

The role of acetyl-L-carnitine (LAC) in the treatment of mental disorders

Znaczenie acetylo-L-karnityny (ALC) w leczeniu zaburzeń psychicznych

Ewa Stelmach¹ ABCDEF <https://orcid.org/0000-0001-7866-6556>, Marcin Romanowski² ABCDF,
Marcin Olajossy¹ EF <https://orcid.org/0000-0002-1001-3185>

¹ II Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Lublin, Poland

² NZOZ Family Chem, Poland

Abstract

Introduction: Currently, there are no fully reliable biomarkers to identify individuals suffering from depression, and conventional antidepressant treatment has its limitations. The potential influence of acetyl-L-carnitine (LAC) on the treatment of mental disorders, including depressive disorders, was noted already in the 1980s.

Goal and method: The literature on the role of LAC in the treatment of mental disorders, in particular depressive disorders, was reviewed using the Google Scholar and Pub Med databases. Two lines of research were considered:

1. the role of LAC in the therapy of various mental disorders and
2. the role of LAC in the treatment of depression and dysthymia

Conclusions: Because LAC is safe to use and has a very good tolerance profile, authors have explored its role in the treatment of many neurological and psychiatric diseases. There are studies showing that LAC supplementation has a positive effect on ADHD treatment outcomes in boys diagnosed with fragile X syndrome and plays a role in the treatment of dementia. Research has also been conducted on the impact of LAC on the treatment of depressive and dysthymic disorders. Positive outcomes of such therapy have been reported. An important correlation has been observed between LAC concentrations and the severity and onset of depressive symptoms. For instance, reduced levels of LAC have been found in people with treatment-refractory depression. It has also been proposed that LAC could decrease vulnerability to depression.

Keywords: acetyl-L-carnitine, depression, mental disorders.

Streszczenie

Wstęp: Aktualnie brak jest pewnych biomarkerów do identyfikacji osób chorujących na depresję, a konwencjonalne leczenie przeciwdepresyjne ma swoje ograniczenia. Już w latach 80-tych XX wieku zwrócono uwagę na potencjalny wpływ acetylo-L-karnityny (ALC) na przebieg leczenia zaburzeń psychicznych, w tym leczenia zaburzeń depresyjnych.

Cel i metoda Dokonano przeglądu literatury dotyczącej znaczenia ALC w przebiegu leczenia zaburzeń psychicznych, a w szczególności zaburzeń depresyjnych, używając baz danych Google Scholar i Pub Med oraz dzieląc ją na dwa podrozdziały:

1. Znaczenie ALC w terapii różnych zaburzeń psychicznych
2. Znaczenie ALC w terapii depresji i dystymii

Podsumowanie: Ze względu na bezpieczeństwo stosowania oraz bardzo korzystny profil tolerancji prowadzono badania nad wpływem ALC na przebieg leczenia wielu chorób neurologicznych oraz psychicznych. Istnieją badania, w których wykazano pozytywny wpływ ALC na przebieg leczenia ADHD u chłopców z rozpoznaniem zespołu łamliwego chromosomu X oraz na przebieg leczenia otępienia. Prowadzono również badania dotyczące wpływu ALC na przebieg leczenia zaburzeń depresyjnych oraz dystymicznych, obserwując pozytywne efekty takiej terapii. Zauważono ważną korelację między stężeniem ALC a nasileniem objawów depresyjnych oraz początkiem zaburzeń, a także obniżony poziom ALC u osób z lekooporną depresją. Zwrócono również uwagę na możliwość zmniejszenia podatności na zachorowanie na depresję pod wpływem ALC.

Słowa kluczowe: acetylo-L-karnityna, depresja, zaburzenia psychiczne.

Introduction

The lack of well-established, reliable biomarkers to identify people suffering from depressive disorders considerably limits the treatment options for these diseases. The prevalence of depressive disorders, which cause ill health and may lead to disability, is large [1,2].

Current therapeutic options for mood disorders have several limitations. Despite the high availability of pharmacological treatment, almost two-thirds of the patients do not achieve full symptomatic remission after conventional antidepressant therapy [3].

Furthermore, anti-depressant drugs take several weeks to produce clinical effects, a limitation that has significant clinical implications, such as an increased risk of suicide in the first days of treatment. To solve these problems, researchers are looking for new therapeutic options for depressive disorders [3].

Already in the 1980s, attention has been drawn to the potential role of acetyl-L-carnitine (LAC) in the treatment of mental diseases, including depressive disorders [4].

LAC is an organic chemical compound, a derivative of γ -amino- β -hydroxybutyric acid. The reaction of de novo formation of acetylcarnitine from carnitine is catalyzed by the enzyme carnitine acetyltransferase I (also called carnitine palmitoyltransferase I), which is associated with the outer mitochondrial membrane. Acyl-carnitine is transported across the membrane by an antiport translocase. In the inner membrane, the acyl residue is transferred back to CoA on the mitochondrial side of the matrix. This reaction is catalyzed by carnitine acetyltransferase II (carnitine palmitoyltransferase II) [5].

After synthesis, LAC is transported outside mitochondria into the cytosol by carnitine-acetylcarnitine translocase. This is a key metabolic reaction for beta-oxidation of fatty acids, through which LAC mediates the translocation of Acetyl-CoA across mitochondrial membranes [6,7].

Originally, the role of LAC was thought to be restricted to just this – the transport of short and medium-chain acetyl groups from the inside of mitochondria as a stage in the breakdown of fatty acids and glucose. However, it has been shown during the last two decades that LAC also plays a part in antioxidative, neuromodulatory, and neuroprotective reactions and in the modulation of gene expression [8].

