

## Replezione della carnitina nel paziente dializzato

### Carnitine replacement in dialised patients

#### Summary

L-carnitine plays an essential role in kidney homeostasis, which is severely impaired in patients with end-stage renal disease (ESRD) or undergoing dialytic treatment. It is well known that the preferential retention of free L-carnitine rather than acyl-L-carnitines typical of healthy kidneys is lost in these patients. Furthermore the aberrant fatty-acid metabolism found in ESRD has been associated with the promotion of free-radical production and cellular apoptosis. This metabolic derangement has been identified as an important contributing factor in the morbidity connected with dialysis-related carnitine deficiency. Exogenous carnitine supplementation could alleviate several dialysis-related symptoms, such as intradialytic hypotension, heart failure, muscle weakness, cardiomyopathy, low exercise capacity, anaemia, and the amount of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) administered to achieve optimal haemoglobin values. This review examines the evidence of carnitine deficiency in patients requiring dialysis, and documents the results of relevant clinical trials involving levocarnitine therapy in this population.

Cappelli P. Carnitine replacement in dialised patients. *Trends Med* 2009; 9(4):205-210.

©2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:  
**L-carnitine  
dialysis**

**L**a carnitina, veicolando gli acidi grassi nel mitocondrio, è un intermediario essenziale del metabolismo energetico. Si tratta di una molecola idrosolubile, a basso peso molecolare (162 Da), introdotta nell'organismo per oltre l'85% con carne e derivati caseari (~200 mg/die) e per il 15% sintetizzata da rene e fegato (~35 mg/die) per coniugazione di due aminoacidi (lisina e metionina). Poiché il carbonio carbossilico è asimmetrico, la carnitina è presente in due enantiomeri, D- ed L- e nell'uomo solo la L-carnitina è metabolicamente attiva. In un soggetto sano sono presenti complessivamente circa 15 g di carnitina, distribuiti nel muscolo scheletrico e cardiaco (95-97%), nei siti di sintesi (2-3%) e nel plasma (0.5-1%)<sup>1</sup>. Come altri cofattori enzima-

tici anche la carnitina è presente nell'organismo sia in forma libera (free carnitine - FC) sia in forma coniugata, in questo caso ai radicali acilici trasportati (acyl-L-carnitine - AC)<sup>2</sup>. Le concentrazioni di FC nel plasma, *che nell'adulto sano si attestano intorno a 50 μmol/L*, sono in equilibrio con quelle tissutali, sicché il deficit plasmatico è un predittore affidabile di deficit tissutale.

Il *pool della carnitina*, cioè la quantità totale di carnitina (TC) presente nell'organismo, è data dalla somma di FC più AC, con un rapporto AC/FC plasmatico fisso e finemente regolato che, nell'individuo sano è pari a circa 0.2-0.3: ciò significa che nel plasma dei soggetti sani la carnitina libera è presente in concentrazioni 4-5 volte maggiori rispetto



**Paolo Cappelli**

Clinica Nefrologica  
Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"  
66100 Chieti  
e-mail: p.cappelli@aslchieti.it

alla carnitina acilata<sup>1</sup>. Il deficit di carnitina è definito come concentrazione plasmatica di FC <40  $\mu\text{mol/L}$  e/o per rapporto AC/FC >0.4. Al deficit di carnitina si associano sintomi muscolari da deficit energetico e maggiore è lo scostamento da questi valori più severa si presenta la sintomatologia.

### Omeostasi della carnitina nel nefropatico

Dato il ruolo metabolico cruciale svolto dalla molecola, le sue concentrazioni plasmatiche e tissutali sono mantenute in uno stretto range di valori, controllati attraverso la regolazione delle tre variabili che contribuiscono al pool della carnitina: 1) assorbimento intestinale; 2) biosintesi endogena; 3) escrezione renale<sup>3</sup>. In figura 1 è schematizzato il meccanismo di regolazione del pool della carnitina nell'uomo.

