syndrom náhlého dětského úmrtí (Sudden Infant Death Syndrome)
TAG	-	triacylglyceroly
TNF- $\alpha$	-	tumor nekrotický faktor $\alpha$
VO <sub>2max</sub>	-	maximální spotřeba kyslíku, aerobní kapacita

## 7 Použitá literatura

- [1] WYSS, Markus a Rima KADDURAH-DAOUK. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiological Reviews*. 2000, vol. 80, no. 3, s. 1107-1213. Dostupné z: <http://physrev.physiology.org/content/80/3/1107.full>
- [2] MAUGHAN, Ronald J. a Louise M. BURKE. *Výživa ve sportu: příručka pro sportovní medicínu*. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-318-4.
- [3] VÍTEK, Libor. Účinky kreatinu ve sportu. In: *Sportvital: Vše co potřebujete vědět o zdraví a sportu* [online]. 13.10.2010 [cit. 2012-03-19]. Dostupné z: <http://www.sportvital.cz/sport/vyziva-ve-sportu/kreatin/co-to-je-vlastne-kreatin/>
- [4] HUXLEY, A.F. Discoveries on muscle: observation, theory, and experiment. *British Medical Journal* [online]. 12 July 1986, vol. 293, s. 115-117 [cit. 2012-03-19]. DOI: 10.1136/bmj.293.6539.115. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/293/6539/115>
- [5] Creatine Side Effects: Pros and Cons. *HubPages* [online]. 2009 [cit. 2012-03-19]. Dostupné z: <http://stevemark122000.hubpages.com/hub/Pros-and-Cons-of-Creatine-Monohydrate>
- [6] PASSWATER, Richard A. Sports Nutrition: Creatine and Athletic Performance: An interview with Dr. Paul Greenhaffs. *DrPasswater* [online]. 1997 [cit. 2012-03-19]. Dostupné z: [http://www.drpasswater.com/nutrition\\_library/creatine.html](http://www.drpasswater.com/nutrition_library/creatine.html)
- [7] Creatine Background: What is creatine?. *Creatine Information Center* [online]. 1999 [cit. 2012-03-19]. Dostupné z: [http://www.creatinemonohydrate.net/creatine\\_background.html](http://www.creatinemonohydrate.net/creatine_background.html)
- [8] JEBAS, Martin. Creatine Monohydrate. *Ronnie.cz* [online]. 12.8.2003 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://kulturistika.ronnie.cz/c-202-creatine-monohydrate.html>
- [9] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=586, [http://pubchemhttp://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=586&loc=ec\\_rcs#x27](http://pubchemhttp://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=586&loc=ec_rcs#x27) (accessed Feb. 28, 2012).
- [10] SALOMONS, Gajja S. a Markus WYSS. *Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease* [online]. Springer Netherlands, © 2007 [cit. 2012-03-20]. ISBN 978-1-4020-6486-9. Dostupné z: [http://www.fileden.com/files/2011/12/15/3239179/Creatine%20and%20Creatine%20Kinase/Microsoft\\_Word\\_-\\_CHAPTER\\_\\_15.swf](http://www.fileden.com/files/2011/12/15/3239179/Creatine%20and%20Creatine%20Kinase/Microsoft_Word_-_CHAPTER__15.swf)
- [11] JÄGER, Ralf, Martin PURPURA, Andrew SHAO, Toshitada INOUE a Richard B. KREIDER. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. [online]. [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1007/s00726-011-0874-6. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s00726-011-0874-6>
- [12] VOKURKA, Martin. *Velký lékařský slovník*. 5. aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2005, 1001 s. ISBN 80-734-5058-5.

