

VÝŽIVOVÉ DOPLNKY

AMINOKYSELINY I.



VÝŽIVOVÉ DOPLNKY

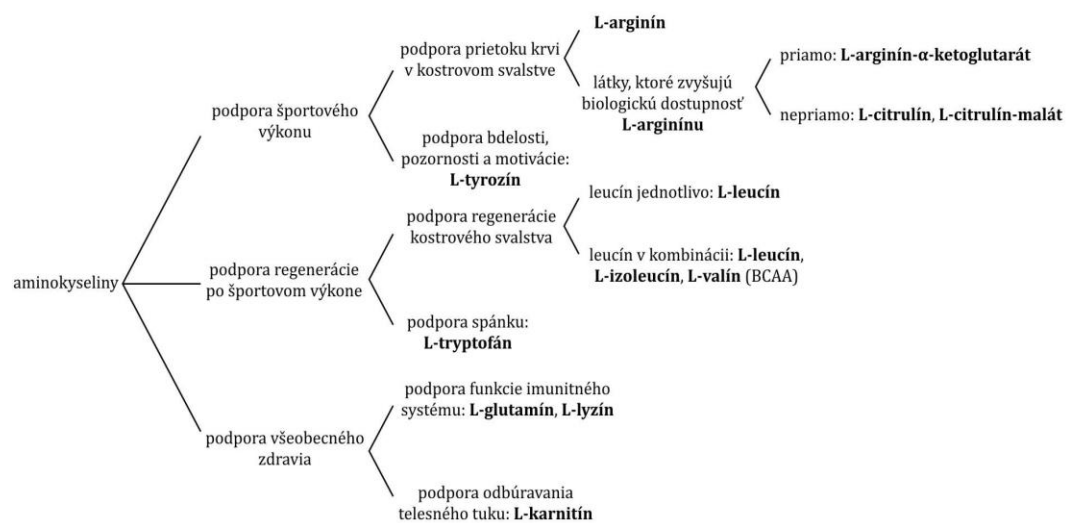
Antidopingová agentúra SR sa predovšetkým zaoberá dopingovými kontrolami, zakázanými látkami, vzdelávaním a prevenciou.

Vzhľadom na naše skúsenosti zo vzdelávacích seminárov a konzultácií sme sa rozhodli spustiť vzdelávací program so zameraním na **výživové doplnky**, v rámci ktorého chceme športovcom ponúknuť stručný prehľad, ako výživové doplnky fungujú a predovšetkým, na čo sú určené. Určite vás upozorníme aj na možné riziká dopingov spojené s ich užívaním, ale hlavný zámer je informovať o funkčnosti jednotlivých skupín výživových doplnkov.

Budeme sa snažiť nájsť odpoveď na tieto dve otázky:

*Na základe akého mechanizmu účinkujú?
Aké sú princípy, či úskalia ich užívania?*

ÚLOHA AMINOKYSELÍN V PRÍPRAVE ŠPORTOVCA



Prehľad 1: Systematické rozdelenie aminokyselín podľa ich propagovaného biologického účinku u športovcov.

Autori: **Mgr. Kristián Slíž, farmaceut (FF UK)**

Ing. Tomáš Pagáč, PhD., biochemik (SADA)

V TOMTO VYDANÍ

L-ARGINÍN: VPLYV NA PRIETOK KRVI V KOSTROVOM SVALSTVE

L-CITRULÍN: VPLYV NA PRIETOK KRVI V KOSTROVOM SVALSTVE

L-TYROZÍN: VPLYV NA BDELOSŤ, POZORNOSŤ A MOTIVÁCIU

AMINOKYSELINY

Podpora športového výkonu.

Podpora športového výkonu prostredníctvom perorálneho užívania aminokyselín v práškoch, v kapsulách alebo vo forme roztokov môže prebiehať dvoma mechanizmami:

- podporou prietoku krvi v kostrovom svalstve,
- podporou bdlosti, pozornosti a motivácie.