Le elevate concentrazioni presenti nel muscolo striato ed in

quello cardiaco rispetto ai fluidi extracellulari sono garantite da un pompa Na-dipendente identificata nel *carrier* OCTN2 (Organic Cation Transporter 2) che pompa continuamente carnitina dal plasma al muscolo e recentemente isolata anche nel rene, dove interviene nel riassorbimento tubulare della molecola<sup>4,5</sup>. Il rene è quindi un organo cruciale per il mantenimento del pool della carnitina poiché, previa lettura delle concentrazioni plasmatiche, può intervenire in entrambi i versi riducendone o aumentandone il riassorbimento tubulare<sup>6</sup>.

### Il pool della carnitina nel paziente dializzato

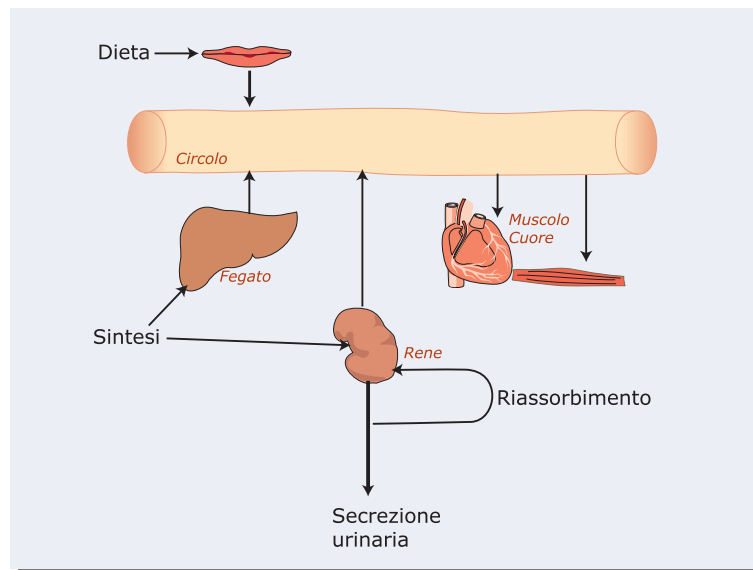
Poiché la carnitina libera nel plasma attraversa i filtri da dialisi, le sue concentrazioni si riducono sin dalla prima settimana, una condizione cui l'organismo tenta di sopperire sottraendo acil-carnitina dai depositi muscolari: nello studio di Evans dopo 6 mesi di emodialisi (3 volte a settimana) i valori di FC si erano ri-

dotti di circa il 40% rispetto all'inizio del trattamento dialitico ma quelli di AC erano aumentati di 5 volte, determinando l'inversione del rapporto AC/FC (figura 2). La deplezione dei depositi muscolari determina progressivo deficit delle concentrazioni di carnitina nel muscolo striato che, ad 1 anno, si riducono del 45-50% rispetto all'inizio del trattamento, con conseguente comparsa di una tipica costellazione di sintomi da deficit di carnitina (letargia, stanchezza, crampi muscolari, cardiomiopatia, mioglobinuria, etc), spesso definita DRCD (Dialysis-Related Carnitine Deficiency)<sup>7</sup>.

Il deficit di carnitina è quindi una condizione pressoché obbligata non solo in corso di trattamento emodialitico ma anche di trattamento dialitico peritoneale stante l'incapacità dell'organismo di "compensare" il "furto" dialitico.

Fissata la soglia di deficit a valori plasmatici di FC <40  $\mu\text{mol/L}$ , uno studio su pazienti anziani diabetici ha registrato DRCD nel 68.4% dei pazienti in emodialisi e nel 64.9% di quelli in dialisi peritoneale<sup>8</sup>.

