

Ir. Aldert Hoogland studeerde Voeding van de Mens aan de Wageningen Universiteit en is nu orthomoleculair voedingskundige. Hij publiceert regelmatig over de invloed van nutriënten op de gezondheid.

Wouter de Jong is voedingsexpert en heeft een grote belangstelling voor gezondheid.

Acetyl-L-Carnitine

Aldert Hoogland & Wouter de Jong

Acetyl-L-carnitine (ALC) is een aan L-carnitine verwante stof die echter een aantal unieke eigenschappen heeft. Een belangrijk verschil met L-carnitine is dat ALC zeer gemakkelijk de bloed-hersenbarrière passeert. ALC speelt dan ook een belangrijke rol in de hersenstofwisseling. Acetyl-L-carnitine kan in de mitochondriën van de hersenen, lever en nieren worden aangemaakt uit het aminozuur L-carnitine en een acetylgroep afkomstig van acetyl-coënzym-A. Het enzym dat de vorming van ALC katalyseert is carnitine acetyltransferase. Naarmate we ouder worden, dalen in het algemeen de acetyl-L-carnitineniveaus door een meer gebrekkige enzymfunctie. Gezien het feit dat de enige voedingsbron dierenhersen is, zijn we naarmate we ouder worden op supplementen aangewezen om de acetyl-L-carnitinespiegels weer op peil te brengen. Er zijn supplementen op de markt waarbij ALC gesynthetiseerd is uit andere plantaardige aminozuren en daardoor geschikt is voor vegetariërs.

Werking

Na orale inname wordt acetyl-L-carnitine (net als L-carnitine) snel en gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm (in het jejunum, door diffusie). L-carnitine kan een grotere maximale plasmawaarde bereiken en heeft een langere halfwaardetijd dan ALC, maar passeert minder makkelijk de bloed-hersenbarrière [1-2]. ALC gaat gemakkelijk en snel door de bloed-hersenbarrière, en heeft een aantal metabolische en regulerende effecten op hersenweefsel. Bij patiënten met dementie stijgen de hersenconcentraties significant, zowel na orale toediening als na toediening per injectie.

Acetyl-L-carnitine heeft verschillende werkingen op hersenweefsel

- **Donor van acetylgroepen:** in de cel fungeert ALC als donor van acetylgroepen. De acetylgroep is essentieel voor een groot aantal celfuncties, waaronder productie van neurotransmitters. Via acetylatie wordt een groot aantal celproteïnen, enzymen en andere verbindingen gereguleerd. Zo verhoogt ALC de productie van de 'Nerve Growth Factor', een sleutelstof voor de groei van zenuwweefsel, evenals van bèta-endorfine.
- **Verbetering neurotransmitterproductie (acetylcholine):** acetyl-L-carnitine kan zijn acetylgroep ook doneren aan choline voor de productie van acetylcholine, de belangrijkste neurotransmitter voor geheugen- en denkprocessen. De activiteit van het enzym dat acetylcholine maakt uit de acetylgroep en choline neemt af met toenemende leeftijd, met als gevolg lagere niveaus van acetylcholine. Dit proces speelt waarschijnlijk een belangrijke rol bij de afname van hersenfuncties op latere leeftijd. Bij de ziekte van Alzheimer kan een daling van de hoeveelheid acetylcholine tot wel 90% optreden.
- **Mitochondriale stofwisseling/cellulaire energie:** één van de belangrijkste processen die op cellulair niveau een rol speelt bij veroudering is een verminderde functie van de mitochondriën. Alle oxidatieve verbranding (aërobe) verbranding in de cel vindt in de mitochondriën plaats, en daarmee het grootste deel van de energieproductie. Aërobe verbranding is zeer veel efficiënter in de vorming van ATP (adenosine trifosfaat en daarmee de cellulaire energie, dan anaërobe verbranding. Hierdoor bepaalt de functie van de mitochondriën in grote mate de hoeveelheid energie die geproduceerd kan worden en daarmee het verloop van diverse chemische processen die van voldoende energie afhankelijk zijn. Zo zijn detoxificatie, reparatiesystemen, DNA-replicatie, handhaving van de osmotische balans, maar ook hogere-orde processen zoals die van het geheugen, allen afhankelijk van voldoende ATP. Om die reden is behoud van goed functionerende mitochondriën belangrijk voor de algehele gezondheid tijdens verouderen. De stofwisseling van mitochondriën is niet volledig efficiënt en normaal gesproken wordt ongeveer 1-3% van de verbruikte zuurstof daar omgezet in schadelijke superoxideradicalen. Echter, met stijgende leeftijd neemt de efficiëntie af (evenals de antioxidatieve bescherming), waardoor in de mitochondriën meer en meer schade kan optreden aan mitochondriaal DNA, RNA, eiwitten en membranen. Als gevolg van deze beschadigingen wordt zuurstof minder goed gereduceerd, waardoor weer meer vrije radicalen worden geproduceerd, evenals schadelijke bijproducten van vetzuurperoxidatie, zoals aldehyden (bijvoorbeeld malondialdehyde) die de mitochondriën verder beschadigen. Dit kan leiden tot een vicieuze cirkel van verminderde mitochondriale efficiëntie en daardoor verhoogde beschadiging, waardoor de efficiëntie nog verder afneemt. Dit heeft een negatief effect op de ATP-genererende capaciteit in de mitochondriën, vooral in tijden van een