An endogenously produced LAC molecule is critically important to the function of the hippocampus and multiple behavioral domains. In animal models of depression, LAC levels are significantly reduced, what is associated with hippocampal glutamatergic dysfunction and abnormal dendritic plasticity in various regions of the brain. LAC supplementation prompts a rapid and stable

antidepressant response through epigenetic mechanisms such as histone deacetylation. Increased number of new neurons in hippocampi of mice were observed during long-term (21 days) therapy with LAC. This mechanism could be potentially involved in the antidepressant effect of LAC in the human population [9].

Because LAC is safe to use and has a very good tolerance profile, the spectrum of clinical studies on the therapeutic effects of LAC has been expanded to include many neurological and mental diseases [10-15].

Goal and method

This work reviews the literature on the role of LAC in the treatment of mental disorders, in particular depressive disorders. Relevant articles were selected using Google Scholar and Pub Med databases keywords acetyl-L-carnitine, depression, mental disorders and time range 1985-2019. Two lines of research were considered:

1. the role of LAC in the therapy of mental disorders, such as emotional and anxiety disorders secondary to fragile X syndrome, ADHD secondary to fragile X syndrome, dementia, and schizophrenia, and
2. the role of LAC in the treatment of depression and dysthymia.

1. Because LAC improves cerebral metabolism, attempts have been made to use it in the therapy of neurological and mental disorders [10].

LAC has been studied for its effect in the treatment of fragile X syndrome. Patients suffering from this condition show (mild to severe) mental impairment, speech retardation, anxiety disorders, and behavioral disorders, such as aggression, self-mutilation and emotional lability. Sometimes, the syndrome is comorbid with ADHD and autism spectrum disorders. In 2015, Rueda and colleagues reviewed the literature on the impact of LAC on mental, intellectual and social functions in people with fragile X syndrome, without confirming this impact [11].

By contrast, Torrioli and co-workers reported in their study on ADHD therapy outcomes in boys with fragile X syndrome that LAC had a positive effect on the symptoms of hyperactivity and impulsiveness and that it improved social behavior, without having side effects. The results of their study indicate that LAC at a dose of 20–50 mg/kg/d may be a good alternative to the use of psychostimulants in ADHD therapy in boys diagnosed with ADHD secondary to fragile X syndrome [12].

There are also reports on the role of LAC in the treatment of dementia. Already in the 1990s, Salvioli and Neri conducted a clinical trial involving 481 people with dementia. In that study, LAC was used at a dose of 1.5 g/day, and changes in the mental state of the subjects were assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE), the Global Deterioration Scale (CGS), the Hamilton

Depression Scale (HAM-D), the Geriatric Depression Scale (GDS) and the Family Stress Scale (FSS). In Salvioli and Neri's study, LAC significantly ameliorated the subjects' cognitive function, as evaluated by MMSE ($p < .0001$) and had a positive effect on their emotional sphere as assessed using GDS and HAM-D ($p < .0001$). Similarly, behavioral disorders estimated using the FSS were reduced after administration of LAC ($p < .0004$). No side effects of the therapy were observed [13].

Investigations on the effect of LAC on dementia disorders are well documented [16]. There are many studies on the use of LAC in mild dementia and mild cognitive impairment. In one study, LAC was used for a period of from 3 months to a year at a dose of 1.5 to 3 g/day, causing statistically significant improvement in cognitive functions. On the other hand, studies on the use of LAC in the treatment of moderate dementia are less optimistic [16].

Bruno and colleagues conducted a 12-week study involving augmentation of clozapine treatment with LAC at a dose of 1g/day in patients suffering from schizophrenia. There was no statistically significant improvement in the mental state of nine patients finally included in that study [17].

2. Bruno et al.'s article also highlights the role of LAC in the treatment of depression and dysthymic disorders, which are among the world's most prevalent diseases and which are common causes of disability.

One of the known risk factors for depression is childhood trauma, which is alarmingly common in this disease. Adverse childhood experiences are associated with a poorer response to currently available antidepressants and with treatment resistance [18].

An important contribution to the study of LAC has recently been made by an American research team led by Carla Nasca. Their study, published in *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* in July 2018, stands out for the approach used and an extensive analysis of available literature. The experiments were conducted at two independent study centers, Weill Cornell Medicine and the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, both based in New York (USA). A demographically representative sample of 71 people suffering from depression was studied. The study showed that the depressed subjects had reduced levels of LAC compared to gender- and age-matched controls. In people with mild depression, there was no correlation between LAC levels and episode severity, but in patients with moderate to severe depression, a significant negative correlation was found between blood LAC concentrations and episode severity measured using the Hamilton scale (HDRS-17). Moreover, this correlation also included the number of previous episodes and the length of the current one. In addition, an analysis of predictive

models showed that LAC levels accurately predicted HDRS-17 scores in patients suffering from moderate or severe depression. Indeed, the severity of the disease (HDRS-17 scores) deduced from LAC measurements was consistent with the actual HDRS-17 depression severity scores. Pearson correlation analysis also showed that LAC concentrations were positively correlated with age of onset of the disease – earlier age of onset was associated with lower LAC levels [19].

Reduced LAC levels are particularly critical in patients with depression, because LAC plays a pivotal role in the normal functioning of the nervous system. LAC is instrumental in the transport of fatty acids into the interior of mitochondria, where they are beta-oxidized. This process supports the energy metabolism of the brain and the rest of the body. LAC also facilitates the elimination of oxidative products, protects neurons against excitotoxicity, and provides acetyl groups which regulate the expression of neurotrophins and glutamate genes, ensuring in this way the spontaneous release of glutamate. In other words LAC interacts with mechanisms which contribute to the pathophysiology of depression. In animal models of depression, severely reduced LAC levels are accompanied by hippocampal glutamatergic dysfunction as well as abnormal dendritic plasticity in the hippocampus and other brain regions. LAC supplementation improves those deficits [20].