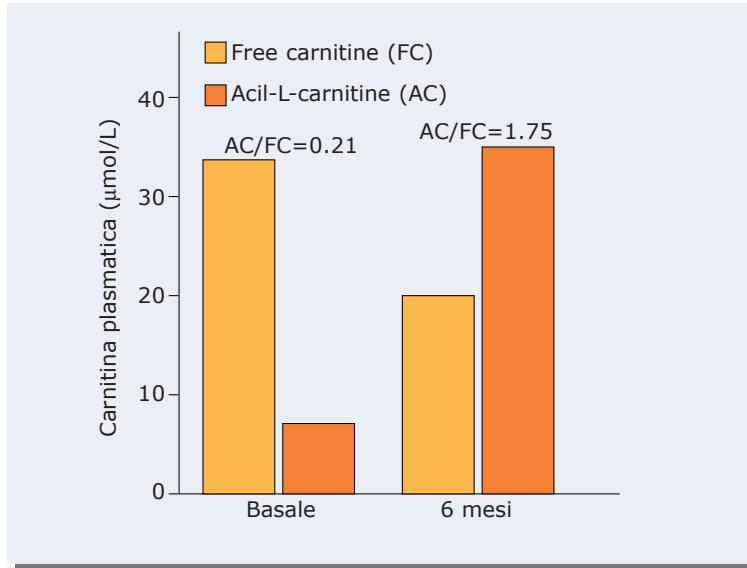
**Figura 1.** Regolazione delle concentrazioni di carnitina.



### Effetti della replezione di carnitina nel paziente dializzato

Comprovato il depauperamento del pool della carnitina nel paziente dializzato, numerosi studi hanno valutato gli effetti della replezione delle scorte di carnitina, utilizzando sia la via sistemica sia quella orale e, nel Dicembre 1999, la Food and Drug Administration ne ha approvato l'uso sulla base dei livelli di FC plasmatica, assimilando la "pe-

**Figura 2.** Concentrazioni plasmatiche di carnitina e rapporto AC/FC dopo 6 mesi di trattamento dialitico (3 sedute settimanali). L'incremento delle concentrazioni plasmatiche correla con il depauperamento dei depositi muscolari. (Dati da Evans AM et al 2004<sup>7</sup>).



*ricolosità ed il rischio per la vita* del deficit osservato in corso di dialisi a quello presente nei pazienti con deficit ereditario<sup>9</sup>. Sempre negli USA, le principali compagnie assicurative, notoriamente restrittive nelle politiche di rimborso, nel 2003 lo hanno autorizzato nei pazienti con ipotensione intradialitica o resistenza al trattamento eritropoietico<sup>10</sup>. Altri studi ne hanno provato l'efficacia anche in differenti condizioni correlate al deficit di carnitina in dialisi, per esempio nel migliorare la resistenza alla fatica, la funzione ventricolare sinistra e più in generale la qualità di vita<sup>11</sup>.

### Anemia

L'anemia nei pazienti in emodialisi è correlata a vari fattori, inclusa la ridotta risposta midollare all'eritropoietina, sia endogena che esogena. Benchè l'introduzione dell'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO) abbia mi-

gliorato notevolmente questa condizione, una quota di pazienti non risponde adeguatamente alla stimolazione eritropoietica e la persistenza dell'anemia si associa ad aumentata mortalità e peggioramento della qualità di vita<sup>12</sup>. Nel 1991 Kooistra osservò per primo l'esistenza di una relazione fra bassi valori di carnitina plasmatica e ridotta risposta eritropoietica<sup>13</sup>. Studi successivi hanno evidenziato che i benefici della carnitina nel migliorare la risposta all'EPO sembrano da attribuire alla maggiore sopravvivenza delle emazie, le cui membrane diventano meno fragili e inclini alla rottura<sup>14</sup>. Tale stabilizzazione pare a sua volta correlata non solo al migliore metabolismo energetico dell'eritrocita (fluidità di membrana) ma anche alla riduzione dell'infiammazione cronica, come dimostrato dalla riduzione della Proteina C-Reattiva, che sembra migliorare alcuni pa-

rametri emoreologici e la sopravvivenza stessa delle emazie<sup>15</sup>.