- [13] DA SILVA, R. P., I. NISSIM, M. E. BROSANAN a J. T. BROSANAN. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. [online]. [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1152/ajpendo.90547.2008. Dostupné z: <http://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.90547.2008>
- [14] PERSKY, Adam M. a Gayle A. BRAZEAU. Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Creatine Monohydrate. *Pharmacological Reviews* [online]. 2001, č. 53, 161–176 [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1124/pharmrev1. Dostupné z: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/53/2/161.full>
- [15] TARNOPOLSKY, Mark A. Caffeine and Creatine Use in Sport. *Ann Nutr Metab* [online]. 2010, č. 57 [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1159/000322696. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000322696>
- [16] KONOPKA, Peter. *Sportovní výživa*. České Budějovice: Kopp, 2004, s. 122. ISBN 80-7232-228-1.
- [17] MURRAY, Robert K, Daryl K. GRANNER, Peter A. MAYES a Victor W. RODWELL. *Harperova biochemie*. 4. české vydání. Jinočany: H+H, 2002. ISBN 80-7319-013-3.
- [18] SALOMONS, Gajja S. a Markus WYSS. *Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease* [online]. Springer Netherlands, © 2007 [cit. 2012-03-22]. ISBN 978-1-4020-6486-9. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/content/978-1-4020-6485-2/#section=190574&page=1&locus=0>
- [19] PERSKY, Adam M., Gayle A. BRAZEAU a Gunther HOCHHAUS. Pharmacokinetics of the Dietary Supplement Creatine. *Clin Pharmacokinet* [online]. 2003, 42(6), s. 557-574 [cit. 2012-03-22]. Dostupné z: <https://www.tn.no/assets/media/Creatine%20studie.pdf>
- [20] BALESTRINO, Maurizio, Carlo GANDOLFO a Luisa PERASSO. Controlling the Flow of Energy: Inhibition and Stimulation of the Creatine Transporter. *Current Enzyme Inhibition* [online]. 2009, Vol. 5, No. 4, s. 223-233 [cit. 2012-03-22]. Dostupné z: <http://www.benthamscience.com/cei/samples/cei5-4/D0005E.pdf>
- [21] GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vyd. Praha: Galén, c2005, 890 s. ISBN 80-726-2311-7.
- [22] FIALOVÁ, Lenka a Martin VEJRAŽKA. ÚSTAV LÉKAŘSKÉ BIOCHEMIE 1. LF UK. *Nebílkovinné dusíkaté látky: Praktické cvičení z lékařské biochemie*. Praha, 2009/2010, 18 s. Dostupné z: <https://el.lf1.cuni.cz/p45355481/>
- [23] Kreatinin v séru. *Datový standard MZ ČR - verze 4* [online]. 2006 [cit. 2012-03-23]. Dostupné z: [http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD\\_DS4/hypertext/KVAES.htm](http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD_DS4/hypertext/KVAES.htm)
- [24] SVAČINA, Štěpán. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén, 2010, s. 141. ISBN 978-80-7262-676-2.
- [25] DUŠKA, František a Jan TRNKA. *Biochemie v souvislostech: díl I - Základy energetického metabolismu*. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1116-3.
- [26] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Grada, 2004, s. 72-75. ISBN 80-247-0630-X.
- [27] JUNQUEIRA, L.Carlos, José CARNIERO a Robert O. KELLY. *Základy histologie*. 7. vyd., v ČR 1. Jinočany: H+H, 1997, s. 190-195. ISBN 80-85787-37-7.