The specificity of changes in LAC levels and the absence of changes in free carnitine levels suggest that the relationship between LAC and depression is independent of potential dietary modifications. Also interesting is the previously discovered positive correlation between LAC concentrations in the peripheral and central nervous systems. It is noteworthy that in Nasca et al.'s study, LAC levels were similarly reduced in depressive patients compared to the age- and sex-matched control group at both independent centers. The results of the analyses show reduced levels of LAC in women, people with greater severity of depression, earlier onset of the disease, patients with the history of childhood trauma, emotional neglect as well as treatment-resistant depression and suggest the role of LAC as a biomarker of a clinical endophenotype of depression [19].

In another interesting study, Nasca points out that the pathophysiology of depressive disorders involves epigenetic mechanisms, which are unique potential targets for therapeutic intervention. LAC is a well-tolerated agent that behaves like an antidepressant due to epigenetic regulation of metabotropic type 2 glutamate (mGlu2) receptors [21]. Therapeutical influence of the mGlu2 activation in mental disorders such as anxiety disorders, depression and schizophrenia was described by Fell et al., who examined the other mGlu2 enhancer [22].

In Nasca et al.'s report, this mGlu2 activation induces a fast and long-lasting antidepressant effect in rats and in mice exposed to chronic, unpredictable stress, which accurately models genetically and environmentally-related depression. In both models, LAC increased the levels of acetylated H3K27 bound to the Grm2 promoter, and also enhanced acetylation of the NF- κ B-p65 subunit, increasing in this way the transcription of the Grm2 gene encoding for the mGlu2 receptor in the hippocampus and prefrontal cortex. Of note, LAC reduced the immobility time in the forced swim test and enhanced sucrose preference as early as 3 days into treatment, while clomipramine took 14 days to exert an antidepressant effect. Furthermore, no tolerance to LAC was developed after 21 days of using, and the antidepressant effect was still seen two weeks after discontinuation of the drug. Conversely, inhibition of NF- κ B prevented the increase in LAC-induced mGlu2 expression, whereas the use of a histone deacetylase inhibitor supported the epigenetic control of mGlu2 expression. Lastly, LAC had no effect on mGlu2 knockout mice exposed to chronic, unpredictable stress, and was partially blocked by a single injection of the mGlu2 receptor antagonist LY341495. The fast and long-lasting antidepressant effect of LAC strongly suggests that the hypothesis of epigenetic regulation of human depression should be further examined, setting the stage for more effective antidepressants with a faster onset of action [21].

Another multicenter, placebo controlled, double-blind trial was conducted in 2013 in a group of 80 elderly patients with dysthymia. Half of the patients received 20 mg of fluoxetine and a placebo for 7 weeks, while the other half received LAC and a placebo. After 7 weeks of observation, both groups showed comparable clinical improvement. The LAC group showed a statistically significant improvement on the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), HAM-D, the Beck Depression Inventory (BDI) and the Toulouse-Pieron Attention Test. The authors suggested that the mood-enhancing effect of LAC was associated with improvement in cognitive function. Differences in the latency time of clinical response (1 week for LAC vs. 2 weeks for fluoxetine) were indicative of the existence of different mechanisms of action, probably related to the activation of rapid support processes of neuronal activity [14].

In his 2018 article, Post points out, in relation to Nasca's report, that LAC has a more rapid onset of effect than fluoxetine [23]. He notes that LAC exerts a rapid antidepressant clinical effect, similarly to ketamine, which is a glutamate modulator and causes an increase in BDNF. Interestingly, lamotrigine and carbamazepine, which reduce glutamate release, also have an antidepressant effect, but with a slower onset, suggesting that a decrease

in the availability of excess synaptic glutamate is associated with an antidepressant effect.

N-acetylcysteine, whose antidepressant effect builds up slowly, increases the amount of glutamate transporters. LAC may also be involved in reducing the levels of synaptic glutamate, but in a unique way based on the epigenetic effect of increasing transcription of the mGluR2 receptor inhibitor.

Bella and colleagues examined sixty dysthymia patients aged from 60 to 80 divided into two groups – one receiving LAC, the other receiving a placebo. The patients were assessed using HAM-D and BDI. The study showed that LAC supplementation reduced the severity of depressive symptoms and improved the quality of life of the dysthymic patients [15].

Also Wang et al. point out in their review that LAC may be a new, interesting therapeutic option in depression, especially in elderly patients and patients with comorbidities, as well as those in whom conventional antidepressants cause side effects [24].

An interesting study was conducted by Martinotti et al. [25]. They investigated the impact of LAC on symptoms of anhedonia, melancholy, and negative symptoms in alcohol-dependent patients. The patients were divided into 3 groups – 23 participants received LAC at a dose of 3g/day, 21 received LAC at a dose of 1g/day, and 20 received a placebo. LAC was administered according to the following regimen: intravenous supplementation for 10 days, oral supplementation for 80 days, and oral supplementation for 45 days as maintenance treatment. The following scales were used to assess the patients' clinical condition: the Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), the Visual Analogue-Scale for Anhedonia (VASA), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and the Bech–Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS). The authors observed a statistically significant improvement in anhedonia, melancholy and negative symptoms during intravenous supplementation of LAC, without further amelioration during oral supplementation.

In his previously cited article, Post also touches upon the issue of vulnerability to depression [23]. He points out that vulnerability to depression is largely associated with early childhood experiences, and treatment with LAC can theoretically reverse that vulnerability in the long run in a manner different than traditional antidepressant drugs. This possibility ensues from the fact that in animal models, LAC induces resilience by increasing astroglial cysteine-glutamate exchangers and glutamate transporters in the ventral hippocampus. LAC can also increase amygdala plasticity and reverse depression-like behaviors in a chronic restraint-stress model. It also has a positive impact on energy balance and insulin and glucose levels, a fact that is important in relation to the metabolic

syndrome which is often present in mental disorders and is a common cause of early mortality in cardiovascular disease.

