



Carnitina y prolongación del intervalo QT en pacientes con diálisis.

Carnitine and QT Interval Prolongation in Dialysis Patients.

Shinkichi Taniguchi,* Masanori Shibata,** Kojiro Nagai.***

*Nefrólogo, Dermatólogo. Departamento de Dermatología, Universidad Médica de Prefectura de Wakayama. Japón.

**Ingeniero Clínico. Departamento de Diálisis, Hospital Rehabilitación de Koujukai. Japón.

***Nefrólogo. Departamento de Nefrología. Hospital Central de Prefectura de Shizuoka. Japón.

RESUMEN

Introducción. La muerte súbita cardíaca no es rara en pacientes con diálisis. La prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de aparición de arritmias fatales como fibrilación y taquicardia ventriculares.

Objetivo. Identificar la relación del uso de carnitina con el intervalo QT en pacientes con hemodiálisis.

Material y métodos. Estudio retrospectivo que incluyó 224 pacientes con hemodiálisis. Se estudia la relación del intervalo QT corregido con el suministro de carnitina. Se aplicó 1 gramo de carnitina intravenosa, tres veces a la semana después de cada tratamiento durante tres meses. Se cuantificaron los niveles séricos de carnitina libre, carnitina acilada y la carnitina total.

Resultados. En 140 pacientes se prolongó el intervalo QTc > 0.44 segundos (62.5%), fue más frecuente en mujeres que en hombres (78.8% vs 53.5%, $p < 0.001$); y más frecuente en los pacientes con diálisis (70.1% vs 54.2%, $p < 0.05$). 31 pacientes presentaron acortamiento significativo del intervalo QTc, de 0.467 ± 0.023 a 0.458 ± 0.019 segundos (2.0%, $p = 0.001$), no se observó ningún cambio en los intervalos PQ y QRS. Los niveles de la carnitina libre y total fueron menores a los valores de referencia y tuvieron una correlación inversa con el intervalo QTc; cuanto más bajos el QTc se prolongó más ($p = 0.018$ y $p = 0.027$, respectivamente).

Conclusión. Aunque parece ser insuficiente para discutir detalladamente sobre el efecto de la carnitina, nosotros sugerimos un mecanismo supuesto de acción de la carnitina relacionado con el acortamiento del intervalo QT, según el transporte de ácidos grasos a través de las membranas mitocondriales.

Palabras clave: fallo renal crónico, hemodiálisis, prolongación del intervalo QT, carnitina, muerte súbita.

ABSTRACT

Introduction. Sudden cardiac death is not rare in dialysis patients. Prolongation of the QT interval may increase the risk of fatal arrhythmias such as ventricular fibrillation and tachycardia.

Objective. Identify the relationship between carnitine use and the QT interval in patients with hemodialysis.

Material and methods. Retrospective study that included 224 patients with hemodialysis. The relationship of the corrected QT interval with the supply of carnitine is studied. 1 gram of intravenous carnitine was applied three times a week after each treatment for three months. Serum levels of free carnitine, acylated carnitine and total carnitine were quantified.

Results. In 140 patients the QTc interval was prolonged > 0.44 seconds (62.5%), it was more frequent in women than in men (78.8% vs 53.5%, $p < 0.001$); and more frequent in patients with dialysis (70.1% vs 54.2%, $p < 0.05$). 31 patients presented a significant shortening of the QTc interval, from 0.467 ± 0.023 to 0.458 ± 0.019 seconds (2.0%, $p = 0.001$), no change was observed in the PQ and QRS intervals. The levels of free and total carnitine were lower than the reference values and had an inverse evaluation with the QTc interval; The lower the QTc, the longer it was ($p = 0.018$ and $p = 0.027$, respectively).

