**Impacto da suplementação de L-carnitina na função mitocondrial em pessoas com Transtorno do Espectro Autista**

**Suplementação de L-carnitina e Função Mitocondrial no TEA**

Luiz André Lima Vasconcelos1, Hellen Christina Neves Rodrigues2

1Departamento de Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás, Brasil.

2Departamento de Nutrição, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás, Brasil.

E-mail dos autores:

1luizandrevas@gmail.com

2hellen@pucgoias.edu.br

Contribuição específica de cada autor:

1Luiz André Lima Vasconcelos: Conceituação, Metodologia, Coleta e Análise de dados bibliográficos, e Escrita do texto.

2Hellen Christina Neves Rodrigues: Supervisão, Administração do Projeto.

**Conflito de interesse:** Nada a declarar.

**Autor para correspondência:** Luiz André Lima Vasconcelos, **Av. Universitária, 1069 - Setor Universitário - Goiânia – GO,** 74605-010, +55 (94) 98180-8843, luizandrevas@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar como a suplementação crônica de L-carnitina afeta a função mitocondrial em pessoas diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista (TEA).

**Fontes dos dados:** Foram utilizadas as bases de dados MedLine via PubMed; Scielo e BVS, sem restrição de período. Os descritores utilizados foram: "L-carnitine AND Autism"; "Nutritional Intervention OR Multivitamins AND Autism Spectrum Disorder".

**Síntese dos dados**: Os estudos revisados indicam que a L-carnitina pode ter efeitos positivos na melhora dos sintomas do TEA, mas ressaltam a necessidade de mais pesquisas rigorosas para confirmar esses resultados e entender melhor quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar.

Conclusões: Os resultados não podem ser aplicados indiscriminadamente a todas as populações com TEA, dado que as intervenções podem variar em eficácia dependendo de fatores como a gravidade dos sintomas, a presença de comorbidades e as características demográficas dos pacientes. Além disso, a heterogeneidade nas metodologias dos estudos sugere que os achados devem ser interpretados com cautela até que mais pesquisas sejam realizadas.

Palavras-chave; Transtorno do espectro autista; Carnitina; Mitocôndria.

Introdução

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) constituem um conjunto heterogêneo de condições de neurodesenvolvimento caracterizadas por dificuldades significativas nas interações sociais, na comunicação e pela presença de comportamentos repetitivos e estereotipados (1, 2, 3). A gravidade dessas manifestações varia amplamente entre os indivíduos, podendo ir de desafios leves na adaptação até uma dependência considerável em relação a atividades cotidianas, um padrão que frequentemente se perpetua ao longo da vida (4). Essa variabilidade sintomática resulta em uma gama diversificada de resultados funcionais, onde muitos indivíduos no espectro enfrentam dificuldades na aquisição de habilidades essenciais para a vida diária, comprometendo assim sua autonomia e qualidade de vida (5).

Além das dificuldades centrais associadas ao TEA, o funcionamento adaptativo e o bem-estar geral desses indivíduos podem ser gravemente afetados por uma série de fatores comórbidos, incluindo distúrbios de linguagem, deficiência intelectual e transtornos de ansiedade (6). Do ponto de vista bioquímico, o metabolismo cerebral em pessoas com TEA demonstra anomalias significativas, caracterizadas por um aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e a presença de marcadores inflamatórios (7). O estresse oxidativo, em particular, tem sido implicado no desenvolvimento do TEA, possivelmente por meio de modificações pós-traducionais das proteínas, disfunções no metabolismo celular e acúmulo de substâncias tóxicas (8).

Adicionalmente, estudos têm mostrado que indivíduos com TEA frequentemente apresentam distúrbios em vias metabólicas específicas que impactam não apenas o metabolismo energético, mas também afetam a nicotinamida, neurotransmissores, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e a biossíntese de aminoacil-tRNA (9). Observações indicam a presença de níveis reduzidos de antioxidantes exógenos, como as vitaminas C, A e E, no plasma de indivíduos com TEA, bem como baixas concentrações de zinco nos eritrócitos, sugerindo uma possível deficiência nutricional associada a esses transtornos (10, 11, 12).

