

## Beteiligung von L-Carnitin an der Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels

### Contribution of L-Carnitine in the Regulation of Metabolism of Lipids and Carbohydrates

Luppa, D

Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig (Leiter: Prof. Dr. med. M. Busse)

#### Zusammenfassung

Luppa D. Beteiligung von L-Carnitin an der Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels *Klinische Sportmedizin/ Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2004, 5 (1): 25-34.* In Bezug auf die Verhütung von Übergewicht sind Maßnahmen zur Verbesserung des Fettabbaus wirkungsvoller als die derzeit laufend propagierten strengen Restriktionen der Fettzufuhr mit der Nahrung. Voraussetzung ist jedoch die optimale Funktion der Wege des Fettstoffwechsels und ihrer Regulation. L-Carnitin ist in beiden Fällen als essentieller Kofaktor maßgeblich beteiligt. Mangel an L-Carnitin verringert aufgrund seiner Carrierfunktion den Abbau der Fettsäuren in der Mitochondrienmatrix. Außerdem spielt L-Carnitin als Substrat der Carnitinpalmitoyltransferase (CPT) eine Schlüsselrolle in der Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Die hormonabhängige Aktivität dieses Enzyms reguliert die Nährstoffverwertung am Kreuzungspunkt zwischen den katabolen und anabolen Stoffwechselwegen der Fettsäuren und Glukose. Eine adäquate Aktivitätserhöhung der CPT sichert die vorrangige Nutzung der Fettsäuren als Hauptenergielieferanten des Skelettmuskels in Ruhe, in der postabsorptiven Phase, im Hunger und bei Langzeitausdauerbelastungen. Einschränkungen in der Verfügbarkeit von L-Carnitin werden nicht nur an der Anpassungsfähigkeit des Lipidstoffwechsels erkennbar. Auch der Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel sind betroffen. Als Folge können erniedrigter Blutzuckerspiegel und erhöhter Proteinabbau auftreten.

**Schlüsselwörter:** Ernährung, L-Carnitin, , Stoffwechselregulation, Fettstoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel

#### Einleitung

Die Prävalenz von Übergewicht wächst derzeit in den Industriestaaten dramatisch. Die Ernährungswissenschaft vertritt die These, dass die Höhe der Fettzufuhr nicht nur einen relevanten, sondern den wichtigsten Faktor für die Entstehung von Adipositas darstellt. Im Mittelpunkt der gegenwärtig allgemein akzeptierten Richtlinien zur Verhütung von Adipositas und der daraus resultierenden Risiken für andere Erkrankungen steht die Empfehlung, den Fettkonsum einzuschränken. Neuere Untersuchungen belegen jedoch, dass allein Fetteinsparungen in der Nahrung bei gleichbleibender Gesamtenergiezufuhr nicht zu einer Verringerung des Adipositasrisikos führen [1]. Wenn bei insgesamt kalorienmäßiger Überernährung die Erniedrigung des prozentualen Anteils der Fette durch

#### Summary

Luppa D. Contribution of L-Carnitine in the Regulation of Metabolism of Lipids and Carbohydrates. *Klinische Sportmedizin/ Clinical Sports Medicine-Germany (KCS) 2004, 5 (1): 25-34.* In respect of prevention of overweight the improvement of fat degradation acts more efficiently than the currently propagated rigorous restrictions of fat intake with the diet. However, prerequisite is the optimal function of pathways of fat metabolism and their regulation. L-Carnitine is involved in both cases as an essential cofactor decisively. Deficiency of L-carnitine diminished because of its carrier function the breakdown of fatty acids within the mitochondrial matrix. Additionally, L-carnitine plays as a substrate of carnitine palmitoyltransferase (CPT) a key role in the regulation of fat and carbohydrate metabolism. The hormone-dependent activity of this enzyme regulates the nutrient utilization at the crossing-point between catabolic and anabolic pathways of fatty acids and glucose. An adequate increase of CPT ensures the utilization of fatty acids as main energy source of skeletal muscle at rest, in the postabsorptive state, during fasting, and on prolonged exercise. Restrictions in the availability of L-carnitine become apparently not only in the adaptability of lipid metabolism. The metabolism of carbohydrates and proteins are affected also. As consequences decreased blood-sugar level and increased protein breakdown could occur.

**Key words:** nutrition, L-carnitine, metabolic regulation, lipid metabolism, carbohydrate metabolism

erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten, insbesondere in Form von Brot und Cerealien, Kartoffeln, Reis und Nudeln, kompensiert wird, ist mit keiner Abnahme der Fettdepots zu rechnen. Die anstelle von Fetten überschüssig aufgenommenen Kohlenhydrate werden aufgrund ihrer geringen Speicherkapazität im Organismus in Fette umgewandelt. Da bei dieser Umwandlung fast ausschließlich gesättigte Fettsäuren gebildet werden, können mit dem Ersatz der Fette durch Kohlenhydrate sogar gesundheitliche Nachteile verbunden sein. Die Vorteile einer angemessenen Fettzufuhr mit der Nahrung sind allerdings nur zu erwarten, wenn überwiegend einfach und mehrfach ungesättigte Fette aufgenommen werden.

Erfolg versprechender als die alleinige Meidung von Fetten ist in Bezug auf Prophylaxe und Therapie des

Übergewichts eine dem Bedarf angepasste Ernährung. Eine ausgeglichene Energiebilanz sollte nicht nur durch Einschränkungen in der Energiezufuhr, sondern vorrangig auch durch Erhöhung des Energieverbrauchs verwirklicht werden, wobei der Schwerpunkt auf der Verwertung der aufgenommenen und der bereits gespeicherten Fette liegen muss. Körperliche Aktivität und Sport werden allgemein empfohlen, aber die Intensität der gewählten Belastungen ist häufig zu hoch und ihre Dauer zu kurz, um den erwünschten Abbau der Fettdepots feststellen zu können. Ein träger Fettstoffwechsel infolge von Bewegungsmangel oder ungünstiger genetischer Prädisposition führt dazu, dass die Fette nicht die Kohlenhydrate als vorrangige Energielieferanten verdrängen können. Durch regelmäßige Ausdauerbelastungen niedriger Intensität kann der Fettstoffwechsel trainiert werden. Aber auch die Ernährung bietet diesbezüglich Ansatzpunkte. So kann über die Zusammensetzung der aufgenommenen Fette deren Verwertbarkeit günstig beeinflusst werden. Grundvoraussetzung ist aber, dass

- alle für den Abbau der Fette erforderlichen Faktoren in ausreichendem Umfang zur Verfügung stehen und
- der Fettabbau nicht durch die mannigfaltigen Regulationsmechanismen innerhalb des Stoffwechsels gehemmt wird.