In yet another study, Bigio and colleagues discuss the problems of depression therapy and reduction of insulin resistance, concluding that agents such as LAC, which regulate metabolic factors and reduce glutamate overflow, could reduce the severity of depression and could also be used in the treatment of insulin resistance in patients with depression [26].

Conclusions

Currently, the treatment of depressive disorders has its limitations, due to which some patients fail to achieve full remission of symptoms. For that reason, new treatment options are being sought for these conditions. The potential impact of LAC on the course of treatment of mental disorders, including the treatment of depressive disorders, was noted as early as the 1980s. The hypothesis

that LAC levels were correlated with the severity of depressive symptoms was derived from a rodent model of depression. Because LAC is safe to use and has a very good tolerance profile, authors have explored its role in the treatment of many neurological and mental diseases. There are studies showing that LAC supplementation has a positive effect on ADHD treatment in boys diagnosed with fragile X syndrome and plays a role in the treatment of dementia. Research has also been conducted into the impact of LAC on the treatment of depressive and dysthymic disorders. Positive outcomes of such therapy have been reported. An important correlation has been observed between LAC concentrations and the severity and onset of depressive symptoms. For instance, reduced levels of LAC have been found in people with treatment-refractory depression. It has also been proposed that LAC could be used to decrease vulnerability to depression.

Further research is needed to confirm the role of LAC as a diagnostic biomarker and a therapeutic target in depression.

Wstęp

Brak ugruntowanych danych na temat istnienia pewnych biomarkerów do identyfikacji osób chorujących na zaburzenia depresyjne znacznie ogranicza leczenie tych zaburzeń. Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych jest duże, będąc przyczyną złego stanu zdrowia oraz jedną z przyczyn niepełnosprawności [1, 2].

Obecnie terapia zaburzeń nastroju ma kilka ograniczeń. Mimo dużej dostępności leczenia farmakologicznego, prawie dwie trzecie osób nie osiąga pełnej remisji objawowej po leczeniu konwencjonalnymi lekami przeciwdepresyjnymi [3].

Co więcej, do uzyskania efektów klinicznych zwykle wymagane jest kilka tygodni leczenia farmakologicznego, stąd ograniczenie to ma znaczące implikacje kliniczne tj. zwiększone ryzyko popełnienia samobójstwa w pierwszych dniach kuracji. W związku z tym prowadzi się badania ukierunkowane na odkrycie nowych możliwości terapeutycznych zaburzeń depresyjnych [3].

Już w latach 80-tych XX wieku zwrócono uwagę na potencjalny wpływ acetylo-L-karnityny (ALC) na przebieg leczenia zaburzeń psychicznych, w tym leczenia zaburzeń depresyjnych [4].

Acetylo-L-karnityna (ALC) to organiczny związek chemiczny, pochodna kwasu γ -amino- β -hydroksymasłowego. Reakcję *de novo* powstania acetylokarnityny z karnityny katalizuje enzym acetylotransferaza karnitynowa I (nazywana także palmitoilotransferazą karnitynową I), która związana jest z zewnętrzną błoną mitochondrialną. Acylokarnityna transportowana jest przez błonę przez

odpowiednią translokazę. W błonie wewnętrznej, po stronie matriks mitochondrialnej, reszta acetylowa jest ponownie przenoszona na CoA. Reakcję tę katalizuje acetylotransferaza karnitynowa II (palmitoilotransferaza karnitynowa II) [5].

Po syntezie ALC transportowane jest poza mitochondria, do cytozolu, przez wspomnianą translokazę karnityno-acetylokarnitynową. Jest to kluczowa reakcja metaboliczna w beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, w wyniku której ALC pośredniczy w transporcie Acetylo-CoA poprzez błony mitochondrialne [6, 7].

Pierwotnie rolę ALC wiązano więc z transportem krótkich oraz średnich grup acetylowych z wnętrza mitochondriów jako etap w rozkładzie kwasów tłuszczowych oraz glukozy. Jednak poza tą rolą przez ostatnie dwie dekady dowiedziono, że ALC ma swój udział w reakcjach antyoksydacyjnych, neuromodulacyjnych, neuroprotektoryjnych oraz w modulacji ekspresji genów [8].

Endogennie wyprodukowana cząsteczka ALC ma kluczowe znaczenie dla funkcji hipokampa oraz wielu domen behawioralnych. W zwierzęcych modelach depresji poziomy ALC są znacznie zmniejszone, związane to jest z glutaminergiczną dysfunkcją hipokampa i nieprawidłową plastycznością dendrytów w różnych rejonach mózgu. Suplementacja ALC indukuje szybkość i trwałość działania przeciwdepresyjnego poprzez mechanizmy epigenetyczne takie jak histonowa deacylacja. Zaobserwowano zwiększenie liczby nowych neuronów w hipokampach myszy poddanych długoterminowej (21 dni) terapii za pomocą ALC. Opisany mechanizm może być potencjalnie powiązany z przeciwdepresyjnym działaniem ALC u ludzi [9].

Ze względu na bezpieczeństwo stosowania oraz bardzo korzystny profil tolerancji rozszerzono spektrum badań klinicznych nad udziałem ALC w leczeniu wielu chorób neurologicznych oraz psychicznych [10-15].