vergrote energiebehoefte. Met name in combinatie met alfaliponzuur blijkt acetyl-L-carnitine in staat de leeftijdsgebonden afname in mitochondriale stofwisseling tenminste gedeeltelijk terug te dringen [3-4] ALC transporteert, net als L-carnitine, lange-keten-vetzuren en acetyl-coënzym-A de mitochondriën in. Eenmaal in de mitochondriën worden de vetzuren afgebroken door bèta-oxidatie en acetylgroepen verder geoxideerd in de citroenzuurcyclus. Dit is een proces waarbij, zeker in vergelijking met de anaërobe stofwisseling, veel ATP vrijkomt. Acetyl-L-carnitine voorkomt (net als L-carnitine) toxische ophopingen van vetzuren in het cytoplasma. Tevens levert ALC acetyl-CoA aan de mitochondriën voor de energieproductie. Met stijgende leeftijd neemt een aantal stoffen die belangrijk zijn voor de energieproductie in de mitochondriën af. Eén ervan is het fosfolipide cardiolipine, welke een belangrijke cofactor is voor het transport van diverse stoffen in de mitochondriën en voor het goed functioneren van de electronentransportketen. ALC blijkt de leeftijdsgebonden afname van cardiolipine terug te kunnen dringen en te kunnen herstellen naar de niveaus die voorkomen op jonge leeftijd.

- **Oxidatieve bescherming:** deze verhoging van de mitochondriale energieproductie heeft echter een prijs. De elektronentransportketen lekt altijd een bepaald percentage elektronen waardoor een klein deel van de verbruikte zuurstof daar wordt omgezet in schadelijke superoxideradicalen. Een verhoging van de energieproductie betekent dus ook een verhoging van de productie van reactieve zuurstofdeeltjes (ROS). Dit effect blijkt echter alleen bij hoge doseringen van ALC meetbaar en is alleen in de lever waargenomen. Paradoxaal genoeg zijn er juist sterke aanwijzingen dat ALC hersenweefsel kan beschermen tegen beschadiging door superoxideradicalen. Toediening van ALC verlaagde de oxidatieve stressniveaus in diverse hersengebieden van 24 maanden oude ratten naar die van 18 maanden oude dieren. Oxidatieve schade aan hersenweefsel is een belangrijke factor in veroudering en neuronale degeneratieve ziektebeelden als Alzheimer en Parkinson [5,6].

Idealiter zou ALC echter gecombineerd moeten worden met een goed antioxidant en de laatste jaren wordt er daarom onderzoek gedaan naar de combinatie van ALC met alfaliponzuur. Alfaliponzuur is een belangrijke co-factor voor mitochondriale enzymen, (in gereduceerde vorm) een krachtig antioxidant, inductor van glutathion en recycler van andere belangrijke antioxidanten. Net als ALC beweegt alfaliponzuur zich gemakkelijk door membranen. Deze combinatie blijkt een zeer krachtige: in onderzoek bij oudere ratten kon deze combinatie de mitochondriale functie in de hippocampus zodanig herstellen dat de membraanpotentiaal, een belangrijke indicator voor de functie van de mitochondriën niet meer verschilde van die van jonge dieren [4].



