

Artículo de investigación

Estudio multicéntrico doble ciego, sobre la utilidad de la L-carnitina en la nutrición parenteral total

*Dr. Samuel Fuentes del Toro **Dr. Humberto Arenas Márquez
 Dr. Gabriel López Habid *Dr. Manuel Feregrino Goyos
 *****Dr. Jorge Paquetin Aguilar

RESUMEN

La L-carnitina es un nutriente natural en el humano, formado por los aminoácidos lisina y metionina, que participa en el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas. El requerimiento de la L-carnitina se cubre a partir de dos fuentes: endógena por síntesis hepática y renal, y exógena; ambas fuentes se eliminan durante el ayuno, por lo que es de relevante importancia considerar éste hecho cuando se utilizan apoyos de alimentación artificial. Estudios previos han sugerido su utilidad en el apoyo nutricional de enfermos hipercatabólicos. Con el objeto de valorar la eficacia de la L-carnitina como parte integrante de la nutrición parenteral y observar si la administración del compuesto mejora las condiciones generales del paciente deteniendo el catabolismo proteínico, realizamos un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, doble ciego comparado con placebo, en 50 pacientes con sepsis abdominal, con o sin fístula enterocutánea y que requerían nutrición parenteral total. Agregando a la NPT, se administró durante 14 días, L-carnitina (40 mg/kg de peso/día) o placebo, realizando evaluación metabólica nutricional integral al inicio, día ocho y día 15. El grupo que recibió L-carnitina, en comparación al que recibió placebo, mejoró sus medidas antropométricas, disminuyó la excreción de urea en la orina de 24 horas, mejoró significativamente el balance nitrogenado e incrementó las concentraciones de L-carnitina en sangre. No se encontró ninguna reacción indeseable.

Palabras claves: L-Carnitina, nutrición parenteral total, hipercatabolismo, sepsis, balance nitrogenado, excreción de nitrógeno de urea en orina.

SUMMARY

L-Carnitine is a natural nutrient found in the human body. It is created by two amino acids (lysine and methionine) which participate in the lipid, carbohydrate and protein metabolism. The L-Carnitine demands are satisfied in two forms:

1. Endogenous-by hepatic and renal synthesis
2. Exogenous-by animal meals.

Both of these forms are absent during fasting, so it is of extreme importance to consider this fact while using artificial nutrition. Previous studies have suggested that L-Carnitine is a useful nutritional support for patients who are hypercatabolic.

With the purpose of proving the importance and value of use of L-Carnitine in parenteral nutrition as enhancer of the capacity of patients to decrease the protein catabolism; we carried

- * C.M.N. "20 de Noviembre", ISSSTE
- ** Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS
- *** Hospital General de Occidente, SSA
- **** Centro Médico Nacional
- ***** AMAEE

out a multicentric, prospective, longitudinal double blind compared study. The 50 patients evaluated, presented: abdominal sepsis, with or without enterocutaneous fistulas and all required total parenteral nutrition (TPN). The group was separated in two: the first received TPN with L-Carnitine - group TPNL (40 mg/kg). The second received TPN with a placebo-group PL (no L-carnitine). The study ran for 14 days and all patients were evaluated with metabolic and nutritional parameters during: the 1st day, the 8th day.

We obtained the next results:

The TPNL group (compared to the PL group) showed:

better anthropometric measurements, decreased BUN excretion in urine, increase in nitrogen balance and increase in L-Carnitine concentration in blood.

There was no negative collateral effects due to the use L-Carnitine in the patients.

Key words: L-Carnitine, Total Parenteral Nutrition (TPN), hipercatabolismo, sepsis, nitrogen balance, BUN excretion.

INTRODUCCION

A pesar de los adelantos en los programas de alfabetización, planificación familiar y atención médica del primer nivel, llevado a cabo desde hace varios años por las instituciones de salud y los sistemas educativos, México continúa padeciendo de malnutrición principalmente en lo referente a la calidad de los alimentos, que conlleva a deficiencias importantes de uno o varios elementos nutritivos; esto aunado a las deficiencias de nutrición originadas por algunas enfermedades (cirrosis hepática, alcoholismo, diversas parasitosis, cáncer, nefropatías, trastornos psiquiátricos, gastrointestinales y otras), dan por resultado un verdadero problema de salud en los pacientes que ingresan a un hospital. En muchas ocasiones, la mortalidad de un padecimiento no se debe a la propia enfermedad, sino a la deficiencia nutricional que la acompaña, originando una incapacidad del organismo para defenderse. Una carencia de proteínas, vitaminas y energéticos se acompaña de una disminución importante del sistema inmunológico así como de la capacidad anabólica del organismo para reparar los tejidos dañados. Debemos aceptar entonces, la existencia de una relación íntima entre la malnutrición y la morbimortalidad hospitalaria.^{1,2}

Un hecho importante es que el problema de malnutrición abarca cualquier estrato social y no es exclusivo de las clases socioeconómicas bajas. En México, Guevara y cols. reportan que el 50% de los pacientes que ingresan al hospital, sufren de malnutrición, independientemente de la patología que originó su internamiento.

