

# KISA VE UZUN SÜRELİ L-KARNİTİN TEDAVİSİNİN DİYALİZ HASTALARINDAKİ KAS METABOLİZMASINA ETKİLERİ

## SHORT AND LONG TERM EFFECTS OF L-CARNITINE ON SKELETAL MUSCLE METABOLISM AND NUTRITIONAL STATUS IN DIALYZED PATIENTS

Saniye Şen, Ali Sarıkaya\*, Koray Gümüştas\*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Anabilim Dalı, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE  
\* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Biokimya Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Kas enerji üretiminde gerekli olan karnitin'in diyaliz hastalarında yetersizliği, üremik myopati (ÜM) gelişimine katılır. Karnitin'in, klinik ve EMG bulgusu vermemiş erken evre ÜM üzerine etkisini araştırmak için 17 hemodiyaliz, 18 devamlı ayaktan periton diyaliz tedavisindeki yaş ort.  $46.5 \pm 14$  yıl olan 35 hasta ve yaş ort.  $44.8 \pm 9$  yıl olan 44 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastalara 4 ay 2g/gün, izleyen 12 ay 20-25 mg/kg haftada üç gün L- karnitin tedavisi uygulandı. 20 sağlıklı, 25 hastada, Tc<sup>m</sup> sesta MİBİ ile üst ve alt bacak kas istirahat perfüzyon sintigrafisi çekildi. Hastalarda 6., 12. ayda sintigrafi ve 4., 6., 12., 16. ayda biyokimyasal incelemeler tekrarlandı. Kontrol gruptan düşük olan hasta hemoglobin, hematokrit, eritrosit, albumin, transferrin değerleri dört ay sonra yükseldi, 16 ay boyunca düzenli yükseldi. Plazmada; yüksek olan fibrinojen değişmezken von Willebrand Faktör ve serumda; kreatinin, kreatin fosfokinaz, fosfor 16 ay sonra düştü. Kontrol gruptan düşük olan uyluk ve bacak radyonüklid tutulumu ilk 6 ayda arttı, izleyen 6 ayda değişmedi. Hastalarımızda, dördüncü ayda gözlenen anemi, protein ve endoteldeki iyileşme 16 aya dek artarak sürerken sintigrafik tutulumun 6 aydan sonra artmaması karnitin'in ÜM'de bağımsız etki yaptığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, Periton diyalizi, Üremik Miyopati, Kas Sintigrafisi.

### GİRİŞ

Diyaliz hastalarında halsizlik, çabuk yorulma, kramp ve uyuşukluğa yol açan kas disfonksiyonu multifaktöryeldir. ÜM oluşumundan öncelikle D vitamini yetersizliği sorumlu tutulmaktadır. Hiperparatiroidi, anemi, vasküler kan akımında

### SUMMARY

Disorders and deficiency of carnitine that occurred in dialysed patients plays an important role in ureamic myopathy (UM). To investigate of UM in early stage and effects of the L-carnitine on UM was aimed. 35 stable dialysis patients (17 hemodialysis, 18 continuous ambulatory peritoneal dialysis), age-matched 44 healthy persons were studied. After blood samples had drownout, Tc<sup>m</sup> sesta MİBİ rest scintigraphy were performed in 20 healthy and in 25 patients. L-carnitine was given 2g/day for 4 months then 20-25 mg/kg/3 days a week for following 12 months in all patients. At initial, heamoglobin, hematocrite, erythrocytes and albumin, transferrin values of the patients were found lower than those of the controls, then increased during the 16 months constantly. Plasma von Willebrand Factor and creatinine, phosphatase, creatine phosphocinase in serum were found higher in patients thus, decreased at the end of the L-carnitine treatment, whereas mean fibrinogene value was unchanged. In patients group, both thigh and calf Tc<sup>m</sup> MİBİ uptake were found lower than those of the controls group at initial. After first six months increased, but no change was observed in following six months. Thus, suggested that carnitine have an effect on UM independently.