- [28] HAVLÍČKOVÁ, Ladislava. *Fyziologie tělesné zátěže I.: Obecná část*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2003, 203 s. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-718-4875-1.
- [29] SABRY, AA. The role of oral L-Carnitine therapy in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [online] 2010 [cit. 2012-03-23]. 21:454-9. Dostupné z: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2010/21/3/454/62725>
- [30] BAKER, Julien S., Marie Clare MCCORMICK a Robert A. ROBERGS. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *Journal of Nutrition and Metabolism* [online]. 2010, roč. 2010, s. 1-13 [cit. 2012-03-24]. ISSN 2090-0724. DOI: 10.1155/2010/905612. Dostupné z: <http://faculty.ksu.edu.sa/hazaa/504/Skeletal%20Muscle%20Metabolic%20Energy%20Systems-%20J%20Nutr%20Metabol%20%202010.pdf>
- [31] Poruchy syntézy kreatinu. In: *Wikiskripta* [online]. 2011 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Poruchy\\_synt%C3%A9zy\\_kreatinu](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Poruchy_synt%C3%A9zy_kreatinu)
- [32] Creatine. *University of Maryland Medical Center* [online]. 1999 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.umm.edu/altmed/articles/creatine-000297.htm#ixzz1oWU9ASXt>
- [33] SPRIET, Lawrence L a Martin J GIBALA. Nutritional strategies to influence adaptations to training. *Journal of sports sciences* [online]. 2004, č. 22, 127–141 [cit. 2012-03-20]. ISSN 1466-447X. DOI: 10.1080/0264041031000140608. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0264041031000140608>
- [34] Creatine: Evidence. *MayoClinic.com* [online]. Oct. 1, 2011 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: [http://www.mayoclinic.com/health/creatine/NS\\_patient-creatine/DSECTION=evidence](http://www.mayoclinic.com/health/creatine/NS_patient-creatine/DSECTION=evidence)
- [35] Which form of Creatine is Best?. *Creatine-monohydrate.org* [online]. © 2005-2010 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.creatine-monohydrate.org/best-creatine.htm>
- [36] Kreatin a jeho formy. *E-kulturistika.cz* [online]. 16. 10. 2006 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.e-kulturistika.cz/view.php?cisloclanku=2006100005>
- [37] Kreatin Ethyl Ester, nestabilní II. *Reflex Nutrition* [online]. 24.11.2009 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.reflexnutrition.cz/zpravy?nid=46>
- [38] Kreatiny. *Nutrend.cz* [online]. © 2006-2010 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://www.nutrend.cz/bodybuilding/kreatiny/default.aspx>
- [39] TALLON, MJ. a R. CHILD. *Kre-alkalyn® supplementation has no beneficial effect on creatine-to-creatinine conversion rates*. 2007. Dostupné z: <http://www.ultimatefatburner.com/Elissa/kre-alk/p7.pdf>
- [40] SPILLANE, Mike, Ryan SCHOCH, Matt COOKE, Travis HARVEY, Mike GREENWOOD, Richard KREIDER a Darryn S WILLOUGHBY. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* [online]. 2009, volume 6 [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1186/1550-2783-6-6. Dostupné z: <http://www.jissn.com/content/6/1/6>

- [41] Review: Kre-Alkalyn Buffered Creatine. *UltimateFatBurner.com* [online]. 2007 [cit. 2012-03-20]. Dostupné z: <http://bodybuilding.ultimatefatburner.com/Kre-Alkalyn.html>
- [42] CAHA, Jan. Kreatin monohydrát (IV. část). In: *Aktin* [online]. ©2010 [cit. 2012-03-25]. Dostupné z: <http://www.aktin.cz/clanek/1205-kreatin-monohydrat-iv-cast>
- [43] BUFORD, Thomas W, Richard B KREIDER, Jeffrey R STOUT, Mike GREENWOOD, Bill CAMPBELL, Marie SPANO, Tim ZIEGENFUSS, Hector LOPEZ, Jamie LANDIS a Jose ANTONIO. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* [online]. 2007, Volume 4 [cit. 2012-03-20]. DOI: 10.1186/1550-2783-4-6. Dostupné z: <http://www.jissn.com/content/4/1/6>
- [44] Creatine: MedlinePlus Supplements. *MedlinePlus* [online]. 1.10.2011 [cit. 2012-03-25]. Dostupné z: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/873.html>
- [45] WILLIS, J., R. JONES, N. NWOKOLO a J. LEVY. Protein and creatine supplements and misdiagnosis of kidney disease. *BMJ* [online]. 2010-01-08, roč. 340, jan08 1, b5027-b5027 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0959-8138. DOI: 10.1136/bmj.b5027. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b5027>
- [46] WILLIAMS, Melvin H. a J. David BRANCH. Creatine Supplementation and Exercise Performance: An Update. *Journal of the American College of Nutrition* [online]. 1998, vol. 17, no. 3, s. 216-234 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.jacn.org/content/17/3/216.long>
- [47] KREIDER, R.B. Creatine, the Next Ergogenic Supplement?. [online]. 1998 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.sportsci.org/traintech/creatine/rbk.html>
- [48] RAWSON, Eric S. a Jeff S. VOLEK. Effects of Creatine Supplementation and Resistance Training on Muscle Strength and Weightlifting Performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2003; 17:822–831.
- [49] DEMPSEY, Rania L., Michael F. MAZZONE a Linda N. MEURER. Does oral creatine supplementation improve strength?: A meta-analysis. *The Journal of Family Practice*. 2002, vol. 51, no. 11, s. 945-952.
- [50] TIPTON, Kevin D. Nutrition for Acute Exercise-Induced Injuries. *Annals of Nutrition and Metabolism* [online]. 2010, roč. 57, s2, s. 43-53 [cit. 2012-04-02]. ISSN 1421-9697. DOI: 10.1159/000322703. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000322703>
- [51] HESPEL, Peter, Bert OP'T EIJNDE, Marc Van LEEMPUTTE, Birgitte URSO, Paul L. GREENHAFF, Valery LABARQUE, Steven DYMARKOWSKI, Paul Van HECKE a Erik A. RICHTER. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *The Journal of Physiology* [online]. 2001-10-15, roč. 536, č. 2, s. 625-633 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0022-3751. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0625c.xd. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-7793.2001.0625c.xd>