- **Terugdringen van lipofuscine-ophoping:** ophoping van het zogenaamde ouderdomspigment lipofuscine kan ook worden teruggedrongen door ALC. Lipofuscine is een onoplosbaar complex van gecrosslinkte eiwitten, geoxideerde vetten en andere afvalproducten van oxidatieve stress. Ophoping van lipofuscine in de hersenen is een belangrijke factor in de veroudering van de hersenen. Wanneer de normale celfuncties teveel verstoord worden door lipofuscine gaan de aangedane cellen dood (apoptose), waardoor op den duur de hersenfuncties worden verstoord. De bruine pigmentvlekken op de handen van sommige ouderen bestaan uit lipofuscine en zijn indicatief voor lipofuscine-ophoping in het lichaam, met name in hart, lever, hersenen en ooglenzen.
- **Stabilisatie van cellulaire membranen:** membranen zijn het werkoppervlak van iedere cel, waar de essentiële functies van cellulaire communicatie en hormonale signaaloverdracht plaatsvinden. Zenuwcellen zijn afhankelijk van een gezonde celmembraan voor een normale neurotransmitterstofwisseling. Humaan onderzoek heeft aangetoond dat ALC de vloeibaarheid van de membraan kan stabiliseren.
- **Groei en differentiatie van neuronen:** naarmate zenuwcellen ouder worden, neemt het vermogen om uitlopers te vormen, evenals het contactoppervlak met andere zenuwcellen af. Toediening van ALC aan oudere ratten gedurende 6-22 maanden kon deze achteruitgang deels terugdraaien. ALC kon in oud hersenweefsel de vorming van een belangrijke groeifactor van zenuwen (Nerve Growth Factor - NGF) herstellen en (op termijn) ook de groei en differentiatie van zenuwweefsel stimuleren [7,8].
- **Neuroprotectie:** Net als curcumine heeft acetyl-L-carnitine neuroprotectieve eigenschappen. Recent onderzoek wijst er op dat acetyl-L-carnitine de cellulaire stressrespons in zenuwcellen vermindert door activatie van hormetische systemen in de cel, waaronder vitagenen, een groep genen die de cellulaire homeostase moet bewaken tijdens stress. Vitagenen coderen voor celbeschermende Heat Shock Proteïnes [9,10]. >>



- **Verbetering neuronale receptorfuncties:** van veel receptorsystemen in het centrale zenuwstelsel neemt het aantal receptoren af met stijgende leeftijd, zoals het NMDA-receptorsysteem, NGF-receptoren, glucocorticoïde-receptoren en receptoren voor andere neurotransmitters. ALC kan deze receptorreductie terugdraaien, wat weer de signaaloverdracht tussen zenuwcellen verbetert. Mensen met neuronale pijn die ten minste 2 gram ALC per dag krijgen scoren lager op de pijnscore [11].
- **Regulator van glucose en glycogeenmetabolisme:** ALC verbetert de vetzuur- en glucose-afbraak, waardoor de cognitieve functies toenemen. Dit heeft mogelijk effecten op het psychologisch welbevinden.
- **Immuunversterking:** ALC blijkt een sterke immuunversterker te zijn. Hierdoor staat het in de medische/wetenschappelijke belangstelling in relatie tot HIV-therapie [12]. Het effect van ALC hangt waarschijnlijk samen met het vermogen de gezondheid van het zenuwstelsel te verbeteren wat op zijn beurt de activiteit van het immuunsysteem bepaalt.

- **Alcoholvergiftiging:** ALC heeft een beschermende werking tegen de toxische werking van alcohol [13]. Zo was bij 55 chronische alcoholici een significante verbetering van de cognitieve vermogens te bemerken na gebruik van ALC gedurende negentig dagen. Ook werd (bij ratten) een beschermend effect van acetyl-L-carnitine gevonden op hersenbeschadigingen van de foetus door alcoholgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap.

