

## Investigación clínica

# Propionil-L-carnitina en la arteriopatía obstructiva periférica en estadio II de la clasificación de Leriche-Fontaine

Claudio Allegra<sup>1</sup>, Pier Luigi Antignani<sup>1</sup>, Ilana Schachter<sup>1</sup>, Aleardo Koverech<sup>2</sup>, Masa Messano<sup>2</sup> y Ashraf Virmani<sup>2</sup>, Pomezia, Roma, Italia

La arteriopatía obstructiva periférica (AOP) de las extremidades inferiores afecta al 5% de la población adulta. La arteriopatía no controlada se establece debido a un déficit microcirculatorio que puede estar presente a pesar de un índice maleolo-brazo dentro de la normalidad y que desemboca en el agotamiento de la reserva funcional microcirculatoria. El objetivo del presente estudio fue examinar la posible mejora de la homeostasia microvascular y tisular mediante la administración de propionil-L-carnitina (PLC). Se incluyó en el estudio un total de 26 pacientes, de  $65 \pm 15$  años de edad; en dos hombres se diagnosticó AOP en estadio IIA y en 17 hombres y siete mujeres, en estadio IIB. El principal criterio de inclusión fue el empeoramiento de la distancia de deambulación durante el último mes. En el presente estudio la duración del tratamiento fue de 33 días. La PLC se administró mediante infusión continua en tres bolsas, que contenían 300 mg en 250 ml de suero salino. Antes y después del tratamiento, se determinaron los parámetros siguientes: distancia de claudicación y distancia máxima de deambulación (determinada en un tapiz rodante a una velocidad de 3,2 km/h con un gradiente del 12%), tiempo de restablecimiento después de la distancia máxima deambulada, índice tobillo-brazo y evaluación de la microcirculación mediante capilaroscopia. Los resultados demostraron que el tratamiento con PLC fue eficaz para restablecer la actividad del músculo esquelético en condiciones isquémicas. En particular, la capilaroscopia demostró una mejora de la angioarquitectura en los campos de la microcirculación, expresada como aumento del número de capilares visibles y disminución del tiempo de pérdida del marcador fluoresceína sódica. Los datos clínicos demostraron una mayor distancia deambulada y una disminución del tiempo hasta el restablecimiento del dolor, y la mejora clínica se correlacionó con una mejora de la función microcirculatoria. De los datos preliminares del presente estudio, ha surgido una indicación de tratamiento con PLC de la arteriopatía obstructiva crónica de la extremidad inferior en estadio II. Se han programado estudios adicionales con un mayor número de pacientes y un mayor número de variables controladas.

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.02.010.

<sup>1</sup>San Giovanni Hospital, Roma, Italia.

<sup>2</sup>Scientific and Clinical Department, Sigma Tau, Pomezia, Roma, Italia.

Solicitud de copias: Claudio Allegra, MD, San Giovanni Hospital, Via del Colosseo 26, 00100 Roma, Italia

Correspondencia: Ashraf Virmani, PhD, Medical and Scientific Affairs, R & D Sigma Tau HealthScience, Via Treviso 4, 00040 Pomezia (Roma), Italia. Correo electrónico: allegra@mclink.it, ashraf.virmani@st-hs.it

Ann Vasc Surg 2008; 22: 552-558

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.09.006

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 27 de mayo de 2008

## INTRODUCCIÓN

La arteriopatía obstructiva periférica (AOP) de las extremidades inferiores afecta al 5% de la población adulta. También es un índice de riesgo cardiovascular puesto que se asocia a coronariopatía en el 50% de los casos y a estenosis carotídea en el 30%<sup>1</sup>.

La clasificación de Leriche-Fontaine distingue cuatro estadios de progresión de la enfermedad<sup>2</sup>: un estadio asintomático, un segundo estadio caracterizado por claudicación, el tercer estadio cursa con dolor en reposo, y el cuarto con lesiones tróficas<sup>3-6</sup>.

