

透析患者におけるカルニチン代謝異常

深水 圭

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

key words : AGEs, 血液透析, 腹膜透析, カルニチン, LOH 症候群

要 旨

カルニチンは小分子の水溶性アミンであり、長鎖脂肪酸をシャトルとしてミトコンドリア内に輸送し、ATP 産生を司る重要な物質である。全身性カルニチン欠損症患者では、カルニチン欠乏により TCA サイクル (tricarboxylic acid cycle) 不全を生じ、心筋障害や骨格筋異常、脂肪肝などの臓器障害がもたらされる。一方、血液透析、腹膜透析患者の多くは医原的にカルニチン欠乏を発症しており、長期透析患者に合併する心不全や赤血球造血刺激因子製剤不応性貧血など様々な病態の一因となっている可能性が示唆される。これまで我々は、透析患者において、L-カルニチン投与前後におけるカルニチン血中濃度の動態、老化を促進する物質として知られる終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products; AGEs) とカルニチン欠乏との関連、カルニチン欠乏と LOH (late-onset hypogonadism) 症候群/抑うつ状態など、カルニチン動態異常と臓器障害における密接な関係を報告してきた。さらに血液透析患者における L-カルニチン補充療法は AGEs 蓄積や抑うつ状態を軽減させることから、患者 QOL 改善が期待される。さらに、運動耐容能や骨格筋における脂肪蓄積に対する L-カルニチン補充療法の効果、L-カルニチン減量・中止に伴う心機能への影響など様々な報告を行ってきた。本稿が透析医療現場における治療の一助となれば幸いである。

はじめに

カルニチンは動物性食品に含まれる水溶性アミンであり、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に輸送するシャトルとして働き、生体内におけるエネルギー産生に必須の物質である。血液透析、腹膜透析患者の多くがカルニチン欠乏を発症していることが明らかとなっており、心不全など様々な臓器障害の一因となっている可能性が示唆されている。これまで我々は、透析患者において、L-カルニチン投与前後におけるカルニチン血中濃度の動態、老化物質として重要な終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products; AGEs) とカルニチン欠乏との関連、カルニチン欠乏状態と LOH 症候群/抑うつ状態、L-カルニチン補充療法による運動耐容能への影響、L-カルニチン減量による心機能への影響など様々な報告を行ってきた。本稿では、我々自身の報告をもとに、透析患者におけるカルニチン動態異常と補充療法の可能性について概説する。

1 カルニチンの体内における役割

カルニチンは、肉や乳製品などの動物性食品に多く含まれる水溶性アミンであり、必要量の約 75% は食事からの摂取であり、約 25% が必須アミノ酸であるリジンやメチオニンを原料に、ビタミン C・ビタミン B₆・鉄・ナイアシンなどの栄養素を補酵素とし、腎臓、肝臓、脳など生体内で生合成される。透析患者では、①血液透析患者ではダイアライザーからの喪失、腹膜透析患者では排液によるカルニチン喪失、②腎臓にお

けるカルニチン生合成低下, ③蛋白制限によるカルニチン摂取不足, ④低栄養状態などによって高度にカルニチンが欠乏する。

通常, 臓器, とりわけ心臓に関しては, エネルギー産生の 80% をミトコンドリアにおける adenosine triphosphate (ATP) 産生に依存している。短鎖脂肪酸は比較的自由にミトコンドリア外膜・内膜を通過することが可能であるが, 長鎖脂肪酸はミトコンドリアの膜を通過できないため, 遊離カルニチンと結合し, アシルカルニチンとしてミトコンドリア内に取り入れられる。カルニチンはシャトルとして重要な役割を担っている。遊離カルニチンは organic cation/carnitine transporter²; OCTN2 を介して細胞に取り込まれる。長鎖脂肪酸はアシル CoA として細胞膜, ミトコンドリア外膜を通過するが, 通過にはミトコンドリア外膜に存在する carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) が作用し, アシルカルニチンへ変換されてミトコンドリア内膜を通過する。ミトコンドリア内に到達したアシルカルニチンは CPT-2 の作用でアシル CoA と遊離カルニチンに再度分解される。さらにミトコンドリア内に到達したアシル CoA は β 酸化によりアセチル CoA に分断され, TCA サイクルを経て ATP 産生に使用される。よって, カルニチンが欠乏すると, β 酸化による ATP 産生が低下する。さらに, カルニチン欠乏は使用されないアシル CoA を細胞内に蓄積させ, 脂肪蓄積などの原因となる。またミトコンドリア機能異常を介した活性酸素種 (ROS) 産生増加により酸化ストレスが亢進し, 動脈硬化や老化の進展につながる可能性が示唆される。