Indicaties

De diverse effecten van ALC op zenuwweefsel hebben een aantal onderzoekers gemotiveerd om onderzoek te doen naar het effect van ALC op een aantal mentale aandoeningen:

- **Dementie en Alzheimer:** verschillende studies hebben de werkzaamheid van ALC aangetoond bij het verbeteren van de cognitieve vermogens van patiënten met dementie van het type Alzheimer evenals bij patiënten met lichte dementie [14]. Deze studies duurden meestal 3-6 maanden en de gebruikte doses varieerden van 1-3 gram per dag. Hoewel de resultaten verschilden, waren de belangrijkste verbeteringen te zien bij ruimtelijke oriëntatie, kortetermijngeheugen, aandacht en verbale vermogens. Bij gebruik gedurende langere tijd (een jaar) was ook een verbetering te zien van het langetermijngeheugen. ALC is het meest effectief in de vroege stadia van de ziekte. Zo kon in een longitudinaal onderzoek bij 334 Alzheimerpatiënten ALC de progressie vertragen bij patiënten jonger dan 61 jaar [15]. Het exacte werkingsmechanisme van ALC bij de ziekte van Alzheimer is nog onduidelijk. Er zijn ook aanwijzingen dat ALC kan helpen bij de ziekte van Parkinson [5].

- **Depressies bij geriatrische patiënten:** een ander belangrijk toepassingsgebied van ALC is de behandeling van depressieve geriatrische patiënten. Een belangrijk werkingsmechanisme bij deze indicatie is dat ALC de energieniveaus van hersencellen verbetert. Acetyl-L-carnitine verhoogt eveneens niveaus van stoffen als acetylcholine, wat belangrijk is voor stemming en geheugenfunctie. Een ander belangrijk werkingsmechanisme is het gunstige effect van ALC op de structuur en functie van de celmembraan. Verstoringen van de membraanfuncties (o.a. receptoren, ionentransport, second-messengersystemen, fosfolipase-activiteit) spelen een belangrijke rol bij depressies.

In een onderzoek bij 24 depressieve patiënten die ouder waren dan zeventig jaar bleek 1 gram ALC gedurende een maand zeer effectief bij het verlichten van de symptomen. Een ander onderzoek bij 28 oudere mannen (66-79 jaar) bleek eenzelfde dosis gedurende veertig dagen ook in staat om de cortisolsecretie te normaliseren. Bij zwaar depressieve patiënten bleek het bioritme van de cortisolsecretie gestoord te zijn, waardoor bij deze patiënten sterk verhoogde cortisolspiegels voorkomen. Dit is waarschijnlijk een gevolg van activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as). In twee humane studies blijkt ALC een regulerend effect op de HPA-as te hebben, waardoor bij depressieve ouderen de cortisolge-

halten dalen en de depressie in veel gevallen spectaculair verbetert. Later (en groter) onderzoek bevestigde het gunstige effect van ALC (3 gram per dag gedurende 2 maanden) bij geriatrische depressie.