Conclusion. Although it seems insufficient to discuss the effect of carnitine in detail, we suggest a putative mechanism of carnitine action related to the shortening of the QT interval, based on the transport of fatty acids across mitochondrial membranes.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, QT prolongation, carnitine, sudden cardiac death.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de la muerte en pacientes con diálisis es la enfermedad cardíaca, lo cual incluye insuficiencia, enfermedad isquémica y muerte súbita derivado de arritmias fatales, entre las que destacan taquicardia y fibrila-

ción ventricular.^{1,2} El riesgo de muerte súbita aumenta 20 veces aproximadamente en pacientes con diálisis,³⁻⁶ lo cual constituye un problema importante para el centro hospitalario. El riesgo de aparecer arritmias graves aumenta en pacientes que tienen prolongación del intervalo QT,^{7,8} así como la frecuencia de tal prolongación, lo cual ocurre

en 5 a 6 veces, pudiendo alcanzar una frecuencia de 39 a 66%.^{6,9-13} El método de tratamiento esencial y apropiado para esta alteración, aún no se ha establecido con exactitud.^{10,14-20} En un estudio previo, informamos que la prolongación del intervalo QT apareció con mayor frecuencia (60%) en mujeres y pacientes con diabetes; además su relación fue negativa al grado de desnutrición (reducción del nivel sérico de albúmina y el índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI, *geriatric nutritional risk index*), y positiva al grado de concentración de β 2-microglobulina y leucocitosis.²¹ Generalmente, la carnitina se suministra con el objetivo de mejorar el aspecto nutricional, la anemia y sarcopenia,²²⁻²⁶ lo cual es atractivo y alentador; se atribuyen efectos benéficos en presencia de insuficiencia cardíaca.^{22,23,27}

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo que incluye 224 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis del Hospital Rehabilitación de Koujukai, 144 hombres y 81 mujeres, (72 ± 12 años de edad), 117 con diabetes y 108 sin diabetes; la duración del tratamiento fue de 81 ± 68 meses. Solo se estudiaron pacientes con ritmo sinusal. Se eliminaron los pacientes con factores evidentes de alteraciones del intervalo QT (portadores de marcapasos cardíaco y los que tomaron agentes antialérgicos, antiarrítmicos, digitales, y/o neurolépticos) y pacientes con niveles de potasio y calcio séricos < 3.5 mEq/L y/o 8.4 mg/dl, respectivamente. El intervalo QT se determinó por electrocardiografía de 12 derivaciones, la cual se registró antes de iniciar el tratamiento dialítico. El QTc (QT corregido) se calculó por el analizador automático FCP 8321 (Fukuda Denshi, Tokio, Japón) con un valor promedio de todos los latidos cardíacos en las 12 derivaciones. Se consideró prolongación del IQT cuando era > 0.44 segundos. Se aplicó un gramo de carnitina intravenosa (Otsuka, Tokio, Japón) en 31 pacientes con diálisis previa al término de la sesión, 3 veces a la semana, por el mismo circuito extracorpóreo durante 3 meses. Los niveles séricos de carnitina total y sus dos fracciones, libre y acilada se determinaron por método ciclo enzimático en 20 casos antes de comenzar el suministro. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de student y *t* pareada, aceptando un valor de $p < 0.05$ para la significancia.

RESULTADOS

La prolongación del intervalo QTc fue detectada en 140 casos (62.5%), fue más frecuente en mujeres (78.8%) que hombres (53.5%), $p < 0.001$; y más frecuente en pacientes

diabéticos (70.1%) que no diabéticos (54.2 %), $p < 0.05$. Los resultados de laboratorio tras el suministro de carnitina se resumen en las (**Cuadro 1a y 1 b**). Los niveles de hematocrito y colesterol de baja densidad (C-LDL) aumentaron significativamente ($p < 0.05$ y $p > 0.05$, respectivamente). No se encontraron cambios significativos en otros analitos, sin embargo, un cambio evidente fue el acortamiento del intervalo QTc en 2.0% de los pacientes, de 0.467 ± 0.023 a 0.458 ± 0.019 segundos ($p < 0.001$), no hubo cambios en el intervalo de PQ y el complejo de QRS. (**Cuadros 2 y 3**). Los cambios en el intervalo QTc antes y después de la administración de carnitina y acortamiento se pudo confirmar como el cambio general. (**Figura 1**). Los niveles séricos de carnitina libre, acilada, y la carnitina total se cuantificaron en 20 casos. El nivel de la carnitina acilada estuvo dentro del valor de referencia, pero los niveles de la carnitina libre y total estuvieron por debajo de los valores de referencia. La correlación de los niveles de carnitina y el intervalo QTc fueron a la inversa. (**Cuadro 4**).

