



Original/*Pediatría*

Comparación entre los niveles de carnitina libre y el estado nutricional en pacientes con cistinosis nefropática infantil

Sara Guillén-López¹, Isabel Ibarra-González², Leticia Belmont Martínez¹, Merit Valeria Juárez-Cruz y Marcela Vela-Amieva¹

¹Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud. ²Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. ³Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional, México.

Resumen

Introducción: la cistinosis nefropática infantil (CNI) es una enfermedad genética debida a un defecto del transporte de la cistina, con la subsecuente acumulación de este aminoácido predominantemente en el riñón. Existen pocos estudios sobre la evaluación del estado nutricional en pacientes con esta patología, pero se sabe que tienen una excreción de carnitina urinaria aumentada, lo que puede dar como resultado una deficiencia plasmática y muscular de este compuesto; sin embargo, la suplementación de carnitina en CNI es controversial.

Objetivo: comparar la concentración sanguínea de carnitina libre (C0) con el estado nutricional de una cohorte de pacientes con CNI.

Material y métodos: evaluación antropométrica mediante la medición de peso, talla, perímetro braquial (PB) y pliegue cutáneo tricipital (PCT). La C0 se cuantificó mediante espectrometría de masas en tándem en muestras de sangre en ayuno.

Resultados: se analizaron 10 pacientes con CNI, 5 con y 5 sin trasplante renal. De acuerdo con el IMC, 3/10 presentaron desnutrición. La reserva de masa magra se encontró baja en 8/10 pacientes (3 no trasplantados y todos los trasplantados). El PB mostró correlación con las concentraciones sanguíneas de C0 ($r^2=0,353$); Los pacientes no trasplantados tuvieron niveles de C0 significativamente más bajos que los trasplantados ($\text{Chi}^2=0,0027$).

Conclusión: en esta población de pacientes con CNI se encontró un 70% de sujetos con C0 baja, que se correlaciona con la masa magra disminuida. Es recomendable hacer una evaluación nutricional de rutina que incluya los tres parámetros antropométricos como parte del seguimiento médico-nutricional integral de estos pacientes.

(Nutr Hosp. 2015;32:2613-2617)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9845

Palabras clave: Carnitina. Cistinosis. Cistinosis nefropática infantil. Síndrome de Fanconi. Estado nutricional.

Correspondencia: Marcela Vela-Amieva.
Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz.
Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.
Av. IMAN#1, piso 9, colonia Insurgentes-Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, CP 04510, México, D.F.
E-mail: dravelaamieva@yahoo.com

Recibido: 6-IX-2015.
Aceptado: 9-X-2015.

COMPARISON OF FREE CARNITINE LEVELS WITH NUTRITIONAL STATUS IN INFANTILE NEPHROPATHY CISTINOSIS PATIENTS

Abstract

Introduction: infantile nephropathic cystinosis (INC) is an autosomal recessive disorder that causes defects in cystine transport with subsequent accumulation in almost all body tissues, especially kidneys. There are few studies regarding the nutritional status assessment of patients with INC. It has been reported that patients with INC showed increased urinary losses of carnitine, resulting in plasma and muscle carnitine deficiency also increased metabolic requirements of carnitine in this patients have also been proposed, but to date carnitine supplementation is controversial.

Objective: the aim of this study was to compare carnitine blood concentrations with nutritional status assessed by three anthropometric parameters: body mass index, mid-upper arm circumference and tricipital skin fold in patients with INC.

Material and methods: anthropometric assessment of 10 patients with INC which included measurement of weight, height, mid-upper arm circumference and tricipital skin fold thickness. Free carnitine (C0) was measured by tandem mass spectrometry in fasting blood samples.

Results: a total of 10 patients with INC were analyzed, 5 with and 5 without renal graft. According to the body mass index, 3/10 presented malnutrition. Muscular mass was found low in 8/10 patients (3 without renal graft and all the transplanted) the mid-upper arm circumference showed correlation with C0 blood concentrations ($r^2=0.353$); non transplanted patients had C0 levels significantly lower than the transplanted ones ($\text{Chi}^2=0.0027$).