Von zentraler Bedeutung ist dabei das L-Carnitin, das bekanntlich für die Verwertung der Fette unbedingt erforderlich ist, aber andererseits auch gemeinsam mit den von ihm abhängigen Enzymen an der Schnittstelle zwischen den Stoffwechselwegen des Kohlenhydrat- und Fettabbaus die Nährstoffverwertung zugunsten der Fette beeinflussen kann. Die bedarfsgerechte Bereitstellung von L-Carnitin, die sowohl über die körpereigene Synthese als auch über die Nahrung erfolgen kann, ist daher essentiell für die belastungsadäquate und optimale Inanspruchnahme der verschiedenen aeroben Mechanismen der ATP-Resynthese in den Mitochondrien der arbeitenden Skelettmuskulatur und des Herzmuskels. Im Folgenden werden die Beteiligung des L-Carnitins am zellulären Stoffwechsel und an seiner Regulation erläutert und die möglichen Folgen defizitärer Verfügbarkeit aufgezeigt.

### 1. Carrierfunktion für langkettige Fettsäuren

Das Fettgewebe ist der mit Abstand größte Energiespeicher des Menschen. Bei einem normalgewichtigen 70 kg schweren Mann beträgt der Vorrat etwa 560.000 kJ. Während die geringen Kohlenhydratreserven unter Hungerbedingungen bereits

nach einem Tag entleert sind, können uns gefüllte Fettdepots über einen Monat am Leben halten. Das Gehirn, das normalerweise nur Glucose verwerten kann, stellt sich dabei auf Metabolite des Fettabbaus - die Ketonkörper - um.

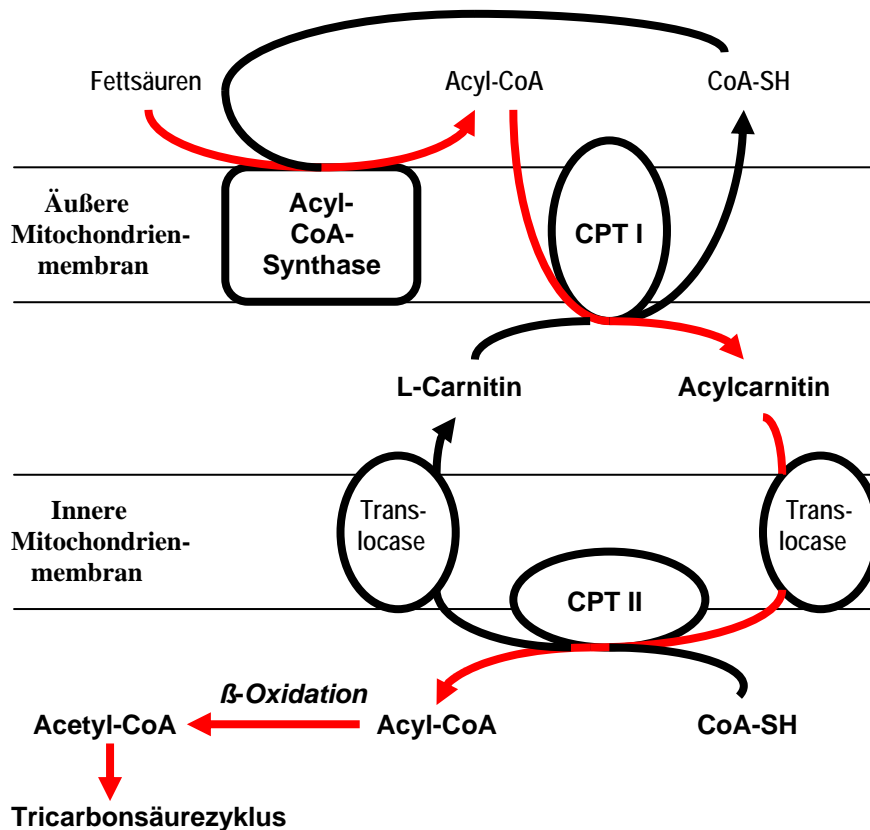


Abbildung 1

Schema des durch L-Carnitin vermittelten Transports langkettiger Fettsäuren aus dem Zytoplasma in die Mitochondrienmatrix. CPT: Carnitinpalmityltransferase (Carnitinacyltransferase); CoA-SH: freies Coenzym A.

Bei einem Marathonlauf würde der Verbrauch der Glykogenspeicher nach über 90 Minuten zum Abbruch zwingen, wenn keine rechtzeitige Kohlenhydratzufuhr erfolgt und der Fettabbau nicht gleichzeitig in Anspruch genommen wird. Beeinträchtigungen des Fettstoffwechsels führen aber nicht nur zu verminderter Ausdauerleistungsfähigkeit, sondern direkt oder indirekt zu Funktionsstörungen an allen Organen. Vorrangig von den gesundheitlichen Komplikationen betroffen sind das Herz, die Skelettmuskulatur und die Leber, aber auch das Gehirn.

Die eigentlichen Energieträger bei der Fettverwertung sind die langkettigen Fettsäuren, die nach Aktivierung der hormonsensitiven Triglyceridlipase im Fettgewebe gebildet werden. Der Anstieg des Fettsäurefreisetzung ist bei körperlichen Belastungen niedriger und moderater Intensität bzw. längerer Dauer zu beobachten [11]. Im Blutplasma werden die freien Fettsäuren (FFA) an Albumin gebunden zum Muskel transportiert. Fettsäurebindende Proteine kontrollieren ihren Transport im Interstitium und durch die Lipidschicht der Plasmamembranen in das Zytoplasma, insbesondere der Zellen der Muskulatur und der Leber [16,22]. Sie werden dort an der äußeren Mitochondrienmembran durch ATP-abhängige Bindung an Coenzym A (CoA) aktiviert. Zur vollständigen Oxidation müssen sie die innere Mitochondrienmembran überwinden, um die mitochondriale Matrix zu erreichen. Dafür ist ein besonderer

Transportmechanismus erforderlich, an dem L-Carnitin essentiell beteiligt ist [8]. Durch die in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisierte Carnitinpalmityltransferase I (CPT I) [3], die aufgrund ihrer breiten Spezifität für mittel- und langkettige Fettsäurereste auch als Carnitinacyltransferase I bezeichnet werden kann, wird der Fettsäurerest, die Acylgruppe, von CoA auf L-Carnitin übertragen [6,14,20]. Das entstandene Acylcarnitin wird über eine Carnitin-Acylcarnitin-Translocase durch die innere Mitochondrienmembran geschleust und auf der Matrixseite mit Hilfe der Carnitinpalmityltransferase II (CPT II) bzw. Carnitinacyltransferase II wieder in Acyl-CoA umgewandelt [23,24]. Das dabei frei gewordene L-Carnitin wird im Austausch gegen Acylcarnitin von der Translocase auf die zytosolische Seite zurückgebracht (Abb. 1). Bei einem Translocase- oder Transferasedefekt sowie bei L-Carnitinemangel ist die Oxidation der langkettigen Fettsäuren in den Mitochondrien generell beeinträchtigt. Menschen mit diesbezüglichen genetischen Schäden leiden von frühester Kindheit an unter schmerzhaften Muskelkrämpfen. Die Symptome treten im Hunger, bei intensiven Belastungen oder fettreicher Ernährung auf, da unter den genannten Bedingungen an die Verwertung der Fettsäuren besonders hohe Anforderungen gestellt werden.

