

Ulla Held

L-Carnitin und die Fettsäureoxidation

Ein wichtiger Nährstoff mit essentiellen Funktionen im Energiestoffwechsel

Fette sind mit 38kJ/g (9kcal/g) die wichtigste Energiereserve des menschlichen Organismus. Bei einem 70kg schweren Mann geht man von durchschnittlich 135'000kcal Energie aus, die der Körper in Form von Depotfett gespeichert hat.

Darüber hinaus haben Fette wichtige Funktionen als Bestandteile der Zellmembranen und sind essentiell für die Versorgung des Organismus mit fettlöslichen Vitaminen und ungesättigten Fettsäuren. Fett ist ein schlechter thermischer Leiter und kann Wärme nicht besonders gut übertragen. So hilft das Unterhautfettgewebe mit, die Körpertemperatur aufrecht zu erhalten und isoliert den Körper nach aussen. Ferner dienen Fettpolster als Stossdämpfer, die die inneren Organe vor Schlägen und Stössen schützen und diese abpuffern.

Die Spaltung von Triglyceriden im Fettgewebe unterliegt einer komplexen hormonellen Regulation. Bei Bedarf werden aus den Adipozyten Fettsäuren mobilisiert und in die Blutbahn abgegeben. Dort werden sie, an Albumin gebunden, zu den Zielgeweben transportiert, wo sie weiter verstoffwechselt werden. Ausser Gehirn und Erythrozyten sind alle Gewebe in der Lage, diese Fettsäuren zur Energiegewinnung zu nutzen [2]. Da Herz und Skelettmuskel einen besonders hohen Energiebedarf haben, sind vor allem sie auf die β -Oxidation langkettiger Fettsäuren angewiesen [3]. In diesem Prozess werden langkettige Fettsäuren vom Carboxylende her in mehreren Cyclen in C-2-Einheiten abgebaut. Die Acetylgruppen verlassen als Acetyl-Coenzym A

Die Grundprinzipien der Fettsäureoxidation in den Mitochondrien sind schon sehr lange bekannt, zählt die β -Oxidation doch zu einem der ersten biochemisch untersuchten Stoffwechselwege. L-Carnitin ist Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckt worden. Mehr als 50 Jahre später wurde seine essentielle Rolle bei der Energiegewinnung aus langkettigen Fettsäuren aufgeklärt [1]. In den 1960er Jahren war klar, dass ohne L-Carnitin die β -Oxidation nicht funktioniert, und neueste Forschungsergebnisse belegen, dass L-Carnitin tatsächlich die Oxidation langkettiger Fettsäuren in gesunden, erwachsenen Probanden steigern kann.

Schlüsselwörter: L-Carnitin, Fettsäuren, β -Oxidation

L-Carnitine and fatty acid oxidation

An important nutrient with essential functions in energy metabolism

The basic pathway of mitochondrial β -oxidation was one of the first biochemical pathways to be investigated. L-Carnitine was discovered during the first decade of the 20th century. More than 50 years later the essential role of L-Carnitine in utilisation of long chain fatty acids for energy was elucidated. By the 1960's L-Carnitine had been shown to be an absolute requirement for β -oxidation, and latest research has found that L-Carnitine can actually increase fatty acid oxidation in healthy adult subjects.

Key words: L-Carnitine, fatty acids, β -oxidation

die β -Oxidation, durchlaufen den Citratzyklus und liefern in der Atmungskette neben Wasser und CO_2 Energie in Form von ATP.

Da die β -Oxidation innerhalb der Zelle in den Mitochondrien stattfindet, langkettige Fettsäuren die innere Mitochondrienmembran aber alleine nicht passieren können, bedarf es eines Carriers, der diese langkettigen Fettsäuren an den Ort befördert, an dem sie benötigt und später verstoffwechselt werden [4]. Dieser Carrier ist L-Carnitin.