**Key Words:** Heamodialysis, Peritoneal Dialysis, Ureamic Myopathy, Muscle Scintigraphy.

değişiklik, sıvı-elektrolit bozukluğu, metabolik asidoz, malnütrisyon, sedanter yaşam ve insülin direnci diğer sorumlu nedenlerdir (1,2). Egzersiz kapasitesi azalan Üremik hastalarda, egzersiz sonu kan laktat düzeyinin arttığı, kas hücrelerinde mitokondrial fonksiyon ve oksidatif ATP sentezinde defekt olduğu, anaerobik

glizolizis ve ısı üretiminin azaldığı gözlenmiştir (1,3). Kas hücre sitozolünde fosfokreatin azalması, inorganik fosfor (İP) artışı (4) ve karnitin yetersizliğindeki miyopatiye benzer tip I'de belirgin, tip İPyi de içeren miyofibriler atrofi oluşu (5) diyaliz hastalarındaki ÜM gelişiminde, karnitin eksikliği etkisini düşündürmektedir (6). Ancak, musküler semptomlarla kas biyoenerjisi ve metabolik bozuklukların ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Kalp ve iskelet kas enerjisi, serbest yağ asitleri (FFA) nin mitokondriumdaki - oksidasyonu ile sağlanır. Karnitin, FFA'nin mitokondriuma, oksidasyonla oluşan acil gruplarının da sitozole taşınmasını sağlar. Acil gruplarının mitokondriumdan uzaklaşması ile ATP'in kaç kontraksiyonu için sitoplazmaya geçişi kolaylaştırır (7). Bu nedenlerle karnitin eksikliğinde, FFA oksidasyonu, ATP üretimi ve kullanımında defekt oluşarak hücre duvarında ve mitokondrium fonksiyonunda bozulma ile miyopati gelişir (6). Diyaliz hastalarındaki kas karnitin konsantrasyonunun azalması benzer işlevle ÜM oluşumuna katılır (8). Karnitin tedavisi ile bu hastalardaki kas disfonksiyon semptomlarının azalması karnitin eksikliğinin ÜM'deki etkisinin göstergesidir (9,10). Ancak üremik hastalardaki ÜM'nin tanısı ve kas metabolizmasındaki değişikliklerin değerlendirilmesi, semptomların geliştiği geç evrede, invazif olan kas biyopsisi ile yapılmıştır (11,12). Bu nedenle noninvazif Tc<sup>99m</sup> sesta MİBİ istirahat kas sintigrafisi ile klinik ve EMG bulgusu olmayan erken evrede ÜM araştırılması ve karnitin tedavisinin kas disfonksiyonu üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Yaşları 19-65 arasında değişen, en az 6 aydır diyaliz tedavisi gören, nörolojik muayene ve EMG de ÜM bulgusu olmayan, doppler eko-sonografide uyluk ve bacak vasküler kan akımında bozukluk saptanmayan 20 hemodiyaliz (HD), 20 devamlı ayakta periton diyaliz (DAPD) tedavisi gören 40 hasta çalışmaya alındı. Sistemik hastalık, malignite, infeksiyon, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve folat, vitamin B12 ve demir eksikliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlk dört ay içinde anemide düzelme görülmeyen 5 hasta çalışmadan çıkarıldı ve kalan 16 kadın (K), 19 erkek (E) toplam 35 hasta ( 17 HD, 18 DAPD) ile çalışmaya devam edildi. Hastalardaki renal yetmezlik nedeni 13 piyelonefrit, 12 glomerulonefrit, 4 reflü nefropati, 6 nedeni ayırt edilemeyendi. Hastaların dördünde diyaliz semptomu vardı. EMG'de otonom fonksiyon bozukluğu saptanan birinde diyaliz tedavisi ile belirgin derecede hipotansiyon ve kramp diğer üçünde değişik derecede hipotansiyon ve bazı diyaliz seanslarında şiddetli

olmayan kramp vardı. HD tedavisi; haftada 3 gün 4,5 saat 1 m<sup>2</sup>'lik hemofan diyalizör ve bikarbonat diyalizat kullanılarak 240-250 ml/dk kan akım hızında uygulandı.. DAPD tedavisi; %1,36-2,27 dekstroz içeren, iki litrelik periton diyaliz solüsyonu (Dianel-Baxter) ile günde dört değişim şeklinde uygulandı. Yaşları 21-64 arasında değişen 20 K, 24 E toplam 44 sağlıklı birey kontrol olarak alındı.