## 2. Mobilisierung überschüssigen Körperfetts

Es gibt keinen Beweis, dass L-Carnitin bei normalen intrazellulären Konzentrationen den Fettsäureabbau limitiert. Somit ist eine Leistungssteigerung im Ausdauerbereich bzw. eine Körpergewichtsreduktion über die Stimulierung des Fettabbaus infolge alleiniger Erhöhung der Aufnahme von L-Carnitin mit der Nahrung nur zu erwarten, wenn vorher in den Muskelfasern eine erniedrigte L-Carnitinkonzentration infolge unzureichender Zufuhr, erhöhter Verluste oder genetisch bzw. anderweitig bedingter Einschränkungen in der L-Carnitinsynthese vorlag. Dies erklärt die unterschiedlichen und widersprüchlichen Befunde zur Wirkung einer L-Carnitinsupplementierung im Sport. Es ist demnach ein Trugschluss, dass beim Nichtsportler bzw. bei körperlich inaktiven Personen eine Ankurbelung des Fettabbaus allein durch erhöhte Zufuhr von L-Carnitin zu erreichen ist, da zum einen die Fettsäuren dem Muskel vonseiten des Fettgewebes erst angeboten werden müssen und zum anderen auch der Verbrauch der beim Abbau der Fettsäuren freiwerdenden Energie gewährleistet sein muss. Diese beiden Bedingungen sind erfüllt bei

- Mobilisierung der Fettdepots über Sympathikusaktivierung verbunden mit
- körperlichen Belastungen niedriger Intensität, bei denen nicht zwangsläufig ausschließlich Kohlenhydrate genutzt werden.

Nur wer sich regelmäßig im Ausdauerbereich belastet und darüber hinaus ausreichend mit L-Carnitin versorgt ist, hat Aussicht, sein überschüssiges Körperfett zu verlieren. Die Mobilisation der Triglyceride der Fettdepots als Voraussetzung für eine mögliche Wirksamkeit des L-Carnitins kann über Hemmung der Phosphodiesterase, die den Abbau von cAMP katalysiert, durch Coffein unterstützt werden. Die dadurch erhöhte intrazelluläre Konzentration von cAMP aktiviert die Fettgewebslipase, welche die Spaltung der Triglyceride bewirkt. Das Trinken von Kaffee vor Ausdauerbelastungen bringt bekanntlich Vorteile für den Fettabbau. Dagegen sind Nachteile für den Wasserhaushalt insbesondere während Langzeitausdauerbelastungen zu erwarten, da die Flüssigkeitsverluste über die Niere aufgrund der diuretischen Wirkung des Coffeins ansteigen.

### 3. Pufferwirkung auf das Verhältnis zwischen Acetyl-Coenzym A und freiem Coenzym A

Da L-Carnitin seine Funktion als Carrier wiederholt wahrnehmen kann, erscheint ein vermehrter Verbrauch infolge erhöhter Anforderungen an den Transport bei gesteigerter Fettsäureverwertung zunächst nicht begründbar. Für einen erhöhten Bedarf im Training spricht dem gegenüber aber der Befund, dass bei hohen körperlichen Belastungen sowie im Hungerzustand die Ausscheidung von L-Carnitinstern im Urin ansteigt [17,18,19,31]. Diese L-Carnitinverluste lassen sich mit der im Folgenden beschriebenen Funktion des L-Carnitins im Muskelstoffwechsel erklären (Abb. 2). Die mittels L-Carnitin in die Mitochondrien gelangten aktivierten Fettsäuren werden über die  $\beta$ -Oxidation in Acetyl-CoA umgewandelt und schließlich über den Tricarbonsäurezyklus vollständig abgebaut. Erhöhtes Fettsäureangebot führt jedoch bei Überschreiten der Kapazität des Zyklus oder bei unzureichendem Sauerstoffangebot zur Akkumulation von Acetyl-CoA in

den Mitochondrien. Damit ist gleichzeitig der überwiegende Teil des CoA an Acetylreste gebunden und steht in freier Form für andere Reaktionen nicht zur Verfügung. Betroffen ist u. a. die Reaktion der Pyruvatdehydrogenase (PDH), die einerseits freies CoA als Reaktionspartner benötigt und andererseits bei hohen Acetyl-CoA-Konzentrationen einer Produkthemmung unterliegt [7]. Die von der PDH katalysierte Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA ist Voraussetzung für die aerobe Verwertung von Kohlenhydraten sowie den vollständigen Abbau des in den Muskelfasern ggf. angehäuften Laktats. Behinderung der PDH-Reaktion hat zur Folge, dass für den Glucoseabbau nur noch der anaerobe Weg zur Verfügung steht, was zu weiterer Erhöhung der intrazellulären Laktatkonzentration und während einer Ausdauerbelastung zu frühzeitiger Ermüdung führt.