L-Carnitin ist notwendig, um Fettsäuren in Energie umzuwandeln

L-Carnitin wurde erstmals 1905 aus Fleischextrakt isoliert [5] und 1927 seine Struktur aufgeklärt [6]. Der Körper kann es aus proteingebundenem Lysin und Methionin bilden, nimmt aber den grösseren Teil aus der Nahrung auf. Vor allem Lebensmittel tierischer Herkunft enthalten L-Carnitin, während in Pflanzen nur Spuren dieser Substanz gefunden werden können. Zur Eigensynthese benötigt der Körper als Cofaktoren die Vitamine C, B₃ und B₆ sowie Eisen. Die Syntheseschritte bis zur Bildung von 4-Butyrobetain

Originalien

sind in praktisch allen Geweben möglich, während der letzte Biosyntheseschritt, eine Hydroxylierungsreaktion, fast ausschliesslich in der Leber erfolgt. Die L-Carnitin-reiche Skelettmuskulatur ist selbst nicht zur Eigensynthese befähigt.

Transportfunktion von L-Carnitin

Die innere Mitochondrienmembran ist für im Cytosol vorliegende aktivierte Fettsäuren nicht durchlässig. Langkettige Fettsäuren werden mittels eines regulierten Carriersystems über die innere Mitochondrienmembran in den mitochondrialen Matrixraum, den Ort der β -Oxidation, transportiert. Das Fettsäuretransfersystem besteht aus drei Enzymschritten: Carnitin-Palmitoyltransferase 1 (CPT-1), Carnitin-Translokase und Carnitin-Palmitoyltransferase 2 (CPT-2). L-Carnitin ist somit an einem Transfermechanismus beteiligt, wobei langkettige Fettsäure-CoA-Ester zu den korrespondierenden Carnitinestem umgeformt und über die innere Mitochondrienmembran transportiert werden (Abb. 1) :



Daraus geht hervor, dass eine verminderte Aktivität eines der Enzyme der β -Oxidation oder der involvierten Transportsysteme einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den Fettstoffwechsel hat. Als Folge konnte gezeigt werden, dass eine fehlerhafte L-Carnitin-Aufnahme in Muskel- oder Herzzellen zu einer beeinträchtigten β -Oxidation führt, als Folgen resultieren Myopathie oder Herzkrankheit. Daher kann man festhalten, dass dem L-Carnitin im Fettstoffwechsel eine sehr zentrale Rolle zukommt [8].

L-Carnitin und MCT-Fette

L-Carnitin spielt auch eine Rolle bei der Verstoffwechslung mittelkettiger Triglyceride (MCT). Diese unterscheiden sich von den Fetten langkettiger Fettsäuren (LCT) in mehrerlei Hinsicht. Durch ihre kürzere Kettenlänge (C-8 – C-12) werden sie im Darmlumen schneller hydrolysiert und resorbiert. Mit 8.25 kcal/g (34 kJ/g) haben MCT einen geringeren Brennwert als LCT,

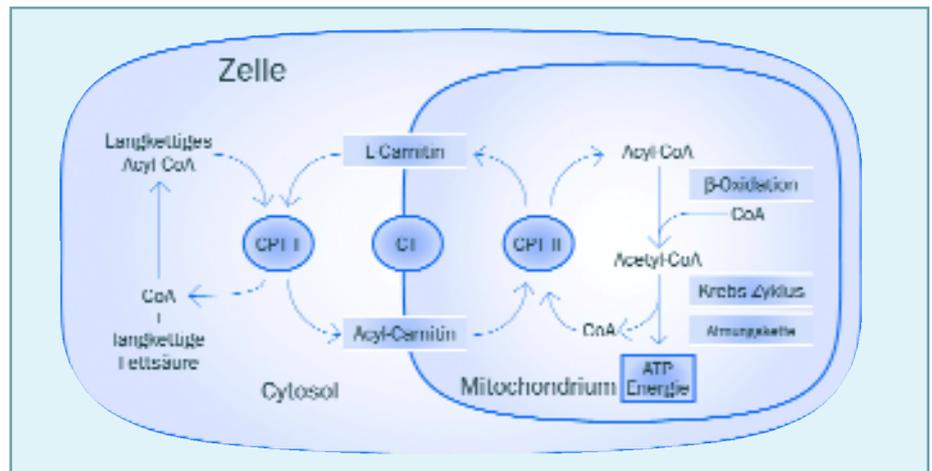


Abb. 1. Transportfunktion von L-Carnitin.