2 透析患者におけるカルニチンの動態異常

カルニチンは分子量 161.2 と, クレアチニンの分子量とほぼ同等であることから, 容易に透析のダイヤライザーから漏出する。我々が行った血液透析患者におけるカルニチン分画測定結果では, カルニチン濃度が最も高い 2 日空き血液透析前において, カルニチンが正常値であった患者の割合は, 総カルニチン値 ($>50 \mu\text{mol/L}$) 14%, 遊離カルニチン値 ($>40 \mu\text{mol/L}$) 2% であり, 1 度の血液透析で約 60~70% の血清カルニチンが除去されるため, 透析後にはほぼすべての血液透析患者がカルニチン欠乏状態となる。遊離カルニチン濃度は, 血液透析導入後約 2 年で定常状態となり,

透析期間が長いほど遊離カルニチン濃度は低下する。生体内においてカルニチンは血液外では筋組織内に分布しており, 透析患者における骨格筋の萎縮によるカルニチンプール減少もカルニチン欠乏に関与していると考えられる。Evans らは, 透析期間が長いほど筋肉内のカルニチン濃度が低下することを報告しており, 長期における血液透析により組織中のカルニチンプールが枯渇することを示している¹⁾。

腹膜透析患者においても, 血液透析患者ほどではないものの, 健常者と比較すると遊離カルニチン濃度は有意に低下していることが報告されている²⁾。

2018 年から透析患者において, 酵素サイクリング法による血中総カルニチン濃度, 遊離カルニチン濃度の測定が保険適用となり, カルニチン欠乏症の診断が可能となった。透析患者ではアシルカルニチン, 中でもとりわけ長鎖アシルカルニチンが蓄積しており, アシルカルニチン/遊離カルニチン比 (AC/FC) が上昇する。『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』におけるカルニチン欠乏の診断基準では, 遊離カルニチン濃度が $<20 \mu\text{mol/L}$ の場合は「カルニチン欠乏症が発症している」, あるいは「いつカルニチン欠乏症が発症してもおかしくない状態」とされている。さらに $20 \leq$ 遊離カルニチン濃度 $<36 \mu\text{mol/L}$, あるいはアシルカルニチン/遊離カルニチン比が >0.4 の場合は「カルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い」と診断できる。臨床症状や病態において医師が必要と判断すれば, カルニチン血中濃度を測定し, カルニチン補充療法を考慮する必要がある。

3 透析患者における酸化ストレスと AGEs

透析患者では心血管病 (cardiovascular disease; CVD) による死亡リスクが非常に高い。CVD リスクには, 加齢・喫煙・高血圧・糖尿病などの古典的危険因子に加え, chronic kidney disease-bone mineral disorder (CKD-MBD), 慢性炎症・低栄養などが知られており, これらが相まって CVD が発症する。透析患者では酸化ストレスが亢進しており, 動脈硬化や CVD 進展などの病態に深く関与している。酸化ストレス亢進の病態に重要な活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) には, スーパーオキシドやヒドロキシラジカル, 過酸化水素などが知られている。特に蛋白質や脂質, DNA などが過度に酸化されると, 細胞障