Cel i metoda

W tej pracy dokonano przeglądu literatury dotyczącej znaczenia ALC w przebiegu leczenia zaburzeń psychicznych, a w szczególności zaburzeń depresyjnych, używając baz danych Google Scholar i Pub Med, słów kluczowych acetylo-L-karnityna, depresja, zaburzenia psychiczne oraz dyskryptorów czasowych 1985-2019 i dzieląc ją na dwa podrozdziały:

1. Znaczenie ALC w terapii zaburzeń psychicznych tj. zaburzeń emocjonalnych i lękowych w przebiegu zespołu łamliwego chromosomu X, ADHD w przebiegu zespołu łamliwego chromosomu X, otępienia, schizofrenii
2. Znaczenie ALC w terapii depresji i dystymii.

1. ALC poprawia metabolizm mózgowy, stąd podjęto próby jej stosowania w terapii zaburzeń neurologicznych i psychicznych [10].

ALC była badana pod kątem wpływu na przebieg leczenia zespołu łamliwego chromosomu X. W tej grupie chorych obserwuje się upośledzenie umysłowe (od lekkiego do znacznego), a także opóźnienie rozwoju mowy, zaburzenia zachowania tj. agresja, samookaleczenia, chwiejność emocjonalna oraz zaburzenia lękowe. Czasami współwystępuje ADHD oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu. Rueda i wsp. w 2015r. dokonali przeglądu literatury dotyczącej wpływu ALC na funkcje psychiczne, intelektualne, społeczne u osób z zespołem łamliwego chromosomu X, nie potwierdzając tego wpływu [11].

Z kolei Torrioli i wsp. w swoim badaniu dotyczącym terapii ADHD u chłopców z zespołem łamliwego chromosomu X donosili, iż ALC miała pozytywny wpływ na objawy nadaktywności i impulsywności oraz poprawę w zakresie zachowań społecznych, nie mając przy tym działań ubocznych. Wyniki ich badań wskazują, że ALC w dawce 20-50 mg/kg/d. może stanowić dobrą alternatywę dla zastosowania psychostymulantów w terapii ADHD u chłopców z rozpoznaniem ADHD w przebiegu zespołu łamliwego chromosomu X [12].

Donoszono również o znaczeniu ALC w terapii otępienia. Już w latach 90-tych Salvioli i Neri przeprowadzili badanie kliniczne z udziałem 481 osób z otępieniem. W tym badaniu zastosowano ALC w dawce 1,5 g/dobę a zmiany stanu psychicznego badanych oceniano za pomocą Mini Mental State Examination (MMSE), Skali Globalnej Deterioracji (CGS), Skali Depresji Hamiltona (HAM-D), Geriatrycznej Skali Depresji (GDS) oraz Family Stress Scale. W tym badaniu ALC przyczyniła się do znaczącej poprawy w zakresie funkcjonowania

poznawczego, ocenianego przy pomocy MMSE ($p < 0,0001$) oraz w zakresie sfery emocjonalnej, ocenianej przy użyciu GDS oraz HAM-D ($p < 0001$). Podobnie, zaburzenia zachowania, szacowane przy użyciu Family Stress Scale uległy zmniejszeniu po zastosowaniu ALC ($p < 0,0004$). Nie obserwowano działań ubocznych terapii [13].

Badania nad wpływem ALC na przebieg zaburzeń otępiennych są dobrze udokumentowane [16]. Istnieje wiele prac dotyczących zastosowania ALC w łagodnym otępieniu oraz w łagodnych zaburzeniach poznawczych. ALC stosowano przez okres 3 miesięcy do roku w dawce od 1,5 do 3 g/dobę, uzyskując istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Natomiast mniej optymistyczny wydźwięk mają badania nad zastosowaniem ALC w terapii otępienia stopnia umiarkowanego [16].

Bruno i wsp. przeprowadzili 12-tygodniowe badanie, polegające na augmentacji leczenia klozapiną za pomocą ALC w dawce 1g/dobę u pacjentów chorujących na schizofrenię. Nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy stanu psychicznego u 9 pacjentów, którzy ostatecznie zostali włączeni do tego badania [17].

2. W tym artykule zwrócono również uwagę na rolę ALC w terapii zaburzeń depresyjnych i dystymicznych, które należą do wiodących pod względem rozpowszechnienia chorób oraz częstych przyczyn niepełnosprawności na świecie.

Jednym ze znanych czynników ryzyka depresji jest trauma dziecięca, która w tej chorobie występuje alarmująco często oraz związana jest ze słabszą odpowiedzią na obecnie dostępne leki przeciwdepresyjne oraz z lekoopornością [18].

Istotny wkład nad badaniem udziału ALC wniosły najnowsze badania amerykańskie, ze względu na metodologię badań oraz obszerną analizę dostępnej literatury.

Badanie Carli Nasca i wsp., opublikowane na łamach Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) w lipcu 2018r., przeprowadzone w dwóch niezależnych ośrodkach- Weill Cornell Medicine oraz Icahn School of Medicine na górze Synaj-oba w Nowym Jorku (USA), na reprezentatywnej demograficznie próbie 71 osób cierpiących na depresję, wykazało obniżony poziom ALC u osób z depresją w porównaniu do osób z próby kontrolnej dobranych pod kątem płci i wieku. U osób z łagodną depresją nie stwierdzono zależności między poziomem ALC a ciężkością epizodu, ale już u osób z depresją od umiarkowanej do ciężkiej badający wykazali znaczną negatywną korelację między stężeniem ALC we krwi a nasileniem epizodu mierzonych za pomocą skali Hamiltona (HDRS-17). Co więcej, korelacja ta obejmowała także liczbę poprzednich epizodów oraz długość obecnego. Ponadto analiza modeli predykcyjnych pokazała,

że poziom ALC z dużą dokładnością przewidywał wynik w skali HDRS-17 wśród osób cierpiących na umiarkowaną bądź ciężką postać tej choroby. W istocie, poziom nasilenia choroby (ilość punktów w skali HDRS-17) wywiedziony z pomiarów ALC zgodny był z rzeczywistymi wynikami pomiarów nasilenia depresji w skali HDRS-17. Analiza korelacji przy użyciu współczynnika Pearsona również pokazała pozytywną korelację między stężeniem ALC a wiekiem początku choroby- wcześniejszy wiek zachorowania na zaburzenia depresyjne skorelowany był z niskim stężeniem ALC [19].