DISCUSIÓN

La muerte súbita es un problema serio en el campo del tratamiento dialítico, cerca de 10% de los pacientes mueren repentinamente al primer año de tratamiento.^{2-6,9,28} Se estima que 15~38% de todas las muertes súbitas son

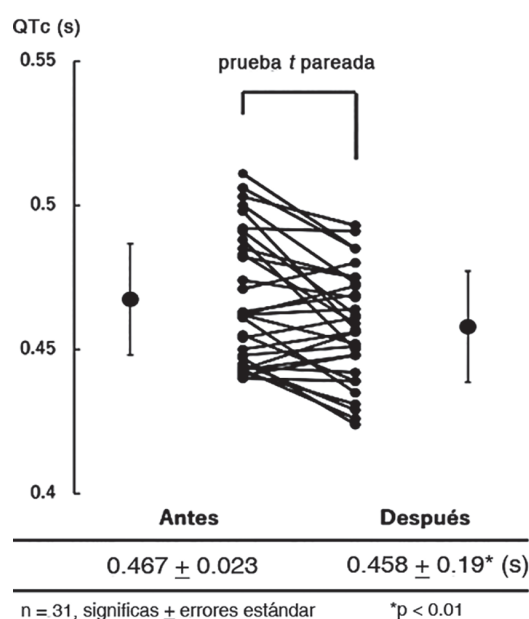


Figura 1. Cambios del intervalo Qt antes y después del suministro de carnitina.

Cuadro 1a. Cambios en los datos de laboratorio antes y después de la administración de carnitina. (n: 31).

	Unidad	Antes	Después	p
TP	g/dL	6.4 ± 0.1	6.5 ± 0.2	0.199
Alb	g/dL	3.4 ± 0.1	3.4 ± 0.1	0.763
AST (GOT)	U/L	15.6 ± 1.7	17.0 ± 3.5	0.548
ALT (GPT)	U/L	10.6 ± 1.3	11.0 ± 1.7	0.750
ALP	U/L	250 ± 17	276 ± 24	0.064
UN	mg/dl	59.8 ± 2.6	60.8 ± 3.0	0.725
Cr	mg/dl	9.2 ± 0.4	9.0 ± 0.4	0.127
UA	mg/dl	6.6 ± 0.2	7.0 ± 0.2	0.056
CK	U/L	83.1 ± 7.1	82.0 ± 7.2	0.887
T Chol	mg/dl	153 ± 5	160 ± 6	0.095
LDL Chol	mg/dl	79.0 ± 4.1	86.1 ± 5.2	0.018
HDL Chol	mg/dl	54.1 ± 3.9	52.3 ± 3.2	0.328
TG	mg/dl	97.4 ± 9.2	113 ± 10	0.064

TP: proteína total; Alb: albúmina; AST (GOT): aspartato transferasa; ALT (GPT): alanina transferasa; ALP: fosfatasa alcalina; UN: nitrógeno ureico; Cr: creatinina; UA: ácido úrico; CK: creatina quinasa; T Chol: colesterol total; LDL Chol: colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; HDL Chol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos

n = 224, significas ± errores estándar

Cuadro 1b. Cambios en los datos de laboratorio antes y después de la administración de carnitina. (n: 31).

	Unidad	Antes	Después	p
Na	mEq/L	140 ± 1	140 ± 1	0.927
K	mEq/L	4.6 ± 0.1	4.8 ± 0.2	0.093
Cl	mEq/L	103 ± 1	103 ± 1	0.789
Ca	mg/dL	8.6 ± 0.1	8.5 ± 0.2	0.255
Pi	mg/dL	5.0 ± 0.3	5.3 ± 0.3	0.412
Fe	μg/dL	74.7 ± 5.2	73.7 ± 4.7	0.865
TIBC	μg/dL	245 ± 9	257 ± 9	0.090
UIBC	μg/dL	172 ± 8	183 ± 9	0.090
TSAT	%	30.1 ± 1.8	29.7 ± 2.1	0.844
RBC	104 μL	333 ± 10	345 ± 10	0.094
WBC	104 μL	54.2 ± 3.5	55.7 ± 3.1	0.623
Hct	%	32.1 ± 0.6	33.5 ± 0.7	0.027
PLT	104 μL	17.3 ± 1.3	17.8 ± 1.2	0.266

Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Pi: fósforo inorgánico; Fe: hierro; UIBC: capacidad insaturada de unión al hierro; TSAT: saturación de transferina; RBC: eritrocitos; WBC: leucocitos; Hct: hematocrito; PLT: Plaquetas.

n = 224, significas ± errores estándar

Cuadro 2. Frecuencia de la prolongación del intervalo QT.

