



LA L-CARNITINA IN DIALISI PERITONEALE

Amedeo Franco De Vecchi^{1,2}, Arduino Arduini², Lorenzo Di Liberato³, Mario Bonomini³

¹Casa di Cura Multimedia, Milano

²Dipartimento Ricerca e Sviluppo, Glomeria Therapeutics Srl, Chieti

³Istituto di Nefrologia, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

L-carnitine in peritoneal dialysis

L-carnitine is an important compound involved both in the transfer of activated long-chain fatty acids across the mitochondrial membrane and in the modulation of the acyl coenzyme A/free coenzyme A ratio in various intracellular compartments. These processes activate several metabolic and cellular functions, and L-carnitine supplementation proved able to reduce insulin resistance and improve lipid metabolism, muscle tropism and erythrocyte rheology. Thus, L-carnitine may be considered a conditional drug rather than a conditional vitamin. Several studies examined the effects of L-carnitine supplementation in dialysis patients. Most of these studies were performed in hemodialysis patients, with controversial conclusions: positive results were countered by the finding of minimal or even no effects. The results were, moreover, often biased by the small number of patients, the lack of control groups, the difference in the measured biochemical data, and the lack of evaluation of patients' compliance and intestinal drug absorption. In addition, at present it is still uncertain what is the adequate level of plasma carnitine to be considered as the target of carnitine supplementation in dialysis patients.

In peritoneal dialysis, the small number of published papers provided controversial results as well. Some authors observed significant lowering of apolipoprotein B without changes in cholesterol, triglycerides, free fatty acids, phospholipids and apolipoprotein A after administration for short periods of high-dose oral L-carnitine to adult or, more often, pediatric patients. Others did not observe any positive effect.

In vitro studies demonstrated that peritoneal dialysis solutions containing L-carnitine cause less damage to mesothelial and endothelial cells than glucose-based-only peritoneal dialysis solutions. More recently, L-carnitine was used as an osmotic agent in experimental dialysis solutions for human use: the peritoneal ultrafiltration was similar to that induced by glucose solutions. In addition, intraperitoneal administration allows the measurement of absorbed carnitine, thus establishing a correct dose/effect ratio.

Ongoing clinical studies in peritoneal dialysis patients on the metabolic effect of glucose plus carnitine solutions, as compared to standard solutions, seem to suggest positive results.

Conflict of interest: L. DL. e M.B., no conflict of interest to declare.

A.F. DV. is a consultant at Glomeria Therapeutics Srl.

A.A. is a manager at Glomeria Therapeutics Srl.

KEY WORDS:

Anemia,
Peritoneal
dialysis,
Dyslipidemia,
Carnitine,
Biocompatible
solution

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Dialisi
peritoneale,
Dislipidemia,
L-carnitina,
Soluzioni
biocompatibili,
Tolleranza
insulinica

Indirizzo degli Autori:

Dr. Amedeo Franco De Vecchi

Via Luigi Faravelli 5

20149 Milano

e-mail: amedeo.devecchi@fastwebnet.it

La L-carnitina (L-C) è un composto aminoacidico naturale, le cui caratteristiche biochimiche sono descritte nella Tabella I. Essa è sintetizzata prevalentemente dal fegato e dal rene (Fig. 1), ma le sue concentrazioni tissutali sono particolarmente elevate nel muscolo striato e minori in cuore, fegato e reni (Tab. II). I mammiferi non

sono in grado di catabolizzare la L-C, per cui questa e i suoi esteri a corta catena (p. es., acetil-L-C) sono essenzialmente eliminati attraverso l'emuntorio renale. La L-C riveste un ruolo fondamentale nel metabolismo intermedio e nei processi bioenergetici dei mammiferi. Il suo ruolo principale è il trasferimento di acidi grassi a lunga

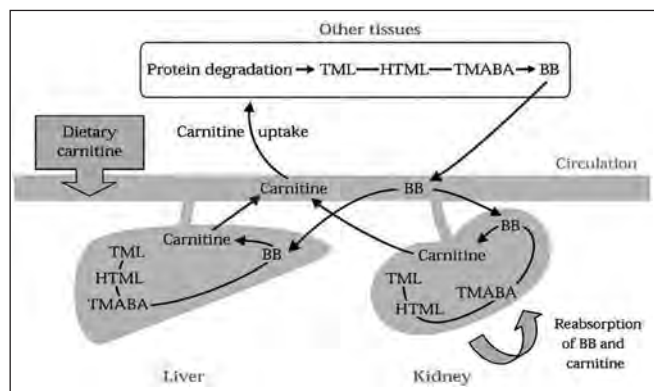


Fig. 1 - Schema della sintesi della L-carnitina nell'uomo. Tale metabolismo avviene prevalentemente nel fegato e nei reni e da qui la L-carnitina viene inviata ai tessuti, in particolare ai muscoli striati. I mammiferi non sono in grado di catabolizzare la L-carnitina per cui questa ed i suoi esteri a catena breve (acetil L-C) vengono filtrati dai reni ed eliminati come tali nelle urine o parzialmente riassorbiti. Glossario delle abbreviazioni utilizzate in figura: TML = trimetil lisina; HTML = 3 idrossi metil lisina; TMA-BA = 4 trimetilammino butiraldeide; BB = 4 trimetilammino butirato (butirro betaina).