Conclusion: in this study we found that 70% of patients had low C0 blood levels that had a correlation with depleted lean body mass. It is recommendable to evaluate the nutritional status of these patients as part of their routine medical evaluation.

(Nutr Hosp. 2015;32:2613-2617)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9845

Key words: Carnitine. Cystinosis. Infantile nephropathic cystinosis. Fanconi syndrome. Nutritional status.

Introducción

La cistinosis nefropática infantil (CNI) es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *CTNS* que codifica para la cistinosa, que es el transportador lisosomal del aminoácido cistina^{1,2}. Los defectos en el gen *CTNS* tienen como consecuencia la acumulación intralisosomal de cristales de cistina especialmente en el riñón, córnea, tiroides, entre otros órganos³. Clínicamente, la principal complicación de la CNI es la insuficiencia renal^{4,5}. Los niños con CNI aparentan ser normales al nacimiento, pero desarrollan síndrome de Fanconi entre los 6 y los 12 meses de edad, presentando deshidratación, acidosis, vómito, desequilibrio hidroelectrolítico, raquitismo hipofosfatémico y falla para crecer^{1,6}. En el síndrome de Fanconi existe un daño tubular proximal que se caracteriza por un aumento en la excreción de moléculas pequeñas, entre las que destacan sales, glucosa, aminoácidos, moléculas de bajo peso molecular y la carnitina⁷. La CNI se trata mediante el uso de bitartrato de cisteamina, que es un aminotiol, que reacciona con la cistina dando lugar a un disulfuro de cisteamina y cisteína, cuya mezcla se extrae de los lisosomas, disminuyendo los niveles intraleucocitarios de cistina⁸.

Algunos autores han descrito que los pacientes con CNI tienen habitualmente talla y peso adecuados al nacer, sin embargo la talla al año de edad cae al percentil 3, la velocidad de crecimiento es del 60% con respecto al normal y rara vez se alcanza sin tratamiento oportuno una talla por arriba del percentil 50, por lo que tienen retraso en el crecimiento de origen multifactorial^{3,9,10}.

Por otro lado, se sabe que la carnitina (3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato), también conocida como L-carnitina o levocarnitina, es un compuesto nitrogenado de amplio interés nutricional¹¹. En los humanos, el 75% de este compuesto se obtiene de la dieta, siendo sus principales fuentes los productos de origen animal tales como la carne roja (res, cordero, cerdo, oveja, conejo, entre otros)¹². La carnitina ingerida es transportada desde la luz intestinal hacia el enterocito y pasa de la membrana serosa hacia la circulación mediante una difusión simple y la proporción no absorbida en el intestino delgado, es casi totalmente degradada por los microorganismos en el intestino grueso¹³. La biosíntesis endógena de carnitina produce entre 1-2 $\mu\text{mol/kg}$ de peso/día. La carnitina se sintetiza a partir de sus aminoácidos precursores (lisina y metionina) mediante diversos pasos enzimáticos; tiene una amplia distribución en todos los tejidos de los mamíferos y es particularmente abundante en el músculo¹³.

La función más ampliamente conocida de la carnitina es el transporte de los ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria para la β -oxidación, siendo la carnitina libre (C0) la forma utilizable, mientras que la carnitina esterificada es la que está unida a los grupos acilo y la carnitina total la suma de las dos anteriores¹⁴. La eliminación de la carnitina ocurre principalmente

mediante la excreción renal tanto en su forma esterificada y como C0. En condiciones normales, se excreta menos del 5% de la carnitina filtrada y es eficientemente conservada mediante la reabsorción, que es un proceso facilitado por el transporte activo mediante el transportador OCTN2 localizado en la membrana renal. La reabsorción de carnitina es más eficiente conforme la ingesta disminuye, independientemente de la filtración glomerular; este mecanismo homeostático sirve para mantener las concentraciones circulantes dentro del límite normal¹³.