I. Aminokyseliny s vplyvom na prietok krvi v kostrovom svalstve:

- L-arginín,
- látky, ktoré zvyšujú biologickú dostupnosť L-arginínu:
 - priamo:** L-arginín- α -ketoglutarát,
 - nepriamo:** L-citrulín, L-citrulín-malát.

L-ARGINÍN

Základným substrátom pre tvorbu oxidu dusnatého (NO) je semiesenciálna aminokyselina L-arginín. V bunkách cievnej steny dochádza k tvorbe NO z L-arginínu pôsobením špecifických enzýmov, ktoré sa nazývajú syntázy oxidu dusnatého (NO-syntázy/NOS) (Schéma 1) ⁽¹⁾.

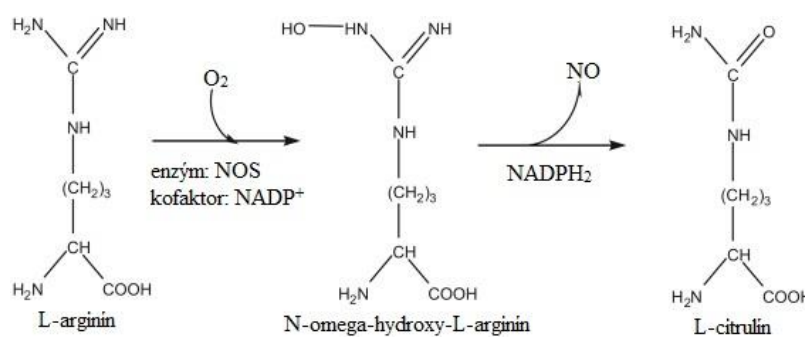
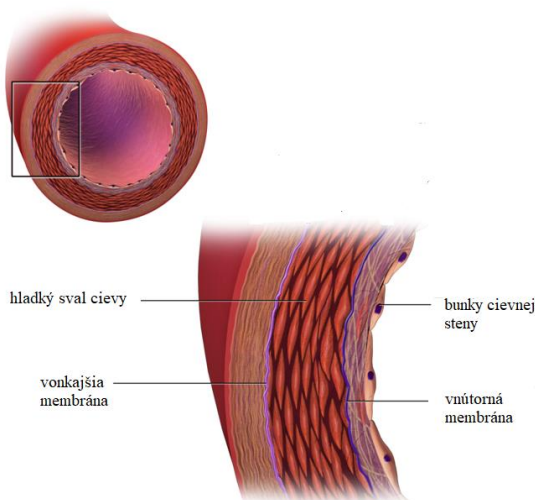


Schéma 1: Biosyntéza NO z aminokyseliny L-arginínu.

Po vytvorení NO v bunkách cievnej steny sa táto molekula jednoduchou difúziou alebo pomocou zatiaľ neznámeho transportného systému šíri do buniek hladkého svalu ciev (Obrázok 1). Tam spustí kaskádu biochemických reakcií, ktorých výsledkom je vazodilatácia, t.j. relaxácia hladkého svalu ciev (Schéma 2) ⁽¹⁾.



Obrázok 1: Zobrazenie buniek cievnej steny a hladkého svalu ciev.