TABELLA I - CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLA L-C

Sostanza naturale derivata da aminoacido trimetilato
 Peso molecolare 161.2 dalton
 Lo stereoisomero metabolicamente attivo è la forma L
 La L-C è prodotta nel fegato e nei reni da lisina e metionina
 Il maggiore apporto dietetico proviene dalla carne rossa
 La L-C non è catabolizzata nei mammiferi, non è legata alle proteine ed è rapidamente eliminata dai reni

TABELLA II - CONTENUTI TISSUTALI DELLA L-C NELL'UOMO

Muscoli scheletrici	25.6 µmol/g di proteine escluso il collagene
Cuore	5.7 µmol/g di proteine non collagene
Fegato	5 µmol/g di proteine
Reni	2 µmol/g di proteine
Piastrine	0.5 µmol/g di proteine
Globuli rossi	0.11 µmol/g di proteine

TABELLA III - ATTIVITÀ BIOCHIMICHE DELLA L-C

Attività cataboliche:
 Beta-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena
 Modulazione del rapporto tra acetil-coenzima A acetilato e libero nei mitocondri
 Eliminazione dei residui acilati
Shuttle chain shortned prodotti dai perossisomi
 Riserva metabolica di unità acetiliche attivate (nel cuore)
Attività anaboliche:
 Turnover riparazione degli acidi grassi dei fosfolipidi di membrana
 Desaturazione ed **elongation** della catena degli acidi grassi
Attività anaboliche ipotizzate ma non dimostrate con certezza:
 Sintesi **de novo** di fosfolipidi
 Sintesi di sfingolipidi
 Acilazione delle proteine

catena attivati attraverso la membrana mitocondriale, condizione indispensabile per la loro beta-ossidazione. Le principali attività metaboliche e biochimiche della L-C sono riportate nella Tabella III (1-3).

Solo nell'ultimo anno sono stati recensiti su PubMed circa 500 studi pubblicati su questo aminoacido, in prevalenza in vitro o su animali, ma anche su pazienti.

La somministrazione di L-C è sempre più utilizzata nei pazienti in dialisi, per sopperire alle perdite dialitiche e alla ridotta sintesi renale. Numerosi studi hanno valutato i risultati di supplementazioni orali o endovenose di L-C in emodialisi, con particolare riguardo agli effetti su muscolatura, cardiomiopia, ipotensione intradialitica, dislipidemia e anemia. Sebbene siano stati osservati in molti casi effetti favorevoli, persistono alcune controversie e dei pregiudizi circa l'uso del composto in questa popolazione di pazienti (4, 5).

Il metabolismo e il ruolo clinico nei pazienti in dialisi sono stati analizzati nelle review di Guarnieri et al. (6) e di Schreiber (4). Lavori successivi hanno dimostrato, in 20 pazienti in emodialisi, che la supplementazione endovenosa di L-C (20 mg/kg tre volte a settimana per 6 mesi) migliora il rapporto tra volume espiratorio forzato postdialitico e capacità vitale forzata, mentre non modifica la capacità vitale, il volume espiratorio nè il flusso espiratorio forzato (7). Sempre in pazienti in emodialisi, 1g/die di L-C per 12 settimane riduce la proteina C reattiva (PCR) e il fibrinogeno, senza effetti sui fattori della coagulazione (8). In altri due studi, la stessa dose di L-C riduce PCR e interleuchin (IL) 6 senza modificare i livelli di IL 1β, lipoproteina A e tumor necrosis factor (TNF) α (9) e aumenta l'adiponectina (10).

EFFETTI DELLA L-C SULL'ANEMIA

L'insufficienza renale cronica è quasi costantemente associata ad anemia. Tra i fattori causali, quello predominante sembra essere il *deficit* di eritropoietina. Tuttavia, malgrado la somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e di supplementi di ferro, un certo numero di pazienti non riesce a raggiungere i *target* di emoglobina. La ridotta eritropoiesi è accompagnata dalla riduzione, del 30-70% rispetto ai soggetti normali, dell'emivita dei globuli rossi circolanti (11). Le cause della ridotta sopravvivenza dei globuli rossi sono legate all'ambiente uremico, ma anche all'insufficiente qualità (proprietà reologiche) degli eritrociti, soprattutto per quanto riguarda le loro caratteristiche viscoelastiche dalle quali dipende la scomparsa del globulo rosso dal torrente circolatorio. L'eritropoietina non è in grado di aumentare l'emivita dei globuli rossi o di rallentarne la distruzione (12), suggerendo che la qualità dei globuli rossi immessi in circolo non sia migliorata dal trattamento. La principale conseguenza di questi difetti potrebbe esse-

re che gli eritrociti siano incapaci di mantenere una buona perfusione capillare e un adeguato trasporto di ossigeno dai polmoni ai tessuti periferici, pur con livelli adeguati di emoglobina.