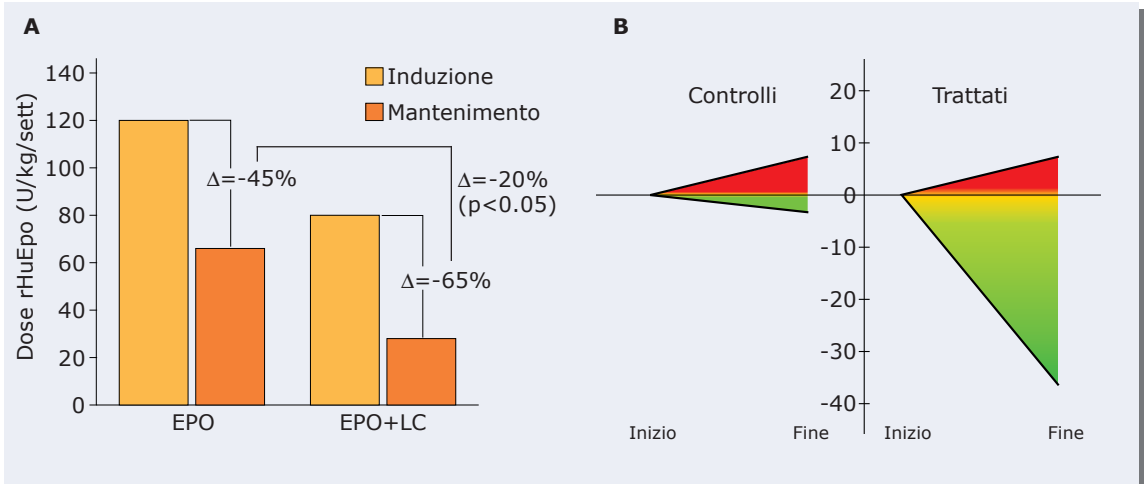
In 34 pazienti trattati con EPO l'aggiunta di L-carnitina (1 g e.v. dopo ogni seduta) ha ridotto di circa il 20% ( $p < 0.05$ ) la quantità di eritropoietina necessaria a mantenere il target emoglobinico prefissato (figura 3A). Una riduzione ancora maggiore della richiesta di EPO (-38.1%) era stata riportata precedentemente da altri per il braccio sottoposto ad integrazione con L-carnitina<sup>16</sup>. In una meta-analisi condotta su 18 trial per complessivi 482 pazienti inclusi è stato misurato un risparmio di EPO pari al 27% ed una riduzione dell'EPO Resistance Index (ERI), definito come la dose di EPO necessaria per grammo di emoglobina plasmatica al mantenimento, pari a circa il 35%<sup>17</sup>.

Alla luce di questi risultati, un ciclo di L-carnitina per almeno 3 mesi in pazienti non sufficientemente responder all'EPO e nei quali siano state escluse altre cause di mancata/ridotta risposta, appare una misura utile e cost-effective; in presenza di miglioramento dei valori di Hb/ematocrito, l'integrazione con carnitina andrebbe inserita nel piano terapeutico e, come dimostrato da Steiber, la dose di 2 g e.v. appare ottimale<sup>19</sup>.