害により動脈硬化発症や老化の進展に関与する。血液透析患者では抗酸化物質の摂取不足や透析による除去、慢性炎症、透析膜に対する生体適合性異常等により酸化ストレスが惹起される³⁾。これらに糖尿病や高血圧などが合併すると、相乗的に全身の ROS が亢進し、動脈硬化や CVD 進展に向かう。以上より、ROS 産生を抑制することが透析患者の予後改善につながる可能性が示唆される。

血液透析患者における酸化ストレスを軽減する治療として、 α トコフェロールやビタミン C・E、N-アセチルシステイン、セレンウムなどが赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) 活性や superoxide dismutase (SOD) 活性化に作用し、脂質過酸化のマーカーである malondialdehyde (MDA) や酸化 LDL, Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) を低下させることが知られているが⁴⁾、CVD 発症に対する抑制効果については今のところ、はっきりしない現状がある⁴⁾。一方、カルニチン欠乏は、心筋や骨格筋など β 酸化を重要なエネルギー源としている臓器において ATP 産生低下を引き起こし、心不全や筋萎縮を呈する。慢性腎不全や糖尿病状態における高血糖や AGEs などの因子が、ミトコンドリア由来 ROS 産生に深く関与している⁵⁾ (図)。Vesela らは、血液透析患者における L-カルニチン静脈内投与は、抗酸化能の指標である赤血球中 GPX 濃度を上昇させ、脂質過酸化を軽減することを報告している⁶⁾。さらに L-カルニチン投与は運動後

の倦怠感を改善するのみならず、抗酸化能を運動前には 2.7 倍、さらに運動後には 4 倍上昇させ、過酸化脂質を 19% 程度低下させた⁷⁾。以上より、透析患者における運動と L-カルニチン補充療法との併用は、抗酸化能を増強し、透析由来酸化ストレスを軽減しうる可能性が示唆される。

加齢や高血糖に伴い臓器や組織に蓄積する AGEs が、臓器の器質的、機能的障害を惹起する。AGEs は酸化ストレス亢進により上昇することから、ROS 産生の指標と考えられている。事実、血液透析患者におけるカルニチン欠乏は、ミトコンドリア由来 ROS 産生を惹起する。我々は血液透析患者において、皮膚 AGEs レベルと炎症マーカーである高感度 CRP との関連を検討したところ、皮膚 AGEs レベル (Autofluorescence; AF) は高感度 CRP の独立した規定因子であり⁸⁾、組織 AGEs と高感度 CRP がともに高値であるほど、頸動脈硬化が進展していることを見いだした。以上より酸化ストレス亢進状態では AGEs の組織蓄積が促進され、炎症と相まって動脈硬化が進展すると考えられる。さらに、カルニチン欠乏と AGEs との関連を検討するために、129 人の血液透析患者においてカルニチン値と皮膚 AGEs レベルとの関連を検討したところ、カルニチン値が AF レベルと負の相関関係にあり、カルニチン値は AF レベルの独立した規定因子であった⁹⁾。血液透析患者ではカルニチン欠乏状態により酸化ストレスが惹起され、組織の AGEs 蓄積を促進