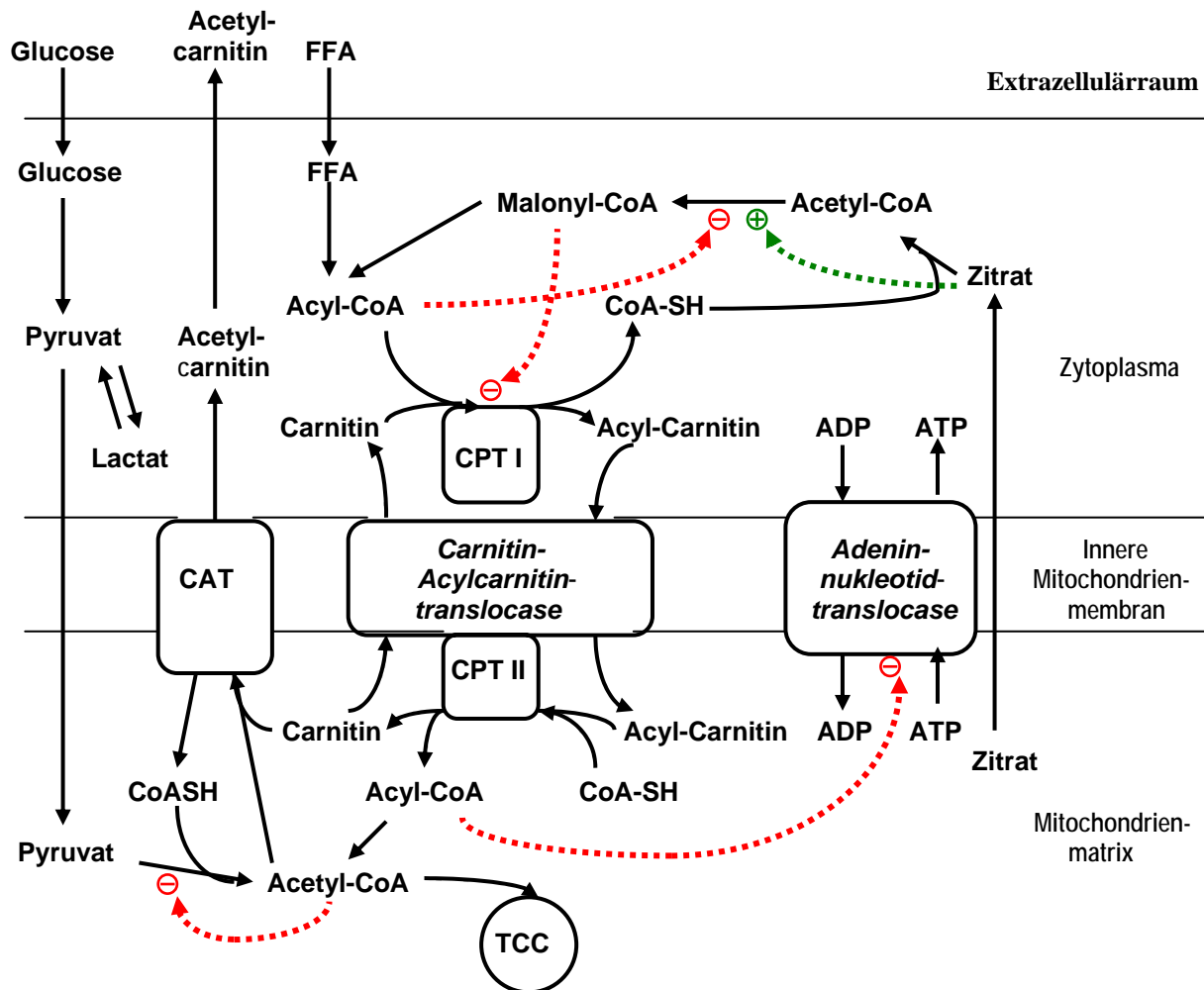


Abbildung 2

Schematische Darstellung der Pufferwirkung des L-Carnitins auf den Acetyl-CoA/CoA-Quotienten und die durch diesen beeinflussbaren Stoffwechselwege. CPT: Carnitinpalmityltransferase; CAT: Carnitinacetyltransferase; FFA: freie Fettsäuren; CoA-SH: freies Coenzym A; TCC: Tricarbonsäurezyklus;  $\oplus$ : Aktivierung;  $\ominus$ : Hemmung.

Mit der Entdeckung der Carnitinacetyltransferase (CAT) wurde ein Enzym und ein damit verbundener Transportmechanismus gefunden, mit dem in den Mitochondrien Acetylreste von Acetyl-CoA auf L-Carnitin übertragen und aus der Matrix entfernt werden können [7]. Acetylcarnitin kann nicht nur die Mitochondrien, sondern auch die Zellen verlassen und gelangt ins Blut (Abb. 2). Aufgrund der begrenzten Kapazität der Rückresorption in der Niere steigt die Ausscheidung von Acetylcarnitin im Urin an.

Die Übertragung der Acetylreste von Acetyl-CoA auf L-Carnitin wirkt vergrößernd auf den intramitochondrialen Pool an freiem CoA. Die Erhöhung des Acetyl-CoA/CoA-Quotienten infolge eines Substratstaus im Tricarbonsäurezyklus wird somit weitgehend verhindert. Mit diesem als Pufferwirkung bezeichneten Effekt des L-Carnitins wird die Bereitstellung von freiem CoA für den Abbau von Pyruvat bzw. den vollständigen Abbau von Glucose gesichert [7]. So kann das während intensiver Belastungen infolge anaerober Bedingungen angesammelte Laktat zwischenzeitlich abgebaut und zur Energiebereitstellung genutzt werden. Das für die Er-

müdung verantwortliche Absinken des pH-Wertes in den Muskelfasern wird hinausgezögert.

Mit dem Abtransport der Acetylreste geht der Muskulatur zwangsläufig L-Carnitin verloren. Die Verluste sind umso größer, je mehr freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe dem Muskel angeboten wurden. Sie müssen über die körpereigene Synthese oder die Nahrung ausgeglichen werden [13]. Werden dabei die individuell unterschiedlichen Grenzen der Synthesekapazität erreicht, wächst die Bedeutung einer ausreichenden Zufuhr von L-Carnitin mit der Nahrung. Die Supplementierung mit L-Carnitin wird inzwischen von vielen Sportlern mit dem Ziel der Leistungssteigerung eingesetzt. Ein Effekt, zumindest auf die Ausdauerleistungsfähigkeit, konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [Übersichten bei 5,10]. Er ist jedoch nur dann zu erwarten, wenn im Einzelfall mit einer negativen L-Carnitinbilanz zu rechnen ist. Untersuchungen, bei denen keine Wirkung beobachtet wurde, stehen daher nicht im Widerspruch zu dem hier beschriebenen Mechanismus.

#### 4. Einfluss auf den Stoffwechsel des Myokards

Ein Mangel an L-Carnitin behindert nicht nur den Eintritt der Fettsäuren in die Mitochondrien, sondern hemmt gleichzeitig deren Abbau. Zwangsläufig erhöhen sich dabei die Konzentrationen nicht verwerteter Acyl-CoA-Ester. Langkettige Acyl-CoA-Ester wirken aber hemmend auf andere Prozesse und Schrittmacherreaktionen weiterer Stoffwechselketten [29]. Hiervon betroffen sind u. a. Transport-ATPasen [12] und Systeme, die den ADP/ATP-Austausch über die innere Mitochondrienmembran, wie die Adeninnukleotidtranslocase, vermitteln (Abb. 2). Als Folge leidet die ATP-Bereitstellung und damit die Energieversorgung der Zellen [30]. Am empfindlichsten reagiert das Herz darauf.