### Fatica e resistenza allo sforzo

Numerosi studi hanno valutato gli effetti della replezione di L-carnitina nei pazienti con astenia post-dialitica. Poiché una delle critiche mosse a questi studi poggia sulla soggettività degli end-point prefissati, sono qui esaminati solo quelli che contenevano

Figura 3. Effetti del trattamento con carnitina sulla domanda di EPO al mantenimento valutata in 34 pazienti (A). Variazione dell'ERI dopo terapia con levocarnitina in 4 studi clinici controllati (B) (Dati da Kadiroglu AK 2005<sup>18</sup>; Hurot JM 2002<sup>17</sup>).



anche misure “oggettive” o strumentali. In una piccola coorte trattata con carnitina orale furono valutati sia i miglioramenti soggettivi della performance muscolare sia le variazioni elettromiografiche, con risultati soddisfacenti per entrambi i parametri<sup>20</sup>. Successivamente sono stati dimostrati gli effetti trofici della levocarnitina sulle fibre muscolari striate di tipo I, il cui spessore risultava aumentato dopo replezione della molecola<sup>21</sup>. E' stato anche dimostrato che la somministrazione di L-carnitina per 6 mesi determinava oltre a maggior resistenza alla fatica misurata con test di sforzo progressivo anche un maggior consumo di O<sub>2</sub>, un marker affidabile di aumentato metabolismo ossidativo.

### Qualità di vita

La qualità di vita (Quality of Life - QoL) è divenuta negli ultimi anni oggetto di valutazioni clinica (ed economica) in quelle popolazioni nelle quali il suo peggioramento è persi-

stente nel tempo. La dialisi è una procedura debilitante e quando il paziente avverte i postumi del trattamento (stanchezza, letargia, etc) nelle ore successive, risultano profondamente alterate le capacità lavorative, sociali e di relazione per ridotta abilità fisica o mentale. L'impatto di alcune patologie/trattamenti sulla QoL può essere misurata con questionari mirati che focalizzano il disagio del soggetto in vari campi. Nel caso del paziente in dialisi quelli maggiormente utilizzati sono il KDQ (Kidney Disease Questionnaire) ed il SF-36 (Medical Outcome Short Form a 36 domande).

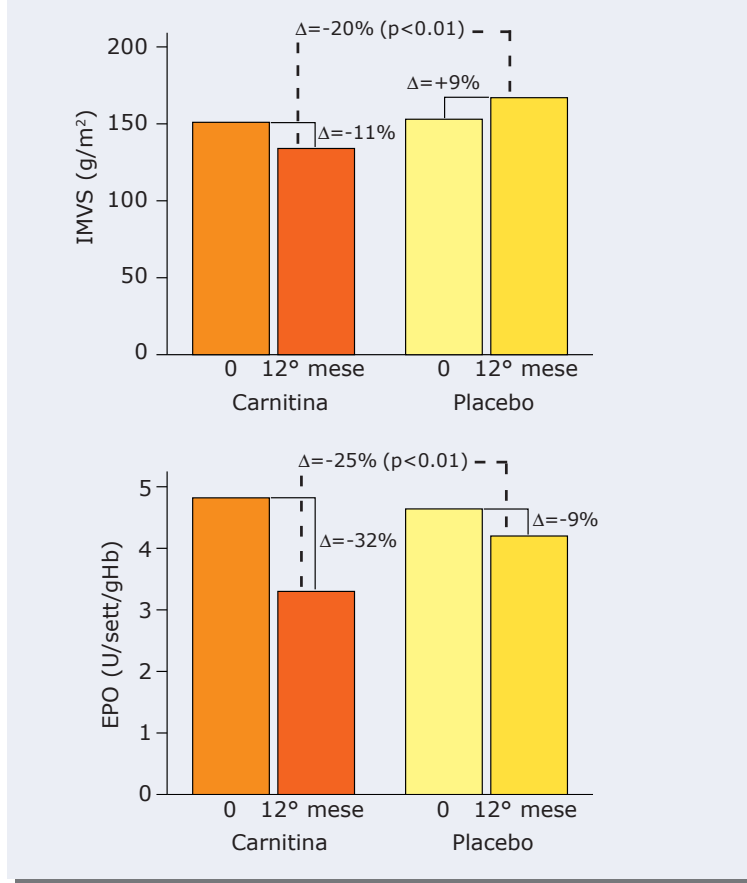
In uno studio ben disegnato e condotto, Brass e collaboratori hanno valutato l'impatto della somministrazione di L-carnitina (1-1.5 g e.v./3 sett x 24 settimane) sulla QoL in 28 pazienti utilizzando il questionario KDQ e rilevando un miglioramento significativo del punteggio relativo all'astenia rispetto al gruppo di controllo<sup>22</sup>. I benefici della replezio-