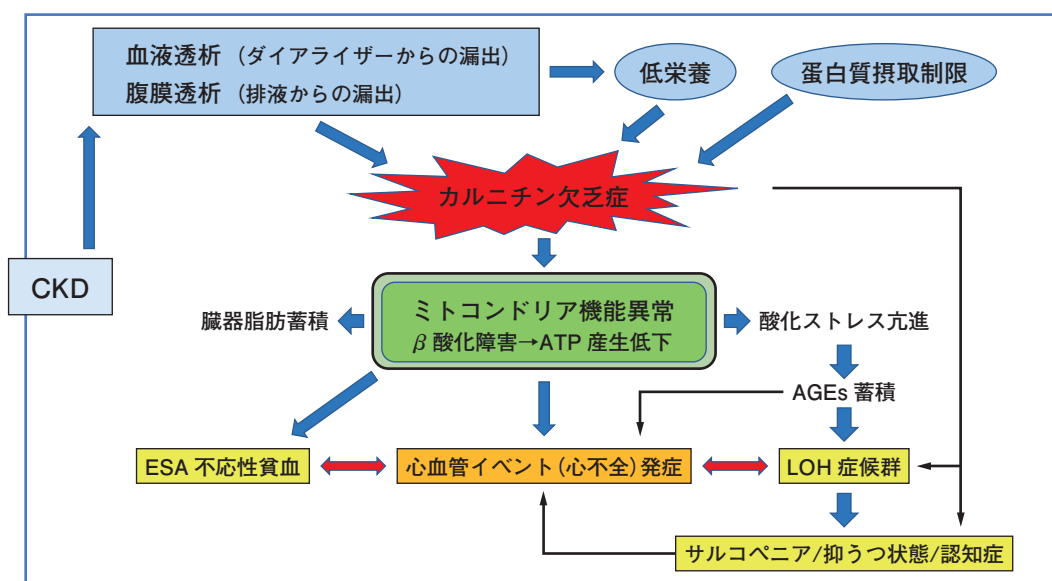


図 CKD におけるカルニチン欠乏と予後を規定する病態

AGEs: Advanced Glycation End Products, LOH: Late-onset hypogonadism

している可能性がある。実際、試験管内において L-カルニチンは AGEs 形成を濃度依存的に抑制し¹⁰⁾、その AGEs 形成抑制効果は AGEs 形成阻害物質であるアミノグアニジンより強力であることが判明した。そこで我々は L-カルニチン補充療法により組織 AGEs レベルが軽減するかについて検討したところ、すべてのカルニチン分画が有意に上昇し、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は有意に低下した。それとともに L-カルニチン群においてのみ AF 値が有意に低下していた。さらに L-カルニチン投与により遊離カルニチンが上昇するほど AF レベルは低下しており、カルニチンと AGEs が密接に関連していることが示唆される。L-カルニチンによる抗酸化作用が AGEs 蓄積低下をもたらしている可能性が示唆される。

4 透析患者のカルニチン欠乏と抑うつ状態・LOH 症候群

血液透析患者では抑うつ状態である場合が多く、うつ病を発症しているにもかかわらず、うつ病と診断されていない割合が多い。うつ病発症の原因は様々であるが、週 3 回の血液透析が必須であること、透析後の全身倦怠感やシャント穿刺痛、脳血管障害など様々な要因があげられる。近年うつ病患者における主な病因に、脂肪酸代謝と関連する神経可塑性障害が報告されており^{11,12)}、カルニチン欠乏が直接的に神経組織において抗うつ状態を惹起している可能性が示されている(図)。短鎖脂肪酸が結合したアセチルカルニチンは容易に血液脳関門を通過し、海馬の神経形成を促進する効果が示されている¹³⁾。事実、抑うつ症状を呈する高齢者に対しアセチル-L-カルニチンを投与すると、抑うつ症状が改善する^{14,15)}。アセチル L-カルニチンはアルツハイマー病や高齢者の抑うつ症状に加えて、糖尿病や抗がん剤など薬物による末梢神経障害によって生じる症状を改善し、抑うつ症状を軽減することも考えられる^{16,17)}。血液透析患者における血中カルニチン濃度と抑うつ症状との関連を、うつ病を診断する指標である SDS (Self-rating Depression Scale) を用いて検討したところ、遊離カルニチンの低下は SDS 高値と有意に関連しており、カルニチン欠乏が抑うつ状態の程度と関連していた¹⁸⁾。L-カルニチン 900 mg/日連日内服もしくは透析日 1,000 mg/日週 3 回静脈内投与を行い、抑うつ状態に与える影響について検討したところ、L-