- [52] CIBULKA, Roman. Metabolické účinky karnitinu a jeho význam v medicíně. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2005, 13 (34), č. 1, s. 24-28 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: [http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0501\\_24.pdf](http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0501_24.pdf)
- [53] STEIDL, Ladislav a Barbora ZBRÁNKOVÁ. *Význam karnitinu a jeho použití v medicíně*. Praha: TRITON, 2000. Levou zadní, sv. 48. ISBN 80-7254-103-X.
- [54] VÍTEK, Libor. Funkce karnitinu v organismu. In: *Sportvital: Vše co potřebujete vědět o zdraví a sportu* [online]. 2010 [cit. 2012-04-01]. Dostupné z: <http://www.sportvital.cz/sport/vyziva-ve-sportu/karnitin/funkce-karnitinu-v-organismu/>
- [55] STEIDL, Ladislav. Co je a jak působí karnitin?. *Interní medicína pro praxi*. 2001, č. 7, 332–333. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/int/2001/07/12.pdf>
- [56] L-karnitin u vegetariánů. In: *Informační centrum bezpečnost potravin* [online]. 23.11.2005 [cit. 2012-03-11]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/l-karnitin-u-vegetarianu.aspx>
- [57] HIGDON, Jane a Victoria J. DRAKE. L-Carnitine. In: *Linus Pauling Institute Oregon State University* [online]. 2007 [cit. 2012-03-17]. Dostupné z: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othersnuts/carnitine/>
- [58] FURUSAWA, Hajime, Yasunori SATO, Yasukazu TANAKA, Yoko INAI, Akiko AMANO, Mizuki IWAMA, Yoshitaka KONDO, Setsuko HANDA, Akira MURATA, Morimitsu NISHIKIMI, Sataro GOTO, Naoki MARUYAMA, Ryoya TAKAHASHI a Akihito ISHIGAMI. Vitamin C Is Not Essential for Carnitine Biosynthesis in Vivo: Verification in Vitamin C-Depleted Senescence Marker Protein-30/Gluconolactonase Knockout Mice. *Biological* [online]. 2008, roč. 31, č. 9, s. 1673-1679 [cit. 2012-03-29]. ISSN 0918-6158. DOI: 10.1248/bpb.31.1673. Dostupné z: [http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/9/31\\_1673/\\_article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/9/31_1673/_article)
- [59] *Příloha č.3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn.sukls83901/2008*. 2011. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC26447.pdf>
- [60] MITCHELL, Madeleine E. Carnitine metabolism in human subjects I.: Normal metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1978, vol. 31, no. 2, s. 293-306. Dostupné z: <http://www.ajcn.org/content/31/2/293.full.pdf+html?sid=3a920eff-d576-4ff6-b6cc-e58210b7069a>
- [61] PACE, S., A. LONGO, S. TOON, P. ROLAN a A. M. EVANS. Pharmacokinetics of propionyl- l-carnitine in humans: evidence for saturable tubular reabsorption. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2000, roč. 50, č. 5, s. 441-448 [cit. 2012-03-27]. ISSN 03065251. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00280.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014409/>