Total		140/224 (62.5%)
Sexo	Masculino	77/144 (53.5%)
	Femenino	63/80 (78.8%)**
Enfermedad subyacente	Diabético	82/117 (70.1%)
	No diabético	58/107 (54.2%)*

* p < 0.05, **p < 0.001

Cuadro 4. Correlación del intervalo QT con el nivel sérico de carnitina libre, carnitina acilada, y carnitina total. n: 20

Carnitina	mg/L	Correlación con el intervalo QT		
		p	y	r ²
Libre (5.80 - 11.19)	3.63 ± 0.21	0.018	-0.0034x + 0.52	0.340
Acilada (0.97 - 3.71)	2.60 ± 0.18	0.178	-0.003 ± 0.49	0.127
Total (7.25 - 14.7)	6.22 ± 0.37	0.027	-0.0021x + 0.52	0.303

Cuadro 3. Cambios en ECG antes y después de la administración de la carnitina. n: 31

	QTc (s)	PQ (s)	QRS (s)
Antes	0.467 ± 0.023	0.189 ± 0.034	0.103 ± 0.020
Después	0.458 ± 0.019	0.186 ± 0.031	0.102 ± 0.019
p	0.001	0.893	

n = 31, significas ± errores estándar

prueba t pareada

causadas por arritmias fatales como fibrilación y taquicardia ventricular,^{2-6,9} aunque es bien sabido que el riesgo de aparecer fibrilación y taquicardia ventriculares aumenta en

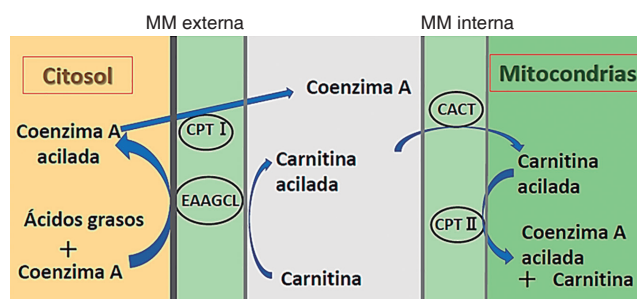
pacientes con prolongación del intervalo QT;^{7,8} ya hemos informado anteriormente que dicha prolongación aparece en casi 60% de todos los pacientes dialíticos, y más frecuentemente en presencia de diabetes y en femeninos. La frecuencia de este hallazgo clínico se correlaciona inversamente con el nivel sérico de albúmina y positivamente con el nivel de β2 microglobulina y leucocitosis; la desnutrición e inflamación crónica también pueden prolongar el intervalo.²¹ El tratamiento dialítico por sí mismo puede aumentar el riesgo de aparición de tales arritmias, lo cual está dado por cambios rápidos en los niveles de electrolitos y el volumen de sangre circulante durante y

después de la hemodiálisis. Aunque la prolongación del intervalo QT puede aumentar el riesgo de la aparición de las arritmias fatales, no existe un tratamiento específico. Para tratar la prolongación del intervalo QT, la eliminación de factores de riesgo son útiles, por ejemplo la suspensión de medicamentos sospechados y vigilancia estricta a cambios rápidos en los niveles de electrolitos y el volumen de sangre circulante durante la diálisis.^{10,14-18} Como terapia con medicamentos, bloqueadores β se utilizan regularmente, pero son bastante difíciles de administrar para los pacientes dialíticos porque estos medicamentos pueden reducir la carga de trabajo del corazón y bajar la presión arterial y aumentan ciertamente el riesgo de la aparición de la insuficiencia cardíaca;²⁹ los inhibidores del canal de sodio y antagonistas del calcio se también administran como otros candidatos²⁹, sin embargo, no son suficientemente eficaces. La implantación del desfibrilador es el último método para tratar los pacientes que tienen riesgo alto de aparecer arritmias fatales en pacientes vulnerables. Existen datos que no apoyan la implantación al demostrar no modificar el pronóstico de los pacientes.