カルニチン投与により男性患者においてのみ有意な抑うつ症状の改善を認めた¹⁹⁾。女性では効果が得られず、抑うつに対する L-カルニチンの効果には性差がある可能性が示唆される。今後は精神科と共同した、さらなる検討が期待される。

男性性腺機能低下である LOH 症候群は、血清テストステロン値低下や臨床的身体異常などにより診断される。血清テストステロンの部分的欠乏は性腺機能障害のみならず、抑うつや動脈硬化進展、筋力低下や死亡などと関連することが報告されている。血液透析患者においては LOH 症候群の有病率が増加しており、男性血液透析患者の 52% が血清テストステロンレベルの低下をもって性腺機能障害と診断されている²⁰⁾。我々は、男性血液透析患者と年齢をマッチさせた男性健常者で血清カルニチンと遊離テストステロンとの関連について検討を行ったが、血液透析患者で有意に血清カルニチンと共に遊離型テストステロンレベルが低下していることを報告した²¹⁾。さらに、LOH 症候群に対するホルモン療法適用基準である血中遊離型テストステロン 8.5 pg/mL 未満をテストステロン低下と定義すると、男性血液透析患者では半数の患者でテストステロンが減少していることを報告した²¹⁾。腎機能が正常であれば、LOH 症候群患者に対してはアンドロゲン補充療法が行われるが、重度腎機能障害、特に透析患者ではアンドロゲン補充療法等は積極的に行われていない現状がある。しかしながら、カルニチンが精巣上体や精巣に存在しており、精液中のカルニチンレベルは精子の死亡率と相関すること²²⁾、さらに、糖尿病患者における検討では、シルデナフィルに L-カルニチンを併用すると、シルデナフィル単独と比較し erectile dysfunction (ED) 治療がより効果的であったとする報告もある²³⁾。AGEs も LOH 症候群と関連していることから、カルニチン欠乏-AGEs 蓄積-LOH 症候群進展が示唆され(図)、カルニチン補充療法が LOH 症候群に与える効果が期待される。

5 透析患者におけるカルニチン欠乏と認知症

認知症は高齢血液透析患者にとって重篤な合併症であり、QOL を格段に低下させるため、その発症進展予防や治療は急務の課題である。原因としては動脈硬化による脳虚血、脳内アセチルコリン産生・作用減弱があげられる。100 歳を超える超高齢者 66 人にそれぞれ

L-カルニチン、プラセボを投与した検討では、L-カルニチン群において全身倦怠感スコア、認知症診断に用いられている MMSE (mini mental state examination) スコアが有意に改善した²⁴⁾。さらに L-カルニチン投与が軽度認知機能障害やアルツハイマー型認知症の症状悪化を軽減することも報告されている²⁵⁾。アセチル L-カルニチンはアルツハイマー型認知症に対して有効であるという報告がある。アセチル L-カルニチンはコエンザイム A (CoA) にアセチル基を転移させアセチル CoA を生成し、アセチル基のコリンへの受け渡しによりアセチルコリンが産生される。その結果、脳内アセチルコリンが増加し、認知症が改善する。事実、認知症に対するアセチル L-カルニチンとプラセボの効果を比較検討したメタ解析では、アセチル L-カルニチンの認知症に対する有用性を報告している²⁵⁾。動物実験においても、加齢ラットにアセチル L-カルニチンを投与すると、脳内コリン、アセチルコリンが分泌されることが証明されている。カルニチン欠乏血液透析患者に対する L-カルニチン投与は、アセチル L-カルニチン上昇を介してアセチルコリンの産生・作用を増強させ認知症を改善しうる可能性がある。