- **Zenuwbeschadiging** (waaronder diabetische neuropathie en cerebrale ischemie): uit diermodellen van zenuwschade blijkt dat ALC de genezingsnelheid van zenuwen dramatisch versnelt en uitval van zenuwfuncties na beschadiging kan voorkomen. Dit is bevestigd in humaan onderzoek [11]. Acetyl-L-carnitine is daarom aan te bevelen in alle gevallen waar fysieke beschadiging van neuronen is opgetreden, zoals hersenbeschadigingen na bijvoorbeeld een auto-ongeluk. Deze regeneratieve eigenschappen zijn onder andere toe te schrijven aan de unieke eigenschap van acetyl-L-carnitine om acetylgroepen te doneren voor de energieproductie in de mitochondriën, evenals aan het stimuleren van de productie van zenuwgroeifactoren en activatie van hormetische systemen. Onderzocht zijn onder meer hersenbeschadigingen die optreden na cerebrale ischemie. Maar ook zenuwbeschadiging als gevolg van diabetes (diabetische neuropathie) kan verbeteren door ALC [16]. Onderzoek wijst op zware deficiënties van L-carnitine en acetyl-L-carnitine bij diabetes. Suppletie liet een vermindering van de pijn en verbetering van de zenuwfunctie zien [11,17].
- **Kwaliteit sperma:** toediening van L-carnitine en ALC verbetert de kwaliteit van het sperma. Zestig onvruchtbare mannen tussen de twintig en veertig jaar oud kregen gedurende zes maanden 2 gram L-carnitine en 1 gram ALC of een placebo. Na deze periode hadden de mannen die de suppletie hadden gekregen verhoogde spermacentraties. Tevens was de beweeglijkheid van het sperma vergroot [18]. In een review van soortgelijke studies bleek ALC de beweeglijkheid van sperma en de kwaliteit ervan (percentage afwijkende spermacellen) significant te verhogen [19].
- **Metabool syndroom:** toediening van twee maal daags 1 gram ALC liet de glucosewaarden en bloeddruk dalen, verminderde de insulineresistentie en verbeterde de glucose tolerantie [20]. Bij mensen met coronaire aandoeningen bleek dagelijkse suppletie van 500 mg ALC en 200 mg alfaliponzuur de bloeddruk te verlagen. Dit effect was het grootst bij mensen met het metabool syndroom [21].
- **Herstel na beroerte:** een groep van honderd zestig patiënten die langer dan een jaar geleden een beroerte hadden gehad kregen acht weken lang 1,5 gram ALC per dag. Dit leidde tot een versneld herstel evenals een verbeterde stemming en aandachtsvermogen. In een ander onderzoek kregen tien patiënten die recent een beroerte hadden gehad intraveneus ALC toegediend, wat resulteerde in een acute verbetering van de bloedtoevoer naar de aangedane gebieden.
- **Chronische vermoeidheid:** veel chronisch vermoeide patiënten hebben lage serumspiegels van ALC. Wanneer er tijdelijk herstel optreedt van de klachten, zijn de ALC-spiegels ook hoger. Patiënten

met het chronisch vermoeidheidssyndroom hebben vaak abnormale cortisolspiegels. ALC-toediening kan zinvol zijn om de HPA-as te normaliseren via feedbackmechanismen en de spierpijnen te reduceren door inductie van bèta-endorfine. Bij een groep ouderen (> 70 jaar) bleek suppletie van 2 gram ALC significant fysieke en mentale vermoeidheid te verminderen [22].

- **Fibromyalgie:** mensen met fibromyalgie kregen 1,5 gram ALC gedurende tien weken. In vergelijking met de placebogroep hadden degenen die ALC-suppletie kregen minder pijn op gevoelige plekken en was ook de totale pijnbeleving minder. Tevens was er een significante verbetering te zien, zelfs tien weken na suppletie, op overige zelfgerapporteerde lichamelijke en geestelijke gezondheidsaspecten [23].
- **Mentale achteruitgang:** het effect van acetyl-L-carnitine op mentale achteruitgang bij ouderen uit zich niet alleen bij dementie. Juist de prille verschijnselen van de aandoening en de 'gewone' mentale achteruitgang bij ouderen kunnen goed behandeld worden met ALC. Bij een groep van 236 ouderen die dagelijks 1,5 gram ALC nam gedurende 45 dagen verbeterde duidelijk de cognitieve functies, geheugenfuncties en het constructief denken. Bij ratten herstelt ALC-suppletie de ALC-niveaus tot die van jonge dieren en de mitochondriën van hart en lever nemen structureel en functioneel een jongere toestand aan. Combinatie van ALC met alfaliponzuur versterkt dit effect nog meer. [3-4]. Een andere studie laat zien dat een aantal typische verouderingsverschijnselen in het dopaminesysteem van de hersenen kan worden teruggedrongen.

Contra-indicaties

In de aanbevolen doseringen zijn van acetyl-L-carnitine geen contra-indicaties bekend.