ne della molecola erano stati precedentemente osservati anche con la via orale (1 g os prima e dopo ciascuna seduta x 6 mesi), rilevando un miglioramento precoce della sensazione di benessere generale e della performance fisica, che però tendeva ad esaurirsi con il progredire del trattamento<sup>23</sup>. Fra gli studi più recenti, rilevante per la molteplicità degli end-point prefissati è quello di Steiber, che ha randomizzato 50 pazienti in due gruppi: nei 25 pazienti trattati con L-carnitina (2 g e.v. x 24 settimane) si sono osservati miglioramenti significativi sia della domanda di EPO (-1.62 U/g Hb/dL per i trattati *vs* +1.33 U/g Hb/dL per i controlli), sia di varie componenti della QoL, in particolare la performance fisica, migliorata di 9.3 punti nei trattati contro 3.6 punti nel braccio placebo<sup>19</sup>.

### Ipertrofia ventricolare sinistra

L'ipertrofia ventricolare sinistra, misurabile ecocardiograficamente con l'Indice di Mas-

Figura 4. Effetto del trattamento con carnitina orale (10 mg/kg) alla fine di ciascuna seduta sull'indice di massa ventricolare sinistra (A) e sul consumo di EPO (B). (Dati da Sakurabayashi 2008<sup>24</sup>).



sa Ventricolare Sinistra (IMVS), è una condizione relativamente frequente nel dializzato ed è un marker sensibile di mortalità cardiaca nel medio e nel lungo periodo. Il razionale per l'impiego della L-carnitina in questa condizione risiede nell'osservazione che nel muscolo cardiaco sono immagazzinate e consumate grandi quantità della molecola per consentire il "lavoro" cardiaco. In presenza di deplezione dialisi-correlata l'integrazione con carnitina esogena appare quindi giustificata. In un recente trial 20 pazienti con ipertrofia ventricolare sono stati randomizzati a ricevere carnitina orale per 12 mesi alla fine di ciascu-

na delle tre sedute settimanali<sup>24</sup>. Anche in questo trial è stato valutato come end-point secondario il consumo di EPO, essendo l'anemia uno dei fattori di rischio per l'aumento della massa cardiaca (figura 4).

Dopo 12 mesi, a fronte di un incremento della massa ventricolare sinistra del 9% nei non trattati con carnitina, nel braccio attivo si è registrata una riduzione dell'11%, con un guadagno netto prossimo quindi al 20% ( $p < 0.01$ ). Allo stesso modo i pazienti trattati richiedevano una dose di EPO minore del 32% rispetto all'inizio dello studio, rispetto ad una riduzione del 9% osservata nel braccio placebo,

con un risparmio netto pari quindi al 23% ( $p < 0.01$ ). È da sottolineare che questi risultati sono stati ottenuti con una dose orale complessiva relativamente bassa (~500 mg) dopo ogni seduta.

## Conclusioni

L'interesse verso l'uso della carnitina nel paziente nefropatico a vari stadi è avallato dalla presenza di centinaia di pubblicazioni nonché da alcuni documenti di consenso internazionali. L'utilizzazione del farmaco nel deficit di carnitina dialisi-correlato è stato avallato da vari Enti regolatori, inclusa la FDA, con rimborsabilità da parte del sistema sanitario o, nel caso degli USA, delle compagnie assicurative, notoriamente restrittive sotto questo aspetto. I dati attualmente disponibili suggeriscono che i pazienti con astenia, ridotta tolleranza allo sforzo ed insufficiente risposta alla eritrostimolazione possano trarre vantaggio della somministrazione di L-carnitina, con benefici di ampiezza variabile in relazione alle condizioni cliniche (malattie concomitanti, età, etc). In uno studio questi effetti si sono tradotti in una parallela riduzione delle prestazioni ospedaliere di circa il 10-15%<sup>25</sup>. La via più appropriata è nel paziente dialitico quella endovenosa e la dose di 2 g e.v. dopo ciascuna seduta appare efficace su molti parametri e scevra da effetti collaterali e rischio di accumulo di metaboliti tossici.