Obniżony poziom ALC jest szczególnie ważny u pacjentów z depresją, ponieważ ALC odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu układu nerwowego. ALC jest kluczowa w transporcie kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie zachodzi ich beta-oksydacja. Proces ten podtrzymuje metabolizm energetyczny mózgu oraz reszty ciała. ALC ułatwia również eliminację produktów oksydacyjnych, zapewnia grupy acetylowe regulujące ekspresję neurotrofin i genów glutaminianowych, które zapewniają spontaniczne uwalnianie glutamianu i chroni przed ekscytotoksycznością, a zatem oddziałuje z mechanizmami, które przyczyniają się do patofizjologii depresji. W zwierzęcych modelach depresji poziomy ALC są znacznie zmniejszone i towarzyszy im hipokampowa dysfunkcja glutaminergiczna, jak również nieprawidłowa plastyczność dendrytyczna w hipokampie oraz w innych rejonach mózgu. Suplementacja ALC poprawia te deficyty [20].

Specyfika zmian w ALC i brak zmian w wolnej karnitynie sugerują, że związek między ALC i depresją jest niezależny od potencjalnych zmian w diecie. Interesująca jest również uprzednio stwierdzona dodatnia korelacja między stężeniem ALC w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Warto zauważyć, że poziomy ALC były podobnie zmniejszone u pacjentów z depresją w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną pod względem wieku i płci w obu niezależnych ośrodkach. Wyniki kolejnych analiz Carli Nasca i wsp. wskazują na niskie poziomy ALC u kobiet, osób z większym nasileniem objawów depresyjnych i wcześniejszym wiekiem zachorowania, a także występowaniem lekooporności, traumy dziecięcej oraz emocjonalnego zaniedbania w przeszłości, co sugeruje rolę ALC jako biomarkera klinicznego endofenotypu depresji [19].

W kolejnym ciekawym badaniu Nasca zwraca uwagę, że mechanizmy epigenetyczne są zaangażowane w patofizjologię zaburzeń depresyjnych i są wyjątkowymi, potencjalnymi celami interwencji terapeutycznej. ALC to dobrze tolerowany środek, zachowujący się jak lek przeciwdepresyjny dzięki regulacji epigenetycznej metabotropowych receptorów glutamianu typu 2 (mGlu2) [21]. Na terapeutyczny wpływ aktywacji mGlu2

w zaburzeniach psychicznych tj. zaburzenia lękowe, depresja, schizofrenia zwracali uwagę również Fell i wsp., badając inną substancję, będącą induktorem mGlu2 [22].

W badaniu Nasca i wsp. aktywacja mGlu2 wywołuje szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny u szczurów oraz u myszy narażonych na przewlekły, nieprzewidywalny stres, który odpowiednio modelował depresję uwarunkowaną genetycznie i środowiskowo. W obu modelach ALC zwiększał poziom acetylowanego H3K27 związanego z promotorem Grm2, a także zwiększał acetylację podjednostki NF-kB-p65, tym samym wzmacniając transkrypcję genu Grm2, kodującego receptor mGlu2 w hipokampie i korze przedczołowej. Co istotne, ALC zmniejszało czas bezruchu w wymuszonym teście pływania i zwiększoną preferencję sacharozy już po 3 dniach leczenia, podczas gdy 14 dni było potrzebne dla pojawienia się przeciwdepresyjnego działania klomipraminy. Co więcej, nie zaobserwowano rozwoju tolerancji na działanie ALC po 21 dniach stosowania, a działanie przeciwdepresyjne było nadal widoczne po 2 tygodniach po odstawieniu substancji. Odwrotnie, hamowanie NF-kB zapobiegało wzrostowi ekspresji mGlu2 indukowanej przez ALC, podczas gdy zastosowanie inhibitora deacetylazy histonowej wspierało epigenetyczną kontrolę ekspresji mGlu2. Wreszcie, ALC nie miało wpływu na myszy z genetycznym nokautem mGlu2, narażone na przewlekły, nieprzewidywalny stres, a pojedyncze wstrzyknięcie antagonisty receptora mGlu2/LY341495 częściowo blokowało działanie ALC. Szybkie i długotrwałe działanie przeciwdepresyjne ALC silnie skłania do zbadania hipotezy epigenetycznej zaburzeń depresyjnych u ludzi, torując drogę dla skuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych o szybszym początku działania [21].

Inne, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie przeprowadzono w 2013r. na grupie 80 pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem dystymii. Połowie chorych podawano przez 7 tygodni 20 mg fluoksetyny plus placebo, natomiast pozostałym osobom podawano ALC i placebo. Po 7-tygodniowej obserwacji obie grupy wykazały porównywalną poprawę kliniczną. Grupa przyjmująca ALC wykazała statystycznie istotną poprawę w Skali Lęku Hamiltona (HAM-A), w Skali Depresji Hamiltona (HAM-D), w Inwentarzu Depresji Becka (BDI) oraz w Teście Uwagi Toulouse- Pieron. Autorzy sugerowali, że czynnikiem poprawiającym nastrój w tej grupie był korzystny wpływ ALC na funkcje poznawcze. Różnice w szybkości odpowiedzi klinicznej (1 tydzień dla ALC vs. 2 tygodnie dla fluoksetyny) już wtedy sugerowały badaczom istnienie różnych mechanizmów działania, prawdopodobnie w związku z aktywacją szybkich procesów wspomaganie aktywności neuronalnej [14].