Nach Einschleusung in die Zellen werden langkettige Fettsäuren im Cytosol unter ATP-Verbrauch aktiviert. Dies geschieht durch das Enzym Acyl-CoA Synthase an der äusseren Mitochondrienmembran. Das entstandene Acyl-CoA, also die aktivierte Fettsäure, dient der CPT-1 als Substrat, einem Enzym, das lose an die Aussenseite der inneren Mitochondrienmembran angelagert ist. Die CPT-1 überträgt die aktivierte Fettsäure auf freies L-Carnitin, es entsteht Acyl-Carnitin plus freies CoA. Freigewordenes Coenzym A kann wieder neue Fettsäuren im Cytosol aktivieren, d.h. neue Acyl-CoA-Ester bilden. Der Acyl-Carnitin-Ester wird im Tausch gegen freies L-Carnitin in den Matrixraum eingeschleust. Den nächsten enzymatischen Schritt in diesem Stoffwechselweg katalysiert die CPT-2: die Fettsäure wird von L-Carnitin wieder auf CoA rückübertragen. Dabei wird L-Carnitin wieder frei. Das Acyl-CoA im Mitochondrium ist nun an Ort und Stelle und bereit für den ersten Schritt der β -Oxidation. Im Laufe der β -Oxidation entstehen Acetyl-Einheiten, die als Acetyl-CoA Eingang in den Citratzyklus finden [7] und über die Atmungskette Energie in Form von ATP liefern.

und wegen ihrer geringeren Molekülgrösse sind sie wasserlöslich. Dies ermöglicht, dass mittelkettige Fettsäuren unabhängig von L-Carnitin in die Mitochondrien diffundieren können. Hier kommt eine weitere Funktion von L-Carnitin ins Spiel, die nicht direkt mit der Einschleusung von Fettsäuren in die Mitochondrien zu tun hat: L-Carnitin puffert das Verhältnis von freiem zu verestertem CoA [9]. Nur wenn im Mitochondrium ausreichend freies CoA zur Verfügung steht, kann die β -Oxidation ablaufen. Die dabei entstehenden C-2-Einheiten benötigen freies CoA zur Bildung von Acetyl-CoA. Wenn nun ein Überschuss an Acetyl-CoA vorhanden ist, hiesse das, dass die katabolen Stoffwechselprozesse Glycolyse und β -Oxidation verlangsamt würden, die Fettverbrennung also gebremst würde. Wenn nun ausreichend L-Carnitin in freier Form im Mitochondrium zur Verfügung steht, kann es an Stelle von CoA die entstehenden Acetyleinheiten abpuffern. Es entsteht Acetyl-L-Carnitin, das zu einem späteren Zeitpunkt die Acetyleinheiten wieder auf CoA überträgt. Somit kann der Prozess

fortgesetzt werden.

Zwar gelangen die mittelkettigen Fettsäuren schneller in Mitochondrien; sie müssen dort aber auch erst durch CoA aktiviert werden. Eine vermehrte Bildung von Fettsäure-CoA-Estern führt allerdings zu einer verminderten Verfügbarkeit von freiem CoA [10]. Genau hier spielt die Pufferfunktion des L-Carnitins wieder eine grosse Rolle.

Regulation der β -Oxidation

Das ganze System der β -Oxidation ist streng reguliert. Neben einer Vielzahl hormoneller Einflüsse wird der Fettsäuremetabolismus vor allem auch durch das Angebot an freien Fettsäuren bzw die Grösse des mitochondrialen CoA-Pools bestimmt. Grundvoraussetzung für die β -Oxidation ist die Einschleusung freier Fettsäuren in die Mitochondrien – ein Schritt, der stark von der Verfügbarkeit bestimmter Metabolite abhängt. Malonyl-CoA zum Beispiel, ein Zwischenprodukt der Lipogenese, ist ein starker Hemmstoff der CPT-1, d.h. eine Zunahme der Malonyl-CoA-Konzentration kann den Eintritt aktivierter Fettsäuren in die Mitochondrien hemmen [11]. Sport-

Originalien

liche Betätigung steigert die Aufnahme freier Fettsäuren in den Muskel. Bei einem hohen Angebot an freien Fettsäuren erfolgt eine Aktivierung der CPT-1. Gleichzeitig sinkt der Malonyl-CoA-Gehalt und die β -Oxidation der Fettsäuren steigt [12].