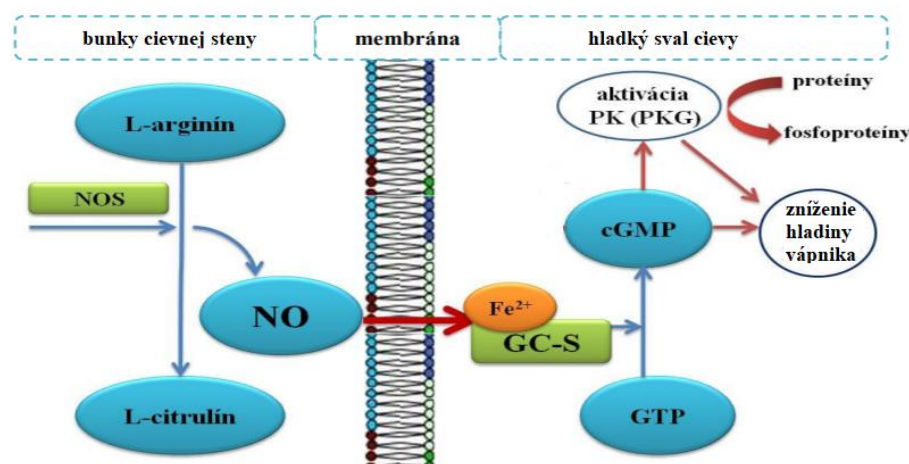


Schéma 2: Mechanizmus účinku NO na hladký sval ciev.

Podrobne popísaný priebeh biochemických reakcií zahŕňa naviazanie NO na železo (Fe^{2+}) hému solubilnej guanylát cyklázy (GC-S) a zmenu jej aktivity. Výsledkom je premena guanozín trifosfátu (GTP) na cyklický guanozín monofosfát (cGMP). Ten následne aktivuje proteínkinázu G (PKG), ktorá katalyzuje fosforyláciu rôznych proteínov vedúcich k zníženiu intracelulárnej hladiny vápnika a uvoľneniu hladkého svalu ciev ⁽¹⁾.

V kontexte športového výkonu, tzv. vazodilatácia vedie k zvýšenému prietoku krvi kostrovým svalstvom, čo umožňuje zvýšenú dostupnosť živín a zníženú spotrebu kyslíka v priebehu fyzickej aktivity.

Marketing výživových doplnkov s obsahom L-arginínu vychádza z uvedených poznatkov a formuluje hypotézu: príjem L-arginínu v práškovej forme, vo forme kapsúl alebo v tekutej forme vedie k zvýšenej dostupnosti NO, zvýšenému prietoku krvi kostrovým svalstvom, a tým pádom k podpore športového výkonu. *Je však táto hypotéza pravdivá?*

Čiastočnú odpoveď na túto otázku nám prináša meta-analýza *Viribay et al.*, v ktorej boli spracované všetky dostupné informácie o vplyve L-arginínu na športový výkon. Výsledkom ich práce bolo stanovenie odporúčaného dávkovania L-arginínu, na základe ktorého môže dôjsť k podpore fyzického výkonu ako v silových, tak aj vo vytrvalostných odvetviach športu (Tabuľka 1) ⁽²⁾.

L-arginín: odporúčané dávkovanie		
jednorazová dávka (g)	dlhodobé užívanie (g)	pred tréningom (min)
10 – 12	1,5 – 2	60 - 90

Tabuľka 1: Odporúčané užívanie L-arginínu.

Tvrdenie, že L-arginín dokáže v stanovenom odporúčanom dávkovaní zaručene podporiť športovú výkonnosť by však bolo zavádzajúce. Zameraním sa na jednotlivé štúdie podrobené tejto meta-analýze spoznáваме limitujúci charakter tohto tvrdenia, ktorým je vysoká variabilita biologickej odozvy po jednorazovej dávke či dlhodobom užívaní L-arginínu. Zatiaľ čo nie je núdzou o práce dokumentujúce pozitívny účinok L-arginínu, v literatúre nachádzame rovnaké množstvo publikácií, ktoré nedokázali zaznamenať žiadny vplyv L-arginínu na športový výkon ⁽²⁾.

Z dostupných informácií môžeme predpokladať, že protichodné výsledky jednotlivých štúdií môžu mať spoločnú príčinu, ktorou je nízka biologická dostupnosť L-arginínu po perorálnom podaní ⁽¹⁾. Pod pojmom biologická dostupnosť si predstavujeme množstvo danej dávky, ktoré je v našom organizme využité. Ovplyvňujú ju dva hlavné parametre, ktorými sú vstrebateľnosť látok a ich degradácia pred vstrebávaním do krvného obehu.