Her iki gruptan kan örnekleri alınarak 20 sağlıklı ve 25 hastada Tc<sup>99m</sup> sesta MİBİ ile üst ve alt bacakta istirahat sintigrafisi incelemesi yapıldı (13). Hastaların daha önceki tedavileri değiştirilmeden (günde; polivitamin 1x1 tablet, D vitamini 0.25-0.50 g, kalsiyum asetat 3x1000 mg, ferrum fumarat 175 mg cap.-HD de 2, DAPD de 1 cap.-, ayda 100 mg metanol enanhat İ.M. ve HD hastalarına ayda 500 µg vitamin B<sub>12</sub>) ilk dört ay 2 gr/gün, izleyen 12 ay 20-25 mg/kg haftada üç gün, HD hastalarına diyaliz sonu İ.V. (ilk dört ay haftanın 4 günü oral) ve DAPD hastalarında oral L-karnitin tedavisi uygulandı. Dört aylık tedavi sonunda ferritin ve serum demirinde düşme olduğundan ferrum fumarat dozu HD de %50, DAPD de %100 artırıldı. Dört aylık L-karnitin tedavisi ile anemide düzelme gözlenmeyen 5 hasta eritropoietin (EPO) tedavisine alındı. ( Dördü EPO tedavisine yanıt verirken, yanıt alınamayan bir hastada biyopsi ile kemik iliğinde yağlanma ve aplazi görüldü). Kalan 35 hasta ile çalışmaya devam edildi. Her iki çalışma grubunda başlangıçta (0) ve hasta grubunda aylık kontrollerin yanı sıra tedaviden 4, 6, 12, ve 16 ay sonra kan örnekleri alınarak hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), eritrosit (Er), plazmada von Willebrand Faktör (vWF), fibrinojen (Fibr), ve serumda transferrin (Trans) albumin (Alb), kreatinin (sKr), fosfor (sP), kreatin fosfokinaz (CPK) ölçüldü. Başlangıç ve 16 aylık tedavi sonunda plazma serbest karnitin (FC) ve serum serumda intact paratiroid hormon (iPTH) ölçüldü. O, 6 ve 12 ayda bacak sintigrafik incelemenin yapıldığı gün Hb, Htc, Er ölçümleri tekrarlandı. ••

**İstatistiksel Yöntem:** Veriler ortalama ± standart sapma olarak alındı. Hasta ve kontrol gruplarının başlangıç değerlerinin karşılaştırılmasında *independent student t*, her iki gruptaki verilerin arasındaki ilişkinin incelenmesinde *Pearson korelasyon*, hasta grubun 0,4,6,12,16 ay biyokimyasal 0,6,12 ay sintigrafik incelemelerinin karşılaştırılmasında *ANOVA post hoc tukey* ve *dependent student t*. *Mann-Whitney U telleri* kullanıldı. PO.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan 35 hastanın ortalama diyaliz süresi 38±30 (6-137) ay bulundu. Her iki grup

arasında cins ve hasta grup yaşı olan 46.5±14 yıl ile kontrol grup yaşı olan 44.8±9 yıl arasında farkı anlamsız bulundu. Hasta grup FC değeri (326 mol/L) kontrol grup değerinden (39±10 mol/L) düşük (P<.005) bulundu ve 16 aylık karnitin tedavisi ile anlamlı derecede (P<.000) yükseldi (51±12 mol/L). Her iki çalışma grubu ile hasta grubun 4 ve 16 aylık tedavi sonu laboratuvar bulguları **Tablo-1** dedir. Tedaviden önce kontrol grubuna göre hasta grubunun Hb, Htc, Er, Trans, Alb değerleri düşük, vWF, Fibr, sKr, sP ve CPK değerleri yüksek bulundu. Korelasyon incelenmesinde hasta Hb ile yaşı arasında zayıf ilişki (r=.037) bulundu. Dört aylık tedavi ile gözlenen Alb, Hb, Htc de belirgin Er de hafif yükselme 16 ay boyunca artarak sürerken Trans değeri 16 ayda yüksek bulundu. Dört aydaki