L-Carnitin kann die Fettsäureoxidation steigern

Übergewicht und Adipositas sind in allen westlichen Industrienationen heftig auf dem Vormarsch. Mit dem Bauchumfang nehmen auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und weitere Zivilisationskrankheiten zu. Der Grad an Übergewicht wird üblicherweise über den Körpermassenindex ($BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$) ausgedrückt. Nach dieser Definition sind schon mehr als 50% der US-Bürger übergewichtig ($BMI > 25$), und auch die Zahl übergewichtiger Kinder wächst immer weiter. In diesem Zusammenhang hat die tägliche Nahrungsergänzung mit L-Carnitin erfreuliche Ergebnisse zu verzeichnen. L-Carnitin im Rahmen eines Gewichtsmanagementprogrammes (energiereduzierte Diät plus Sportprogramm) unterstützend eingesetzt, kann zu einer Normalisierung des Körpergewichts beitragen und den Muskelaufbau positiv beeinflussen [13]. Muskelaufbauende Bewegungsprogramme sind sehr wichtig, da der Skelettmuskel bei der Fettverbrennung eine wichtige Rolle spielt. Im ruhenden Muskel trägt der Anteil der Fettsäureoxidation mit etwa 90% wesentlich zur Energiebereitstellung bei. Bei Übergewichtigen konnte eine deutliche Reduktion der Lipidoxidation im Skelettmuskel festgestellt werden [14].

Neueste Ergebnisse

Die neuesten bahnbrechenden Ergebnisse auf diesem Gebiet kommen von den Universitäten Leipzig und Rostock. Schon 2002 veröffentlichten Leipziger Wissenschaftler, dass die Supplementation mit L-Carnitin die Fettsäureoxidation signifikant steigern kann [4]. Diese Forscher waren somit vor zwei

Herstellung von L-Carnitin

Bei der klassischen chemischen Synthese von Carnitin entstehen beide isomere Carnitin-Formen in gleichen Teilen. Während die L-Form die natürliche ist, die auch in der Natur vorkommt und die unser Körper selber herstellen kann, ist D-Carnitin eine unnatürliche und sogar schädliche Substanz. D-Carnitin konkurrenziert mit dem L-Isomer um die gleichen Aufnahmemechanismen und inhibiert so die Aufnahme von L-Carnitin. Da die Trennung der racemischen Mischung von D, L-Carnitin recht aufwendig ist, war es erklärtes Ziel, ein neues Verfahren zu finden, das reines L-Carnitin liefern würde. Dies gelang Lonza-Wissenschaftlern mit der Entwicklung des L-Carnipure-Verfahrens, welches sich eines Biotransformationsschrittes bedient, über den das optische Zentrum stereoselektiv in ein optisch inaktives Precursor-Molekül eingeführt wird [16]. So kann garantiert werden, dass bei diesem Produktionsprozess 100% reines L-Carnitin entsteht.