El ayuno prolongado trae consigo una alteración importante en la bioquímica celular. Durante las 48 horas en que el individuo no ingiere calorías, proteínas y vitaminas, el organismo sufre un cambio en su metabolismo, incrementando la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos constituyentes de las proteínas musculares, originando un catabolismo proteico y una disminución en la síntesis de proteínas. Si el ayuno se prolonga, sobreviene la muerte en un lapso aproximado de 30 a 50 días.

De la misma forma, cuando el organismo sufre algún traumatismo, incluyendo cirugía, infección o quemadura, se provoca una respuesta catabólica intensa que inicia entre las 12 y 24 horas después del estrés y en la que se pierden grandes cantidades de proteínas y energía corporal. Este proceso difiere en cada individuo y dependen de varios factores como el estado nutricional y la gravedad de las complicaciones, de tal manera que la pérdida de las proteínas provoca la escasez del material necesario para la reparación tisular, disminuyendo la capacidad de cicatrización y la defensa contra las infecciones.

Cuanto todo este proceso es modificado por el enfermo (que come, aún cuando no existe apetito) o por el médico (al administrar algún método de nutrición artificial), la fase catabólica se detiene y la etapa de convalecencia se lleva a cabo con mayor rapidez. Los métodos actuales de alimentación enteral o parenteral constituyen soportes terapéuticos de gran valor, que favorecen la correcta nutrición del enfermo. Una terapia nutricional completa realizada oportunamente, preserva el metabolismo corporal, sostiene la defensa

Cuadro I. Medidas antropométricas: Media (desviación estándar)

	Grupo L-carnitina		Grupo Placebo	
Peso real (kg)				
Día 0	57.70	(11.69)	62.09	(9.74)
Día 8	56.86	(11.35)	61.73	(9.82)
Día 15	57.09	(10.96)	60.94	(9.64)
Pliegue cutáneo del tríceps (mm)				
Día 0	9.80	(4.24)	9.67	(3.46)
Día 8	9.81	(4.19)	9.46	(3.49)
Día 15	10.35	(4.36)	9.66	(3.22)
Circunferencia del brazo (cm)				
Día 0	24.60	(4.35)	25.89	(4.13)
Día 8	24.57	(4.42)	26.06	(3.91)
Día 15	24.17	(4.14)	25.57	(3.85)
Circunferencia muscular del brazo (cm)				
Día 0	21.51	(3.78)	22.81	(4.07)
Día 8	21.49	(3.99)	23.05	(3.92)
Día 15	20.91	(3.91)	22.52	(3.75)

del huésped contra las infecciones y provee los nutrientes esenciales necesarios para la reparación tisular.⁷

La nutrición, ya sea enteral o parenteral, debe por tanto acompañar a todo tratamiento médico o quirúrgico, como parte importante de la atención integral óptima, en aquellos casos donde el paciente este incapacitado a nutrirse por la vía oral habitual, sea por no poder, no deber, no querer, o bien, comer insuficientemente. La nutrición parenteral completa debe reunir todos los elementos que necesita el organismo.⁴

La L-carnitina es un constituyente natural del organismo. Proviene de los alimentos de origen animal y la síntesis endógena a partir de lisina y metionina.⁸ Cuando un individuo se encuentra en ayuno, el organismo ni la recibe ni la sintetiza pues carece del aporte básico de estos aminoácidos.^{7,9,10} Por tanto, es racional considerar la inclusión de L-carnitina en la nutrición artificial, especialmente cuando se usa por tiempo prolongado^{4,9,10} o cuando se agregan lípidos como fuente de energía.^{11,12}