- Zdá sa, že vstrebateľnosť L-arginínu je závislá na množstve jednorazovej dávky. Pri súčasnom stave problematiky môžeme konštatovať, že vstrebávanie L-arginínu do krvného obehu sa znižuje so zvyšujúcou sa jednotlivou dávkou ^{(3), (4)}.
- Ďalšiu dôležitú črtu užívania L-arginínu spozorujeme, keď nebudeme brať do úvahy predkladané štatisticky spracované výsledky, ale zameriame našu pozornosť na jednotlivcov, ktorí boli účastníkmi experimentov. Pre uvedenie príkladu si môžeme priblížiť vedecký článok *Tangphao et al.*, v ktorom sa biologická dostupnosť L-arginínu po perorálnom podaní pohybovala u jednotlivcov v rozmedzí 5-50% ⁽⁴⁾.
- Navyše je známe, že L-arginín sa pri prechode tráviacim traktom dostáva do sféry pôsobenia špecifických enzýmov nazývaných arginázy. Výsledkom ich pôsobenia je degradácia určitého množstva L-arginínu ešte predtým ako sa dokáže rôznymi fyziologickými mechanizmami dostať do krvného obehu ⁽¹⁾.

Pre zvýšenie biologickej dostupnosti L-arginínu po perorálnom podaní sú dostupné dva rozličné prístupy:

- priamy:** L-arginín- α -ketoglutarát,
- nepriamy:** L-citrulín, L-citrulín-malát.

L-ARGINÍN-ALFA-KETOGLUTARÁT

Priamy prístup zahŕňa tvorbu komplexu L-arginínu s α -ketoglutarátom, ktorý je medziproduktom Krebsovho cyklu, jedného z komplexných biochemických dejov, ktoré sú zodpovedné za tvorbu energie v našom organizme. Teoreticky by tak mohla byť nastolená hypotéza: L-arginín- α -ketoglutarát (AAKG) zlepšuje biologickú dostupnosť L-arginínu, tým pádom po perorálnom podaní podporuje prekrvenie kostrového svalstva a navyše prítomnosťou α -ketoglutarátu optimalizuje tvorbu a dostupnosť energie počas fyzickej aktivity. *Je však táto hypotéza pravdivá?*

Čiastočnú odpoveď na túto otázku nám prináša klinická štúdia *Willoughby et al.*, ktorá v skupine športovcov sledovala vplyv užívania AAKG na tvorbu NO po športovom výkone. Cieľom tejto štúdie bolo dokázať, že 12 g AAKG denne môže u týchto športovcov zvýšiť tvorbu NO, a tým pádom pozitívne vplývať na prekrvenie kostrového svalstva počas fyzickej aktivity. Výskumnú vzorku tvorilo 24 športovcov, ktorí boli rozdelení do dvoch skupín. Pokým skupina A užívala po dobu 7 dní 12 g AAKG denne, skupina B užívala placebo. Výsledkom tejto klinickej štúdie bolo pozorovanie, že napriek zvýšenej plazmatickej hladine L-arginínu po podaní AAKG v porovnaní s placebom nebol zaznamenaný žiadny štatisticky významný účinok AAKG na zvýšenie dostupnosti NO pre vazodilatáciu ⁽⁵⁾.

Spomínaná štúdia predstavuje jeden z malého množstva príkladov, ktoré môžeme v súčasnej dobe uviesť a problematika užívania AAKG za účelom podpory športovej výkonnosti si definitívne vyžaduje podrobnejšie preskúmanie. Svedčí o tom aj stanovisko Medzinárodnej spoločnosti pre športovú výživu (ISSN), ktorá užívanie AAKG v dôsledku nedostatočného množstva poznatkov neodporúča ⁽⁶⁾.

Pre tých, ktorí sa aj napriek tomu rozhodnú pre užívanie AAKG pripomíname odporúčané dávkovanie L-arginínu, na ktoré by sa malo dbať aj v prípade tejto komplexnej zlúčeniny. Inými slovami, etiketa výživových doplnkov často uvádza celkové množstvo AAKG, pričom dôležité by pre nás malo byť najmä zachovanie optimálneho množstva L-arginínu.