6 透析患者におけるカルニチン欠乏とサルコペニア

骨格筋は全体重の約 40~50% を占める人体最大のカルニチン貯蔵臓器であり、カルニチン血中濃度と骨格筋濃度は密接に関連している。骨格筋の収縮・弛緩のエネルギー源となるのは ATP である。解糖系や酸化的リン酸化を介した ATP 産生により筋収縮・弛緩を維持しているが、長時間の運動や疾病などでグリコーゲンが枯渇した際には、長鎖脂肪酸を原料とし ATP 産生が行われる。以上より、透析患者では極度のカルニチン不足によりエネルギー産生低下を来し、筋萎縮/サルコペニアが進行すると考えられる (図)。事実、血液透析患者の筋生検の検討では、筋繊維あたりの毛細血管数は健常者と比較し 34% 減少しており、電子顕微鏡所見ではミトコンドリアの膨張や Z 帯の崩壊を認め、骨格筋における ATP 不足を示唆する所見が得られている²⁶⁾。Hiatt らは、血液透析患者において筋肉内カルニチン濃度が著明に低下しており、エルゴメーターによる運動耐容能低下と相関していることを報告している²⁷⁾。

血液透析患者における運動耐容能低下に対する L-カ

ルニチン補充療法の効果については、すでに運動耐容能や SF-36 を用いて評価されており、改善効果が多数報告されている。筋繊維は収縮速度と持久力の違いによって I 型・IIa 型・IIb 型に分類される。I 型・IIa 型は持久力の高い筋繊維であり、エネルギー源を脂肪酸の β 酸化に依存している。L-カルニチン補充療法は I 型・IIa 型筋繊維において有意に直径を増大し、萎縮筋繊維を減少させることが明らかとされている²⁸⁾。解糖系に依存している IIb 型筋繊維では L-カルニチン補充による有意な変化は観察されず、L-カルニチン補充による脂肪酸代謝改善による効果と考えられる。我々は血液透析患者を対象に、大腿周囲径、握力、下肢伸展筋力、10 m 歩行テスト、ファンクショナルリーチテスト、Time up-and-go test 等の運動耐容能を測定し、遊離カルニチン濃度との関連を検討した。その結果、遊離カルニチン濃度は下肢伸展筋力、ファンクショナルリーチテストとは正の相関を示し、10 m 歩行時間、最大 10 m 歩行時間、Time up and go test とは負の相関を認めた²⁹⁾。さらに 3 カ月間 L-カルニチン補充療法を行うと、投与前と投与後の比較ではインピーダンス法による体脂肪量の減少や筋肉量の増加が観察され、10 m 歩行時間の顕著な短縮を確認した²⁹⁾。MRI による大腿断面積の脂肪含有量も改善を認めている²⁹⁾。カルニチン欠乏を合併した血液透析患者における L-カルニチン補充療法は、サルコペニアに対して有用である可能性が期待される。

7 血液透析患者のカルニチン欠乏と貧血・心不全

血液透析患者における赤血球寿命の短縮は、主に腎性貧血によってもたらされているが、近年エリスロポエチン不応性貧血に対する方策が求められている。カルニチン欠乏が細胞膜不安定化に関連することから、カルニチン補充は細胞膜の安定化やアポトーシス抑制作用を介して赤血球寿命を保持し、貧血が改善すると考えられる³⁰⁾。一方でカルニチン欠乏は原因不明の心不全 (拡張型心筋症と診断されていることが多い) を惹起し、貧血と相まって増悪することが知られている。Higuchi らは、左室肥大を伴った血液透析患者において、L-カルニチン投与群がコントロール群と比較し、1 年後に有意に ejection fraction が改善したことを報告している³¹⁾。L-カルニチン補充は β 酸化をエネルギー源としている心筋細胞にとって、 β 酸化を促進し、