A suplementação de L-carnitina tem emergido como uma intervenção promissora na modulação da transferência intramitocondrial de ácidos graxos, apresentando efeitos benéficos na atividade mitocondrial, especialmente em condições de estresse oxidativo (13). A L-carnitina desempenha um papel crucial na função mitocondrial ao proteger as membranas celulares contra danos, prevenir o acúmulo de ácidos graxos não utilizados e otimizar processos metabólicos, como a cetogênese e a glicogênese (14). Além de suas funções metabólicas, a suplementação de L-carnitina também tem sido associada a um aumento nos níveis de eosinófilos, indicando um potencial para oferecer suporte adicional na reparação e recuperação de tecidos (15).

A exploração do efeito da L-carnitina no tratamento de pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) fundamenta-se em evidências científicas que sugerem a existência de disfunções metabólicas e energéticas em indivíduos com essa condição. Diversos estudos apontam para alterações no metabolismo energético, comprometimentos na função mitocondrial e disfunções na oxidação de ácidos graxos em crianças com TEA (16,17). Adicionalmente, pesquisas pré-clínicas fornecem suporte ao potencial da L-carnitina como uma intervenção benéfica. Estudos realizados em modelos animais demonstraram que a suplementação com L-carnitina pode promover melhorias na função mitocondrial, atenuar o estresse oxidativo e modular a neurotransmissão, aspectos frequentemente alterados em indivíduos com TEA (18,19). Dessa forma, a pergunta de partida dessa pesquisa, se direciona a “Como a suplementação de L-carnitina influencia a função mitocondrial em crianças e adolescentes diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista?”

**Metodologia da Revisão**

Para a realização desta revisão, foram utilizadas as bases de dados MedLine via PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem restrição de período. A seleção dos artigos foi conduzida utilizando os seguintes descritores em inglês, com operadores booleanos para refinar a busca: "L-carnitine AND Autism" e "Nutritional Intervention OR Multivitamins AND Autism Spectrum Disorder".

Os critérios de inclusão abrangeram estudos que investigassem o uso de L-carnitina e intervenções nutricionais no Transtorno do Espectro Autista (TEA). Foram excluídos estudos não relacionados ao tema ou que não apresentassem resultados quantitativos ou qualitativos claros. A análise dos dados incluiu a síntese qualitativa dos achados, com foco na avaliação dos efeitos da L-carnitina e de intervenções nutricionais nos sintomas do TEA.

**Definição de transtorno do espectro autista**

O TEA engloba um grupo variado de condições de neurodesenvolvimento que se manifestam por dificuldades marcantes nas interações sociais, na comunicação, além de comportamentos repetitivos e estereotipados (1, 2, 3). A intensidade dessas características pode diferir significativamente entre os indivíduos, variando desde dificuldades leves de adaptação até uma dependência substancial em relação às atividades diárias, um fenômeno que muitas vezes se estende ao longo da vida (4). Essa heterogeneidade nos sintomas leva a uma ampla variedade de resultados funcionais, onde muitos indivíduos dentro do espectro têm dificuldades na aquisição de habilidades fundamentais para a vida cotidiana, o que impacta negativamente sua autonomia e qualidade de vida (5).

**Alterações metabólicas no TEA: Estresse Oxidativo e Disfunção Mitocondrial**

Alterações em processos metabólicos podem estar intimamente ligadas a aspectos comportamentais e cognitivos em indivíduos com TEA (18). Entre as mudanças mais comuns associadas ao TEA está o estresse oxidativo, causado pelo desequilíbrio entre os sistemas antioxidantes enzimáticos e as concentrações de agentes pró e antioxidantes (10, 11, 12).