AGMATÍN

Ďalší príklad úpravy molekuly L-arginínu, ktorý je dôležité spomenúť zahŕňa jeho dekarboxyláciu na metabolit nazývaný agmatín (Schéma 3).

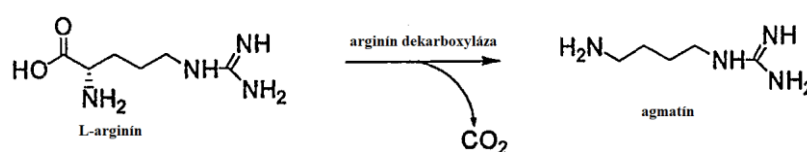


Schéma 3: Tvorba metabolitu L-arginínu - agmatínu.

Agmatín však už nie je substrátom pre tvorbu NO, ako je to v prípade L-arginínu. Tento metabolit pravdepodobne slúži ako neuroprenášač ovplyvňujúci aktivitu rozličných enzýmov skupiny NO-syntáz (iNOS: indukateľná, nNOS: neuronálna, eNOS: endoteliálna) zodpovedných za tvorbu NO. Špecificky bolo pozorované zníženie aktivity iNOS a nNOS, pokým aktivita eNOS sa zvýšila. Výsledkom tohto pôsobenia môže byť v konečnom dôsledku protizápalový účinok (iNOS, nNOS) a vazodilatácia (eNOS) ⁽⁷⁾.

Útlm zápalu a relaxácia hladkého svalstva ciev boli dosiaľ pozorované v *in vitro* (v skúmavke) štúdiách a *in vivo* (v organizme) v animálnych modeloch⁽⁶⁾. Napriek tomu, že bezpečnosť a účinnosť agmatínu dosiaľ nebola študovaná na ľuďoch, na trhu nachádzame výživové doplnky, ktoré deklarujú jeho pozitívny účinok vo forme prášku alebo kapsúl s obsahom agmatín sulfátu. Užívanie týchto výživových doplnkov tak z dôvodu možných zdravotných rizík a nepreskúmaného mechanizmu účinku u ľudí neodporúčame.

L-CITRULÍN, L-CITRULÍN-MALÁT

Nepriamy prístup pre zvýšenie biologickej dostupnosti L-arginínu zahŕňa využitie substrátu pre jeho tvorbu, ktorým je neesenciálna aminokyselina L-citrulín. V bunkách cievnej steny dochádza k tzv. recyklácii L-citrulínu na L-arginín, z ktorého sa následne pôsobením NO-syntázy uvoľňuje NO zodpovedný za vazodilatáciu a zlepšenie prietoku krvi v našom organizme. Tento dej je cyklický a označujeme ho ako citrulín-NO cyklus (Schéma 4)⁽⁸⁾.