脂肪酸の消費を加速することから、カルニチン欠乏を原因とした心筋障害を呈する場合は有用である。

8 L-カルニチン補充療法における投与方法

L-カルニチン製剤は、現在経口製剤と静注製剤が市販されている。腹膜透析患者に対する補充療法は、経口製剤がほとんどであるが、血液透析患者に対してどちらも選択可能である。しかしながら、血中濃度の上昇度や代謝については大きく異なる。現在のL-カルニチン製剤の標準投与量である750 mg 3錠3回/日経口投与や1,000 mg×3回/週は、それぞれ血中動態は異なるものの、いずれにしても2日空き血液透析前においても血中濃度が著明に上昇している。特に静注製剤1,000 mgの透析後投与の血中濃度は、静注10分後で測定すると基準値の約20倍程度に達する。血中濃度が実際の組織カルニチン濃度を反映しているかは不明であるものの、著明な上昇による有害事象の報告はほとんどなく、問題になるとは考えにくい。医療経済負担の点なども考慮しつつ、L-カルニチン製剤の投与量を検討していく必要がある。赤肉に含まれるカルニチンは、アテローム性動脈硬化を促進する因子であるトリメチルアミンNオキシド(trimethylamine-N-oxide; TMAO)を腸内細菌叢の代謝を受けて増加させることが知られている³²⁾。実際、我々の検討では、血液透析患者におけるL-カルニチン経口投与は血漿TMAOレベルを有意に増加させたが、血管障害マーカーであるICAM-1やVCAM1、脂質過酸化のマーカーであるMDAは逆に有意な低下を認めた³³⁾。静脈投与では腸内細菌による代謝を受けないため、TMAOの上昇は見られない。経口薬の是非についてはTMAO上昇の観点から今後も議論が必要ではあるものの、血液透析患者に対しては、安全に使用できる可能性があり、アドヒアランスの観点からも、血液透析患者におけるL-カルニチン製剤投与は静注製剤の選択が望ましいかもしれない。

また、L-カルニチンFF 1,000 mg 週3回静脈内投与を行うと、血中濃度は非常に高く維持されることが知られているが、減量もしくは中止することによる心臓への影響については不明であった。L-カルニチン1,000 mg 週3回継続投与群と比較すると、プラセボ(生理食塩液)への切り替えにより6カ月後には血漿・赤血球内遊離カルニチンは投与前よりもやや高値を示すが

有意に低値となり、逆にBNPは上昇した。L-カルニチン1,000 mg 週1回投与は適度にカルニチンの血中濃度を維持しつつ、BNPに影響を与えなかったことから³⁴⁾、少なくとも週1回投与の継続がカルニチン欠乏性心筋障害の発症進展予防に重要と考える。

おわりに

透析医療はカルニチン欠乏状況を医原性に作り出していることになるが、患者個々によってその自覚症状や臓器障害は異なる。特に筋肉量が少ない高齢透析患者が増加の一途を辿る中で、ADL低下の最大要因の一つであるサルコペニアやフレイルを改善させることは最重要課題である。痩せている長期透析患者のほとんどがカルニチン欠乏症を合併している可能性があり、サルコペニア・フレイルと密接に関係し、認知症や抑うつ状態を惹起している可能性も否定できない。

高齢透析患者における低栄養の改善、運動療法は困難な場合も多く、安全に投与できるL-カルニチンは今後も必須の薬剤と考えられる。本稿で述べた病態以外にもカルニチン欠乏により惹起される合併症が存在し、カルニチン欠乏症による症状と診断した場合には、速やかにL-カルニチン補充療法を検討することが肝要である。

本総説は、これまでの総説をもとに加筆修正し、新たに校正し直したものである。

利益相反自己申告

講演料・原稿料：大塚製薬

文 献

- 1) 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.
- 2) Constantin-Teodosiu D, Kirby DP, Short AH, et al. : Free and esterified carnitine in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 : 158-162.
- 3) Coombes JS, Fasset RG : Antioxidant therapy in hemodialysis patients : a systematic review. *Kidney Int* 2012; 81 : 233-246.
- 4) Morena M, Patrier L, Jaussent I, et al. : Reduced glomerular filtration rate, inflammation and HDL cholesterol as main determinants of superoxide production in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Free Radic Res* 2011; 45 : 735-745.
- 5) Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, et al. : RAGE-in-