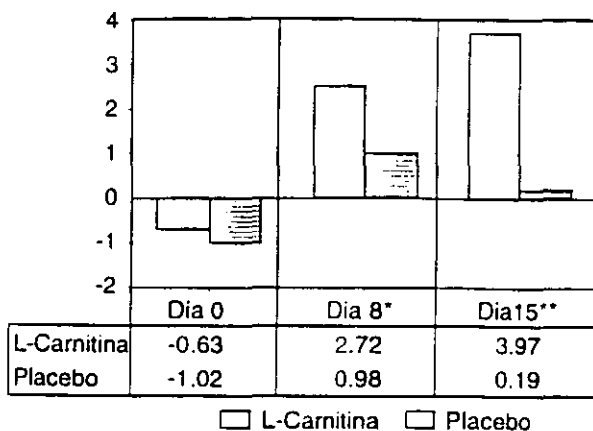
Cuadro II. Parámetros bioquímicos de evaluación nutricional: Media (Desviación estándar)

	Grupo L-carnitina		Grupo Placebo	
Indice Creatinina/talla ideal	9.74	(2.80)	11.07	(3.46)
Indice Creatinina/talla real				
Día 0	8.63	(4.22)	8.42	(3.35)
Día 8	8.05	(3.91)	6.62	(4.07)
Día 15	8.26	(3.33)	7.35	(3.55)
Depuración de Creatinina (ml/min)				
Día 0	82.09	(32.83)	106.68	(36.63)
Día 8	86.59	(36.03)	103.81	(38.80)
Día 15	96.41	(46.68)	92.03	(31.30)
Excreción de urea en orina de 24 horas (mg/100ml)				
Día 0*	15.13	(15.72)	20.00	(16.19)
Día 8	14.67	(8.87)	15.57	(10.70)
Día 15**	13.12	(9.41)	18.28	(15.43)
Balance nitrogenado inferido				
Día 0	-0.63	(6.68)	-1.02	(7.93)
Día 8**	+2.72	(3.97)	+0.98	(7.35)
Día 15***	+3.97	(5.74)	+0.19	(7.59)
Albumina (g/dl)				
Día 0	3.02	(0.65)	2.90	(0.69)
Día 8	3.13	(0.58)	3.13	(0.60)
Día 15	3.20	(0.69)	3.10	(0.45)

* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

OBJETIVOS

La nutrición parenteral ha sido reconocida como factor importante para la recuperación del paciente gravemente enfermo, que por diferentes razones se encuentra imposibilitado para alimentarse por sí mismo. Se han administrado diversos preparados con aminoácidos, lípidos, glucosa, electrolitos, vitaminas y agua. Sin embargo, a pesar de que la L-carnitina es necesaria para el metabolismo de estos compuestos, no se ha administrado como integrante de la nutrición parenteral en México. Por ello, los objetivos del estudio fueron:



* $p < 0.01$
 ** $p < 0.001$

Figura 1. Balance nitrogenado inferido

1. Valorar la eficacia de la L-carnitina como parte integrante en la nutrición parenteral.
2. Observar si la administración de L-carnitina mejora las condiciones nutricias del paciente, deteniendo el catabolismo proteico.
3. Ratificar que la L-carnitina carece de efectos colaterales indeseables.

MATERIAL Y METODOS

Se desarrolló un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, doble ciego comparado con placebo, con 50 pacientes de cualquier sexo, entre 18 y 60 años de edad, con diagnóstico clínico de sepsis abdominal, con o sin fístula enterocutánea y que requerían de nutrición parenteral total. Al momento de ingresar al estudio, se les realizó:

Historia clínica: edad, sexo, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura y diagnóstico que originó su internamiento.

Valoración del estado nutricional: Peso real e ideal, talla, espesor del pliegue cutáneo del tríceps (PCT) medido con plicómetro, circunferencia del brazo (CB), circunferencia muscular del brazo [CMB = CB - (PCT x 0.314)], índice creatinina/talla, excreción de urea en orina de 24 horas y balance nitrogenado.

Exámenes de laboratorio y gabinete: biometría hemática completa, glucemia, glucosuria, depuración de creatinina, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, albúmina, triglicéridos,

Cuadro III. Datos de la química sanguínea: Media (desviación estándar)

	Grupo L-carnitina	Grupo Placebo
Glucosa (mg/100 ml)		
Día 0	138.39 (57.84)	145.19 (80.65)
Día 8	129.62 (61.87)	125.29 (59.34)
Día 15	140.84 (75.74)	162.37 (92.83)
Colesterol (mg/100 ml)		
Día 0	121.64 (53.77)	122.66 (43.39)
Día 8	121.08 (61.81)	135.33 (42.56)
Día 15	129.08 (50.32)	128.14 (29.57)
Triglicéridos (mg/100 ml)		
Día 0	159.04 (86.92)	162.82 (89.81)
Día 8	173.52 (109.53)	180.18 (98.73)
Día 15	175.44 (94.75)	184.04 (93.52)
L-carnitina en sangre (nmol/ml)		
Día 0	86.50 (30.14)	117.37 (52.18)
Día 8	143.66 (31.98)	110.37 (28.70)
Día 15	136.00 (25.27)	119.57 (35.02)