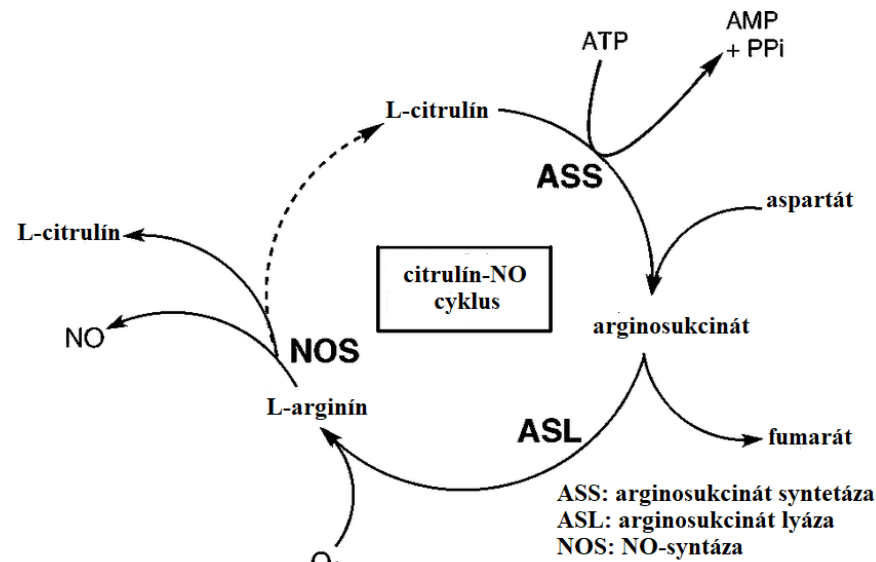


Schéma 4: Citrulín-NO cyklus.

Biologická dostupnosť L-citrulínu po perorálnom podaní je veľmi dobrá, a tak z uvedených poznatkov môže byť formulovaná hypotéza: príjem L-citrulínu v práškovej forme alebo vo forme kapsúl vedie k zvýšenej dostupnosti L-arginínu pre tvorbu NO, zvýšenému prietoku krvi kostrovým svalstvom, a tým pádom ku podpore športového výkonu. Je však táto hypotéza pravdivá?

Čiastočnú odpoveď na túto otázku nám prinášajú dve meta-analýzy *Rhim et al.* a *Trexler et al.*, v ktorých boli spracované všetky dostupné informácie o vplyve L-citrulínu na anaeróbný športový výkon. Výsledkom ich práce bolo stanovenie odporúčaného dávkovania L-citrulínu, na základe ktorého môže dôjsť k podpore fyzického výkonu v silových odvetviach športu (Tabuľka 2)^{(9), (10)}.

L-citrulín: odporúčané dávkovanie		
jednorazová dávka (g/deň)	dlhodobé užívanie (g/deň)	pred tréningom (min)
3-4	?	60

Tabuľka 2: Odporúčané užívanie L-citrulínu.

Problematika užívania L-citrulínu za účelom podpory športovej výkonnosti si stále vyžaduje podrobnejšie preskúmanie z viacerých dôvodov:

- odporúčané dávkovanie pri dlhodobom užívaní v silových odvetviach športu dosiaľ nebolo stanovené,
- účinnosť vo vytrvalostných odvetviach športu dosiaľ nebola stanovená,
- odporúčaná jednorazová dávka vo vytrvalostných odvetviach športu dosiaľ nebola stanovená,
- odporúčané dávkovanie pri dlhodobom užívaní vo vytrvalostných odvetviach športu dosiaľ nebolo stanovené.

Pre tých, ktorí sa rozhodnú pre užívanie L-citrulínu dávame do pozornosti, že vo výživových doplnkoch sa táto aminokyselina často nachádza vo forme komplexu, ktorým je L-citrulín-malát. Touto cestou pripomíname odporúčané dávkovanie L-citrulínu, na ktoré by sa malo dbať aj v prípade tejto komplexnej zlúčeniny. Inými slovami, etiketa výživových doplnkov často uvádza celkové množstvo L-citrulín-malátu a našou úlohou je skontrolovať si zachovanie optimálneho množstva L-citrulínu.

II. Aminokyselina s vplyvom na bdelosť, pozornosť a motiváciu:

L-TYROZÍN

L-tyrozín je neesenciálna aminokyselina, ktorá sa v ľudskom tele vytvára z aminokyseliny L-fenylalanínu a je substrátom pre tvorbu viacerých neuroprenášačov centrálnej nervovej sústavy, zahŕňajúc dopamín, noradrenalín a adrenalin (Schéma 5), okrem toho je súčasťou biochemických reakcií zodpovedných za tvorbu hormónov štítnej žľazy tyroxínu a trijódtyronínu⁽¹¹⁾.