- [62] KARLIC, Heidrun a Alfred LOHNINGER. Supplementation of l-carnitine in athletes: does it make sense?. *Nutrition* [online]. 2004, roč. 20, 7-8, s. 709-715 [cit. 2012-04-01]. ISSN 08999007. DOI: 10.1016/j.nut.2004.04.003. Dostupné z: <http://edulife.com.br/dados%5CArtigos%5CNutricao%5CNutricao%20Esportiva%20e%20Suplementacao%5CSuplementation%20of%20L-Carnitine%20in%20Athletes.pdf>
- [63] BREMER, J. Carnitine--metabolism and functions. *Physiological Reviews* [online]. 1983, vol. 63, no. 4 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://physrev.physiology.org/content/63/4/1420.full.pdf+html>
- [64] SOVOVÁ, Eliška a Milan SOVA. Potravní doplňky v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2009, roč. 11, č. 5, 228–231 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/05/08.pdf>
- [65] FLANAGAN, Judith L, Peter A SIMMONS, Joseph VEHIGE, Mark DP WILLCOX a Qian GARRETT. Role of carnitine in disease. *Nutrition* [online]. 2010, roč. 7, č. 1, s. 30- [cit. 2012-03-12]. ISSN 1743-7075. DOI: 10.1186/1743-7075-7-30. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861661/?tool=pmcentrez>
- [66] OLSEN, S. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *The Journal of Physiology* [online]. 2006-02-23, roč. 573, č. 2, s. 525-534 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0022-3751. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.107359. Dostupné z: <http://jp.physoc.org/content/573/2/525.abstract>
- [67] KUMAR, Manoj, Nandkishor S KABRA a Bosco PAES. Role of Carnitine Supplementation in Apnea of Prematurity: A Systematic Review. *Journal of Perinatology* [online]. 2004-02-26, roč. 24, č. 3, s. 158-163 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0743-8346. DOI: 10.1038/sj.jp.7211063. Dostupné z: <http://www.nature.com/jp/journal/v24/n3/full/7211063a.html>
- [68] SILVÉRIO, Renata, Alessandro LAVIANO, Filippo ROSSI FANELLI a Marília SEELAENDER. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [online]. 2011, roč. 2, č. 1, s. 37-44 [cit. 2012-04-02]. ISSN 2190-5991. DOI: 10.1007/s13539-011-0017-7. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063878/?tool=pmcentrez>
- [69] DI SAN FILIPPO, C. A. Functional Domains in the Carnitine Transporter OCTN2, Defective in Primary Carnitine Deficiency. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2003-09-15, roč. 278, č. 48, s. 47776-47784 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0021-9258. DOI: 10.1074/jbc.M307911200. Dostupné z: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M307911200>
- [70] BERNAL, Vicente, Ángel SEVILLA, Manuel CÁNOVAS a José L IBORRA. Production of L-carnitine by secondary metabolism of bacteria. *Microbial Cell Factories* [online]. 2007, roč. 6, č. 1, s. 31- [cit. 2012-04-02]. ISSN 1475-2859. DOI: 10.1186/1475-2859-6-31. Dostupné z: <http://www.microbialcellfactories.com/content/6/1/31>



- [71] *Lonza: Creapure* [online]. 2012 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.lonza.com/products-services/nutrition/human-nutrition/health-ingredients/carnipure.aspx>
- [72] Téměř vše o karnitinu. In: *VitalInfo.cz* [online]. [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://vitainfo.cz/eshop/detail.php?idzb=283>
- [73] ŽIŽLAVSKÝ, Jiří. L-karnitin a jeho formy. In: *E-kulturistika.cz* [online]. 28.09.2006 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.e-kulturistika.cz/view.php?cislocianku=2006090025>
- [74] RABIŠKOVÁ, Miloslava. Nanočástice pro léčivé formy. *Remedia* [online]. 2007, roč. 17, č. 5, 495–501 [cit. 2012-03-12]. Dostupné z: [www.remedia.cz/1149.magarticleprintversion.ashx](http://www.remedia.cz/1149.magarticleprintversion.ashx)
- [75] BRASS, Eric P. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr* [online]. 2000, vol. 72, no. 2 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.ajcn.org/content/72/2/618S.full.pdf+html>
- [76] REBOUCHE, CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* [online]. 2004 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591001>
- [77] BRASS, EP. Carnitine and sports medicine: use or abuse?. *Ann N Y Acad Sci.* [online]. 2004 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591004>
- [78] WALL, B. T., F. B. STEPHENS, D. CONSTANTIN-TEODOSIU, K. MARIMUTHU, I. A. MACDONALD a P. L. GREENHAFF. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *The Journal of Physiology* [online]. 2011-02-14, roč. 589, č. 4, s. 963-973 [cit. 2012-04-02]. ISSN 0022-3751. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201343. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060373/?tool=pmcentrez>
- [79] VÍTEK, Libor. VO2 max. In: *Sportvital: Vše co potřebujete vědět o zdraví a sportu* [online]. © 2010 Sportvital [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.sportvital.cz/rejstrik/v/vo2-max/>
- [80] MARCONI, C., G. SASSI, A. CARPINELLI a P. CERRETELLI. Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* [online]. 1985, roč. 54, č. 2 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4043038&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4043038&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)