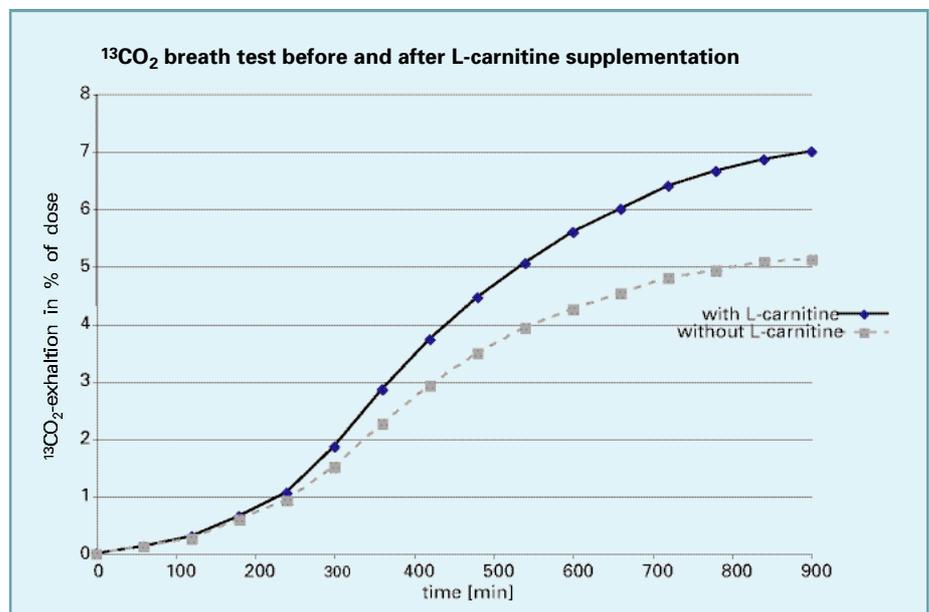


Abb. 2. Kumulativer prozentualer $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft nach 15 Stunden; vor und nach L-Carnitinsupplementation ($3 \times 1\text{g}/\text{Tag}$, 10 Tage).

Jahren die ersten, die schlüssig zeigen konnten, dass eine orale L-Carnitin-Supplementation bei gesunden Erwachsenen ohne L-Carnitin-Mangel in vivo den Fettstoffwechsel stimuliert. Zehn gesunde, untrainierte Probanden (5 Männer, 5 Frauen) nahmen an der Studie teil. Am Test-Tag wurde nach einem standardisierten Frühstück zunächst der Ausgangswert an $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft bestimmt. Anschliessend erhielten die Personen 1g ^{13}C -markierte Palmitinsäure. Während der nächsten 15 Stunden erfolgte alle 15 Minuten eine Probenahme der Ausatemluft. Ferner wurde der Nüchtern-

Serum-L-Carnitin-Wert bestimmt sowie L-Carnitin im 24-Stunden Urin gemessen. Nach einer Washout-Phase von 3 Wochen erhielten die Probanden 10 Tage lang eine orale L-Carnitin-Supplementation ($3 \times 1\text{g}$ L-Carnipure[®] L-Carnitin/Tag in Form von Trinkampullen, Haleko, Deutschland), im Anschluss daran wurde der Atemtest wiederholt. Der $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft wurde über ein isotopenselektives Infrarot-Spektrometrie-Verfahren bestimmt. Nach der Suppletionsphase mit L-Carnitin konnte ein signifikanter Anstieg im $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt der Atemluft beobachtet wer-

Originalien

den, der auf einen signifikanten Anstieg in der Fettsäureoxidation bei gesunden Erwachsenen schliessen lässt. Gemäss Dr. Müller «ist diese Studie bedeutend für alle, die an einem Gewichtsmanagementprogramm teilnehmen, Sport treiben und einen hohen Energiebedarf haben» (Abb. 2).

Eine weitere klinische Studie wurde unter der Leitung von Prof. KLAUS D. WUTZKE an der Universität Rostock durchgeführt [15]. Sie sollte die bahnbrechenden Ergebnisse von MÜLLER et al. [4] bestätigen. Mit einer neuen, verbesserten Methode wurde der Effekt von oraler L-Carnitin-Supplementation (3x1.5 g L-Carnipure® L-Carnitin L-Tartrat entspricht 3g L-Carnitin/Tag während 10 Tagen) auf die Oxidation von langkettigen Fettsäuren bei leicht übergewichtigen Erwachsenen untersucht. An dieser Studie nahmen 12 Probanden teil, 7 Frauen und 5 Männer. Während bei Müller et al. ausschliesslich an C-1-Position markierte Palmitinsäure als Marker verabreicht worden war, hatte man sich hier eines Fettsäuregemisches bedient, das die Fettsäuren-Zusammensetzung der in der Natur vorkommenden Fette besser repräsentiert. Dieses Fettsäuregemisch enthielt insgesamt 49% ungesättigte Fettsäuren und bestand aus Ölsäure, Palmitoleinsäure, Linolsäure und Palmitinsäure. Ferner waren bei dieser Folgestudie alle Fettsäuren an allen C-Atomen markiert, was wiederum genauere Ergebnisse gewährleistet. Im Übrigen orientierte sich das Studienprotokoll an der vorausgegangenen Studie von Müller et al.. Nach oraler Gabe von einem Gemisch aus ¹³C-markierten Fettsäuren wurde die Anreicherung der Atemluft mit ¹³C über Isotopenmassenspektrometrie

gemessen. Die Wissenschaftler beobachteten wiederum einen signifikanten Anstieg von ¹³CO₂ in der exhalierenden Luft, was auf einen Anstieg der Fettverbrennung schliessen lässt.