El estadio II de la AOP de las extremidades inferiores es la expresión de la activación de los mecanismos de compensación frente a la isquemia. Se caracteriza por calambres dolorosos de la extremidad debido a la disminución del flujo arterial, lo que crea una discrepancia entre la cantidad de oxígeno disponible y las necesidades metabólicas<sup>7</sup>.

La claudicación intermitente puede clasificarse como inicial o máxima (la primera se caracteriza por un intervalo libre de dolor durante la deambulación [distancia deambulada libre de dolor] y la segunda refleja la distancia máxima deambulada después del inicio del dolor). En el estadio IIA la distancia deambulada máxima relativa (DDM) es de más de 100 m, mientras que en el estadio IIB es inferior a esta distancia.

En los estudios llevados a cabo en pacientes afectados por problemas cardiovasculares, se ha descrito una mejora de la capacidad de ejercicio, posiblemente asociada con el restablecimiento de los niveles de carnitina mediante la administración de propionil-L-carnitina<sup>8,9</sup> (PLC).

La PLC es un análogo de la L-carnitina, que el organismo produce de forma natural a través de una reacción enzimática que es por completo reversible<sup>10,11</sup>. Los hallazgos experimentales sugieren que la PLC puede entrar en las mitocondrias de manera selectiva, y, puesto que éstas contienen la enzima carnitina aciltransferasa, el resultado final es la estimulación del ciclo de Krebs y la producción de un exceso de succinato<sup>12</sup>. Algunos de los efectos de la PLC también son consecuencia de su metabolismo a L-carnitina, que, a su vez, actúa como transportador de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias, por beta-oxidación, y aumentando el nivel de coenzima A libre (CoA), esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono<sup>10,13</sup>. Por consiguiente, la PLC estimula la producción de energía en los músculos isquémicos aumentando el flujo del ciclo del ácido cítrico y estimulando la actividad de la piruvato deshidrogenasa, y su actividad *scavenger* de los radicales libres del oxígeno<sup>10,14</sup>.

Se ha sugerido que la PLC produce efectos beneficiosos en pacientes afectados por diversas patologías cardiovasculares<sup>12,15</sup>. El fundamento del tratamiento con esta molécula se basa en diversos mecanismos sinérgicos que actúan favoreciendo la integridad de los parámetros estructurales, bioquímicos y funcionales de la microcirculación y de las fibras musculares.

El objetivo del presente estudio fue cuantificar los datos clínicos de la mejora de la sintomatología en pacientes con AOP en estadio II de las extremidades inferiores en los que se detectó un empeoramiento

de la distancia deambulada en el último mes, con determinaciones del aumento de la distancia deambulada inicial y máxima y el tiempo de restablecimiento del dolor. Por medio de capilaroscopia también se correlacionó con la mejora de la función microcirculatoria.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio un total de 26 pacientes de  $65 \pm 15$  años de edad, atendidos en el servicio de Angiología del Hospital de San Giovanni de Roma, Italia. De ellos, en dos hombres se había establecido el diagnóstico de AOP en estadio IIA y en 17 hombres y siete mujeres, AOP en estadio IIB.

El principal criterio de inclusión fue el empeoramiento de la distancia deambulada durante el último mes.

La PLC se administró mediante infusión continua durante el día a través de tres bolsas, que contenían 300 mg en 250 ml de suero salino con la pauta siguiente (duración total del tratamiento 33 días): infusión endovenosa durante 12 días consecutivos, seguido de una infusión a días alternos (seis veces) y acto seguido cada 3 días (tres veces).

Utilizamos una infusión endovenosa del fármaco debido a la naturaleza particular de los pacientes (agravación rápida de la claudicación) y para la evaluación aguda de los resultados instrumentales.

### Parámetros evaluados

Los parámetros mencionados más adelante se determinaron antes y después del tratamiento:

- Distancia deambulada inicial y máxima (determinada en un tapiz rodante a una velocidad de 3,2 km/h con un gradiente del 12%).
- Tiempo de restablecimiento del dolor después.
- Índice tobillo-brazo.
- Microcirculación, utilizando capilaroscopia.