Bijwerkingen

Acetyl-L-carnitine wordt beschouwd als veilig. In doseringen van 1-3 gram zijn nooit serieuze bijwerkingen gevonden. Zelfs niet bij langdurige inname langer dan een jaar. Vanwege het stimulerende effect van acetyl-L-carnitine op de mentale energie kan het soms raadzaam zijn het niet 's avonds in te nemen.

Interacties

Interacties zijn mogelijk met anti-retrovirale middelen (Zidovudine, Retrovir AZT oraal/parenteraal). Suppletie met acetyl-L-carnitine verminderde de klachten en leidde tot zenuwregeneratie bij patiënten met perifere neuropathie, geïnduceerd door anti-retrovirale middelen. Patiënten die last hebben van perifere neuropathie, hebben een significant lagere carnitinespiegel dan patiënten die geen last hadden van perifere neuropathie [24]. Dosering acetyl-L-carnitine: 1.000-3.000 mg per dag [12]. >>

Dosering

Voor de meeste aandoeningen liggen therapeutische doses acetyl-L-carnitine in de orde van 1-3 gram per dag, verdeeld over meerdere doses per dag. Bij verbetering van mentale energie, verlichting van depressie en immuunversterking zijn doses van 500 mg tot 2 gram per dag toereikend. Voor toepassing bij de ziekte van Alzheimer en bij herstel van beschadigd zenuwweefsel zijn hogere doses (1,5-3 gram) nodig. Het kan meer dan een maand duren voor het eerste herstel zich openbaart. Het effect op de mentale energie en focus daarentegen kan al snel, soms al na twintig minuten optreden.

Synergisme

Er zijn diverse nutriënten die synergistisch kunnen werken op acetyl-L-carnitine. De laatste tijd staat vooral de combinatie acetyl-L-carnitine en alfaliponzuur erg in de belangstelling. Daarnaast zijn ook vitamine B-complex, lecithine (bevat fosfatidylcholine en fosfatidylserine) en omega-3-vetzuren goede synergisten. <<

Referenties

1. Cao Y, Wang YX, Liu CJ et al. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteers. *Clin Invest Med*. 2009 Feb 1;32(1):E13-9
2. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:30-41.
3. Ames BN, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:108-16.
4. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 19;99(4):1870-5
5. Beal MF. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3:S39-47; discussion S47-8
6. Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *Altern Med Rev*. 2000 Dec;5(6):502-29
7. Kokkalis ZT, Soucacos PN, Terzis JK. Effect of Acetyl-L-Carnitine on Axonal Sprouting Following Donor Nerve Injury Distal to an End-to-Side Neuroorrhaphy Model. *J Reconstr Microsurg*. 2009 Aug 20
8. Wilson AD, Hart A, Wiberg M et al. Acetyl-L-carnitine increases nerve regeneration and target organ reinnervation - A morphological study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 Aug 5
9. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT et al. Vitagenes, cellular stress response, and acetylcarnitine: relevance to hormesis. *Biofactors*. 2009 Mar-Apr;35(2):146-60.
10. Calabrese V, Giuffrida Stella AM, Calvani M et al. Acetylcarnitine and cellular stress response: roles in nutritional redox homeostasis and regulation of longevity genes. *J Nutr Biochem*. 2006 Feb;17(2):73-88.
11. Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1686-91
12. Herzmann C, Johnson MA, Youle M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. *HIV Clin Trials*. 2005 Nov-Dec;6(6):344-50
13. Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res*. 2003 Sep;48(3):285-90
14. 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 Mar;18(2):61-71
15. Brooks JO 3rd, Yesavage JA, Carta A et al. Acetyl L-carnitine slows decline in younger patients with Alzheimer's disease: a reanalysis of a double-blind, placebo-controlled study using the trilinear approach. *Int Psychogeriatr*. 1998 Jun;10(2):193-203
16. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levaccarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2002;3(4):223-31
17. 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 Jan;28(1):89-94
18. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1578-84
19. Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:383-90.
20. Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G et al. Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):567-74
21. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Apr;9(4):249-55
22. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E et al. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008 Mar-Apr;46(2):181-90
23. Rossini M, Di Munno O, Valentini G et al. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Mar-Apr;25(2):182-8
24. Famularo G, Moretti S, Marcellini S et al. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*. 1997 Feb;11(2):185-90.