Una revisione sistematica degli studi controllati randomizzati sulla L-C nell'anemia uremica, pubblicati tra il 1978 e il 1999 (quindi prima e dopo l'immissione in commercio degli agenti stimolanti l'eritropoiesi, ESA) ha portato gli Autori a concludere che "...supplementazioni con L-C abbiano un effetto benefico sul controllo dell'anemia nei pazienti in dialisi..." (13). A simili conclusioni è giunto anche uno studio più recente in pazienti trattati con ESA, in assenza di altri fattori causali reversibili di anemia (14). Reuter (15) ha suggerito che la risposta possa dipendere anche dal rapporto acil-L-C/L-C libera di ciascun paziente.

Circa gli effetti della L-C sull'anemia dei pazienti uremici, un recentissimo lavoro ha esaminato gli studi presenti in letteratura e la loro qualità (16). La maggior parte degli studi clinici evidenzia un miglioramento dell'anemia nei pazienti trattati con L-C, anche se tale dato non è uniforme. Occorre sottolineare che i dati disponibili vanno interpretati con una certa cautela, poiché spesso le sperimentazioni sono state condotte in gruppi di pazienti poco numerosi, l'analisi dei risultati è stata spesso effettuata "on treatment" e non "on intention to treat", vi sono spesso una documentazione o un controllo del metabolismo marziale inadeguati e gli studi presentano differenze su modalità, dosaggio e durata della terapia con L-C.

I meccanismi attraverso i quali la L-C può influenzare il numero e la qualità dei globuli rossi circolanti comprendono inibizione dell'apoptosi, miglioramento delle proprietà viscoelastiche e promozione del rimodellamento dei fosfolipidi della membrana cellulare (16).

L-C E METABOLISMO GLICOLIPIDICO

Tra le innumerevoli cause che portano a un aumentato rischio di danno cardiovascolare nei pazienti uremici, una delle principali è il deficitario metabolismo degli acidi grassi, che aumenta la produzione di acidi grassi liberi e induce resistenza all'insulina e apoptosi cellulare.

Il lavoro pubblicato da Ferrannini et al. fornisce alcune delle più convincenti evidenze circa gli effetti della L-C sul consumo di glucosio in volontari sani (17). Durante *clamp* iperinsulinemico euglicemico di breve durata, la L-C è stata somministrata per via endovenosa per mantenere un aumento stabile di 4 volte rispetto ai livelli basali. L'infusione si associava a un incremento statisticamente significativo nell'utilizzo del glucosio da parte dell'organismo e questo effetto era più pronunciato nei soggetti con una maggiore velocità di utilizzazione del glucosio. Poiché l'ossidazione insulino-dipendente del glucosio era

sovrapponibile in presenza o in assenza di L-C, l'aumento del metabolismo glucidico totale indotto dalla L-C risultava sostenuto da un incremento del 50% del consumo non ossidativo del glucosio (17). Utilizzando un protocollo sperimentale simile, altri Autori hanno successivamente riportato che, persino nei soggetti diabetici, l'infusione endovenosa di L-C aumenta il consumo di glucosio (18). In un recente piccolo studio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato, in pazienti emodializzati non diabetici è stata valutata la capacità della L-C, somministrata per via endovenosa al termine di 7 sessioni consecutive di dialisi, di influenzare l'insulino-resistenza e il catabolismo proteico (19). Il trattamento con L-C ha significativamente ridotto il tasso di ossidazione della leucina, suggerendo un effetto di risparmio proteico nei pazienti in emodialisi durante l'iperinsulinemia. D'altro canto, il consumo di glucosio è stato migliorato dal trattamento con L-C soltanto in quei pazienti con accentuata insulino-resistenza. Un simile risultato è stato anche ottenuto somministrando per via orale acetil-L-C (*pro-drug* della L-C stessa) a pazienti con un profilo cardiovascolare ad alto rischio. Infatti, il trattamento con questo composto migliorava significativamente l'insulino-sensibilità valutata con il *clamp* iperinsulinemico euglicemico, ma solo nel gruppo di pazienti insulino-resistenti (20). In un più recente studio controllato prospettico randomizzato (21), in 256 soggetti diabetici è stato valutato l'effetto di L-C e sibutramina rispetto alla sola sibutramina. I pazienti trattati con L-C mostrano un miglioramento più rapido della glicemia, del profilo lipidico, della leptina, del TNF α e della PCR. Si osserva anche un miglioramento del peso, dell'emoglobina glicata, dell'insulinemia a digiuno, della resistenza insulinica e dell'adiponectina. In soggetti normolipidemicici e normoglicemicici, uno studio prospettico randomizzato controllato ha dimostrato, dopo due mesi di trattamento con due diversi dosaggi di L-C (1 o 3g/die), una riduzione della malonildialdeide e un aumento dell'ossido nitrico (solo con dosi di L-C di 3g/die) (22).