### Capilaroscopia

Para explicar la posible mejora clínica como consecuencia del tratamiento, se estudió la modificación de la microcirculación utilizando un sistema de capilaroscopia modificada (Capiflow, Kista, Suecia). El método Capiflow puede evaluar la velocidad de flujo y el hematócrito relativo utilizando una baja velocidad durante el examen de las imágenes<sup>16</sup>.

El estudio en pacientes con arteriopatía se efectuó con el microscopio colocado en la uña del primer dedo del pie. Fue posible determinar la velocidad

de los hematíes capilares, el diámetro (en micrómetros), el número de capilares por campo (densidad capilar) y el número de capilares perfundidos y abiertos. Además, utilizando fluoresceína sódica (NaF), inyectada en una vena del brazo y cuya dosis dependió de la edad, sexo y peso del paciente, fue posible determinar y cuantificar la permeabilidad de los capilares y el tiempo que requirió la NaF para llegar a la uña del primer dedo. En este sentido, fue posible evaluar la lesión experimentada por los capilares como consecuencia de la isquemia. Debido a la complejidad de este método cruento y el tiempo de examen, sólo estudiamos a seis de los pacientes.

### Análisis estadístico

Todos los datos se expresan como medias y desviaciones estándar a partir de la media. Las comparaciones estadísticas se efectuaron antes y después del tratamiento utilizando la prueba t de Student modificada. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

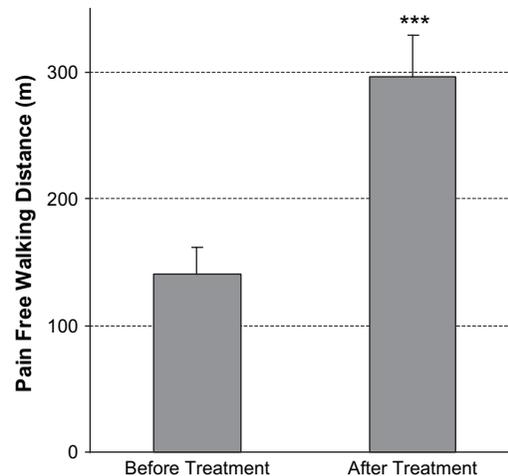
Todos los pacientes fueron tratados con PLC, que fue bien tolerada. De los 26 pacientes incluidos en el estudio, 24 completaron el plan de tratamiento al igual que los exámenes de deambulación; dos pacientes abandonaron el estudio debido a falta de cumplimiento. En ninguno de ellos se observaron efectos adversos.

Los factores de riesgo de los pacientes estaban controlados mediante tratamiento con fármacos específicos y la observación de conductas correctas. Ninguno era tratado con fármacos que influyeran en el metabolismo de la carnitina. En ninguno estaban presentes nefropatías o hepatopatías.

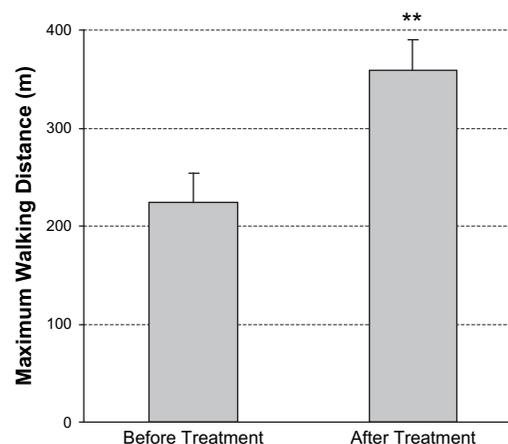
### Autonomía de la deambulación y tiempo de restablecimiento

La distancia deambulada inicial aumentó significativamente en una media de 157 m, desde una media de 140 m antes del tratamiento hasta 297 m después de él ( $p < 0,001$ ,  $n = 24$ ) (fig. 1). La DDM aumentó en 135 m, desde 224 hasta 359 m después del tratamiento ( $p < 0,01$ ,  $n = 21$ ) (fig. 2).