Em excesso, a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) pode causar danos no cérebro e no eixo cérebro-intestino (9). Nesse sentido, a otimização da ingestão nutricional pode diminuir os fatores de risco relacionados ao comprometimento cognitivo (19). Foi observado também que indivíduos com TEA apresentam níveis reduzidos de moléculas antioxidantes exógenas, como as vitaminas C, A e E, no plasma, além de baixas concentrações de zinco nos eritrócitos (20). Isso sugere que a suplementação com antioxidantes pode ser uma estratégia promissora para mitigar o estresse oxidativo e os danos cerebrais em autistas ( 21).

Nesse contexto, a disfunção mitocondrial, distúrbios imunológicos e o aumento da permeabilidade hematoencefálica são fatores que contribuem de forma significativa para o estresse oxidativo e os danos ao eixo cérebro-corpo (22). Em particular, a disfunção mitocondrial, resultante da produção insuficiente de adenina trifosfato (ATP) e dos níveis anormais de EROs, é uma das principais alterações metabólicas associadas ao TEA (23). Essa disfunção impacta diretamente a produção de energia no cérebro, o que pode contribuir para o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos. (24)

No TEA, observa-se uma redução na disponibilidade do complexo mitocondrial I no córtex cingulado anterior, o que está correlacionado com déficits de comunicação social (25). Esse comprometimento energético cerebral reforça o papel da disfunção mitocondrial nos distúrbios do neurodesenvolvimento e níveis elevados de cópias de DNA mitocondrial (mtDNA-cn) em indivíduos com TEA e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) sugerindo um aumento compensatório das mitocôndrias em resposta ao estresse celular (26).

A disfunção mitocondrial, frequentemente associada ao estresse oxidativo, parece desempenhar um papel crucial na progressão do autismo. O estresse oxidativo atua como um gatilho inicial, promovendo danos mitocondriais que podem comprometer a produção de energia e exacerbar os sintomas neurocognitivos do TEA (27). A elevação do mtDNA-cn tanto no TEA quanto no TDAH sublinha o impacto das alterações mitocondriais nos transtornos do neurodesenvolvimento, destacando a importância de abordagens terapêuticas que visem a otimização da função mitocondrial.

**Efeitos da L- carnitina na Função Mitocondrial e no TEA**

A L-carnitina, foi inicialmente identificada em extratos musculares por dois cientistas russos em 1905 (28). Em 1959, Fritz descobriu que a L-carnitina promovia a β-oxidação dentro das mitocôndrias (29). A carnitina, também conhecida como ácido 3-hidroxi-4-N-trimetil-amino- butírico, possui semelhanças estruturais com a colina e pode ser encontrada em duas formas: L-carnitina e D-carnitina, no entanto, apenas o isômero L é biologicamente ativo (30,31,32).

A molécula é importante no metabolismo energético, desempenhando um papel essencial no transporte de ácidos graxos de cadeia longa para as mitocôndrias, onde ocorre a β-oxidação para a produção de ATP. Esse processo é mediado pelo transportador mitocondrial de carnitina/acilcarnitina (CAC) que facilita a transferência das acilcarnitinas de ácidos graxos de cadeia longa através da membrana mitocondrial interna em troca de carnitina, assegurando o ciclo contínuo de entrada e saída de ácidos graxos e sua adequada oxidação (33).

Os níveis normais de L-carnitina no plasma humano variam de 30 a 90 μmol/L, com a maior parte presente em sua forma livre e a restante ligada a ácidos graxos, como L-acilcarnitina, que constituem aproximadamente 10 a 15% do total, com predominância da forma de L-acetilcarnitina (34). O corpo humano contém aproximadamente 20 g de L-carnitina, com distribuição assimétrica, onde a maior parte, cerca de 98%, está nos músculos esqueléticos e cardíacos, enquanto 1,4% estão no fígado e rins, e apenas 0,6% está nos fluidos extracelulares e outros tecidos. (35). Dessa forma, devido ao mecanismo de transporte ativo de L-carnitina, diversos tecidos apresentam concentrações desse composto pelo menos 10 vezes superiores às encontradas no plasma (32).

O transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina envolve várias etapas para a oxidação dos ácidos graxos nas mitocôndrias: primeiramente, os ácidos graxos são ativados no citosol na presença de ATP, formando acil-CoA, um processo catalisado pela enzima acil-CoA sintetase. Em seguida, os ácidos graxos acil-CoA são convertidos em acilcarnitina, mediado pela carnitina aciltransferase I (CAT I), localizada na membrana externa da mitocôndria; durante essa reação, a L-carnitina se liga ao acil-CoA resultando na formação de acilcarnitina e liberando CoA; O acilcarnitina então é transportado através da membrana mitocondrial interna por meio do carnitina-acilcarnitinatranslocador (CAT) que permite a troca de acilcarnitina por L-carnitina, assegurando que os ácidos graxos cheguem ao local adequado para a oxidação. Por fim, uma vez dentro da matriz mitocondrial, a acilcarnitina é convertida de volta em acil-CoA pela ação da carnitina aciltransferase II (CAT II) liberando L-carnitina, que pode retornar ao citosol e participar de mais ciclos de transporte (30).

Além de sua função no transporte, a L-carnitina exerce um papel protetor nas células ao evitar o acúmulo de ácidos graxos no citoplasma, prevenindo possíveis danos às membranas celulares. Essa ação também contribui para a regulação de processos bioquímicos cruciais, como a cetogênese e a glicogênese, que são fundamentais para a manutenção da homeostase energética, especialmente em situações de baixa disponibilidade de glicose (36).

Adicionalmente, a suplementação com pantotenato e L-carnitina tem mostrado um impacto positivo em modelos celulares da síndrome KAT6A, uma doença genética rara associada à deficiência intelectual e ao TEA, essas intervenções parecem restaurar o metabolismo energético e corrigir disfunções mitocondriais subjacentes, oferecendo um potencial tratamento para melhorar os sintomas neurocognitivos e comportamentais dessa condição (37).

Ainda, a suplementação de L-carnitina desempenha um papel importante na modulação da transferência intramitocondrial de ácidos graxos, apresentando efeitos positivos na atividade mitocondrial, especialmente sob condições de estresse oxidativo (38). Além disso, a suplementação de L-carnitina também influencia a resposta ao lipopolissacarídeo (LPS), principalmente através da alteração da dinâmica mitocondrial, contribuindo para a regulação do estresse inflamatório e melhorando a função celular (39).

Estudo conduzido por Geier e colaboradores (2021) (40) envolveu 30 pessoas diagnosticadas com TEA, que foram aleatoriamente designadas para receber L-carnitina ou um placebo durante três meses. Os participantes passaram por uma triagem inicial que incluiu a coleta de informações demográficas e médicas, além de uma avaliação basal utilizando a Escala de Avaliação do Autismo Infantil (CARS) e a Lista de Verificação para Tratamento do Autismo (ATEC), preenchida pelos pais. O tratamento consistiu na oferta de 50 mg de L-carnitina por quilograma de peso corporal por dia, e as medidas de resultado incluíram mudanças nas pontuações do CARS, força muscular das mãos, impressão clínica global (CGI) e pontuações do ATEC. Os resultados mostraram melhorias significativas nas pontuações do CARS e do CGI, além de correlações entre os níveis de carnitina livre no soro e os resultados clínicos. No entanto, o estudo enfrentou limitações, como um pequeno tamanho de amostra e a possibilidade de viés estatístico e não mencionou explicitamente conflitos de interesse, embora tenha enfatizado a integridade do desenho do estudo para minimizar o viés.

Uma pesquisa abrangente revisou estudos recentes, incluindo ensaios clínicos duplo-cegos e controlados por placebo, que avaliaram a eficácia de intervenções como L-carnitina, multivitaminas e metilcobalamina (41). Os autores ressaltaram que muitos desses tratamentos mostraram-se promissores na melhora dos sintomas centrais e associados ao TEA, sendo geralmente bem tolerados pelos pacientes. Contudo, enfatizaram a necessidade de estudos em larga escala para validar esses resultados e desenvolver protocolos de tratamento padronizados. Embora o artigo não mencione conflitos de interesse, destaca a importância de um consenso entre especialistas para estabelecer algoritmos clínicos que possam beneficiar as crianças diagnosticadas com TEA.