vWF, sKr'deki düşüş 16 ayda daha belirginleşirken sP 16 ayda düşmüş bulundu. Kontrol grubundakinden yüksek olan hasta Fibr ve İPTH düzeyleri tedavi süresince değişiklik göstermedi. Kontrol ve hasta grubun 0-6-12 aylık uyluk, bacak sintigrafi ve Hb, sKr, CPK değerleri, **Tablo 2** dedir. Başlangıçta kontrol grubundan belirgin düşük olan hasta grubundaki, uyluk ve bacak sintigrafi tutulumu, L-karnitin tedavisinden altı ay sonra her ikisinde arttı ve izleyen altı ayda değişmedi. Altı ay sonraki Hb deki artış ile sKr ve CPK'daki düşme 12 ayda daha belirginleşti. Diyaliz semptomları olan dört hastada L-karnitin tedavisine başlandıktan 5 ay sonraki değerlendirmede EMG'de otonom disfonksiyon saptanan bir hastadaki diyalizle kramp şikayetleri geçti, kan başmandaki düşme

**Tablo 1.** Kontrol ve hasta grup başlangıç, tedavi sonu hasta laboratuvar bulguları

Parametre	Kontrol G. (n:44)	P	Hasta G. (n: 35)				
			0	TS 4. Ay	P (0-4)	TS 16. Ay	P (0-16)
Hb gr/dl	13.66±6	.0000	9.98±1.6	9.79±1.8	.0003	11.02±2.4"	.0000
Htc%	42.66±4.6	.0000	28.74±4.7	31.03±5.1	.0001	<b>33.19*6.9"</b>	.0000
Erx10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	4735±650	.0000	3032±645	3289±703	.0382	3469±743	.0008
VWF%	68±29	.0000	147±70	85±45	.0000	87±39	.0000
Fibrin mg/dl	71 ±40	.0000	331±79	339±71	NS	345±80	NS
Trans g/L	2.98±0.3	.0000	2.28±0.6	2.44±0.6	NS	2.95±0.5"	.0000
Alb mg/dl	4.66±0.4	.0000	3.75±0.5	4.14±0.4	.0000	4.65±0.5 <sup>c</sup>	.0000
sKr mg/dl	0.84±0.1	.0000	8.83±2.3	8.18±2.1	.0134	7.79±2.3	.0057
sP mg/dl	3.43±0.7	.0000	6.18±1.6	6.18±1.4	NS	5.28±1.4 <sup>h</sup>	.0034
CPK U/L	137±49	.0031	205±91	177±99	.0004	109±65 <sup>c</sup>	.0000
İPTH pg/ml	24±14	0.000	447±528			428±493	NS

Dört ve 16 ay P= a;<.01, b;<.005, c;<.0005, d;<.0000.

**Tablo 2.** Kontrol ve hasta grup uyluk, bacak kas Tc99m MİBİ tutulum değerleri

Parametre	Kontrol G. (n:20)	P	Hasta G. (n:25)				
			0.Ay	TS 6. Ay	P (0-6)	TS 12. Ay	P(0-12)
Uyluk	<b>6.10±1.47</b>	.0000	3.78±1.56	4.90±1.54	.0072	4.75±1.2	.0031
Bacak	8.17±2.32	.0000	<b>4.72±1.52</b>	5.50±1.61	.0000	5.29±1.12	.0000
Hb	13.7±11.8	.0000	8.93±1.5	9.84±1.6	.0032	10.98±1.9	.0000
sP	3.42±0.6	.0000	6.21 ±1.7	6.12±1.5	NS	5.30±1.3	.0037
sCr	0.85±0.2	.0000	8.85±2.1	8.20±2.2	NS	7.78±2.1	.0041
CPK	141±90	.0000	203±86	179±97	.0039	112±71	.0000

dercesi azaldı, diğer üç hastada diyaliz semptomları düzeldi ve tedavi boyunca özel işlemi gerektirecek şekilde tekrarlamadı.