Der Herzmuskel nutzt auf Grund seiner geringen Glykogenvorräte den Fettsäureabbau als Hauptquelle der Energiegewinnung und unterdrückt damit die Glucoseverwertung [9]. Auf Sauerstoff- oder L-Carnitinmangel zurückzuführende Störungen des Fettsäure- und aeroben Glucoseabbaus führen am Herzmuskel zu

gravierenden Konsequenzen [4]. Das bei einer myokardialen Ischämie vorliegende Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot kann sich in Angina-pectoris-Beschwerden äußern und das Herzinfarkttrisiko erhöhen. Bei eingeschränkter Sauerstoffzufuhr kommt es zum Anstieg der Glucoseverwertung über die anaerobe Glykolyse mit Lactatbildung und verminderter ATP-Produktion. Auslöser der Angina pectoris sind überwiegend Faktoren, die den myokardialen Energiebedarf erhöhen, insbesondere körperliche und seelische Belastungen [2]. Seit langem ist bekannt, dass ausreichende Verfügbarkeit von L-Carnitin in diesem Fall schützende Wirkungen hat [25,28]. In den letzten Jahren war die Rolle des L-Carnitins bei der Vorbeugung und Therapie der Stoffwechselstörungen im minderdurchbluteten Herzmuskel Gegenstand intensiver Forschungen [15].

#### 5. Beteiligung an der hormonellen Steuerung des Lipidstoffwechsels

Auf Grund der zentralen Stellung des Acetyl-CoA im Intermediärstoffwechsel ist verständlich, dass sich der Einfluss und insbesondere ein Mangel von L-Carnitin an diesem Schnittpunkt zwischen Glucose- und Fettsäurestoffwechsel auf das Gesamtverhältnis zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselwegen auswirken kann. Die Einstellung des jeweiligen Funktionszustandes des zellulären Stoffwechsels wird durch das Verhältnis zwischen den unterschiedlich auf die Zelle wirkenden Hormonen bestimmt. Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirksamkeit der Hormone auf den Zellstoffwechsel ist jedoch die ausreichende Verfügbarkeit von L-Carnitin in den Zellen. Bei Mangel an L-Carnitin kommt es zu Einschränkungen bei den hormonabhängigen Anpassungen.

Der Fettstoffwechsel in der Zelle, insbesondere die Relation zwischen Fettsäureabbau und -aufbau, wird vorrangig durch zwei Enzyme, die hormonell reguliert werden, kontrolliert. Der jeweilige Aktivitätszustand der Acetyl-CoA-Carboxylase bestimmt das Ausmaß des Fettsäureaufbaus. Von der Aktivität der CPT ist dagegen die Geschwindigkeit des Fettsäureabbaus abhängig. Die beiden Enzyme reagieren aber nicht nur empfindlich auf Hormone bzw. deren second Messenger in der Zelle, sondern auch auf Veränderungen in den Konzentrationen der verschiedenen Metabolite des Fettstoffwechsels. Durch entgegengesetzte Aktivitätsveränderungen der beiden genannten Enzyme auf hormonelle Stimuli und Metabolite wird ein sinnloser Kreislauf zwischen Auf- und Abbau der Fettsäuren ausgeschlossen (Abb. 3a u. 3b).

Unter anabolen Bedingungen, für die ein hoher Insulinspiegel mit niedrigen intrazellulären cAMP-Konzentrationen sowie aufgrund niedriger Anforderungen an die Energiegewinnung über den Tricarbonsäurezyklus erhöhte Zitratkonzentrationen charakteristisch sind, wird die Malonyl-CoA-Bildung durch Aktivierung der Acetyl-CoA-carboxylase und damit die Fettsäure- und anschließende Triglyceridsynthese gefördert (Abb. 3a). Die Inaktivierung der CPT durch Malonyl-CoA würde unter diesen Bedingungen den Transport der angebotenen sowie synthetisierten Fettsäuren in die Mitochondrien und somit deren Abbau hemmen [21]. In katabolen Zuständen, beispielsweise im Hunger, liegt durch das Überwiegen des Einflusses der Gegenspieler des Insulins, das sich in hohen intrazellulären cAMP-Konzentrationen widerspiegelt, ein hohes Fettsäure-

angebot vor. Unter diesen Bedingungen ist die Acetyl-CoA-carboxylase weitgehend inaktiviert und damit die Malonyl-CoA-Konzentration so gering, dass die Aktivität des Acylcarnitin-Transportsystems nicht gehemmt wird, so dass Fettsäuren in die Mitochondrien ungehindert transportiert werden (Abb. 3b). Im Hunger kommt es außerdem in der Leber infolge der dort wirksamen hohen Glukagonkonzentration zu einer weiteren Aktivierung der CPT und damit des Fettsäuretransports. Die dadurch begünstigte Verwertung der Fettsäuren in den Lebermitochondrien, u. a. für die Ketogenese, sichert vorrangig die Versorgung des Gehirns, das im Hunger aus Mangel an Glucose Ketonkörper als Energiequelle nutzt.