Aunque el estudio no trató específicamente de determinar el tiempo de restablecimiento, encontramos que disminuyó en alrededor del 25% en el grupo tratado con PLC (resultados no mostrados).



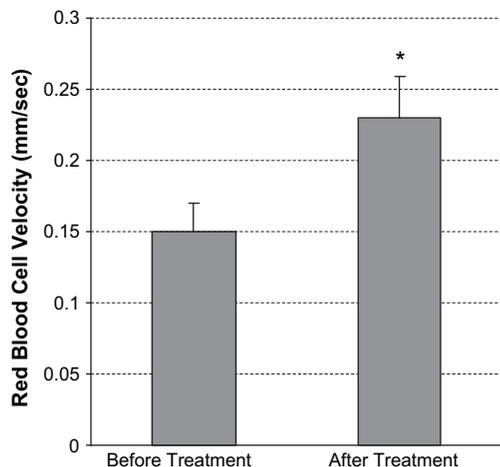
**Fig. 1.** Capacidad de deambulación libre de dolor en 24 pacientes antes y después del tratamiento intravenoso con PLC. Todas las determinaciones se expresan en metros. Cada punto es la media ( $\pm$  error estándar) de 24 pacientes. \*\*\*Diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,001$ .



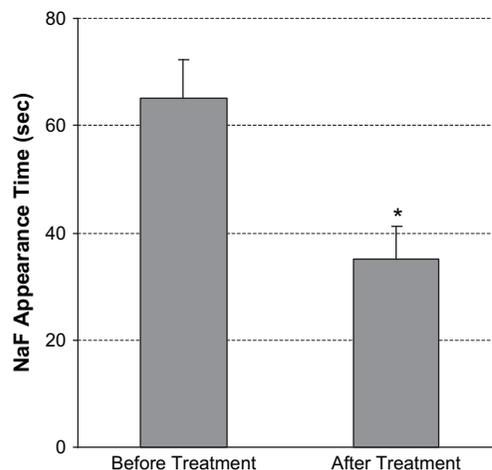
**Fig. 2.** Capacidad de deambulación máxima en 21 pacientes antes y después del tratamiento intravenoso con PLC. Todas las determinaciones son en metros. Cada punto es la media ( $\pm$  error estándar) de 21 pacientes. \*\*Diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,01$ .

### Capilaroscopia

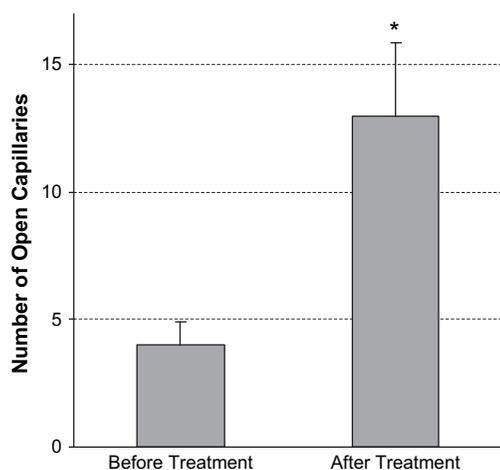
Los datos de la capilaroscopia para seis pacientes, antes y después del tratamiento, fueron los siguientes. Se observó un aumento de la velocidad de los hematíes a partir de los valores basales de  $0,15 \pm 0,05$  a  $0,23 \pm 0,07$  mm/s después del tratamiento, un aumento del 53,3% ( $p < 0,05$ ) (fig. 3). Se observó un aumento, ligero, no significativo, del número de capilares por campo, desde  $15 \pm 6$  hasta  $16 \pm 7$ . Sin embargo, el número real de capilares



**Fig. 3.** Velocidad de los hematíes determinada mediante capilaroscopia antes y después del tratamiento intravenoso con PLC. Todas las determinaciones se expresan en milímetros por segundo y cada punto es la media ( $\pm$  error estándar) de seis pacientes. \*Diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ .



**Fig. 5.** Tiempo de aparición del marcador, el contraste NaF, mediante capilaroscopia, antes y después del tratamiento intravenoso con PLC. Cada punto es la media ( $\pm$  error estándar) de seis pacientes. \*Diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ .



**Fig. 4.** Número de capilares abiertos determinado mediante capilaroscopia antes y después del tratamiento intravenoso con PLC. Cada punto es la media ( $\pm$  error estándar) de seis pacientes. \*Diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ .

abiertos aumentó significativamente desde  $4,0 \pm 2,3$  a  $13 \pm 7,1$  ( $p < 0,05$ ) (fig. 4). El tiempo de aparición del marcador, el contraste NaF, también disminuyó significativamente, desde  $65 \pm 18$  hasta  $35 \pm 15$  s ( $p < 0,05$ ) (figs. 5, 6).

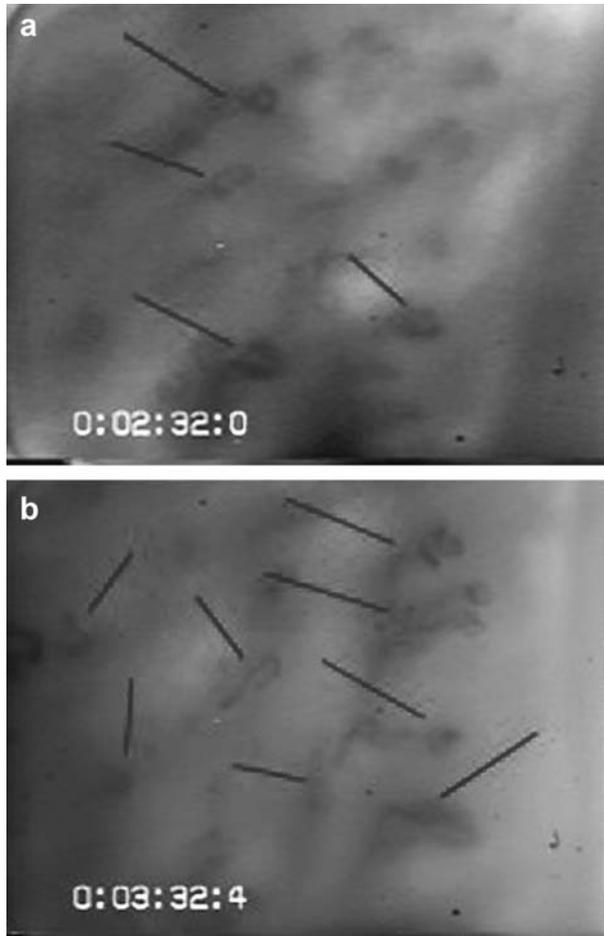
## DISCUSIÓN

La arteriopatía obstructiva crónica de las extremidades inferiores en estadio II puede evolucionar de dos

modos: como arteriopatía compensada con una mejora de la sintomatología o como arteriopatía no controlada, con una evolución hacia el estadio III, con dolor en reposo. La evolución depende de las intervenciones multidisciplinares: revascularización quirúrgica, tratamiento médico y rehabilitación física.

La mejoría de la AOP mediante tratamiento farmacológico guarda relación con la regresión de los síntomas clínicos, debido principalmente a los efectos sobre la microcirculación; en la isquemia la adaptación a la carga de trabajo se compensa a nivel del lecho preterminal y terminal. En la primera fase se activan los mecanismos de defensa fisiológicos, que dan lugar a una vasodilatación y al uso de la reserva microcirculatoria periférica. La arteriopatía no controlada, como la descrita en el presente estudio, se establece debido al déficit microcirculatorio que desemboca en el agotamiento de la reserva funcional. Por esta razón, el tratamiento médico debe dirigirse a mejorar la homeostasia del tejido microvascular, y, en el presente estudio, la administración de PLC se dirigía a este mecanismo.