## TARTIŞMA

Kas ve doku enerjisi, trigliserit (TG) hidrolizasyonu ile açığa çıkan FFA'nin hücre içine girerek mitokondriuma  $\beta$ -oksidasyona uğraması ile sağlanır. Hücre içinde CoA ile aktive olan FFA, acil CoA'ya dönüşür. Acil grubunun karnitin'e bağlanması ile mitokondrial matrikse taşınarak asetil CoA'ya indirgenir. Böylece kimyasal enerji (ATP) büyük ölçüde, asetil CoA'nın  $\beta$ -oksidasyonu ile lipidlerden sağlanır. Karnitin, mitokondriuma oluşan acil gruplarını sitozole taşıyarak hücre membran stabilizasyonunu da etkiler (14). Karnitin yetersizliğinde, mitokondriuma biriken acil grupları ATP'nin kas kontraksiyonunun olduğu sitoplazmaya geçişini baskılar, FFA oksidasyonu yavaşlar, hücre enerjisi için protein ve karbonhidratların kullanımı artar (7). Diyaliz hastalarında, renal parankim kaybı ile üretim ve metabolizması bozulan karnitin'in diyalizle kaybı, diyetle alımının kısıtlanmasıyla kandaki konsantrasyonu azalır (16). Diyaliz işlemi kullanılan heparinin trigliserit hidrolizasyonunu artırması sonucu FFA yapım ve hücre içine girişi hızlandığından karnitin yetersizliği daha da belirginleşmektedir. Bu mekanizmayla ilişkili olarak, HD tedavisi sırasında karnitin verilmesi FFA artışını önlemekte (17) ve uzun süreli tedavi ile bu hastalardaki kas semptom ve gücünde iyileşme gözlenmektedir (18,19).

Mitokondrium, genetik ve çevresel metabolik bozukluklara karşı çok duyarlıdır. Üremide mitokondrial fonksiyonu olumsuz etkileyen asidoz, lipid bozukluğu, malnütriyon ve aneminin yanı sıra karnitin'in azalması mitokondrium fonksiyonu ve FFA oksidasyonunda bozukluğa yol açar. Metabolik bozuklukla ATP kullanımı ve hücre membranındaki değişimle kas fonksiyonu bozulur (22). Üremik hastaların kas hücrelerinde inorganik fosfor (İP) artışı, pH azalması, egzersiz sonucu fosfokreatin (PKr) yükselişinin gecikmesi (3,4) ve EPO tedavisi ile anemi ve kas semptomlarında gerilemeye karşın, PKr'deki gecikmenin devam etmesi, diyalizle aminoasit (AA) ve karnitin kaybının kas disfonksiyonunda etkili olduğunu düşündürmektedir (23). HD işlemiyle serumda AA azalması ve diyaliz hastalarında AA dağılımında bozukluk olması, intra peritoneal AA verilmesi ile kas metabolizmasında düzelmeye gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir (3). Diyaliz hastalarındaki ÜM'de görülen Tip I ve Tip II miyofibrillerdeki atrofinin, deneysel karnitin yetersizliğine benzerliği ve

karnitin tedavisi ile atrofide düzelmeye (11,12), kas semptomlarında azalma, kas gücünde artış olması (9,10,18,19), kas enerji üretimi ve fonksiyonunda karnitin'in önemini göstermektedir.