- [81] GOROSTIAGA, EM., CA. MAURER a JP. ECLACHE. Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *Int J Sports Med* [online]. 1989, roč. 10, č. 3 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=2674034&ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=2674034&ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- [82] DRĂGAN, AM., NM. EREMIA a E. GEORGESCU. Studies concerning some acute biological changes after endovenous administration of 1 g l-carnitine, in elite athletes. *Physiologie* [online]. 1987, roč. 24, č. 4 [cit. 2012-04-01]. Dostupné z: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=3126508&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=3126508&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- [83] KRAEMER, WJ., JS. VOLEK, DN. FRENCH, MR. RUBIN, MJ. SHARMAN, AL SHARMAN MJ, GÓMEZ AL, RATAMESS NA, NEWTON RU, JEMIOLO B, CRAIG BW, HÄKKINEN K., NA. RATAMESS, RU. NEWTON, B. JEMIOLO, BW. CRAIG a K. HÄKKINEN. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *J Strength Cond Res.* [online]. 2003, roč. 17, č. 3 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=12930169&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=12930169&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)
- [84] GIAMBERARDINO, MA., L. DRAGANI, R. VALENTE, F. DI LISA, R. SAGGINI a L. VECCHIET. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort. *Int J Sports Med.* [online]. 1996, roč. 17, č. 5 [cit. 2012-04-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8858401>
- [85] ARENAS, J., JR. RICOY, AR. ENCINAS, P. POLA, S. D'IDDIO, M. ZEVIANI, S. DIDONATO a M. CORSI. Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Muscle Nerve.* [online]. 1991, roč. 14, č. 7 [cit. 2012-04-03]. Dostupné z: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1922166&ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1922166&ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)

## 8 Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. 1: Chemická struktura kreatinu

Obr. 2: Biosyntéza kreatinu a kreatininu

Obr. 3: schéma metabolismu kreatinu

Obr. 4: Optické izomery karnitinu

Obr. 5: Biosyntéza karnitinu

Obr. 6: Aktivace mastných kyselin a karnitinový transportní systém

Tab. 1: Obsah kreatinu ve vybraných potravinách

Tab. 2: Referenční hodnoty kreatininu v moči v  $\mu\text{mol/kg/den}$

Tab. 3: Fyziologické hodnoty clearance kreatininu [ $\text{ml/s}$ ]

Tab. 4: Obsah kreatinu v různých formách kreatinových preparátů

Tab. 5: Obsah L-karnitinu v potravinách

Tab. 6: Práce, které neprokázaly pozitivní vliv karnitinu na sportovní výkon

Tab. 7: Práce, které prokázaly pozitivní vliv karnitinu na sportovní výkon

Graf 1: Energetické substráty při krátkodobé maximální zátěži

**Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta  
Kateřinská 32, Praha 2**

**Prohlášení zájemce o nahlédnutí  
do závěrečné práce absolventa studijního programu  
uskutečňovaného na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze**

Jsem si vědom/a, že závěrečná práce je autorským dílem a že informace získané nahlédnutím do zpřístupněné závěrečné práce nemohou být použity k výtěžným účelům, ani nemohou být vydávány za studijní, vědeckou nebo jinou tvůrčí činnost jiné osoby než autora.

Byl/a jsem seznámen/a se skutečností, že si mohu pořizovat výpisy, opisy nebo kopie závěrečné práce, jsem však povinen/a s nimi nakládat jako s autorským dílem a zachovávat pravidla uvedená v předchozím odstavci.

<b>Příjmení, jméno (hůlkovým písmem)</b>	<b>Číslo dokladu totožnosti vypůjčitele (např. OP, cestovní pas)</b>	<b>Signatura závěrečné práce</b>	<b>Datum</b>	<b>Podpis</b>