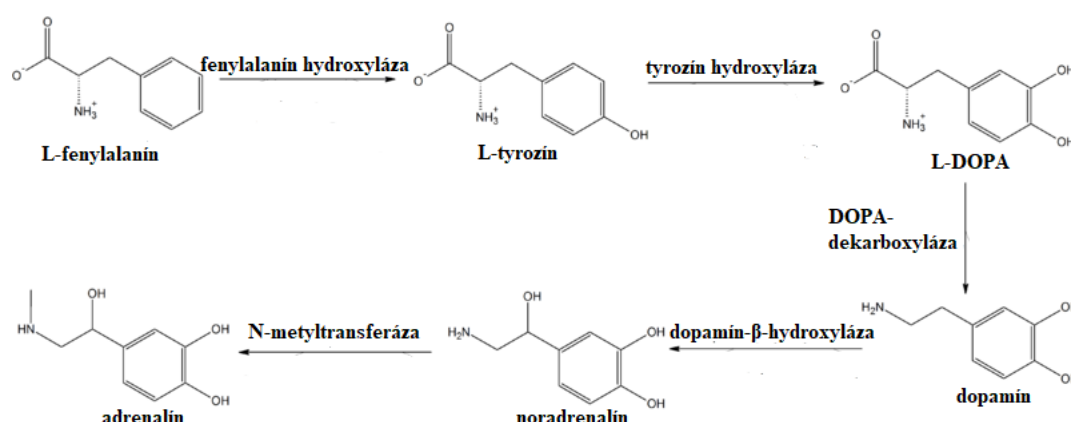


Schéma 5: Tvorba L-tyrozínu a neuroprenášačov: dopamínu, noradrenalínu a adrenalínu.

Biologická dostupnosť L-tyrozínu po perorálnom podaní je veľmi dobrá, a tak z uvedených poznatkov môže byť formulovaná hypotéza: príjem L-tyrozínu v práškovej forme alebo vo forme kapsúl vedie k zvýšenej tvorbe dopamínu, ktorý stimuluje pozornosť a motiváciu; k zvýšenej tvorbe noradrenalínu a adrenalínu, ktoré aktivujú sympatikový nervový systém a stimulujú bdelosť; tým pádom je športovec lepšie psychicky pripravený na fyzickú aktivitu, čo sa pozitívne odzrkadlí na športovej výkonnosti. *Je však táto hypotéza pravdivá?*

Čiastočnú odpoveď na túto otázku nám prináša meta-analýza *Pomeroy et al.*, v ktorej boli spracované všetky dostupné informácie o vplyve L-tyrozínu na kognitívne schopnosti, ktoré môžu mať okrem iného vplyv na priebeh fyzickej aktivity. Výsledkom ich práce bolo tvrdenie, že pozitívny účinok L-tyrozínu možno dosiaľ preukázať iba v extrémnych stresových situáciách, akými môžu byť napríklad vojenský výcvik či vojenská misia spojené s nedostatkom spánku, ktorý ich sprevádza ⁽¹²⁾.

Doplňujúcu informáciu nám poskytuje klinická štúdia *Sutton et al.*, ktorá v skupine športovcov sledovala vplyv užívania L-tyrozínu na svalovú silu a vytrvalosť. Cieľom tejto štúdie bolo dokázať, že 150 mg L-tyrozínu na kg telesnej hmotnosti (napr. 70 kg športovec = 10,5 g L-tyrozínu) 30 minút pred fyzickou záťažou môže pozitívne vplyvať na športovú výkonnosť. Výskumnú vzorku tvorilo 20 športovcov, ktorí boli rozdelení do dvoch skupín. Pokým skupina A užívala L-tyrozín, skupina B užívala placebo. Výsledkom tejto klinickej štúdie bolo pozorovanie, že akútne užívanie L-tyrozínu pred fyzickou aktivitou nemalo žiadny vplyv na zlepšenie jej priebehu ⁽¹³⁾.