TEST DI VERIFICA

1) Gli effetti della L-C sembrerebbero essere:

- a. Miglioramento dell'anemia per aumento dell'elasticità delle membrane eritrocitarie e riduzione dell'apoptosi
- b. Miglioramento del metabolismo glucidico per riduzione della resistenza all'insulina
- c. Miglioramento degli indici infiammatori
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

2) La principale azione della L-C è il trasferimento:

- a. Di acidi grassi a lunga catena attivati attraverso la membrana mitocondriale
- b. Di complessi glicolipidici a lunga catena attraverso la membrana lisosomiale
- c. Di acidi grassi a lunga catena attivati attraverso la membrana cellulare
- d. Di complessi glicolipidici a lunga catena attraverso la membrana mitocondriale.

3) L'infusione endovenosa di L-C può ottenere:

- a. Ridotto tasso di ossidazione della leucina, suggerendo un effetto di risparmio proteico
- b. Aumento statisticamente significativo nell'utilizzo del glucosio
- c. Aumento del consumo di glucosio anche nei soggetti diabetici
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

QUALI SONO I LIVELLI OTTIMALI DI L-C

La necessaria premessa per studiare l'efficacia di supplementazioni di qualunque sostanza è la definizione delle concentrazioni ottimali nel plasma, se non nei tessuti, in modo da poter valutare gli effetti del raggiungimento di questi valori. Per quanto riguarda la L-C, a tutt'oggi, non vi è una standardizzazione dei metodi di misurazione: nei singoli studi, i valori di riferimento sono spesso ottenuti da piccoli campioni di controlli, la cui età non è necessariamente paragonabile a quella dei pazienti. Infatti, i valori "normali" di L-C variano con il sesso, l'età e anche con il tipo di alimentazione. Una certa quota di L-C libera viene persa durante la seduta dialitica, per cui sembrerebbe indispensabile almeno rimpiazzare le perdite, senza considerare i valori plasmatici di L-C. Non è ancora chiaro se il *target* della terapia si debba basare sulla L-C totale, su quella libera o,

TABELLA IV - LA L-C PUÒ ESSERE CONSIDERATA UN FARMACO CONDIZIONALE, PIÙ CHE UNA VITAMINA, PER LA POSSIBILITÀ DI OTTENERE CON LA SUA SOMMINISTRAZIONE A LIVELLI SOPRAFISIOLOGICI:

Miglioramento dell'omeostasi glicidica e lipidica (aumento del consumo di glucosio e miglioramento della resistenza insulinica)

Miglioramento della sopravvivenza dei globuli rossi

Azione antiapoptotica (inibizione della produzione della caspasi 3 e della ceramide)

Riduzione della gluconeogenesi e della sintesi ex novo di acidi grassi e trigliceridi nel fegato

addirittura, sul rapporto libera/acetilata (15). Tutti gli studi che hanno misurato non solo la L-C totale, ma anche le sue frazioni, libera e acetilata, sono giunti alla conclusione che, nei pazienti in dialisi, il rapporto tra L-C libera e acetilata, anche in presenza di livelli normali di L-C totale, è quasi sempre ridotto, per l'aumento della quota acetilata e per la riduzione della quota libera. Vale la pena ricordare che la L-C è in grado di garantire un rapporto ottimale del CoA libero e del CoA libero/acetilato, fondamentale per i normali processi ossidativi nei mitocondri (3, 23). La dialisi rimuove la L-C contenuta nel plasma e questo viene, quindi, repleto dai depositi interstiziali e intracellulari. Poiché quest'ultimo passaggio avviene molto lentamente, sia verso il plasma che verso i tessuti, è verosimile che le concentrazioni e i depositi di L-C tissutale siano più bassi di quelli normali, a parità di concentrazioni plasmatiche (15).