Do raportu Nasci odnosi się również Robert M. Post w artykule z sierpnia 2018r., wskazując na szybszy początek działania ALC w porównaniu do fluoksetyny [23]. Autor zauważa, że ALC wywiera szybki przeciwdepresyjny efekt kliniczny, podobnie jak ketamina, która jest modulatorem glutaminianu i powoduje wzrost BDNF. Ciekawe jest, że lamotrygina, podobnie jak karbamazepina, zmniejszając uwalnianie glutaminianu, również wywiera efekt przeciwdepresyjny, ale o wolniejszym początku, co sugeruje, że zmniejszenie dostępności nadmiaru synaptycznego glutaminianu związane jest z efektem przeciwdepresyjnym. N-acetylocysteina, która przeciwdepresyjny efekt rozwija powoli, zwiększa ilość transporterów glutaminianu. ALC może też brać udział w zmniejszaniu ilości synaptycznego glutaminianu, ale w wyjątkowy sposób, oparty na epigenetycznym efekcie zwiększającym transkrypcję inhibitora receptora mGluR2.

Z kolei Bella i wsp. przebadali 60 osób w wieku od 60 do 80 lat z rozpoznaniem dystymii, dzieląc ich na dwie grupy- jedna otrzymywała ALC, druga placebo. Pacjentów oceniono za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) oraz Inwentarza Depresji Becka (BDI). W tym badaniu wykazano, iż zastosowanie ALC przyczyniało się do zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych oraz do poprawy jakości życia chorych [15].

Również Wang i wsp. w swoim przeglądzie wskazują, że ALC może być nową, interesującą opcją terapeutyczną w depresji, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz ze współchorobowością, a także tych, u których obserwuje się działania niepożądane po zastosowaniu konwencjonalnych leków przeciwdepresyjnych [24].

Ciekawe badanie przeprowadzili Martinotti i wsp. [25]. Badanie to dotyczyło wpływu ALC na objawy anhedonii, melancholii oraz objawów negatywnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Pacjentów podzielono na 3 grupy- 23 osoby otrzymywały ALC w dawce 3g/dobę, 21 osób otrzymywało ALC w dawce 1g/dobę, a 20 osób placebo. ALC podawano wg schematu-10 dni suplementacji dożylniej, 80 dni doustnej i 45 dni doustnej jako leczenia podtrzymującego. W celu oceny stanu klinicznego pacjentów zastosowano skale: Skalę Odczuwania Przyjemności SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale), Wzrokowo-Analogową Skalę dla Anhedonii VASa (Visual Analogue Scale for Anhedonia), Skalę Objawów Negatywnych SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) oraz Skalę Melancholii Bech-Rafaelsen BRMS (Bech-Rafaelsen Melancholia Scale). Autorzy wykazali istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów anhedonii, melancholii i objawów negatywnych podczas suplementacji dożylniej bez dalszej poprawy podczas suplementacji doustnej.

Cytowany powyżej Robert M. Post odnosi się

w swoim artykule również do kwestii podatności na zachorowanie na depresję [23]. Autor wskazuje, iż podatność na depresję związana jest w dużej mierze z wczesnymi doświadczeniami z dzieciństwa, a leczenie za pomocą ALC teoretycznie może długoterminowo znieść tę podatność w sposób inny niż tradycyjne leki przeciwdepresyjne. Ta zdolność oparta jest na odkryciu, że w modelach zwierzęcych ALC indukuje odporność poprzez zwiększenie wymienników glutaminocysteinowych w komórkach astrocytarnych i glejowych oraz transporterów glutaminianu w brzusznej hipokampie. ALC może również zwiększać plastyczność ciała migdałowatego i znosić zachowania przypominające depresję w modelu przewlekłego stresu. Ma również pozytywny wpływ na równowagę energetyczną oraz poziomy insuliny i glukozy, co jest ważne w odniesieniu do zespołu metabolicznego, często obecnego w chorobach psychicznych, a także będącego częstą przyczyną wczesnej umieralności w chorobach układu krążenia.

Bigio i wsp. natomiast odnoszą się w swojej pracy do kwestii terapii depresji oraz zmniejszania insulinooporności, konkludując, że środki takie jak ALC, regulujące czynniki metaboliczne i zmniejszające nadmiar glutaminianu, mogą zmniejszać nasilenie depresji oraz mogą być stosowane w leczeniu insulinooporności u pacjentów z rozpoznaniem depresji [26].

Podsumowanie

Aktualnie terapia zaburzeń depresyjnych ma swoje ograniczenia, co w konsekwencji powoduje, że część chorych nie osiąga pełnej remisji objawów. W związku z tym poszukuje się nowych metod leczniczych tych zaburzeń. Już w latach 80-tych XX wieku zwrócono uwagę na potencjalny wpływ ALC na przebieg leczenia zaburzeń psychicznych, w tym leczenia zaburzeń depresyjnych. Z modelu depresji u gryzoni wyprowadzono hipotezę o istnieniu korelacji pomiędzy poziomem ALC a poziomem nasilenia objawów depresyjnych. Ze względu na bezpieczeństwo stosowania oraz bardzo korzystny profil tolerancji prowadzono badania nad wpływem ALC na przebieg leczenia wielu chorób neurologicznych oraz psychicznych. Istnieją badania, w których wykazano pozytywny wpływ ALC na przebieg leczenia ADHD u chłopców z rozpoznaniem zespołu łamliwego chromosomu X oraz na przebieg leczenia otępienia. Prowadzono również badania dotyczące wpływu ALC na przebieg leczenia zaburzeń depresyjnych oraz dystymicznych, obserwując pozytywne efekty takiej terapii. Zauważono ważną korelację między stężeniem ALC a nasileniem objawów depresyjnych oraz początkiem zaburzeń, a także obniżony poziom ALC u osób z lekooporną depresją. Zwrócono również uwagę na możliwość zmniejszenia podatności na zachorowanie

na depresję pod wpływem ALC.