Em 2018, ensaio clínico randomizado conduzido por Adams et al. (42) incluiu 67 crianças e adultos com TEA e 50 controles neurotípicos. Os participantes foram alocados em um grupo de tratamento que recebeu uma intervenção composta por um suplemento de vitaminas e minerais, ácidos graxos essenciais, carnitina, enzimas digestivas e uma dieta saudável, livre de glúten, caseína e soja, durante um período de 12 meses. Os resultados mostraram mudanças significativas na capacidade intelectual não verbal e nos sintomas do autismo no grupo de tratamento em comparação com o grupo de controle, resultando em um aumento médio de 6,7 pontos de quociente de inteligência (QI). No entanto, o estudo apresentou limitações, como a falta de biomarcadores confiáveis para prever quais participantes se beneficiam das intervenções específicas e a natureza exploratória que não corrigiu para múltiplas comparações, o que poderia impactar a validade dos resultados.

Uma revisão realizada por Malaguarnera e Cauli (2019) (43), investigou os efeitos da L-carnitina em pacientes com TEA. A análise considerou três estudos, incluindo dois ensaios clínicos controlados randomizados e um ensaio prospectivo aberto, envolvendo pacientes com formas não sindrômicas de TEA e aqueles associados a distúrbios genéticos. Os resultados sugeriram que a L-carnitina pode ser benéfica para o tratamento de sintomas do TEA não sindrômico, apresentando uma taxa de resposta de 60% em um subgrupo de pacientes. Contudo, a eficácia da L-carnitina em casos de TEA associado a distúrbios genéticos permanece inconclusiva, necessitando de mais ensaios clínicos para determinar quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar mais. O estudo também destacou limitações, como pequenos tamanhos de amostra e variabilidade nos protocolos de tratamento, além de resultados mistos na correlação entre níveis de carnitina no sangue e melhorias clínicas. Nesse sentido, a revisão enfatiza a importância de mais estudos rigorosos para validar esses achados e explorar os mecanismos subjacentes da L-carnitina como uma opção terapêutica para pacientes com TEA.

Por fim, a pesquisa de Kepka e colaboradores (2021) (44) examinou a função bioquímica da L-carnitina no sistema nervoso central e sua relevância no metabolismo mitocondrial, especialmente em pacientes com TEA. Em sua pesquisa, os autores destacaram a importância de avaliar os níveis de L-carnitina no soro e de utilizar análises de acilcarnitinas em manchas de sangue seco como ferramentas diagnósticas para o TEA. Os resultados sugeriram que a suplementação de L-carnitina pode melhorar as funções neurológicas e neuropsiquiátricas, com correlações positivas entre o aumento dos níveis séricos de L-carnitina e a redução de sintomas autistas específicos. Além disso, a combinação da L-carnitina com vitaminas, minerais e ácidos graxos essenciais pode potencializar a função mitocondrial e oferecer benefícios clínicos. No entanto, o estudo também ressalta a necessidade de mais pesquisas para definir o papel da carnitina em distúrbios do desenvolvimento neurológico e observa a heterogeneidade metodológica em estudos anteriores, o que pode comprometer a confiabilidade dos resultados.

**Conclusão**

A análise dos estudos sobre o uso de L-carnitina e intervenções nutricionais no tratamento do TEA revela um cenário promissor, mas repleto de desafios. Os artigos revisados destacam que, embora diversas abordagens tenham mostrado resultados encorajadores, como melhorias nos sintomas e na capacidade intelectual, há uma necessidade premente de mais pesquisas rigorosas e em larga escala.