Poiché, nei pazienti uremici, l'accumulo di sostanze tossiche condiziona e modifica tutte le attività metaboliche, non possiamo escludere che concentrazioni di metaboliti, vitamine, enzimi e cofattori considerate adeguate nei soggetti sani siano, invece, insufficienti per le esigenze metaboliche dei pazienti in dialisi. Nei dializzati, concentrazioni plasmatiche di folati o di vitamina B12 normali sono spesso accompagnate da livelli elevati di omocisteina: la supplementazione di folati o di vitamina B12, fino a raggiungere valori sopranormali, è spesso seguita da una significativa riduzione dei valori di omocisteina (24), suggerendo che concentrazioni plasmatiche di queste sostanze più elevate di quelle fisiologiche siano necessarie per raggiungere un'"adeguatezza metabolica". Per queste ragioni e per il fatto che diversi studi hanno dimostrato la necessità di raggiungere livelli di L-C superiori a quelli "normali" per ottenere effetti biochimici significativi, molti ritengono corretto considerare la L-C non tanto un nutriente essenziale o una vitamina, ma, addirittura, un farmaco (25) (Tab. IV).

Su queste basi, a tutt'oggi, non siamo in grado di definire con precisione quale sia il *target* a cui devono mirare le supplementazioni di L-C.

La L-C nei pazienti in dialisi peritoneale (DP)

Già nel 1981, Buoncristiani et al. (26) dimostrarono bassi livelli di L-C nei pazienti in DP. Successivamente, altri Autori hanno osservato livelli normali di L-C totale in pazienti pediatrici o adulti in DP (27, 28). La L-C totale in questi pazienti è correlata significativamente al peso corporeo, alle proteine totali e ai trigliceridi (29). I livelli plasmatici tendono ad aumentare con la durata della DP (27, 30), anche se alcuni Autori non hanno confermato questa correlazione (31).

La misurazione diretta delle frazioni libera e aceti-

lata ha permesso di chiarire meglio il problema. Nei pazienti in DP, infatti, pur in presenza di perdite significative nel dialisato, i livelli di L-C totale sono simili ai controlli, mentre sono significativamente più bassi quelli di L-C libera (27-29, 32). Tale risultato è legato a una maggiore perdita quotidiana di L-C libera. Il rapporto totale/libera è più alto nel plasma e più basso nelle perdite dei pazienti in dialisi, rispetto ai controlli. In 16 bambini in DP, le perdite di L-C libera erano circa 1.7 volte quelle normali (33). Risultati simili sono stati osservati nei pazienti adulti (28, 29). I livelli basali di L-C libera sono correlati direttamente alla *clearance* totale della creatinina e inversamente al volume e alla concentrazione di glucosio del dialisato (34). I pazienti con permeabilità alta o medio-alta hanno, nel plasma, un rapporto L-C libera/acetilata normale, malgrado le maggiori perdite di L-C libera con la dialisi. In questi soggetti, i livelli di colesterolo e trigliceridi sono più bassi rispetto ai pazienti con permeabilità bassa/medio-bassa (30).

TEST DI VERIFICA

4) I livelli ottimali di L-C da utilizzare come target nei pazienti in dialisi devono essere:

- Quelli osservati nella popolazione non uremica
- Molto più alti di quelli "normali"
- Il doppio di quelli "normali"
- Non esistono valori *target* validati per i pazienti uremici
- Basati sui valori di carnitina acetilata e non di quella libera.

5) Nei pazienti in dialisi peritoneale i livelli di L-C:

- Sono più spesso ridotti rispetto ai controlli
- Sono, di solito, più alti che nei controlli solo per la L-C acetilata
- Sono quasi sempre simili a quelli dei controlli, per quanto riguarda la quota libera
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

6) In dialisi peritoneale:

- La perdita di L-C con la dialisi è elevata
- Nel dialisato, il rapporto L-C totale/libera è più basso rispetto a quello nel plasma
- La perdita di L-C libera nel dialisato è circa 1.7 volte l'eliminazione osservata nei soggetti sani
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

RISULTATI CLINICI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI L-C NEI PAZIENTI IN DIALISI PERITONEALE

In dialisi peritoneale, la presenza di glucosio nella soluzione dialitica e il suo continuo assorbimento dai capillari alle vene mesenteriche provocano una stimolazione continua della produzione di insulina, con aumento della tolleranza insulinica, iperglicemia o, addirittura, diabete. A ciò conseguono l'aggravamento del dismetabolismo lipidico e, verosimilmente, un aggravamento del rischio di complicanze cardiovascolari. Inoltre, le soluzioni glucosate intra-peritoneali provocano una ben nota serie di danni alle cellule mesoteliali, che, oltre a diminuire i meccanismi di difesa contro le infezioni, possono portare alla fibrosi della membrana con perdita parziale o totale delle sue funzioni di filtro. L'indicazione al trattamento con L-C sembrerebbe, quindi, in questi pazienti, ancora più importante che nei pazienti in emodialisi. Tuttavia gli studi sugli effetti della L-C in DP sono nettamente meno numerosi.