Istnieje zatem potrzeba dalszych badań ukierunkowanych na potwierdzenie roli ALC jako biomarkera pomocnego w diagnozowaniu oraz w leczeniu depresji.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38
- Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*. 2017 Apr 18;317(15):1517
- Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, Nierenberg AA. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009 Aug;23(8):627-47
- Tempesta E, Casella L, Pirrongelli C, Janiri L, Calvani M, Ancona L. L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo. *Drugs Exp Clin Res*. 1987;13(7):417-23.
- Farrell S, Vogel J, Bieber LL. Entry of acetyl-L-carnitine into biosynthetic pathways. *Biochim Biophys Acta*. 1986 Mar 21;876(1):175-7.
- Brunner S, Kramar K, Denhardt DT, Hofbauer R. Cloning and characterization of murine carnitine acetyltransferase: evidence for a requirement during cell cycle progression. *Biochem J*. 1997 Mar 1;322 (Pt 2):403-10.
- Wu D, Govindasamy L, Lian W, Gu Y, Kukar T, Agbandje-McKenna M, McKenna R. Structure of human carnitine acetyltransferase. Molecular basis for fatty acyl transfer. *J Biol Chem*. 2003 Apr 11;278(15):13159-65. Epub 2003 Jan 31.
- Santina Chiechio, Pier Luigi Canonico, and Mariagrazia Grilli. l-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan; 19(1): 11
- Bruna Cuccurazzu, Valeria Bortolotto, Maria Maddalena Valente, Federica Ubezio, Aleardo Koverech, Pier Luigi Canonico, and Mariagrazia Grilli. Upregulation of mGlu2 Receptors via NF-κB p65 Acetylation Is Involved in the Proneurogenic and Antidepressant Effects of Acetyl-L-Carnitine. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct; 38(11): 2220-2230
- Ferrari F, Gorini A, Villa RF. Functional proteomics of synaptic plasma membrane ATP-ases of rat hippocampus: effect of l-acetylcarnitine and relationships with Dementia and Depression pathophysiology. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jun 5;756:67-74
- Rueda JR, Guillén V, Ballesteros J, Tejada MI, Solà I. L-acetylcarnitine for treating fragile X syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 19;(5):CD010012
- Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militerni R, Musumeci S, Ramos FJ, Frontera M, Sorge G, Marzullo E, Romeo G, Vallee L, Veneselli E, Cocchi E, Garbarino E, Moscato U, Chiurazzi P, D'Iddio S, Calvani M, Neri G. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 1;146A(7):803-12
- Salvioli G, Neri M. L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly. *Drugs Exp Clin Res*. 1994;20(4):169-76
- Bersani G, Mecco G, Denaro A, Liberati D, Colletti C, Nicolai R, Bersani FS, Koverech A. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1219-25
- Bella R, Biondi R, Raffaele R, Pennisi G. Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1990;10(6):355-60
- Bigford GE, Del Rossi G. Supplemental substances derived from foods as adjunctive therapeutic agents for treatment of neurodegenerative diseases and disorders. *Adv Nutr*. 2014 Jul 14;5(4):394-403
- Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Lorusso S, Zoccali RA, Muscatello MR. Acetyl-L-Carnitine Augmentation of Clozapine in Partial-Responder Schizophrenia: A 12-Week, Open-Label Uncontrolled Preliminary Study. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Nov/Dec;39(6):277-280
- Nemeroff CB. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*. 2016 Mar 2;89(5):892-909
- Nasca C, Bigio B, Lee FS, Young SP, Kautz MM, Albright A, Beasley J, Millington DS, Mathé AA, Kocsis JH, Murrough JW, McEwen BS, Rasgon . Acetyl-l-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 21;115(34):8627-8632
- Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2018 Feb/Mar;80(2):154-159
- Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matriciano F, Battaglia G, Mathé AA, Pittaluga A, Lionetto L, Simmaco M, Nicoletti F. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19;110(12):4804-9
- Fell MJ, et al. N-(4-((2-(trifluoromethyl)-3-hydroxy-4-(isobutyl) phenoxy)methyl)benzyl)-1-methyl-1H-imidazole-4-carboxamide (THIIC), a novel metabotropic glutamate 2 potentiator with potential anxiolytic/antidepressant properties: In vivo profiling suggests a link between behavioral and central nervous system neurochemical changes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336:165-177
- Robert M. Post. Myriad of implications of acetyl-l-carnitine deficits in depression. *PNAS* August 21, 2018 115 (34) 8475-8477
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. A review of current evidence for acetyl-l-carnitine in the treatment of depression. *J Psychiatr Res*. 2014 Jun;53:30-7
- Martinotti G, Andreoli S, Reina D, Di Nicola M, Ortolani I, Tedeschi D, Fanella F, Pozzi G, Iannoni E, D'Iddio S, Prof LJ. Acetyl-L-Carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):953-8
- Bigio B, Mathé AA, Sousa VC, Zelli D, Svenningsson P, McEwen BS, Nasca C. Epigenetics and energetics in ventral hippocampus mediate rapid antidepressant action: Implications for treatment resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 12;113(28):7906-11

Corresponding author

Ewa Stelmach
 II Department of Psychiatry and
 Psychiatric Rehabilitation
 Medical University of Lublin
 Głuska 1 Street, 20-439 Lublin, Poland
 +48 81 744 0967
 ewastelmach@umlub.pl

Otrzymano:13.11.2019

Zrecenzowano:22.01.2020

Przyjęto do druku: 29.01.2020