Çalışmamızda, karnitin tedavisi ile kas fonksiyon ve metabolizmasındaki değişiklikleri inceleyen noninvazif yöntem seçilmiştir. Tc<sup>99m</sup> sesta MİBİ hücre canlılığı ve mitokondrial düzenin korunması koşulunda, membran potansiyeliyle geçerek mitokondriuma ulaşan lipofilik katyondur. Kastaki tutulum ve birikim derecesi, kasın kanlanma durumunu, mitokondrial aktivite ve kas fonksiyonunun değerlendirilmesini ve erken evrede ÜM saptanmasını sağlar (13). Bu nedenle hastalarımızdaki Tc<sup>99m</sup> MİBİ tutulma azlığı, kas fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Üremik toksinlerin yanı sıra anemi, vWF artışı (20) ve Fibr yüksekliğine (21) yol açmış endotelial bozukluğun kas kan akımını olumsuz etkilemesi, laboratuvar sınırları içinde kalmakla birlikte Alb ve Trans azlığına yol açmış nutrisyonel bozukluk, hastalarımızdaki ÜM'den önemli derecede sorumludurlar (1-3). Yüksek olan iPTH değerinde tedavi ile değişiklik olmadığı halde kas radyonükleid tutulumunda artış olması kas disfonksiyonu gelişiminde hiperparatiroidinin ağırlıklı olmadığını düşündürmüştür. Bu nedenle tedavi sonu kas metabolizmasındaki iyileşmede, anemi ve endotelial fonksiyonda düzelmeye ile kas kan akımındaki artış etkili olmuştur (13). Ayrıca, karnitin'in tedavi ile kan ve kastaki konsantrasyonun yükselmesi mitokondrial lipid oksidasyonunu artırarak AA ve protein kullanımını azaltmış ve kanda Trans, Alb artışı ile nutrisyonel düzelmeye yol açmıştır. Hastalarımızdaki başlangıç CPK değerinin yüksekliği, azalmış enerji üretiminin fosfokreatininden sağlanmasına yönelik enzimdeki aktivite artışına bağlıdır (22). Bu nedenle tedavi ile CPK'daki düşme, artmış kas protein yıkımının gerilemesinden ve sK<sup>r</sup>'deki düşmenin de benzer şekilde karnitin'in protein metabolizmasına olumlu etkisinden kaynaklandığı düşünüldü (3,19). Bu değişikliklerin, anemideki düzelmenin etkisinin yanı sıra, bölgesel kan akımı değişmediği halde Tc<sup>99m</sup> MİBİ sintigrafide açıkça gösterildiği şekilde karnitin'in moleküler metabolik yapı ve intra mitokondrial elektrik gradiyent üzerine direkt etkisinden de kaynaklandığı düşünüldü (25). Zira anemi, endotel ve protein metabolizmasındaki iyileşme tedavi boyunca artarak sürdüğü halde, sintigrafideki ilk 6 aylık iyileşme ikinci altı ayda devam etmedi. Bu da hastalarımızdaki kas karnitin düşüklüğünün miyopati gelişiminde etkili olduğunu, karnitin tedavisiyle artmış olduğu düşünülen kas karnitin konsantrasyonunun iyileşmede bağımsız metabolik etki yaptığını düşündürmüştür. Bu etki karnitin'in hücre içi asetil CoA/CoA oranı ve purivate dehidrogenez oluşumunu azaltarak O<sub>2</sub> gereksinimini düşürmesinden

kaynaklanmış olabilir (26). Uzun süreli diyaliz tedavisi sonucunda azalan kas karnitin düzeyinin karnitin tedavisiyle düzeldiği, anemi, kas fonksiyonunun yanı sıra lipid metabolizması, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir (27). Tedavi ile hastalarımızda artmış plazma karnitin düzeyinin kas konsantrasyonunu da yükselttiği düşünülmüştür.

Özetle çalışmaya aldığımız hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarımızda, klinik bulgu oluşmamış evrede belirgin kas fonksiyon bozukluğu saptandı. Anemi, endotel fonksiyon bozukluğu ve protein konsantrasyon azalmasının bu bozulmada önemli olduğu, karnitin eksikliğinin üremik miyopati gelişiminde ayrıca hücre içi metabolik düzeydeki etkisiyle yer aldığı ve karnitin tedavisi ile kas fonksiyonunda belirgin düzelme olduğu gözlemlendi. Öncelikle kas semptomları olan, eritropoietin tedavisine yanıt alınmayan diyaliz hastalarında, karnitin yetersizliğinin değerlendirilmesinin gerektiği ve anemi, endotelial fonksiyon, protein metabolizması, kas fonksiyonu üzerine olumlu etkilerinden ötürü tedaviye yanıt veren hastalarda karnitin kullanımının yararlı olacağı görülmüştür.