La carnitina es un compuesto con la estructura de betaína que se configura por lisina y metionina con un peso molecular de 160, y se distribuye mayormente en el tejido muscular.³¹⁻³³ Es necesaria para el transporte intracelular de ácidos grasos de cadena larga y se considera como alguna sustancia similar a la vitamina.^{22,34} La carnitina se ingiere de la dieta y pequeñas cantidades se sintetizan en el hígado y riñones.^{31,33,35-37} En los pacientes con diálisis, la carnitina se elimina fácilmente por hemodiálisis, la síntesis renal está disminuida y la ingesta es insuficiente, por otro lado aparecen otras fuentes como los zoofagos.^{23,24,31,32,38} Es sabido que las manifestaciones clínicas de la deficiencia de la carnitina constituyen desnutrición, sarcopenia, aumento de resistencia a la insulina y anemia refractaria a eritropoyetina, con ellos aparecen los síntomas en el tejido muscular.^{31,39-41} El nivel sérico de la carnitina se correlaciona inversamente con el intervalo QT, cuanto más bajos los niveles de la carnitina libre y total, el intervalo fue más largo, esta correlación se puede explicar por el mecanismo secuencial que inicia por la carnitina, sustancia esencial en el transporte de ácidos grasos de cadena larga, del citoplasma a mitocondrias, donde se produce energía para la actividad biológica;^{22,31} cuando los ácidos grasos pasan la membrana externa mitocondrial con la forma combinada con coenzima A acilada, cambian a carnitina acilada por las acciones de carnitina palmitoiltransferasa I y enzima de activación de ácidos grasos de cadena larga; la siguiente reacción es cuando la carnitina acilada cambia otra vez a coenzima A acilada y la

carnitina pasa la membrana interna de mitocondrias por las acciones carnitina acilcarnitina translocasa y carnitina palmitoiltransferasa II. Finalmente, la coenzima A acilada incorporada en mitocondrias se degrada por la oxidación β y produce acetilcoenzima A, que se degrada más entre el ciclo de Krebs para generar energía.^{22,27,31,42} (**Figura 2**).

El miocardio necesita mucha energía para la contracción muscular, la fuente principal deriva de la descomposición de ácidos grasos.^{22,25,26,43,44} Es también conocido que el paso de determinación de la tasa y embotellamiento fisiológico en la producción de energía por la degradación de ácidos grasos existe en el paso de incorporación de ácidos grasos a mitocondrias.^{25-27,31,43,44-47} Por consiguiente, la carnitina debería ser considerada el compuesto importante en la contracción del miocardio en algún sentido porque este compuesto afecta directamente el suministro de fuente de energía. Sin embargo, la acción fisiológica de la carnitina en el tejido muscular parece insuficiente en los pacientes dialíticos especialmente durante y justo después del tratamiento dialítico porque este compuesto puede eliminarse fácilmente por la hemodiálisis. Existen varios informes sobre los efectos de la carnitina para las enfermedades cardíacas,^{23,46-48} entre ellos, ha sido reportado que la función del corazón mejoró evidentemente en los pacientes dialíticos por la administración de la carnitina cuando se analizó ultrasónicamente,^{46,47} probablemente por la elevación del contenido de la carnitina en el miocardio que podía mejorar oferta y demanda de energía.⁴⁸ El intervalo QT significa la duración del potencial de acción y la contracción de músculo ventricular, y el QTc es un valor de corrección para la evaluación objetiva.⁴⁹⁻⁵¹ Cuando



MM: membrana mitocondrial; CACT: carnitina acilcarnitina translocasa; EAAGCL: enzima de activación de ácidos grasos de cadena larga; CPT: carnitina palmitoil transferasa.