In uno studio pediatrico, 50 mg di L-C sono stati somministrati attraverso la soluzione di dialisi per un mese a 20 bambini in dialisi peritoneale. Al termine dello studio, la L-C totale e quella acetilata erano aumentate di oltre il doppio, con un rapporto invariato tra le due frazioni (30). Colesterolo, HDL, VLDL, trigliceridi, acidi grassi liberi, fosfolipidi e APO A1 erano immutati dopo la terapia, mentre le Apo B erano diminuite di oltre il 5% ($p < 0.001$). Gli Autori, sulla base di uno studio precedente in cui l'analisi multi-variata aveva dimostrato che l'Apo B è un fattore di rischio persino più importante del colesterolo totale e LDL per lo sviluppo di malattia coronarica, ipotizzano, quindi, che la L-C possa avere un ruolo nella prevenzione della malattia coronarica (31). Sempre nei bambini in dialisi (8 in HD e 16 in PD), Verrina et al. non hanno osservato significative variazioni dei parametri ematologici o lipidici dopo la somministrazione di 20 mg/kg di L-C per tre mesi (33).

In 12 pazienti adulti in DP, la supplementazione con 2 g di L-C per via orale per 3 mesi provocava la significativa riduzione dell'indice di resistenza degli eritrociti, l'aumento dell'ematocrito e dell'emoglobina e la riduzione significativa della dose di ESA (35).

La possibilità di somministrare la L-C con la soluzione dialitica peritoneale ne consente un assorbimento progressivo, prolungato e facilmente valutabile, evitando i rischi della scarsa *compliance*. Tale possibilità è stata evidenziata da due differenti studi condotti nell'uomo, nei quali la L-C è stata aggiunta alla soluzione di dialisi in pazienti in PD continua ambulatoria. Bazzato et al. hanno dimostrato che l'aggiunta di 2 g di L-C alla soluzione dialitica utilizzata per lo scambio peritoneale notturno era ben tol-

lerata, ripristinava i livelli di carnitina e migliorava il *pattern* lipidico in 6 pazienti trattati su 7 (36). Nello studio di Kopple, condotto per almeno 14 giorni in 5 pazienti in DP che ricevevano 20 mg/Kg di L-C nella soluzione di dialisi dello scambio mattutino, è stato osservato un migliorato equilibrio di azoto (37).

Inoltre, studi *in vitro* indicano che la L-C sia più biocompatibile rispetto alle soluzioni con solo glucosio (38). Questi risultati sono stati confermati da Bonomini et al. (39), che, con soluzioni di L-C e glucosio, hanno osservato la riduzione dell'apoptosi delle cellule endoteliali rispetto al glucosio da solo, raggiungendo valori simili a quelli dei controlli. Gli stessi Autori (39) hanno dimostrato in vivo nell'uomo che l'utilizzo di soluzioni per DP contenenti L-C (L-C 0.25% + glucosio 1.5%) nello scambio lungo notturno consente di ottenere ultrafiltrazioni simili o, addirittura, maggiori rispetto alle soluzioni con glucosio al 2.5%, nonostante la minore osmolarità della soluzione sperimentale.

Sono in corso studi a più lungo termine per confermare nell'uomo la possibilità di ottenere effetti favorevoli con l'utilizzo cronico di soluzioni per dialisi contenenti L-C.

CONCLUSIONI

La L-C ha dimostrato *in vivo* e *in vitro* di avere importanti effetti sul metabolismo lipidico, sull'anemia e sui meccanismi ossidativi. La L-C viene da molti considerata un farmaco condizionale, più che una vitamina condizionale, per la possibilità di raggiungere effetti biochimici significativi solo raggiungendo concentrazioni plasmatiche sopraffisiologiche (25).

Purtroppo, quasi tutti gli studi clinici prospettici randomizzati sono stati compiuti su gruppi poco numerosi di pazienti, nella maggior parte dei casi per periodi relativamente brevi e valutando solo pochi parametri biochimici. Non è ancora chiaro quale debba essere la dose di L-C da somministrare, per quanto tempo e con quale *target* di concentrazione plasmatica di L-C totale o libera.

In particolare in DP, la L-C potrebbe giocare un ruolo fondamentale nel migliorare il dismetabolismo glicidico legato al carico continuo di glucosio e potrebbe migliorare la "fisiologicità" della soluzione dialitica, riducendo la progressiva fibrosi della membrana peritoneale. Purtroppo, finora, gli studi su pazienti adulti in DP sono pochi e con risultati scarsamente convincenti, a parte un recente lavoro sull'efficacia della L-C somministrata nella soluzione dialitica peritoneale nell'uomo (39).

TEST DI VERIFICA

7) Rispetto ai pazienti in emodialisi, le indicazioni all'utilizzo di supplementazioni con L-C nei pazienti in dialisi peritoneale sarebbero legate a:

- a. Più frequente presenza di dismetabolismo proteico
- b. Emivita delle emazie più breve
- c. Danni mesoteliali legati alla presenza del glucosio in soluzione
- d. a+b
- e. b+c
- f. a+c.