#### KAYNAKLAR

- Thompson CH, Kemp G.I, Taylor DJ, Ledingham JGG, Radda GK, Rajagopalan B. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 218-222
- Ritz E, Bunndschu HD, Massry SG. Uremic Myopathy. In *Textbook of Nephrology* Massry SG, Glassock R.I. Williams & Wilkins Baltimore 1995 volume 2, pp 1474-1477
- Van der Niepen P, Allein S, Verbeelen D. Muscle metabolism in uremia and the effect of amino acid supplementation. *Nephron* 1998; 79: 387-389
- Taborsky P, Sotornik I, Kaslikova J, Schück O, Hajek M, Horska A. 31P Magnetic Resonance Spectroscopy investigation of skeletal muscle metabolism in uraemic patients. *Nephron* 1993; 65: 222-226
- Cleyne N, Esbjörnsson M, Jansson E, Jøge-strant T, Lins L-E, Pehrsson SK. Effects of renal failure on skeletal muscle. *Nephron* 1993; 63: 395-399
- Boehm KA, Helms RA, Christensen ML, Storm MC. Carnitine: A review for the pharmacy clinician. *Hosp Pharm* 1993;28:847-850
- Gilbert EF. Carnitine deficiency. *Pathology* 1985; 17: 161-169
- Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L et al. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1988; 65: 1-23
- Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: SIS-SSI
- Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T et al. Effects of L-carnitin supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 258-264
- Spagnoli LO, Palmieri G, Mauriello A et al. Morphometric evidence of the trophic effect of L-Carnitine on human Skeletal Muscle. *Nephron* 1990; 55:16-23
- Siami G, Clinton ME, Mrak R, Griffis .I, Stone W. Evaluation of the effects of intravenos L-Carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1991; 57: 306-313
- Bajnok L, Kozlovsky B, Varja Antalffy J, Olvaszto S, Fülöp Jr T. Technetium-99m sestamibi scintigraphy for the assesment of lower extremity ischaemia in peripheral arterial disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1326-1332
- Hoppel C.The physiological role of L-carnitine. L-Carnitine and it's role in medicine from function to therapy. Ferrari R, Dimorro S, Sherwood G. Academic press Ltd London 1992, pp 5-21
- Wanner C, Förstner Wanner S, Rössle C, Furst P, Schollmeyer P, Hörl WH. Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: Effect of L-carnitine supplementation. *Kidney tat* 1987; 32(suppl.22): 132-135
- Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Effect of dialysis on serum carnitine, free fatty acids, and triglyceride levels in man and rat. *Metabolism* 1982; 31: 944-947
- Maeda K, Shinzato T, Kobayakawa H. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (acetic acid) and Long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. *Nephron* 1989; 51: 355-361
- Fagher B, Thysell H, Nilsson-Ehle P et al. The effect of D, L-carnitine supplementation on muscle metabolism, neuropathy, cardiac and hepatic function in hemodialysis patients. *Acta Med Scand* 1982; 212: 115-120
- 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: 265-272
- Kim SB, Chi HS, Park JS, Hong CD, Yang WS. Effect of increasing serum albumin on plasma D-Dimer, von Willebrand Factor, and platelet aggregation in CAPD Patients. *Am J Kid Dis* 1999; 33:312-317
- Song IS, Yang WS, Kim SB, Lee JH, Kwon TW, Park JS. Association of plasma fibrinogen concentration with vascular access failure in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 137-141
- Scholte HR, Busch HFM, Luyt-Houwen IEM,

- Vaandrager-Verduin MHM, Przyrembel H, Arts WFM. Defects in oxidative phosphorylation. Biochemical investigations in skeletal muscle and expression of the lesion in other cells. *J Inher Metab Dis* 1987; 10(suppl.1): 81-97
23. Thompson CH, Kemp GJ, Barnes PRJ et al. Uraemic muscle metabolism at rest and during exercise. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1600-1605
24. Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G et al. Selective trophic effect of L-carnitine in type I and II skeletal muscle fibers. *Kidney Int* 1994; 46: 1616-1619
25. Cittanti C, Colamussi P, Giganti M et al. Technetium-99m sestamibi leg scintigraphy for non-invasive assesment of propionil-L-carnitine induced changes in skeletal muscle metabolism. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 762-766
26. Brevetti G, di Lisa F, Perna S et al. Carnitine-related alterations in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1996; 93: 1685-1689
27. Galper TA, Ahmad S. L-carnitine administration to hemodialysis patients: Has its time come? *Seminars in Dialysis* 1992; 5: 94-98