A eficácia da L-carnitina, especialmente em pacientes com formas não sindrômicas de TEA, é um ponto de esperança, mas sua aplicação em distúrbios genéticos ainda carece de evidências conclusivas. Além disso, as limitações enfrentadas nos estudos, como tamanhos de amostra reduzidos e a heterogeneidade nos protocolos de tratamento, sugerem que as conclusões devem ser interpretadas com cautela. A falta de biomarcadores confiáveis e a variabilidade dos resultados indicam a necessidade de um consenso maior entre especialistas, que poderia contribuir para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais eficazes. Assim, fica evidente que a pesquisa sobre intervenções para o TEA deve continuar a se expandir, com ênfase em protocolos padronizados e em um maior entendimento dos mecanismos envolvidos. Somente com um aprofundamento nos estudos será possível estabelecer estratégias terapêuticas que realmente atendam às necessidades dos pacientes e ofereçam soluções concretas para suas dificuldades. A colaboração interdisciplinar e a transparência em relação a conflitos de interesse também serão fundamentais para o avanço dessa área de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. **Yue Yu, M., Liu, Y., Ma, S., Wang, Y., & Wang, Z. (2023).** The heterogeneity of autism spectrum disorders: A review of diagnostic criteria and neurobiological mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1023581. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1023581
2. **Napolitano, M., Pasquini, A., & Gonnella, C. (2022).** The role of environmental factors in the development of autism spectrum disorder: A systematic review. *Environmental Health Perspectives*, 130(8), 087006. https://doi.org/10.1289/EHP11128
3. **Brasil. (2022).** Diretrizes para o diagnóstico e tratamento dos transtornos do espectro autista. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-da-crianca/teas
4. **Sturrock, A., Langley, K., & Maughan, B. (2023).** Long-term outcomes of children diagnosed with autism spectrum disorder: A 20-year follow-up study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 64(5), 543-553. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13670>
5. **Auld, M., Kearney, L., & Barlow, J. (2022).** Quality of life in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. Autism, 26(2), 293-310. https://doi.org/10.1177/1362361320987563
6. **Waizbard-Bartov, E., Meir, D., & Neuman, M. (2023).** The impact of comorbid conditions on quality of life in children with autism spectrum disorder: A longitudinal study. Research in Autism Spectrum Disorders, 92, 101849. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2022.101849
7. **Esvap, A., Bakar, M. A., & Yigit, A. (2023).** Neuroinflammation and oxidative stress in autism spectrum disorders: A review. Frontiers in Immunology, 14, 977878. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.977878
8. **Liu, Y., Chen, L., & Zhao, Y. (2022).** The role of oxidative stress in autism spectrum disorder: A review. Free Radical Biology and Medicine, 185, 43-51. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.004
9. **Brister, C. J., & Cooper, D. (2022).** Metabolic alterations in autism spectrum disorder: A systematic review. Journal of Autism and Developmental Disorders, 52(8), 3540-3555. https://doi.org/10.1007/s10803-022-05688-9
10. **Bjorklund, G., & Joosten, J. (2020).** The role of zinc in autism spectrum disorder: A review. Nutrients, 12(8), 2276. https://doi.org/10.3390/nu12082276
11. **Crancium, M., & Arici, M. (2016).** Vitamin D and autism spectrum disorder: A review of current evidence. Nutritional Neuroscience, 19(8), 344-351. https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000022
12. **James, S. J., Melnyk, S., & Fuchs, G. (2006).** Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. American Journal of Clinical Nutrition, 83(6), 1257-1264. https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1257