Se sabe que los enfermos con CNI tienen una importante pérdida de carnitina urinaria que es generalmente secundaria al síndrome de Fanconi, ocasionando deficiencia plasmática y muscular¹⁵. En los pacientes que trasplantados dejan de presentar dicho síndrome y normalizan las concentraciones de carnitina^{7,15}. También se ha propuesto que estos pacientes tienen aumento de los requerimientos metabólicos de carnitina¹⁶. Por lo anterior, algunos autores recomiendan administrar farmacológicamente carnitina, sin embargo no se ha llegado a un consenso sobre su uso y existen controversias sobre las dosis adecuadas⁷.

El objetivo del presente trabajo es comparar el diagnóstico nutricional evaluado mediante tres parámetros antropométricos: índice de masa corporal (IMC), perímetro braquial (PB) y pliegue cutáneo tricipital (PCT), correlacionándolo con las concentraciones de C0 en sangre de pacientes con CNI.

Material y Métodos

Estudio transversal de una corte de pacientes con CNI diagnosticados clínicamente por la presencia de cristales corneales de cistina, acompañada de síndrome de Fanconi y estudio molecular¹⁷. Todos los enfermos se encontraban recibiendo cisteamina a una dosis promedio de 60 mg/kg/día. Ninguno de ellos había recibido suplementos de carnitina, ni estaba siendo sometido a diálisis. Los participantes o sus padres o tutores, firmaron carta de asentimiento o consentimiento informado para participar en el estudio, siguiendo los lineamientos establecidos en nuestra institución.

Se realizó evaluación antropométrica en 10 pacientes con diagnóstico confirmado de NCI. Todas las mediciones se realizaron por nutriólogas estandarizadas. Se usó una báscula mecánica con precisión de ± 100 g, estadímetro con una precisión de 0.1 mm, cinta métrica de fibra de vidrio marca comercial Gulik con precisión de ± 0.1 cm, plicómetro metálico con precisión 1 mm de marca comercial Lange. El cálculo del IMC se realizó usando las mediciones de peso y talla al momento del estudio. Para los sujetos mayores de 18 años se utilizaron los puntos de corte descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) considerando <18.5 desnutrición; 18.5-24.9 adecuado; >25-29.9 sobrepeso y ≥ 30 obesidad. En menores de 18 años se usaron percentiles de la OMS,

con las siguientes categorías: <5 se consideró desnutrición; 5-85 adecuado o normal; 85-94 sobrepeso y arriba del percentil 95 obesidad. La reserva de masa muscular se estimó mediante el PB, clasificándose con base en los puntos de corte y tablas de percentiles de la OMS: <5 como bajo; de la 5 al 95 normal y arriba del 95 como masa magra alta o hipertrofia muscular^{18,19}.

Como indicador de la masa grasa se utilizó el PCT, siguiendo lo establecido por Frisancho y cols²⁰, con la siguiente clasificación: baja o disminuida (reserva de masa grasa por igual o menor al percentil 15), normal o promedio (mayor al percentil 15 e igual o menor al 75) y exceso (mayor al percentil 75). La C0 se cuantificó en sangre total depositada en papel filtro grado 903, mediante espectrometría de masas en tándem, según la metodología estandarizada en nuestro laboratorio y previamente publicada²¹. Los pacientes se agruparon en dos categorías dependiendo de si habían sido sometidos o no a trasplante renal. Se consideraron como valores normales de referencia de C0, los previamente publicados por Cavendon²². Se utilizó estadística descriptiva y análisis bivariado mediante el programa JMP^{MR} The Statistical Discovery software, versión 5.

Resultados

Se analizaron 10 pacientes con CNI, 4 mujeres y 6 hombres; el más joven tuvo 2 años 6 meses de edad y el mayor fue de 53 años. A 5/10 se les había realizado trasplante renal (mínimo 6 años, máximo 23 años antes de la presente evaluación). La edad promedio del gru-

po sin y con trasplante renal fue de 8.36 y 27.81 años respectivamente. Las concentraciones de C0 en los pacientes con CNI con y sin trasplante renal, se muestran en la tabla I. Encontramos que según el IMC, 3/10 estaban desnutridos, (uno del grupo sin trasplante y 2 de los trasplantados); 6/10 (3 de cada grupo) eutróficos y 1/10 (no trasplantado) tuvo sobrepeso.