La microcirculación está constituida por diferentes estructuras que desempeñan distintas funciones: los capilares nutricionales (10-15% del flujo hemático) y el sistema de paramicrovasos (90% del flujo microcirculatorio), que forman la reserva funcional, constituida por arteriolas sensibles a la variación de la presión, vénulas y vénulas postcapilares que disponen de pericitos contráctiles y microválvulas, metarteriolas (con una capa discontinua de miocitos), anastomosis arteriovenosas



**Fig. 6.** Imágenes representativas de la videocapillaroscopia antes (a) y después (b) del tratamiento con PLC. Se observa un aumento de los capilares abiertos con flujo en su interior. Los capilares son los tubos oscuros y regulares. El área clara corresponde a tejido conectivo.

y matriz extracelular. En la AOP, se produce una hiperostomía permanente, tanto relativa como absoluta, del segmento intermedio con un aumento del flujo.

La disfunción endotelial desencadena la activación de mecanismos inflamatorios así como la proliferación celular de las capas vasculares en un intento reparador que, de ser excesivo, acaban desencadenando la arteriosclerosis, hipertensión arterial o isquemia y la consiguiente patología de reperfusión<sup>17</sup>. Algunos metabolitos tóxicos desencadenados durante la isquemia y otros factores de riesgo pueden exacerbar todavía más estos factores<sup>18-20</sup>.

La homeostasia del tejido microvascular está regulada por mecanismos hemodinámicos y biohistoquímicos sistémicos y locales, correlacionados con diversos factores<sup>21-23</sup>. El primero es el “tono

vascular”, que regula la distribución del flujo microcirculatorio en función de las necesidades metabólicas locales por medio del reflejo miógeno local del esfínter precapilar y el tono de los miocitos de las arteriolas. En presencia de adenosín trifosfato (ATP) y de Ca iónico, los miocitos producen actinmiosina, que es indispensable para su actividad. El segundo es el endotelio vascular, cuyo metabolismo se relaciona con su función, con propiedades específicas según su localización, es decir, vasos arteriales, venosos y cerebrales.

La pérdida de la integridad del endotelio desencadena la activación de sustancias protrombóticas y glucosaminoglucanos, a través del inhibidor de la coagulación asociado a la lipoproteína, lo que provoca la formación de trombina y microtrombosis local. Además, el endotelio isquémico, para satisfacer las necesidades funcionales vitales, convierte su metabolismo aeróbico en un metabolismo aeróbico y anaeróbico mixto, lo que crea una disfunción endotelial adicional, un aumento de la acidosis local y una agravación de la sintomatología.

En la AOP, la formación de L-carnitina y de acilcarnitina en el músculo en reposo muestra una situación similar a la fuerza submáxima del músculo<sup>24-26</sup>. Los episodios isquémicos repetidos provocan una depleción de L-carnitina, repercusiones negativas en la función de los miocitos y el endotelio, un edema vasogénico e intersticial, pérdida de la vasomoción, redistribución del flujo microcirculatorio, y una microtrombosis local. Estos mecanismos provocan una isquemia aún mayor, lo que a su vez establece una adaptación del músculo esquelético que permita su actividad en condiciones de hipoxia.

La base del tratamiento con PLC es el restablecimiento de la homeostasia microcirculatoria, que probablemente produce, como mínimo, cinco funciones, de las que las dos primeras se correlacionan y actúan potenciándose entre sí:

1. Acción hemodinámica<sup>25</sup>
2. Acción metabólica<sup>26</sup>
3. Acción directa en la fibra muscular, probablemente a nivel nuclear<sup>27</sup> (el déficit de carnitina se asocia con atrofia de la fibra muscular de tipo I, que se caracteriza por niveles elevados de enzimas oxidativas)
4. Acción hemorreológica para restablecer la estabilidad y flexibilidad normal de la membrana de los hematíes<sup>28</sup>
5. En situaciones de disminución de la carnitina, la modulación del metabolismo de la glucosa aumenta la acetil-CoA en las mitocondrias<sup>29</sup>; por esta razón, los azúcares no pueden entrar

en la célula, lo que provoca una falta de utilización de la glucosa. Esto representa una especie de resistencia a la insulina en la célula<sup>30</sup>