I risultati di alcuni studi più recenti suggeriscono inoltre possibili effetti benefici nel miglioramento dei parametri emodinamici e nel rallenta-

mento dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Infine, alcuni studi hanno mostrato che la somministrazione di carnitina mi-

gliora la qualità di vita, in particolare gli aspetti relativi alla performance fisica ed alla capacità di tolleranza dello sfor-

zo, un aspetto non trascurabile in pazienti destinati a sopportare molti anni di terapia dialitica. **TiM**

## Bibliografia

1. **Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, et al.** Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2004; 1033:52-66.
2. **Evans A.** Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (suppl 4):S13-S26.
3. **Savica V, Calvani M, Benatti P, et al.** Carnitine system in uremic patients: molecular and clinical aspects. *Semin Nephrol* 2004; 24:464-468.
4. **Tamai I, Ohashi R, Nezu J, et al.** Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high-affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem* 1998; 273:20378-20382.
5. **Wang Y, Ye J, Ganpathy V, et al.** Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:2356-2360.
6. **Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA.** Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:660-665.
7. **Evans AM, Faull RJ, Nation RL, et al.** Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66:1527-1534.
8. **Ramalakshmi S.** Association of carnitine deficiency in indian continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with anemia, erythropoietin use, residual renal function, and diabetes mellitus. *Perit Dial Int* 2007; 27(S2):S235-S238.
9. **FDA summary of approval for carnitor injection in dialysis** NDA:20-182/s-006, 1999.
10. **Medicare Coverage Policy.** Levocarnitine for end-stage renal disease decision memorandum 2002; p 26.
11. **Schreiber BD.** Debate forum: levocarnitine therapy is rational and justified in selected dialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24:128-139.
12. **Zhang Y, Thamer M, Stefanik D, et al.** Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:866-876.
13. **Kooistra MP, Struyvenberg A, Van Es A.** The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991; 57:127-128.
14. **Vlassopoulos DA, Hadjiyanakos DK, Anogiatis AG, et al.** Carnitine action on red blood cell osmotic resistance in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15:68-73.
15. **Gallucci MT, Lubrano R, Meloni C, et al.** Red blood cell membrane lipid peroxidation and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52:239-245.
16. **Labonia WD.** L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:757-764.
17. **Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al.** Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:708-714.
18. **Kadiroglu AK, Yilmaz ME, Sit D, et al.** The evaluation of post-dialysis L-carnitine administration and its effect on weekly requiring doses of rHuEPO in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27:367-372.
19. **Steiber AL, Davis AT, Spry L, et al.** Carnitine treatment improved quality-of-life measure in a sample of Midwestern hemodialysis patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30:10-15.
20. **Albertazzi A, Spisni C, Del Rosso G, et al.** Electromyographic changes induced by oral carnitine treatment in dialysis patients. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1980; 10:1-6.
21. **Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriello A, et al.** Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. *Nephron* 1990; 55:16-23.
22. **Brass EP, Adler S, Sietsema KE, et al.** Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1018-1028.
23. **Sloan RS, Kastan B, Rice SI, et al.** Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:265-72.
24. **Sakurabayashi T, Miyazaki S, Yuasa Y, et al.** L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis. *Circ J.* 2008; 72: 926-31.
25. **Kazmi WH, Obrador GT, Sternberg M, et al.** Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005; 25:106-115.