En 8/10 pacientes (3 no trasplantados y todos los trasplantados) la reserva de masa magra medida mediante el PB, se encontró por debajo del percentil 5, por lo que se clasificó como baja. En cambio, la reserva de masa grasa, medida por el PCT se encontró baja en 5/10 (2 no y 3 trasplantados), normal en 4/10 (2 y 2) y excesiva en 1/10 no trasplantado (Tabla I). En la figura 1 se muestra que los niveles de C0 son significativamente menores entre los pacientes sin trasplante renal. Se encontró correlación entre la masa magra y C0 con una $r^2=0.35$ (Fig. 2).

Discusión

La evaluación del estado nutricional tiene como meta primordial establecer un diagnóstico para tomar decisiones clínicas objetivas, ya sea de tipo preventivo o correctivo y existen diversos métodos para evaluarlo, siendo los parámetros antropométricos los más utilizados²³. En el presente trabajo, aplicamos 3 métodos: el PB que es un indicador de masa muscular, el PCT como indicador de masa grasa o adiposidad y el IMC, comparándolos con la concentración sanguínea de C0 que es un compuesto con importante valor nutricional en el ser humano, pero que tiene una especial relevan-

Tabla I
Características de los pacientes con cistinosis nefropática infantil analizados, resultados de la evaluación nutricional y concentraciones sanguíneas de carnitina

Paciente	Sexo	Edad (años)	Trasplante renal	Diagnóstico nutricional			Carnitina (μM)	
				IMC	PB (cm)	PCT (mm)	Libre	Valor de referencia*
1	F	2.58	No	13.8 N	13.0 B	7.0 N	10.06	34.1 39.7
2	M	2.83	No	16.4 N	15.0 N	9.0 N	13.55	34.1 39.7
3	M	8.58	No	17.9 S	17.6 N	12.0 E	17.04	34.8 39.8
4	F	9.33	No	14.6 N	14.0 B	5.5 B	11.3	34.8 39.8
5	F	18.5	No	16.6 DNT	21.1 B	11.0 B	11.5	31.2 37.4
6	M	15.05	Si	13.5 DNT	16.5 B	5.0 B	31.38	31.2 37.4
7	F	18	Si	20.9 N	20.8 B	12.0 B	25.15	31.2 37.4
8	M	20	Si	21.3 N	24.7 B	11.0 N	21.47	31.2 37.4
9	M	33	Si	19.8 N	24.4 B	11.0 N	35.49	31.2 37.4
10	M	53	Si	17.3 DNT	21.2 B	5.5 B	31.71	31.2 37.4

F: femenino; M: masculino; IMC: Índice de masa muscular; PB: perímetro braquial; PCT: pliegue cutáneo tricipital; N: normal; DTN: desnutrición; S: sobrepeso; B: bajo; E: exceso.

*Cavendon et al, 2005²².

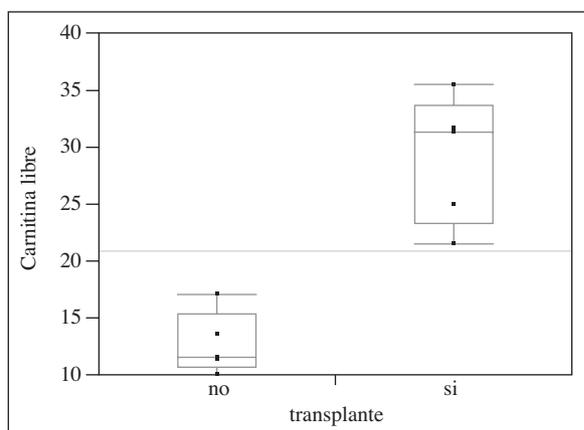


Fig. 1.—Concentración de carnitina en sangre de los pacientes con cistinosis nefrótica, con y sin trasplante renal. Panel A, carnitina total (* $p=0.012$); Panel B, carnitina libre (** $p=0.0012$).