Fazit

Die hier vorgestellten Studien lassen den Schluss zu, dass L-Carnitin-Zusätze zur Nahrung zu einer optimalen Fettsäureoxidation beitragen und eine Gewichtsnormalisierung begünstigen können. L-Carnitin spielt eine sehr zentrale Rolle im Energiestoffwechsel und hat dadurch auch ganz unterschiedliche Wirkungen. So konnten Studien zeigen, dass eine L-Carnitin-supplementation sinnvoll ist, um im Sport die Leistung zu optimieren, Ermüdungserscheinungen herauszulassen und die Erholungszeit zu verkürzen. Umfangreiches klinisches Datenmaterial zeigt, dass L-Carnitin als Nahrungsergänzungsmittel die Gesundheit des Herzens nachhaltig beeinflussen kann, und wieder andere Studien belegen positive Wirkungen bei Schwangeren, Senioren oder Personen, die über eine vegetarische oder fleischarme Diät kaum L-Carnitin mit der natürlichen Nahrung zu sich führen.

Literatur

1. Rotzsch W: Carnitine: Historical overview. In: Seim H & Löster H (Hrsg): Carnitine – Pathobiochemical Basics and Clinical Applications. Ponte Press, Bochum 1996
2. Biesalski HK, Grimm P: Taschenatlas der Ernährung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999
3. Barlett K, Eaton S: Mitochondrial β -oxidation. Eur J Biochem 2004;271:462–469
4. Müller DM, Seim H et al.: Effects of oral L-Carnitine supplementation on in vivo long-

chain fatty acid oxidation in healthy adults. Metabolism 2002;51(11):1389–1391

5. Gulewitsch WI, Krimberg G: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Über das Carnitin. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1905;45:326–331
6. Tomita M, Sendju Y: Über die Oxyaminverbindungen, welche die Biuretreaktion zeigen. III. Spaltung der gamma-Amino-beta-oxy-Buttersäure in die optisch aktiven Komponenten. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1927;169:263–277
7. Hoppel CL: Carnitine and carnitine palmitoyltransferase in fatty acid oxidation and ketosis. Federation Proc 1982;41:2853–2857
8. Demarqouy J, Georges B et al.: Radioisotopic determination of L-Carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. Food Chem 2003, online publication
9. Friolet R, Hoppeler H, Kraehenbuhl S: Relationship between the coenzyme A and the carnitine pools in human skeletal muscle at rest and after exhaustive exercise under normoxic and acutely hypoxic conditions. J Clin Invest 1994;94(4):1490–1495
10. Gheith S, Boehles HJ: Hepatic CoA availability during the use of long chain (lct) or medium-chain (mct) triglycerides. Monatsschr Kinderheilkd 1988;136(10):669–72
11. Rasmussen BB, Holmback UC et al.: Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. J Clin Invest 2002;110(11):1687–1693
12. Jensen MD: Fatty acid oxidation in human skeletal muscle. J Clin Invest 2002;110(11):1607–1609
13. Lurz R, Fischer R: Carnitin zur Unterstützung der Gewichtsabnahme bei Adipositas. Ärztezeitschr Naturheilverf 1998;39(1):12–15
14. Kim JY, Hickner RC et al.: Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;279: E1039–E1044
15. Wutzke KD, Lorenz H: The effect of L-Carnitine on fat oxidation, protein turnover, and body composition in slightly overweight subjects. Metabolism 2004;53(8):1002–1006
16. Kulla H: Enzymatic hydroxylations in industrial application. Chimia 1991;45:81–85

Anschrift der Autorin:

Ulla Held, dipl. Ernährungswissenschaftlerin
Lonza AG
Münchensteinerstr. 38, CH-4053 Basel