8) La somministrazione orale di L-C in dialisi peritoneale:

- a. Riduce la L-C totale
- b. Aumenta la L-C libera fino a livelli sopranormali
- c. Aumenta i livelli di L-C acetilata
- d. Aumenta L-C libera e acetilata senza variare il loro rapporto
- e. Nessuna delle precedenti.

9) Per quali ragioni la L-C può essere considerata un farmaco più che una vitamina?

- a. Miglioramento dell'omeostasi glicidica e lipidica
- b. Aumento della sopravvivenza dei globuli rossi
- c. Efficacia spesso legata a concentrazioni superiori rispetto a quelle "normali"
- d. Riduzione della gluconeogenesi e della sintesi *ex novo* di acidi grassi e trigliceridi
- e. Tutte le precedenti.

RIASSUNTO

La *levo-carnitina* (L-C) è un importante cofattore aminoacidico che interviene sia sul trasporto degli acidi grassi a lunga catena attivati a esteri del coenzima A (CoA) attraverso la membrana mitocondriale che sulla modulazione del rapporto acil-CoA/CoA libero in diversi compartimenti subcellulari. Questi processi attivano diverse funzioni metaboliche e cellulari, per cui la somministrazione di L-C si è dimostrata sperimentalmente capace di ridurre la resistenza all'insulina e di migliorare il metabolismo lipidico, il trofismo muscolare e la reologia dei globuli rossi. Questi effetti hanno portato a considerare la L-C un farmaco condizionale vero e proprio, più che una vitamina.

Diversi studi hanno valutato gli effetti della supplementazione di L-C nei pazienti uremici in dialisi. La maggior parte degli studi è stata eseguita su pazienti in emodialisi, con effetti spesso positivi, ma, a volte, apparentemente scarsi o, addirittura, assenti. I risultati sono spesso condizionati dallo scarso numero di pazienti, dalla mancanza di gruppi di controllo, dalla differenza tra i para-

metri studiati e dalla difficoltà di valutare l'assunzione e l'assorbimento del farmaco. A ciò si aggiunga che non vi sono, a tutt'oggi, dei chiari target che stabiliscano l'adeguatezza dei livelli plasmatici di L-C nei pazienti uremici.

In dialisi peritoneale (DP), pur con un esiguo numero di studi, i risultati sono altrettanto controversi: alcuni Autori hanno dimostrato la riduzione significativa di apolipoproteina B (Apo B), ma non di colesterolo, trigliceridi, acidi grassi liberi, fosfolipidi e Apo A, dopo la somministrazione per via orale di elevate dosi di L-C per brevi periodi a pazienti adulti o, più spesso, pediatrici. In vitro, rispetto alle soluzioni di glucosio, quelle con L-C provocano minori alterazioni delle cellule mesoteliali ed endoteliali, per cui, negli ultimi anni, la L-C è stata sperimentata come agente osmotico nelle soluzioni per dialisi peritoneale, in aggiunta al glucosio o in sua sostituzione. Nell'uomo l'ultrafiltrazione indotta dalle soluzioni con

L-C è simile a quella del glucosio. Con la somministrazione intraperitoneale, è possibile l'esatta determinazione dell'assorbimento di L-C, che permette una più corretta valutazione dei possibili effetti biochimici.

Sono in corso studi sul metabolismo glucidico di pazienti in DP trattati con soluzioni di glucosio + L-C, in aggiunta a icodestrina e glucosio. I primi risultati confrontati con il gruppo di controllo sembrano promettenti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

- L. DL. e M. B. dichiarano di non avere conflitto di interessi.
A.F. DV. è consulente della Glomeria Therapeutics Srl.
A.A. è dirigente della Glomeria Therapeutics Srl.