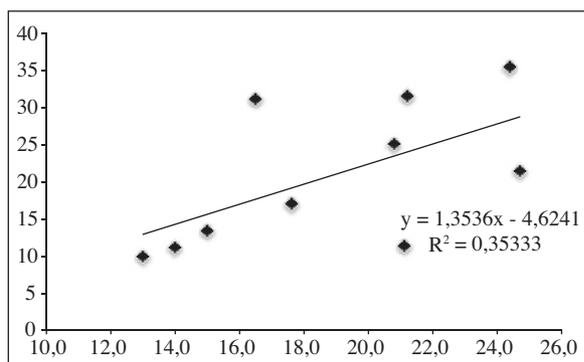


Fig. 2.—Concentración en sangre de carnitina, según la masa magra de los pacientes con cistinosis nefrótica.

cia en los pacientes con CNI puesto que se sabe que su excreción urinaria está aumentada¹⁵.

El estudio clínico de la CNI es complejo puesto que al igual que otras enfermedades raras, la baja frecuencia de la enfermedad (1 caso por cada 100,000 recién nacidos)³ condiciona que las cohortes sean pequeñas y heterogéneas; la publicación más reciente de Besouw y colaboradores⁷ en el 2014 incluye únicamente 5 sujetos de 2 a 18 años de edad, todos ellos sin trasplante renal, y el de Gahl¹⁶ de 1988, incluye 21 pre y 7 post-trasplantados, de 1.8 a 11.3 años. Por esto, consideramos que los resultados aquí presentados que analizan una cohorte de 10 pacientes (5 con y 5 sin trasplante) pueden aportar información valiosa. El hallazgo más relevante de este estudio es que se encontró una amplia proporción de pacientes con C0 baja (7/10), independientemente de si se habían sometido o no a trasplante renal (Tabla I). Todos los individuos sin trasplante presentaron la C0 disminuida y 2/5 de los trasplantados también tuvieron niveles bajos. Este último resultado no era el esperado, puesto que está descrito que los pacientes que reciben trasplante renal, corrigen el síndrome de Fanconi y con ello disminuye la pérdida urinaria

de carnitinas, normalizando los niveles sanguíneos.^{15,16} Este hallazgo puede deberse a diversas causas: 1) aumento de los requerimientos, 2) daño en el riñón trasplantado con reaparición del síndrome de Fanconi, lo que condiciona un aumento de la excreción urinaria de esta sustancia, 3) deficiente absorción intestinal de esta sustancia, 4) baja ingestión de carnitina y 5) pobre reserva muscular. En relación a este último punto, se sabe que los pacientes con CNI tienen una miopatía característica en la que hay depósitos lipídicos lo que les condiciona una masa muscular disminuida y consecuentemente un pobre almacén de carnitina¹⁶. En nuestro estudio el PB mostró correlación con C0 ($r^2=0.353$); la presencia de una masa muscular baja simultánea a concentraciones disminuidas de C0 en estos pacientes concuerda con lo descrito en la literatura que establece que el músculo esquelético es el principal almacén de carnitina y contiene cerca del 90% del total de la carnitina del cuerpo^{24,25}.

En concordancia con lo reportado por otros autores^{7,16}, encontramos que los pacientes con CNI no trasplantados tienen niveles de C0 significativamente más bajos ($\text{Chi}^2=0.0027$) (Fig. 1).

Mediante el IMC detectamos desnutrición en 1/5 pacientes del grupo de no trasplantados y 2/5 dentro de los trasplantados. La desnutrición dentro de estos pacientes puede estar relacionada con la ingestión del bitartrato de cisteamina que es irritante para la mucosa gastrointestinal²⁶. Los no trasplantados tienen que recibir grandes dosis de bicarbonato, fosfatos y citratos para controlar el síndrome de Fanconi, lo cual les genera náusea, vómito, anorexia y dolor abdominal²⁶. Además, en el caso de los trasplantados también reciben múltiples medicamentos inmunosupresores necesarios para mantener el trasplante renal y que pueden causar anorexia y otros síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, diarrea y pérdida de peso²⁷. El PCT mostró 2 pacientes con reserva grasa baja no trasplantados y 1 trasplantado (Tabla I). Ninguno de estos dos índices tuvo correlación con la concentración de C0. Finalmente, es importante señalar que si bien en 3 pacientes los niveles de C0 se consideraron normales, 2 de ellos estaban muy cercanos al límite inferior de referencia. Nuestros resultados señalan que en esta población analizada es necesario suplementar carnitina en casi todos ellos. Es necesario realizar más estudios para encontrar la causa de los niveles bajos de carnitina en los pacientes con CNI.