Pre tých, ktorí sa rozhodnú pre užívanie L-tyrozínu dávame do pozornosti, že tento výživový doplnok má potenciál interagovať s liekmi. Touto cestou pripomínáme, že L-tyrozín je súčasťou biochemických reakcií zodpovedných za tvorbu hormónov štítnej žľazy tyroxínu a trijódtyronínu. Jeho súčasné užívanie spolu s liečivom určeným na hormonálnu substitučnú terapiu hypotyreózy (ochorenie štítnej žľazy) **levotyroxínom** môže potencovať účinok terapie a zvýšiť riziko nežiaducich účinkov.

Zhrnutie mechanizmov účinku jednotlivých aminokyselín:

Aminokyselina	Mechanizmus účinku
L-arginín	substrát pre tvorbu oxidu dusnatého, ktorý pôsobí vazodilatačne
L-citrulín	substrát pre tvorbu L-arginínu
L-tyrozín	substrát pre tvorbu dopamínu, noradrenalínu a adrenalínu

Zdroje:

- (1) Antošová Martina: Farmakológia oxidu dusnatého. Multimediálna podpora výučby klinických a zdravotníckych disciplín :: Portál Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského [online]. Dostupný z: <https://portal.jfmed.uniba.sk//clanky.php?aid=225>. ISSN 1337-7396.
- (2) Viribay, A.; Burgos, J.; Fernández-Landa, J.; Seco-Calvo, J.; Mielgo-Ayuso, J. Effects of Arginine Supplementation on Athletic Performance Based on Energy Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020, 12, 1300. DOI: 10.3990/nu12051300
- (3) Bode-Böger SM, Böger RH, Galland A, Tsikas D, Frölich JC. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Nov;46(5):489-97. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.00803.x.
- (4) Tangphao O, Grossmann M, Chalon S, Hoffman BB, Blaschke TF. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Mar;47(3):261-6. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00883.x.
- (5) Willoughby DS, Boucher T, Reid J, Skelton G, Clark M. Effects of 7 days of arginine-alpha-ketoglutarate supplementation on blood flow, plasma L-arginine, nitric oxide metabolites, and asymmetric dimethyl arginine after resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011 Aug;21(4):291-9. DOI: 10.1123/ijsnem.21.4.291.
- (6) Kerksick, C.M., Wilborn, C.D., Roberts, M.D. et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr* 15, 38 (2018). DOI: 10.1186/s12970-018-0242-y
- (7) Bülent Bağcı, Tijen Utkan, Yusufhan Yazir, Feyza Aricioglu, Gökçe Sevim Öztürk & Yusuf Sarioglu (2017) Effects of agmatine on cognitive functions during vascular dementia in biological aging through eNOS and BDNF expression, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 27:2, 106-115, DOI: 10.1080/24750573.2017.1309090
- (8) Haines RJ, Pendleton LC, Eichler DC. Argininosuccinate synthase: at the center of arginine metabolism. *Int J Biochem Mol Biol.* 2011;2(1):8-23. PMID: 21494411.
- (9) Hye Chang Rhim, SungJong Kim, Jewel Park, Ki-Mo Jang, Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Sport and Health Science*, 2020, ISSN 2095-2546, DOI: 10.1016/j.jshs.2020.02.003.
- (10) Trexler ET, Persky AM, Ryan ED, Schwartz TA, Stoner L, Smith-Ryan AE. Acute Effects of Citrulline Supplementation on High-Intensity Strength and Power Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019 May;49(5):707-718. DOI: 10.1007/s40279-019-01091-z.
- (11) Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2020 May 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- (12) Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemp E. A Systematic Review of the Effect of Dietary Supplements on Cognitive Performance in Healthy Young Adults and Military Personnel. *Nutrients.* 2020 Feb 20;12(2):545. DOI: 10.3390/nu12020545.
- (13) Sutton EE, Coill MR, Deuster PA. Ingestion of tyrosine: effects on endurance, muscle strength, and anaerobic performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005 Apr;15(2):173-85. DOI: 10.1123/ijsnem.15.2.173.