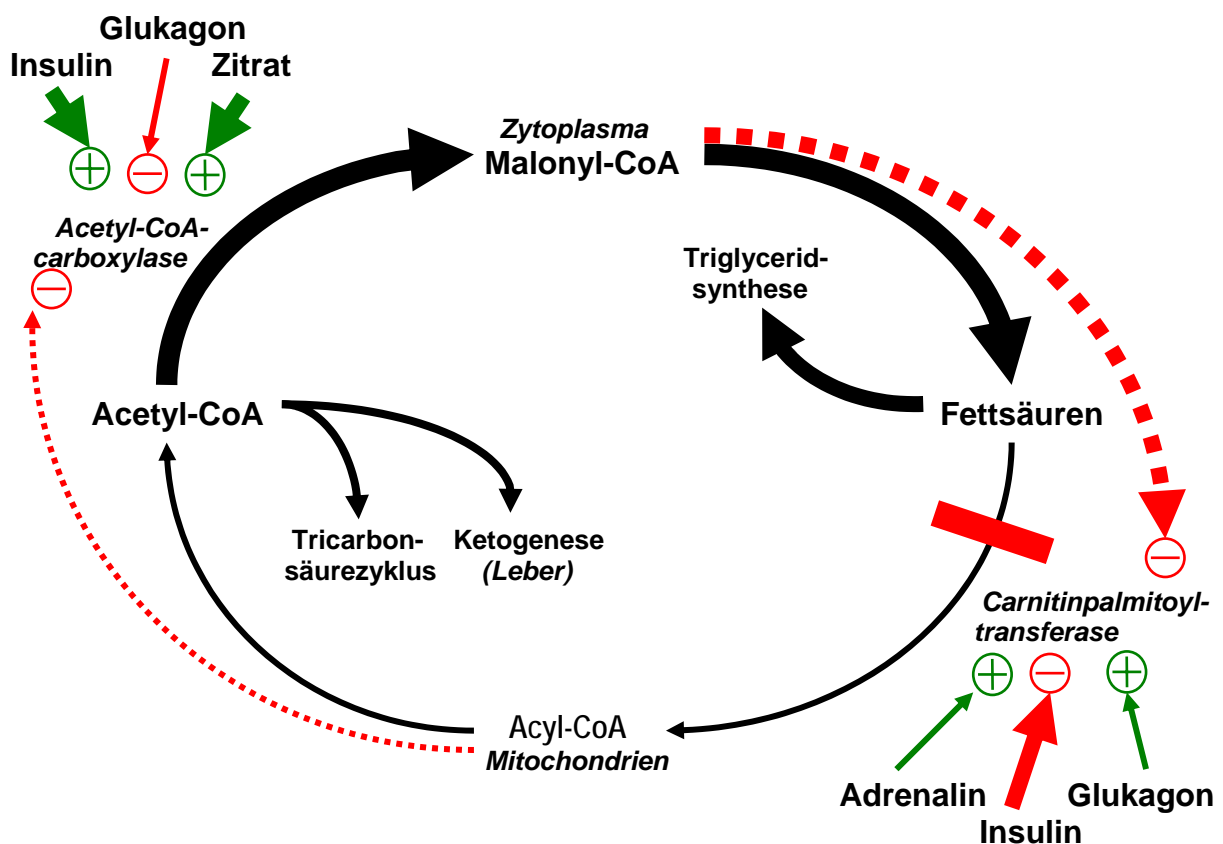


Abbildung 3a

Schema der hormonellen Kontrolle des Fettsäurestoffwechsels unter anabolen Bedingungen.

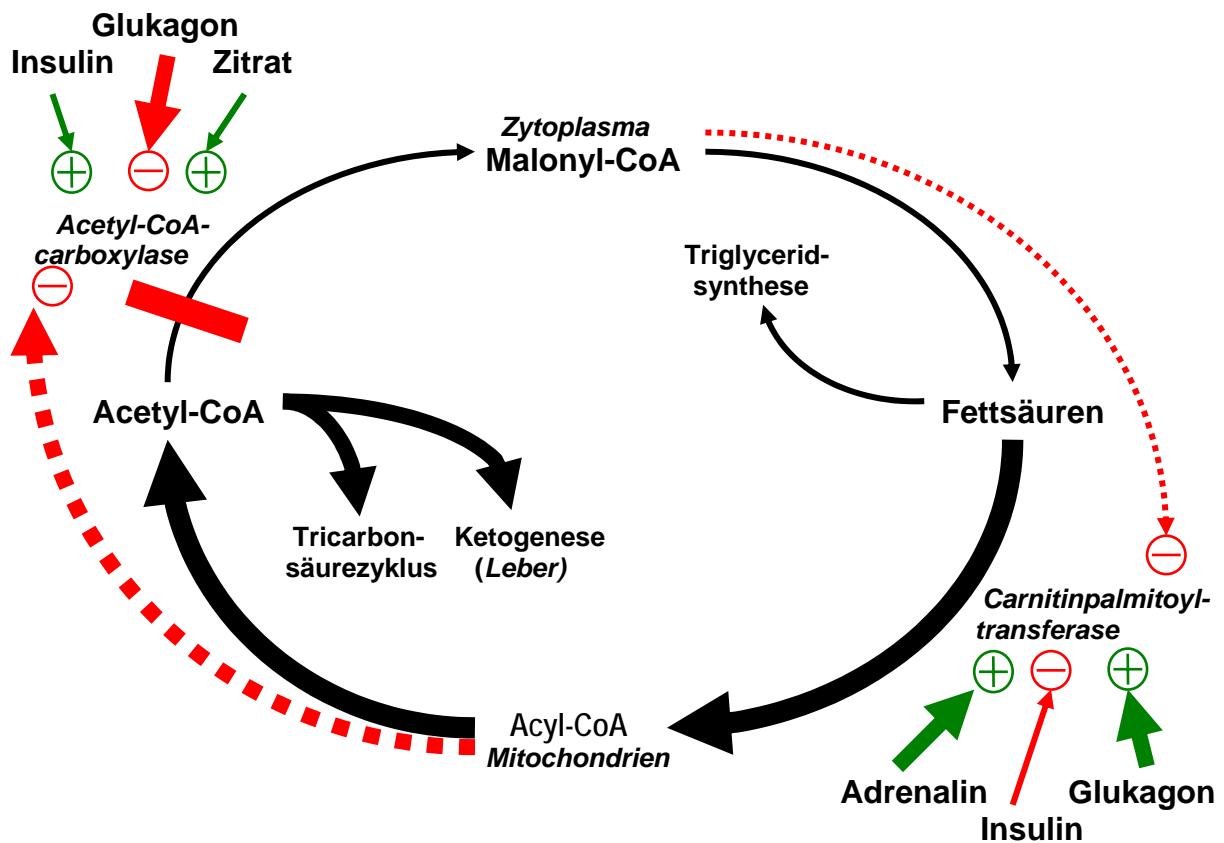


Abbildung 3b Schema der hormonellen Kontrolle des Fettsäurestoffwechsels unter katabolen Bedingungen.

Der Fettsäureabbau in den Lebermitochondrien im Hunger wird wahrscheinlich nicht durch den Fettsäuretransport in die Mitochondrien limitiert. Im Muskel kann dagegen, aufgrund der dort fehlenden Wirkung des Glukagons, die jeweilige Kapazität des Acylcarnitin-Transportsystems bei mit hohem Energieverbrauch verbundener lipolytischer Stoffwechsellage (z.B. bei Ausdauerbelastungen) gegenüber den üblicherweise limitierenden Faktoren, wie Fettsäureangebot, NAD/NADH- und ADP/ATP-Quotient für die Fettsäure-

verwertung bestimmend werden. Daraus könnte der Schluss gezogen werden, dass die Anpassungsfähigkeit der Leber an Hungerbedingungen durch die damit verbundene fehlende L-Carnitinzufuhr mit der Nahrung nicht beeinträchtigt wird. Dagegen ist eine Begrenzung der von der Fettverwertung abhängigen Ausdauerleistungsfähigkeit der Muskulatur bei unzureichender Aufnahme von L-Carnitin in mehrfacher Hinsicht wahrscheinlich.