BIBLIOGRAFIA

- Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004; 25 (5-6): 455-73.
- Zammit VA. Carnitine acyltransferases: functional significance of subcellular distribution and membrane topology. *Progr Lipid Res* 1999; 38 (3): 199-224.
- Zammit VA, Ramsay RR, Bonomini M, Arduini A. Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61 (14): 1353-62.
- Schreiber BD. Debate forum: levocarnitine therapy is rational and justified in selected dialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24 (1): 128-39.
- Steinman TI. L-carnitine supplementation in dialysis patients: does the evidence justify its use? *Semin Dial* 2005; 18 (1): 1-2.
- Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S63-7.
- Bavbeck N, Akay H, Uz B, et al. The effects of L-carnitine therapy on respiratory function tests in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 157-61.
- Hakeshadeh F, Tabibi H, Ahmadinejad M, Malakoutian T, Hedayati M. Effects of L-Carnitine supplement on plasma coagulation and anticoagulation factors in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010; 32 (9): 1109-14.
- Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp (a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int* 2010; 14 (4): 498-504.
- Csiky B, Nyul Z, Tóth G, et al. L-carnitine supplementation and adipokines in patients with end-stage renal disease on regular hemodialysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118 (10): 735-40.
- Kalicki RM, Uehlinger DE. Red cell survival in relation to changes in the hematocrit: more important than you think. *Blood Purif* 2008; 26 (4): 355-60.
- Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (4): 715-9.
- Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 708-14.
- Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19 (4): 323-8.
- Reuter SE, Faull RJ, Ranieri E, Evans AM. Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 990-6.
- Bonomini M, Zammit V, Pusey CD, De Vecchi A, Arduini A. Pharmacological use of L-carnitine in uremic anemia: has its full potential been exploited? *Pharmacol Res* 2011; 63 (3): 157-64.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bevilacqua S, et al. Interaction of carnitine with insulin-stimulated glucose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1988; 255 (6 Pt. 1): E946-52.
- Mingrone G, Greco AV, Capristo E, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 1999; 18 (1): 77-82.
- Biolo G, Stulle M, Bianco F, et al. Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitine supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (3): 991-7.
- Ruggenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al. Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy. *Hypertension* 2009; 54 (3): 567-74.
- Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese patients. *Endocr J* 2010; 57 (9): 777-86.
- Bloomer RJ, Tschume LC, Smith WA. Glycine propionyl-L-carnitine modulates lipid peroxidation and nitric oxide in human subjects. *Int J Vitam Nut Res* 2009; 79 (3): 131-41.
- Ahmad S, Brass EP, Hoppel C, et al. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transplant* 23: 177-81.
- De Vecchi AF, Patrosso C, Novembrino C, et al. Folate supplementation in peritoneal dialysis patients with normal

- erythrocyte folate: effect on plasma homocysteine. *Nephron* 2001; 89 (3): 297-302.
25. Arduini A, Bonomini M, Savica V, Amato A, Zammit V. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* 2008; 120 (2): 149-56.
 26. Buoncrisiani U, Di Paolo N, Carobi C, et al. Carnitine depletion with CAPD. In *Adv Peritoneal Dialysis*, G Gahl, Kessel M, Nolph KD eds, Excerpta Medica Amsterdam 1981; pp 441-5.
 27. Warady BA, Borum P, Stall C, Millspaugh J, Taggart E, Lum G. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1990; 10 (2): 109-14.
 28. Constantin-Teodosiu D, Kirby DP, Short AH, Burden RP, Morgan AG, Greenhaff PL. Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 158-62.
 29. Pliakogiannis T, Chatzidimitriou C, Evangeliou A, Böhles HJ, Kalaitzidis K. Serum carnitine levels, lipid profile, and metabolic status of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S440-3.
 30. Chatzidimitriou C, Pliakogiannis T, Evangeliou A, Tsalkidou T, Böhles HJ, Kalaitzidis K. Evaluation of carnitine levels according to the peritoneal equilibration test in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S444-7.
 31. Koan C, Sever L, Arisoy N, Calikan S, Kasapçopur O. Carnitine supplementation improves apolipoprotein B levels in pediatric peritoneal dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (11): 1184-8.
 32. Zilleruelo G, Novak M, Hsia SL, et al. Effect of dialysate composition on the lipid response to L-carnitine supplementation. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S259-63.
 33. Verrina E, Caruso U, Calevo MG, et al. Effect of carnitine supplementation on lipid profile and anemia in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (5): 727-33.
 34. Grzegorzewska AE, Mariak I, Dobrowolska-Zachwieja A. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) adequacy influences serum free carnitine level. *Int Urol Nephrol* 1999; 31 (4): 533-40.
 35. Sotirakopoulos N, Athanasiou G, Tsitsios T, Mavromatidis K. The influence of L-carnitine supplementation on hematocrit and hemoglobin levels in patients with end stage renal failure on CAPD. *Ren Fail* 2002; 24 (4): 505-10.
 36. Bazzato G, Lucatello S, Landini S, et al. Intraperitoneal L-carnitine administration: successful therapeutic approach in patients on double-bag system CAPD. Abstract to the II International Symposium on peritoneal dialysis, Berlin, June 16-18, 1981.
 37. Kopple JD, Qing DP. Effect of L-carnitine on nitrogen balance in CAPD patients. *J Am Nephrol* 1999; 10: 264A.
 38. Gaggiotti E, Arduini A, Bonomini M, et al. Prevention of peritoneal sclerosis: a new proposal to substitute glucose with carnitine dialysis solution (biocompatibility testing in vitro and in rabbits). *Int J Artif Organs* 2005; 28 (2): 177-87.
 39. Bonomini M, Pandolfi A, Di Liberato L, et al. L-carnitine is an osmotic agent suitable for peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2011 Apr 27. (Epub ahead of print). PMID: 21525850 (PubMed - as supplied by publisher).