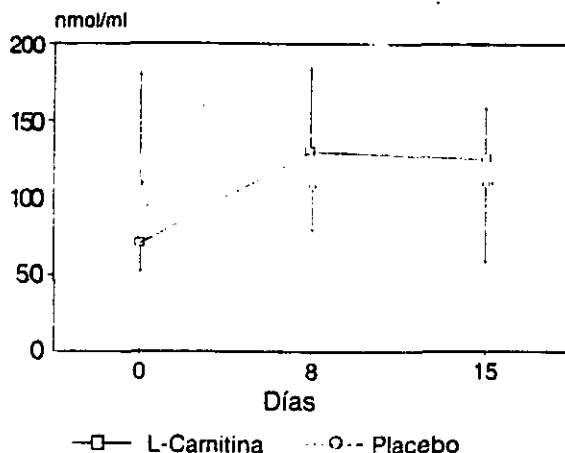


Figura 2. Niveles de L-carnitina en sangre

dos, colesterol total, reserva alcalina, cociente respiratorio, PO_2 , PCO_2 , pH y electrocardiograma.

Se inició un programa de nutrición parenteral total, basado en la historia clínica y la valoración del estado nutricional basal. La nutrición parenteral total se efectuó mediante un catéter con infusión en vena cava superior.

Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos. En uno de ellos (grupo LC), a los nutrien-

Cuadro IV. Cifras de la gasometría: Media (desviación estándar)

	Grupo L-carnitina		Grupo Placebo	
pO₂ (mm Hg)				
Día 0	79.01	(14.28)	69.07	(16.86)
Día 8	80.04	(12.23)	75.98	(13.46)
Día 15	80.79	(12.37)	70.98	(17.69)
pCO₂ (mm Hg)				
Día 0	29.52	(5.13)	31.17	(11.46)
Día 8	29.74	(4.32)	28.55	(6.99)
Día 15	29.50	(5.62)	31.63	(10.87)
pH				
Día 0	7.41	(0.05)	7.37	(0.07)
Día 8	7.39	(0.03)	7.40	(0.05)
Día 15	7.38	(0.05)	7.40	(0.03)

tes determinados se les agregó L-carnitina en forma farmacéutica de solución inyectable, a dosis de 40 mg/kg de peso/día durante 14 días. El grupo PL recibió placebo con su esquema de nutrición.

Se permitieron medicamentos necesarios para el tratamiento base de la patología del paciente, a excepción de corticoides o derivados por más de 24 horas.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio se permitieron al finalizar la primera y segunda semanas. Los datos recolectados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Los pacientes cursaban con sepsis abdominal, con o sin fístula enterocutánea, y requerían nutrición parenteral total. El grupo LC estuvo constituido por 26 pacientes, 22 masculinos y cuatro femeninos, con una edad promedio de 38.9 ± 12.3 años. La talla promedio fue de 1.66 ± 0.07 metros, con un peso ideal de 64.22 ± 7.79 kg y un peso real al inicio de 57.70 ± 11.69 kg. El grupo PL lo constituyeron 17 hombres y siete mujeres cuya edad promedio fue de 40.0 ± 14.0 años, talla de 1.66 ± 0.07 metros, peso ideal de 63.07 ± 6.64 kg y peso real al ingreso de 62.06 ± 9.74 kg.

Los signos vitales se mantuvieron constantes en todos los pacientes durante el estudio. Asimismo, los datos de la biometría hemática no sufrieron variaciones significativas entre la valoración

inicial, intermedia y final. La hemoglobina reportó al inicio 10.84 ± 1.70 g/dl en el grupo LC y 11.01 ± 1.64 g/dl en el grupo PL, 10.76 ± 1.55 g/dl vs 11.19 ± 1.28 g/dl en la valoración intermedia, y 10.74 ± 1.81 g/dl vs 10.79 ± 1.25 g/dl en la valoración final, respectivamente.