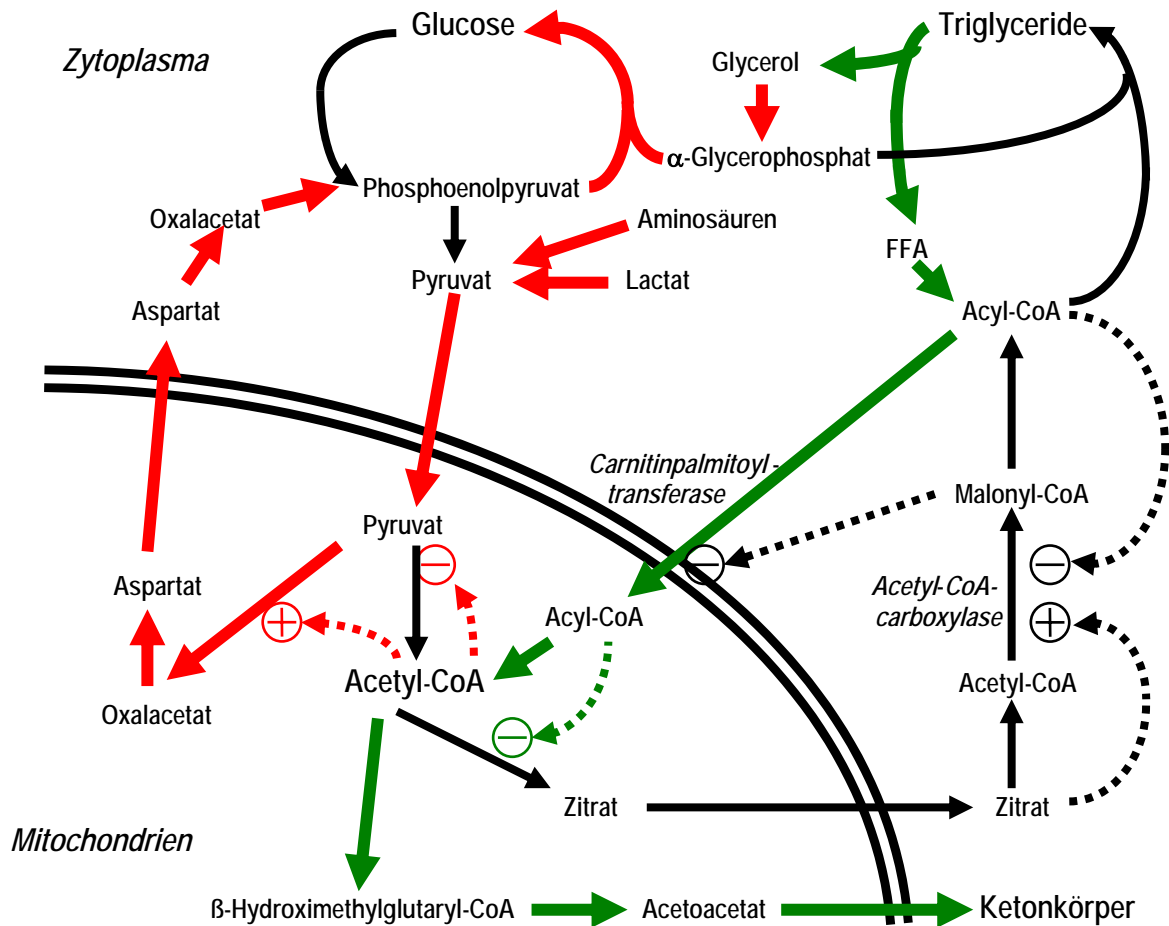


Abbildung 4

Anpassungen des Stoffwechsels der Leber im Hunger und bei Langzeitausdauerbelastungen. Die Ketogenese (grüne Pfeile) wird unterstützt durch Förderung des Fettsäureabbaus infolge Wegfall der hemmenden Wirkung von Malonyl-CoA auf die Carnitinpalmityltransferase. Gleichzeitig wird die Gluconeogenese (rote Pfeile) unterstützt durch Aktivierung der Pyruvatcarboxylase und Hemmung der Pyruvatdehydrogenase in Gegenwart hoher Acetyl-CoA-Konzentrationen  
 ⊕: Aktivierung; ⊖: Hemmung.

## 6. Einfluss auf den Blutzuckerspiegel und Proteinstoffwechsel

Im Hungerzustand, beispielsweise während einer Reduktionsdiät, kommt es bei Mangel an L-Carnitin gleichfalls zu ungünstigen Verschiebungen im Kohlenhydratstoffwechsel und dadurch zum frühzeitigen Absinken des Blutzuckerspiegels. Aufgrund der Defizite im Fettsäureabbau ist nicht nur die Bereitstellung von Energie in den Mitochondrien gesenkt, sondern es kommt darüber hinaus zu Beeinträchtigungen der im Hunger lebenswichtigen Ketogenese und Gluconeogenese in der Leber [27]. In den Mitochondrien der Leber werden nicht die Acyl-CoA- bzw. Acetyl-CoA-Konzentrationen erreicht, die zur Hemmung der Pyruvatdehydrogenase und Zitratsynthese sowie zur Aktivierung der Pyruvatcarboxylase erforderlich wären (Abb. 4). Die insbesondere durch niedrige Insulin- und hohe Cortisolspiegel im Hunger geförderte Ketonkörper- und Glucoseneubildung bleibt unzureichend. Auf diese fehlende Anpassungsfähigkeit des Leberstoffwechsels sind auch die bei einem angeborenen L-Carnitinmangel zu beobachtenden Unterzuckerungsreaktionen zurückzuführen.

Generell müssen bei reduzierter Fettsäureverwertung andere Substrate verstärkt abgebaut werden. Dazu gehören vorrangig auch die Proteine. L-Carnitin hat demnach unter katabolen Bedingungen wie Hunger oder Langzeitausdauerbelastungen einen eiweißsparenden Effekt. Es schützt vor dem Abbau der Muskel- und Blutproteine und verhindert übermäßige Verluste in der Leistungsfähigkeit und Immunabwehr [26]. Eine ausreichende Versorgung mit L-Carnitin erweist sich daher für den Stoffwechsel in seiner Gesamtheit als notwendig. Fleischarme Kost stellt erhöhte Anforderungen an die körpereigene L-Carnitinsynthese, deren Kapazität begrenzt und relativ häufig nicht ausreichend ist. Dies gilt besonders bei streng vegetarischer Ernährungsweise, mit der auch die für die L-Carnitinsynthese erforderlichen Bausteine Lysin und Methionin sowie das erforderliche Spurenelement Eisen in der Regel nicht in ausreichendem Maße zugeführt werden.