Figura 2. Ilustración esquemática del mecanismo de la acción de la carnitina en el transporte de los ácidos grasos de citosol a mitocondrias.

prolonga QT, varios problemas se acompañan debido a la aumentación en el riesgo del fenómeno de reingreso por la repolarización retardada^{3,29,51} y la fibrilación y taquicardia ventriculares son las complicaciones. La patogenia de dicha prolongación es diversa, e incluyen casos familiares que se han sido examinados detalladamente a nivel genético.⁵² La prolongación del intervalo QT no es rara, y se ha reportado que aparece alrededor del 8%.⁵³ Existen algunos informes sobre la prolongación del intervalo QT en los pacientes dialíticos, y los informes estaban de acuerdo en que la frecuencia estaba varias veces más alta que los controles saludables; en 39~50% de todos los pacientes dialíticos.^{6,9-13}

En años recientes la dificultad en el manejo integral de los pacientes dialíticos ha aumentado notablemente debido a la proporción de pacientes que tienen complicaciones graves y el envejecimiento, en ambos aspectos han incrementado. El riesgo de la muerte súbita por estas arritmias fatales no se puede pasar alto, y la frecuencia alta de la prolongación del intervalo QT no se puede ignorar. Nosotros tenemos que enfrentar los hechos, cuando se prolonga el intervalo QT en un 5%, la mortalidad de los pacientes aumenta en 10%.²⁰ Nosotros consideramos que el suministro de carnitina podría ser un tratamiento razonable, porque la mayoría de los pacientes en diálisis presentan deficiencia,^{23,24,31,32,38} y este compuesto tiene efecto benéfico en el transporte de los ácidos grasos a las mitocondrias^{22,27,31,42} que puede resultar en mejora significativa^{22,25,26,43,44} aunque se puede presentar alteraciones del intervalo QT. Por consiguiente, es necesario realizar más investigaciones con un mayor número de pacientes, así como un estudio comparativo intergrupar y así poder considerar el suministro de carnitina mejora el pronóstico a largo plazo de los pacientes con hemodiálisis.

REFERENCIAS

- Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidn Int.* 1999; 55(2): 648-658.
- Nitta K, Masakane I, Hanafusa N, Taniguchi M, Hasegawa T, Nakai S, *et al.* Annual dialysis data report JSDT renal data registry. *J Jap Soc Dial Ther.* 2018; 51(12): 699-766.
- Roithinger FX, Punzengruber C, Rossol M, Pachinger O, Kramer R, Prischl FC. Ventricular late potential in hemodialysis patients and the risk of sudden death. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7(10): 1013-1018.
- Shapira OM, Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol.* 1992; 25(4): 273-279.
- Meier P, Vogt P, Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron.* 2001; 87(3): 199-214.
- Genovesi S, Rossi E, Nava M, Riva H, de Franceschi S, Fabbrini P, *et al.* A case series of chronic hemodialysis patients; mortality, sudden death, and QT interval. *Europace.* 2013; 15(7): 1025-1033.
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Circulation.* 1994; 90(2): 779-785.
- Patane S, Marte F, Di Bella G, Curro A, Coglitore S. QT interval prolongation, torsade de pointes, and renal disease. *Int J Cardiol.* 2008; 130(2): e71-e73.
- Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(4): 834-842.
- Yenigun EC, Aypak C, Turgut D, Aydin MZ, Dede F. Effect of metabolic acidosis on QT intervals in patients with chronic kidney disease. *Int J Artif Organs.* 2016; 39(6): 272-276.
- Hage FG, de Mattos AM, Khamash H, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol.* 2010; 33(6): 361-366.
- Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1998; 49(4): 240-244.
- Di Iorio B, Bellasi A. QT interval in CKD and haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2013; 6(2): 137-143.
- Lorincz I, Mátyus J, Zilahi Z, Kun C, Karányi Z, Kakuk G. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(6): 1297-1302.
- Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(1): 160-163.
- Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, Boran M, Yanik A, Hisar I, *et al.* Increased QT interval dispersion after haemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiol.* 2000; 51(6): 499-504.
- Nappi S, Virtanen K, Saha H, Mustonen SJ, Pasternack AI. QTc dispersion increases during haemodialysis with low calcium dialysate. *Kidn Int.* 2000; 57(5): 2117-2122.
- Howse M, Sastry S, Bell GM. Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis. *Postgrad Med J.* 2002; 78(919): 273-275.
- Maule S, Veglio M, Mecca F, Calvo C, Martina G, Marangella M, *et al.* Autonomic neuropathy and QT interval in hemodialyzed patients. *Clin Auton Res.* 2004; 14(4): 233-239.
- Kestenbaum B, Rudser KD, Shlipak MG, Fried LF, Newman AB, Katz R, *et al.* Kidney function electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(3): 501-508.
- Shibata M, Ito I, Tawada H, Taniguchi S. QT prolongation in dialysis patients: An epidemiological study with a focus on malnutrition. *Blood Purif.* 2021; DOI:10.1159/000512961.
- Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033(11): 79-91.
- Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, D'Iddio S, Giordano V, Koverech A, *et al.* Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1003(11): 52-66.
- Bellinghieli G, Santoro D, Calvani M, Mallamece A, Savica V.

- Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(suppl 1): S116-S122.
25. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Semin Dial.* 2001; 14(3): 209-217.
 26. Nishimura M, Tokoro T, Takatani T, Sato N, Nishida M, Hashimoto T, *et al.* Effects of intravenous L-carnitine on myocardial fatty acid imaging in hemodialysis patients: responders or non-responders to L-carnitine. *Springer plus.* 2015; 4(7): 353.
 27. DiNicoantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(6): 544-551.
 28. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yacoub M, *et al.* Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure; clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(3): 459-468.
 29. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Kothari S. Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(1): 34-48.
 30. Gussak I, Gussak HM. Sudden cardiac death in nephrology; focus on acquired long QT syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(1): 12-14.
 31. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Wilcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab.* 2010; 7: 30.
 32. Marconi C, Sassi G, Carpinelli A, Carretell P. Effect of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur J Appl Physiol.* 1985; 54(2): 131-135.
 33. Cave MC, Hurt RF, Frazier TH, Matheson PJ, Garverson RN, McClain CJ, *et al.* Obesity, inflammation and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23(1): 16-34.
 34. De Vivo DC, Tein I. Primary and secondary disorders in carnitine metabolism. *Int Pediatr.* 1990; 5(2): 134-141.
 35. Kendler BS. Carnitine; an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med.* 1986; 15(4): 373-390.
 36. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults; identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr.* 1991; 121(4): 539-546.
 37. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J.* 2002; 361(3): 417-429.
 38. Winter FC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(2-3): 171-180.
 39. Vlassopoulos DA, Hadjiyannakos DK, Anogiato AG. Carnitine action on red blood cell osmotic resistance in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2002; 15(1): 68-73.
 40. Labonia WD, Morelli OH, Gimenez MI, Freuler PV. Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidn Int.* 1987; 32(5): 754-759.
 41. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidn Int.* 1999; 69(suppl): S93-S106.
 42. Srinivas SR, Prasad PD, Umopathy MS, Ganopathy V, Shekhawat PS. Transport of butyryl-L-carnitine, a potential prodrug via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB (O+). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 293(5): G1046-G1053.
 43. Palmieri F. Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1777(7-8): 564-578.
 44. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Exercise tolerance in carnitine palmitoyltransferase II deficiency with IV and oral glucose. *Neurol.* 2002; 59(7): 1046-1051.
 45. Orlandi A, Francescon A, Ferlosio A, DiLastio A, Marcellini M, Pisano C, *et al.* Propionyl-L-carnitine prevents age-related myocardial remodeling in the rabbit. *Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50(2): 168-175.
 46. Romagnoli G, Naso A, Carrano G, Lidestri V. Beneficial effects of L-carnitine in dialysis patients with impaired left ventricular function: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18(3): 72-175.
 47. Serati AR, Motamed MR, Emami S, Varedi P, Movahed MR. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. *Cardiol.* 2010; 116: 178-182.
 48. Boehmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet.* 1978; 1: 126-128.
 49. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug-and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(1): 16-23.
 50. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart J.* 1995; 74(1): 84-89.
 51. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, Kothari S, Narula D, Lokhandwala Y. Intra- and inter-reader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *Electrocardiol.* 2009; 42(4): 348-352.
 52. Priori SJ, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Bottelli G, Folli R, *et al.* Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Eng J Med.* 2003; 348(19): 1866-1874.
 53. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population; a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004; 164(9): 943-948.