El hematócrito, eritrocitos, volumen globular medio, leucocitos y diferencial, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, no variaron y se mantuvieron en cifras normales, a excepción de una leve leucocitosis ya que se trataba de pacientes sépticos. El grupo LC tenía cifras de leucocitos de $12,496/\text{mm}^3$ al inicio, $11,265/\text{mm}^3$ al día ocho y $11,320/\text{mm}^3$ al día 15, mientras que las cifras respectivas para el grupo PL fueron $11,403/\text{mm}^3$, $11,347/\text{mm}^3$ y $12,304/\text{mm}^3$.

Los datos antropométricos de ambos grupos y las variaciones entre las diferentes evaluaciones a los días cero, ocho y 15, se aprecian en el *cuadro I*. Asimismo, los estudios bioquímicos de la evaluación nutricional, se observan en el *cuadro II*. Como puede apreciarse, la mejoría del estado nutricional es más adecuada en el grupo LC. El balance nitrogenado inferido, negativo en ambos grupos al inicio, mejoró notablemente en el grupo LC (*Figura 1*), con diferencias estadísticamente significativas comparando ambos grupos, a los días ocho ($t = 3.043$; $p < 0.01$) y 15 ($t = 5.456$; $p < 0.001$).

En relación a los parámetros de la química sanguínea, los resultados obtenidos se aprecian en el *cuadro III*. No observamos diferencias importantes en glucosa, colesterol y triglicéridos entre los grupos a las diferentes determinaciones. Sin embargo, apreciamos un incremento del 66% en los niveles de L-carnitina en sangre, entre el inicio y la determinación al día ocho del grupo tratado con el activo. En cambio, se aprecia una disminución del 6% en el grupo PL en el mismo lapso de tiempo (*Figura 2*).

La gasometría no tuvo diferencias significativas en los dos grupos (*Cuadro IV*). No se reportaron reacciones adversas atribuibles a la terapia con L-carnitina.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los lípidos son un importante nutriente en humanos por su alta densidad calórica, formación de es-

estructuras esenciales y transportar vitaminas liposolubles. Constituyen la principal forma de almacenamiento de energía del organismo.

La energía derivada de la oxidación de los lípidos de fuentes endógenas y exógenas, puede mantener los procesos fisiológicos esenciales para la vida. La transformación de lípidos en energía, involucra la lipólisis de éstos en ácidos grasos libres y la subsecuente β -oxidación en la mitocondria. La entrada de ácidos grasos a la mitocondria requiere la esterificación de los sustratos energéticos con L-carnitina.^{3,5,7}

La L-carnitina, químicamente conocida como ácido β -hidroxi-gamma-trimetilaminobutírico, es una sustancia naturalmente presente en tejidos animales. Puede ser sintetizada endógenamente en hígado y riñón, para lo cual se requiere un aporte adecuado de lisina, metionina, vitamina C, hierro, niacina y vitamina B6, o bien adquirirse de los alimentos de origen animal.⁶

Bajo ciertas condiciones patológicas, la síntesis endógena puede estar deteriorada y el aporte exógeno ser insuficiente. Tal es el caso de personas que por alguna razón médica o quirúrgica, necesitan de un método de apoyo nutricional artificial.^{2,8,10}

La deficiencia secundaria de L-carnitina puede presentarse con múltiples manifestaciones clínicas que incluyen debilidad muscular, calambres, fatiga, infiltración grasa en hígado y músculo, así como disfunción hepática.¹⁴

Orzali y cols.^{15,16} y Schmidt-Sommerfeld y cols.¹⁷ concluyeron que L-carnitina mejora la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos en neonatos con NPT que reciben emulsiones de lípidos. De Simone y cols.¹⁸ mencionan que la L-carnitina incrementa la respuesta linfocitaria y la quimiotaxis de polimorfonucleares, neutralizando los efectos inmunosupresores de los lípidos. Böhles y cols.¹⁹ estudió cerdos en NPT con y sin L-carnitina; midió las concentraciones de aminoácidos en cerebro y otros órganos, concluyendo que cuando no se administra la sustancia, existe un decremento de las concentraciones cerebrales de taurina, acompañada de reducidos valores de neurotransmisores (GABA), que pueden explicar las convulsiones en pacientes con deficiencia de L-carnitina.

Pola y cols.¹³ demostraron que el uso de L-carnitina asociada a las emulsiones grasas, evita el incremento transitorio de triglicéridos y VLDL colesterol, que acompaña al uso de emulsiones grasas;

además, la administración única de éstas puede empeorar la situación metabólica ya que la utilización de lípidos está estrechamente relacionada con la cantidad de L-carnitina disponible, misma que está disminuida en pacientes quirúrgicos.