## Schlussfolgerungen

Aus der zentralen Stellung des L-Carnitins im Intermediärstoffwechsel ergeben sich vielfältige Wirkungen auf die Nährstoffverwertung und die Funktionstüchtigkeit verschiedener Organe. Ein L-Carnitinmangel in den Zellen führt zur Hemmung des Fettsäuretransports in die Mitochondrien und zur Anhäufung von Acetyl-CoA und langkettigen Acyl-CoA-Estern. Auf Grund der hemmenden Wirkungen dieser Verbindungen auf wichtige Enzyme des Kohlenhydrat- und Fettabbaus kommt es zu Energiemangelzuständen mit weit reichenden Konsequenzen. Diese können insbesondere am Herzmuskel schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen zur Folge haben. An der hormonellen Kontrolle des Funktionszustandes des Stoffwechsels,

insbesondere der Muskulatur, sind Regulationssysteme beteiligt, die nur bei ausreichender Verfügbarkeit von L-Carnitin zuverlässig arbeiten können. Eine ausreichende Versorgung mit L-Carnitin über die Nahrung erweist sich daher als sinnvoll. Die Fähigkeit, Einschränkungen der L-Carnitinzufuhr durch die körpereigene Synthese dieser Verbindung auszugleichen, ist individuell unterschiedlich und schwer einzuschätzen. Da bisher bei überschüssiger Zufuhr von L-Carnitin keinerlei schädigende Wirkungen festgestellt wurden, aber ein belastungsbedingter Mangel relativ leicht entstehen kann, sollte auf ausreichende und regelmäßige Aufnahme von L-Carnitin über eine abwechslungsreiche Mischkost mit Fleisch insbesondere bei hohen körperlichen Belastungen geachtet werden.

## Literatur

- Alexy U, Sichert-Hellert W, Kersting M (2002) Fifteen-year time trends in energy and macronutrient intake in German children and adolescents: results of the DONALD study. *Br J Nutr* 87: 595-604
- Atar D, Spiess M, Mandinova A, Cierpka H, Noll G, Lüscher TF (1997) Carnitine – from cellular mechanisms to potential clinical applications in heart disease. *Eur J Clin Invest* 27: 973-976
- Bieber LL, Farrell S (1983) Carnitine acyltransferases. *Enzymes* 16: 624-644
- Borum PR (1983) Carnitine. *Ann Rev Nutr* 3: 233-259
- Brass EP, Hiatt WR (1998) The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Amer Coll Nutr* 17: 207-215
- Bremer J (1963) Carnitin in intermediary metabolism. – The biosynthesis of palmitoylcarnitine by cell subfractions. *J Biol Chem* 238: 2774-2579
- Bremer J (1967) Pyruvate dehydrogenase, substrate specificity and product inhibition. *Eur J Biochem* 8: 535-540
- Bremer J (1983) Carnitine – metabolism and functions. *Physiol Rev* 63: 1421-1480
- Bremer J, Hokland B (1987) Role of carnitine-dependent metabolic pathways in heart disease without primary ischemia. *Z Kardiol* 76 (Suppl 5): 9-13
- Cerretelli P, Marconi C (1990) L-Carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J Sports Med* 11: 1-14
- Coyle EF (1995) Substrate utilization during exercise in active people. *Am J Clin Nutr* 61(Suppl): 968S-979S
- Dhalla NS, Kolar F, Shah KR, Ferrari R (1991) Effects of some L-carnitine derivatives on heart membrane ATPases. *Cardiovasc Drugs Ther* 5 (Suppl 1): 25-30
- Engel AG, Rebouche CJ, Wilson DM, Glasgow AM, Remshe CA, Cruse RP (1981) Primary systemic carnitine deficiency. II. Renal handling of carnitine. *Neurology* 31: 819-825
- Fritz IB, Yue KTN (1963) Long chain acylcarnitine transferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J Lipid Res* 4: 279-288
- Gürtler AK, Löster H (1996) Carnitin und seine Bedeutung bei der Pathogenese und Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen. Ponte Press, Bochum
- Knudsen J (1990) Acyl-CoA binding protein (ACBP) and its relation to fatty acid-binding protein (FABP). an overview. *Mol Cell Biochem* 98: 217 - 223
- Lennon DLF, Stratman FW, Shrago E, Nagle FJ, Madden M, Hanson M, Carter AL (1983) Effects of moderate-intensity exercise on carnitine metabolism in man and woman. *J Appl Physiol* 55: 489-495
- Luppa D (1996) L-Carnitine losses through urine and sweat in athletes in dependence of energy expenditure during training. In: Seim H, Löster H (eds.) Carnitine - Pathobiochemical basics and clinical application. Ponte Press, Bochum: 278-279
- Luppa D (2002) Ausgleich belastungsbedingter L-Carnitinverluste mit der Nahrung schützt vor vielfältigen Funktionsstörungen. *Klin Sportmed* 3: 61-67
- Mc Garry JD, Brown NF (1997) The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem* 244: 1-14
- McGarry JD, Mills SE, Long CS, Foster DW (1983) Observations on the affinity for carnitine and malonyl-CoA sensitivity, of carnitine palmitoyltransferase I in animal and human tissues. *Biochem J* 214: 21-28
- Ockner RK (1990) Historical overview of studies on fatty acid-binding proteins. *Mol Cell Biochem* 98: 3 - 9
- Pande SV (1975) A mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase system. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 883-887
- Ramsay RR, Tubbs PK (1975) The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria: an acylcarnitine-carnitine exchange. *FEBS Lett* 54: 21-25

25. Regitz-Zagrosek V, Fleck E (1995) Myocardial carnitine deficiency in human cardiopathia. In: De Jong JW, Ferrari R (eds.) The carnitine system – A new therapeutical approach to cardiovascular diseases. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht: 145–166
26. Rössle C, Pichard C, Roulet M, Chioloro R, Schutz Y, Temler E, Schundler C, Zurlo F, Jequier E, Fürst P (1988) Einfluss von L-Carnitin-supplementierter total parenteraler Ernährung (TPE) auf die postoperative Fett- und Stickstoffutilisation. *Klin Wochschr* 66: 1202–1211
27. Schmidt-Sommerfeld E, Penn E (1986) Carnitinmangel. *Monatsschr Kinderheilkunde* 134: 224-231
28. Scholte HR, De Jonge PC (1987) Metabolism, function and transport of carnitine in health and disease. In: Gitzelmann R, Baerlocher K, Steinmann B (eds.) Carnitin in der Medizin. Schattauer, Stuttgart, New York: 21–59
29. Scholte HR, Rodrigues Pereira R, De Jonge PC, Luyt-Houwen IEM, Verduin MHM, Ross JD (1990) Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 28: 351–357
30. Shug AL, Subramanian R (1987) Modulation of adenine nucleotide translocase activity during myocardial ischemia. *Z Kardiol* 76 (Suppl.5): 26–33
31. Siliprandi N (1986) Carnitine in physical exercise. In: Benzi G, Packer L, Siliprandi N (eds.): Biochemical aspects of physical exercise. Elsevier Science Publ B V, Amsterdam: 197-206

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Dietmar Lupp  
Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig  
Jahnallee 59, D-04109 Leipzig  
e-mail: [lupp@rz.uni-leipzig.de](mailto:lupp@rz.uni-leipzig.de) Fax: -49341-9731649; Tel.: -49341-9731665