Conclusiones

En esta población de pacientes con CNI se encontró 70% de sujetos con C0 baja, misma que correlaciona con la masa magra disminuida. Es necesario hacer la evaluación nutricional de rutina que incluya los 3 parámetros antropométricos, como parte de seguimiento médico-nutricional integral de estos pacientes, que deben recibir orientación nutricia individualizada.

Agradecimientos

Le agradecemos a la Q.F.B. Aída Janette Hernández Montiel y al técnico Luis Ricardo Morales González por su colaboración en la cuantificación de carnitina de las muestras de los pacientes. También le agradecemos a la Asociación Mexicana de Cistinosis, A.C. por la coordinación de los pacientes.

Referencias

1. Gahl W, Thoene JG, Schneider J. Cystinosis. A disorder of lysosomal membrane transport. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th Ed. New York:McGraw-Hill Inc, 2001; p 5085-5108.
2. Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998; 18: 319-324.
3. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 111-121.
4. Manz F, Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. European Collaborative Study on Cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8: 466-471.
5. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 50-56.
6. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 Suppl 4: iv87-94.
7. Besouw M, Cornelissen E, Cassiman D, et al. Carnitine profile and effect of supplementation in children with renal Fanconi syndrome due to Cystinosis. *JIMD Reports.* DOI 10.1007/8904_2014_312.
8. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminoethiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1976; 58: 180-189.
9. Elenberg E, Norling LL, Kleinman RE, Ingelfinger JR. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 365-370.
10. Besouw MT, Levchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr.* 2010; 62: 307-314.
11. Fontana Gallego L, Saez Lara MJ, Santisteban Bailon R, Gil Hernández A. Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutr Hosp.* 2006; 21 Suppl 2: 15-29.
12. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol.* 1995; 10 Suppl 2: S8-24.
13. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 30-41.
14. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem.* 1988; 57: 261-283.
15. Bernardini I, Rizzo WB, Dalakas M, Bernar J, Gahl WA. Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest.* 1985; 75: 1124-1130.
16. Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M, et al. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest.* 1988; 81: 549-560.
17. Alcántara-Ortigoza MA, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M, González-Del Angel A. Analysis of the CTNS gene in nephropathic cystinosis Mexican patients: report of four novel mutations and identification of a false positive 57-kb deletion genotype with LDM-2/exon 4 multiplex PCR assay. *Genet Test.* 2008; 12: 409-414.
18. WHO: Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995, pp. 175, 181, 182, 252.
19. WHO multicentre Growth reference Study Group. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
20. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutrition status. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990, p.35.
21. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Reyes-González D, et al. Inborn Errors of Intermediary Metabolism in Critically III Mexican Newborns. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2014, 1-7. DOI: 10.1177/2326409814529649.
22. Cavedon CT, Bourdoux P, Mertens K, et al. Age-related variations in acylcarnitine and free carnitine concentrations measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2005; 51: 745-752.
23. Ravasco P, Anderson H, Mardones F, Red de Malnutrición en Iberoamérica del Programa de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (Red Mel-CYTED). *Nutr Hosp Supl.* 2010; 3: 57-66.
24. Wagner AF, Folkers K. Quasi-vitamins. In Combs GF (ed). The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and health. Academic Press Inc, San Diego, CA, 1992. pp 403-411.
25. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc.* 1983; 58: 533-540.
26. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int.* 2012; 81: 127-129.
27. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 Suppl 2: S3-21.