Tao y Yoshimura³ sugirieron que la L-carnitina exógena puede aumentar la utilización de grasas en pacientes mantenidos en nutrición parenteral, mediante varios mecanismos: incrementando la utilización de grasa endógena para conservar las proteínas corporales en pacientes postoperados con terapia de ahorro de proteínas; eliminando el acúmulo hepático de lípidos en pacientes que reciben soluciones concentradas de dextrosa, y aumentando la utilización de emulsiones de grasas. Asimismo, la L-carnitina aumenta la utilización de cuerpos cetónicos que contribuye a la conservación de proteínas.

Nuestro estudio en pacientes sépticos nos indica que la adición de L-carnitina a las soluciones de nutrición parenteral, mantiene y/o mejora las medidas antropométricas, disminuye la excreción de urea en orina de 24 horas, mejora sustancialmente el balance nitrogenado y aumenta las concentraciones de L-carnitina en sangre. Los hallazgos en la evolución del balance nitrogenado, justifican por sí mismos, la utilización de L-carnitina como parte integrante de los esquemas de nutrición parenteral, sobre todo cuando se utilizan emulsiones lipídicas. La L-carnitina es un nutriente natural, no observamos efectos indeseables con su administración.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown RO: *Total parenteral nutrition-induced liver dysfunction: a review. Nutritional Support Services*, 1982;2(9):14-16.
2. Rudman D, Williams PJ: *Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. Nutrition Reviews*, 1985;43(1):1-13.
3. Tao RC, Yoshimura NN: *Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. JPEN*, 1980;4(5):469-486.
4. Phillips GD, Odgers CL: *Parenteral nutrition: current status and concepts. Drugs*, 1982;23:276-323.
5. Broquist HP, Borum PR: *Carnitine biosynthesis, nutritional implications. Adv Nutr Res*, 1982;4:181-203.
6. Goa KL, Brogden RN: *L-carnitine: a review. Drugs*, 1987;34(1):24.
7. Borum PR: *Carnitine. Ann Rev Nutr*, 1983;3:233-259.
8. Feller AG, Rudman D, Erve PR, et al: *Subnormal concentrations of serum selenium and plasma carnitine in chronically tube-fed patients. Am J Clin Nutr*, 1981;45:476-483.

-
9. Helms RA, Whithington PF, Mauer EC, et al: *Enhanced lipid utilization in infants receiving oral l-carnitine during long-term parenteral nutrition. J Pediatr. 1986;109(6):984-988.*
 10. Penn D, Schmidt-Sommerteld E, Wolf H: *Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. Early Human Development, 1980;4(1):23-34.*
 11. Cederblad G: *Fat metabolism following an intravenous bolus dose of a fat emulsion and carnitine. Clin Physiol, 1984;4:159-168.*
 12. Coran AG, Drongowski RA, Baker PJ: *The metabolic effects of oral l-carnitine administration in infants receiving total parenteral nutrition with fat. J Pediatr Surgery, 1985;20(6):758-764.*
 13. Pola P, Tondi P, Flore R, et al: *Effect of l-carnitine on lipid pattern in debilitated patients treated with Intralipid. Int J Clin Pharm Res, 1983,III(3):179-184.*
 14. Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW, Fleming CR: *L-carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver test and low plasma carnitine concentrations. Gastroenterology, 1988;94:434-438.*
 15. Orzalli A, Donzelli F, Enzi G, Rubattelli FF: *Effect of carnitine on lipid metabolism in the newborn: I. Carnitine supplementation during total parenteral nutrition in the first 48 hours of life. Biol Neonate, 1983;43:186-190.*
 16. Orzalli A, Maetzke G, Donzelli F, Rubattelli FF: *Effect of carnitine on lipid metabolism in the neonate: II. Carnitine addition to lipid infusion during prolonged total parenteral nutrition. J Pediatr 1984;104:436-440.*
 17. Schmidt-Sommerteld E, Penn D, Wolf H: *Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition: effect of l-carnitine supplementation. J Pediatr, 1983;102(6):931-934.*
 18. De Simone C, Ferrari M, Lozzi A et al: *Vitamins and immunity: Influence of l-carnitine on the immune system. Acta Vitaminol Enzymol, 1982;4(1-2):135-140.*
 19. Bohles H, Michalk D, Brandt U, et al: *The effect of l-carnitine-supplemented total parenteral nutrition on tissue aminoacid concentrations in piglets. J Nutr, 1984;114:671-676.*