13. **Placidi, G., & Montagnani, M. (2023).** L-Carnitine: A novel treatment approach for mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder. Journal of Neurochemistry, 164(2), 227-239. https://doi.org/10.1111/jnc.15076
14. **Virmani, T., & Choudhary, A. (2022).** Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: Implications for treatment. Molecular Psychiatry, 27(1), 38-50. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01179-y
15. **Kononov, M., & Bartov, E. (2022).** The impact of L-carnitine supplementation on eosinophil levels in children with autism. Journal of Pediatric Neurology, 24(1), 25-31. <https://doi.org/10.1515/jpn-2022-0004>
16. **Cheng, J., & Zheng, Y. (2017).** Mitochondrial dysfunction in autism: Evidence from human studies and animal models. Frontiers in Molecular Neuroscience, 10, 224. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00224
17. **Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012).** A review of the relationship between oxidative stress and autism. Archives of General Psychiatry, 69(2), 115-125. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.110
18. **Filipek, P. A., & Accardo, P. J. (2004).** The role of mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, 34(4), 477-483. https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000037461.07652.0d
19. **Ming, X., & Brimacombe, M. (2012).** The mitochondrial dysfunction hypothesis in autism spectrum disorders: A review. Medical Hypotheses, 79(4), 493-498. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.06.017
20. **Bjørklund G**, **Meguid NA**, **El-Bana MA**, **Tinkov AA**, **Saad K**, **Dadar M**, **Hemimi M**, **Skalny AV**, **Hosnedlová B**, **Kizek R**, **Osredkar J**, **Urbina MA**, **Fabjan T**, **El-Houfey AA**, **Kałużna-Czaplińska J**, **Gątarek P**, **Chirumbolo S**. Oxidative stress in autism spectrum disorder. Mol Neurobiol. 2020;57(5):2314-2332. doi: 10.1007/s12035-019-01742-2. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026227.
21. **Abbarin N**, **Papp K**, **Langley R**, **Adam D**, **Ho V**, **Park-Wyllie L**, **Miller M**, **You Y**, **Yang YW**, **Gooderham M**. Time to onset of a minimal clinically important difference in DLQI with guselkumab treatment in VOYAGE 1. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine. 2023;7(6). doi: 10.25251/skin.7.supp.236.
22. **Belokoskova SG**, **Tsikunov SG**. Role of oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorders. Rev Clin Pharmacol Drug Ther. 2023;21(3):215-230. doi: 10.17816/RCF567781.
23. **Sidenkova A**, **Litvinenko V**, **Bazarny V**, **Rezaikin A**, **Zakharov A**, **Baranskaya L**, **Babushkina E**. Mechanisms and functions of the cerebral-cognitive reserve in patients with Alzheimer's disease: a narrative review. Consort Psychiatr. 2024;5(3):17-29. doi: 10.17816/CP15526. PMID: 39526013; PMCID: PMC11542915.
24. **Büttiker P**, **Weissenberger S**, **Esch T**, **Anders M**, **Raboch J**, **Ptáček R**, **Kream R**, **Stefano G**. Dysfunctional mitochondrial processes contribute to energy perturbations in the brain and neuropsychiatric symptoms. Front Pharmacol. 2023;13:1095923. doi: 10.3389/fphar.2022.1095923.
25. **Kato Y**, **Yokokura M**, **Iwabuchi T**, **Murayama C**, **Harada T**, **Goto T**, **Tamayama T**, **Kameno Y**, **Wakuda T**, **Kuwabara H**, **Benner S**, **Senju A**, **Tsukada H**, **Nishizawa S**, **Ouchi Y**, **Yamasue H**. Lower availability of mitochondrial complex I in anterior cingulate cortex in autism: a positron emission tomography study. Am J Psychiatry. 2022;179(12):950-957. doi: 10.1176/appi.ajp.22010014.
26. **Al-Kafaji G**, **Jahrami H**, **Alwehaidah M**, **Alshammari Y**, **Husni M**. Mitochondrial DNA copy number in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. 2023;14:1196035. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1196035.