- duced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 742-752.
- 6) Veselá E, Racek J, Trefil L, et al. : Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 88 : 218-223.
 - 7) Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, et al. : Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42 : 1809-1818.
 - 8) Nagano M, Fukami K, Yamagishi S, et al. : Tissue level of advanced glycation end products is an independent determinant of high-sensitivity C-reactive protein levels in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16 : 299-303.
 - 9) Adachi T, Fukami K, Yamagishi S, et al. : Decreased serum carnitine is independently correlated with increased tissue accumulation levels of advanced glycation end products in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17 : 689-694.
 - 10) Rajasekar P, Anuradha CV : L-Carnitine inhibits protein glycation in vitro and in vivo : evidence for a role in diabetic management. *Acta Diabetol* 2007; 44 : 83-90.
 - 11) Massart R, Mongeau R, Lanfumey L : Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367 : 2485-2494.
 - 12) Pittenger C, Duman RS : Stress, depression, and neuroplasticity : a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 : 88-109.
 - 13) Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, et al. : Upregulation of mGlu2 receptors via NF- κ B p65 acetylation is involved in the Proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 : 2220-2230.
 - 14) Tempesta E, Casella L, Pirrongelli C, et al. : L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13 : 417-423.
 - 15) Garzya G, Corallo D, Fiore A, et al. : Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16 : 101-106.
 - 16) Sima AA, Calvani M, Mehra M, et al. : Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy : an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28 : 89-94.
 - 17) Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, et al. : A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori* 2005; 91 : 135-138.
 - 18) Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, et al. : Carnitine deficiency is associated with late-onset hypogonadism and depression in uremic men with hemodialysis. *Aging Male* 2014.
 - 19) Tashiro K, Kaida Y, Yamagishi SI, et al. : L-Carnitine Supplementation Improves Self-Rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Undergoing Hemodialysis. *Lett Drug Des Discov* 2017; 14 : 737-742.
 - 20) Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, et al. : Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 613-620.
 - 21) Sakai K, Fukami K, Yamagishi S, et al. : Evidence for a positive association between serum carnitine and free testosterone levels in uremic men with hemodialysis. *Rejuvenation Res* 2013; 16 : 200-205.
 - 22) Lang F, Böhmer C, Palmada M, et al. : (Patho) physiological significance of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase isoforms. *Physiol Rev* 2006; 86 : 1151-1178.
 - 23) Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, et al. : Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004; 63 : 641-646.
 - 24) Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, et al. : L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon- α 2b plus ribavirin. *World J Gastroenterol* 2011; 17 : 4414-4420.
 - 25) Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R : Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18 : 61-71.
 - 26) Lewis MI, Fournier M, Wang H, et al. : Metabolic and morphometric profile of muscle fibers in chronic hemodialysis patients. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112 : 72-78.
 - 27) Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JL, et al. : Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41 : 1613-1619.
 - 28) Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, et al. : Selective trophic effect of L-carnitine in type I and IIa skeletal muscle fibers. *Kidney Int* 1994; 46 : 1616-1619.
 - 29) Yano J, Kaida Y, Maeda T, et al. : L-carnitine supplementation vs cycle ergometer exercise for physical activity and muscle status in hemodialysis patients : A randomized clinical trial. *Ther Apher Dial* 2020.
 - 30) Thomas S, Fischer FP, Mettang T, et al. : Effects of L-carnitine on leukocyte function and viability in hemodialysis patients : A double-blind randomized trial. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 : 678-687.
 - 31) Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. : Levocarnitine Improves Cardiac Function in Hemodialysis Patients With Left Ventricular Hypertrophy : A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 260-270.
 - 32) Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. : Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19 : 576-585.
 - 33) Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, et al. : Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. *J Cardio-*

vasc Pharmacol 2015; 65 : 289-295.

- 34) Sugiyama M, Hazama T, Nakano K, et al. : Effects of Reducing L-Carnitine Supplementation on Carnitine Kinetics and

Cardiac Function in Hemodialysis Patients : A Multicenter, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. Nutrients 2021; 13.