Los mecanismos subyacentes de las dos primeras acciones de la PLC guardan relación con sus propiedades hemodinámicas y metabólicas exclusivas. En primer lugar, su acción microhemodinámica y la modulación de la motilidad vascular partiendo de las necesidades funcionales aumentan el sustrato energético (ATP) a pesar de la hipoxia. Taylor et al estudiaron en 1996 este mecanismo de anaplerosis<sup>31</sup>. Usaron espectroscopia por resonancia magnética con <sup>31</sup>P para demostrar los cambios compatibles con la mejora del metabolismo muscular después de la administración de PLC: una disminución del 30% en la semivida de reacción de la fosfocreatina (PCr), una disminución del 43% de la semivida de reacción del adenosín difosfato (ADP), y un aumento del 33% de la velocidad máxima ( $V_{max}$ ) de la síntesis oxidativa de ATP. Los cambios en la distancia de deambulación se correlacionaron positivamente con los cambios en la  $V_{max}$ , al igual que con un restablecimiento más rápido de la PCr y el ADP. En 1997, Thompson et al<sup>32</sup> demostraron que, en pacientes tratados con 2 g/día de PLC, se establecieron niveles normales de ATP y PCr. En el estudio de Di Marzo et al<sup>33</sup>, los pacientes tratados con PLC mostraron un restablecimiento más rápido de PCr y una menor disminución del pH tisular durante el ejercicio. La mayor producción de ATP se acompaña de efectos positivos: reequilibra la vasomoción, el menor consumo de oxígeno por el endotelio y el esfínter precapilar facilita el mantenimiento del tono arteriolar, mantenimiento de la presión de perfusión y restablecimiento del equilibrio entre el endotelio y el óxido nítrico producido por el endotelio. La vasodilatación arteriolar consiguiente constituye la primera respuesta a la isquemia.

En segundo lugar, probablemente la PLC remodula los órganos dinámicos endoteliales y la matriz extracelular. La perfusión tisular, intermitente para la vasomoción arteriolar, en períodos de ausencia de perfusión, permite la reabsorción de las sustancias intersticiales desde el área intersticial y, por lo tanto, una prevención fisiológica del edema. La PLC es un *scavenger* de los radicales libres a través de mecanismos de quelación de los iones ferrosos y la disminución del calcio intracelular, con un efecto protector sobre el endotelio debido a la disminución de las moléculas adhesivas leucocitarias. Esto se demuestra por la disminución de la expresión de la L-selectina endotelial, un marcador de las moléculas de adhesión que se producen durante la isquemia

y la reperusión después de la formación de radicales libres<sup>34</sup>. Esto restablece la integridad endotelial con un efecto reequilibrante sobre la permeabilidad y el intercambio de nutrientes, catabolitos, gases y líquidos intra y extracelulares (presión transmural) y un reequilibrio entre las sustancias pro-trombóticas, profibrinolíticas, vasodilatadoras y vasoconstrictoras producidas por el endotelio. La PLC también produce un efecto vasodilatador a través de un mecanismo relacionado con las prostaglandinas<sup>35</sup>.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, en el presente estudio se demostró que el tratamiento con PLC es eficaz para restablecer la actividad del músculo esquelético en condiciones isquémicas, por lo observado mediante capilaroscopia, que evidenció una mejora de la angiarquitectura en los campos de la microcirculación, expresada como un mayor número de capilares visibles y una disminución del tiempo de desaparición de NaF. Los datos clínicos reflejan esta mejora de la función microcirculatoria demostrando una mayor autonomía de deambulación y una disminución del tiempo de restablecimiento del dolor. Los datos preliminares del presente estudio respaldan el tratamiento con PLC para el empeoramiento de la AOP de las extremidades inferiores en estadio II. Consideramos que son necesarios estudios adicionales para explicar con mayor detalle los mecanismos subyacentes de la AOP y la eficacia terapéutica de la PLC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093-2098.
2. Fontaine R, Kieny R, Gangloff JM, et al. Long-term results of restorative arterial surgery in obstructive diseases of the arteries. *J Cardiovasc Surg* 1964;5:463-472.
3. Hirsch AT. Claudication as an "orphan disease": rationale and goals of drug therapy for peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1996;1:37-42.
4. Hiatt WR, Nawaz D, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients with peripheral vascular disease. *J Appl Physiol* 1987;62:2383-2387.
5. Hiatt WR, Wofel EE, Regensteiner JG, et al. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral vascular disease. *J Appl Physiol* 1992;73:346-353.
6. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vascular Med* 1996;1:60-64.
7. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:266-274.

8. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-1624.
9. Anand I, Chandrashekhan Y, De Giuli F, et al. Acute and chronic effects of propionyl-L-carnitine on the hemodynamics, exercise capacity, and hormones in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:291-299.
10. Binienda Z, Virmani A. The mitochondriotropic effects of L-carnitine and its esters in the central nervous system. *Curr Med Chem* 2003;3:275-282.
11. Wiseman LR, Brogden RN. Propionyl-L-carnitine. *Drugs Aging* 1998;12:243-248.
12. Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr* 1998;17:207-215.
13. Hiatt WR. Treatment of disability in peripheral arterial disease: new drugs. *Curr. Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:227-231.
14. Antignani PL. Treatment of chronic peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:205-216.
15. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-622.
16. Allegra C, Bartolo M, Jr, Barioti B, Cassiani D. Lymphatic capillaries pressure in human skin of patients with chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc* 1994;9:341-349.
17. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-1992.
18. Virmani A, Binienda Z, Ali S, Gaetani F. Links between nutrition, drug abuse, and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:303-314.
19. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:9.
20. Nishiyama A, Rahman M, Inscho EW. Role of interstitial ATP and adenosine in the regulation of renal hemodynamics and microvascular function. *Hypertens Res* 2004;27:791-804.
21. Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clin Belg* 2006;61:213-219.
22. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005;9:S3-S8.
23. Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:92-98.
24. 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;1033:79-91.
25. Corsi C, Pollastri M, Marrapodi E, et al. L-Propionylcarnitine effect on postexercise and postischemic hyperemia in patients affected by peripheral vascular disease. *Angiology* 1995;46:705-713.
26. Brevetti G, Di Lisa F, Perna S, et al. Carnitine-related alterations in patients with intermittent claudication. Indication for a focused carnitine therapy. *Circulation* 1996;93:1685-1689.
27. Arenas J, Ricoy JR, Encinas AR, et al. Carnitine in muscle, serum, and urine of nonprofessional athletes: effects of physical exercise, training, and L-carnitine administration. *Muscle Nerve* 1991;14:598-604.
28. Arduini A, Gorbunov N, Arrigoni-Martelli E, et al. Effects of L-carnitine and its acetate and propionate esters on the molecular dynamics of human erythrocyte membrane. *Biochim Biophys Acta* 1993;1146:229-235.
29. Brevetti G, Corrado S, Martone VD, et al. Microcirculation and tissue metabolism in peripheral arterial disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21:245-254.
30. Felix C, Gillis M, Driedzic WR, et al. Effects of propionyl-L-carnitine on isolated mitochondrial function in the reperfused diabetic rat heart. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:17-24.
31. Taylor DJ, Amato A, Hands LJ, et al. Changes in energy metabolism of calf muscle in patients with intermittent claudication assessed by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy: a phase II open study. *Vasc Med* 1996;1:241-245.
32. Thompson CH, Irish AB, Kemp GJ, et al. The effect of propionyl L-carnitine on skeletal muscle metabolism in renal failure. *Clin Nephrol* 1997;47:372-378.
33. Di Marzo L, Miccheli A, Sapienza P, et al. <sup>31</sup>Phosphorus magnetic resonance spectroscopy to evaluate medical therapy efficacy in peripheral arterial disease. A pilot study. *Panminerva Med* 1999;41:283-290.
34. Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, et al. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992;296:394-401.
35. Cipolla MJ, Nicoloff A, Rebello T, et al. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg* 1999;29:1097-1103.