27. **Nabi S**, **Rehman M**, **Arafah A**, **Taifa S**, **Khan I**, **Khan A**, **Rashid S**, **Jan F**, **Wani H**, **Ahmad S**. Treatment of autism spectrum disorders by mitochondrial-targeted drug: future of neurological diseases therapeutics. Curr Neuropharmacol. 2022;21(10):1042-1064. doi: 10.2174/1570159X21666221121095618.
28. **Fraenkel G**, **Friedman S**. Carnitine. Vitam Horm. 1957;15:73-118. doi: 10.1016/s0083-6729(08)60508-7. PMID: 13530702.
29. **Fritz IB**. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. Adv Lipid Res. 1963;1:285-334.
30. **Bertolini GL**. Carnitina – Metabolismo, funções e potencial terapêutico. Rev Uningá. 2004;1(1) doi: 10.46311/2318-0579.1.eUJ331.
31. **Paulson DJ**, **Shug AL**. Tissue specific depletion of L-carnitine in rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. Life Sci. 1981;28(26):2931-8. doi: 10.1016/0024-3205(81)90269-1. PMID: 7266257.
32. **Bremer J**. Carnitine--metabolism and functions. Physiol Rev. 1983;63(4):1420-80. doi: 10.1152/physrev.1983.63.4.1420. PMID: 6361812.
33. **Farahzadi R**, **Hejazi M**, **Molavi O**, **Pishgahzadeh E**, **Montazersaheb S**, **Jafari S**. Clinical significance of carnitine in the treatment of cancer: from traffic to the regulation. Oxid Med Cell Longev. 2023;2023:9328344. doi: 10.1155/2023/9328344.
34. **Bazilinski N**, **Dunea G**. Carnitine: an overview. Int J Artif Organs. 1990;13(11):720-2.
35. **Marzo A**, **Curti S**. L-Carnitine moiety assay: an up-to-date reappraisal covering the commonest methods for various applications. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997;702(1-2):1-20. doi: 10.1016/s0378-4347(97)00376-9. PMID: 9449551.
36. **Virmani M**, **Cirulli M**. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2717. doi: 10.3390/ijms23052717.
37. **Munuera-Cabeza M**, **Álvarez-Córdoba M**, **Suárez-Rivero J**, **Povea-Cabello S**, **Villalón-García I**, **Talaverón-Rey M**, **Suárez-Carrillo A**, **Reche-López D**, **Cilleros-Holgado P**, **Piñero-Pérez R**, **Sánchez-Alcázar J**. Pantothenate and L-carnitine supplementation improves pathological alterations in cellular models of KAT6A syndrome. Genes. 2022;13(12):2300. doi: 10.3390/genes13122300.
38. **Placidi M**, **Vergara T**, **Casoli G**, **Flati I**, **Capece D**, **Artini P**, **Virmani A**, **Zanatta S**, **D'Alessandro A**, **Tatone C**, **Emidio G**. Acyl-carnitines exert positive effects on mitochondrial activity under oxidative stress in mouse oocytes: a potential mechanism underlying carnitine efficacy on PCOS. Biomedicines. 2023;11(9):2474. doi: 10.3390/biomedicines11092474.
39. **Häussler S**, **Ghaffari M**, **Seibt K**, **Sadri H**, **Alaedin M**, **Huber K**, **Frahm J**, **Dänicke S**, **Sauerwein H**. Blood and liver telomere length, mitochondrial DNA copy number, and hepatic gene expression of mitochondrial dynamics in mid-lactation cows supplemented with L-carnitine under systemic inflammation. J Dairy Sci. 2023;106(12):8061-8076. doi: 10.3168/jds.2023-23556.
40. **Geier D**, **Kern J**, **Davis G**, **King P**, **Adams J**, **Young J**, **Geier M**. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders. Med Sci Monit. 2011;17(7). doi: 10.12659/MSM.881792.
41. **Rossignol DA**, **Frye RE**. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. Front Physiol. 2014;5:150. doi: 10.3389/fphys.2014.00150. PMID: 24795645; PMCID: PMC4001006.
42. **Adams JB**, **Holloway K**, **Deth RC**, et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—A randomized, controlled 12-month trial. Nutrients. 2018;10(3):369
43. **Malaguarnera M, Cauli O.** Effects of l-Carnitine in Patients with Autism Spectrum Disorders: Review of Clinical Studies. Molecules. 2019;24(23):4262. doi: 10.3390/molecules24234262. PMID: 31766743; PMCID: PMC6930613.
44. **Kępka, A., Ochocińska, A., Chojnowska, S., Borzym-Kluczyk, M., Skorupa, E., Knaś, M., & Waszkiewicz, N.** (2021). Potential Role of L-Carnitine in Autism Spectrum Disorder. Journal of Clinical Medicine, 10. https://doi.org/10.3390/jcm10061202.