

Alpha-Ketoglutarat und Mitochondrien

**Doz. Dr. sc. med.
Bodo Kuklinski**

Alpha-Ketoglutarat (α -KG) ist der stickstofffreie Anteil der Aminosäure Glutamin. Die Eigensynthese erfolgt aus dieser Aminosäure durch Glutamatdehydrogenase und Abspaltung von NH_3 .

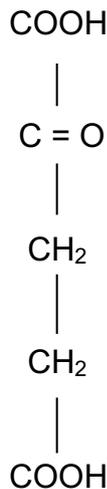
α -KG ist ein Schlüsselenzym für die Proteinsynthese und die Energiebildung. Es beeinflusst den Nitrogen- und Ammoniakhaushalt, wirkt als Antioxidans, ohne selbst zum Radikal zu werden. Es greift in die epigenetische und Immunregulation ein. α -KG beeinflusst positiv Erkrankungen des Nerven-, Herzkreislaufsystems, der Leber, Nieren, Muskulatur und des Immunsystems sowie die postoperative Heilung. α -KG ist eingebunden in die Oxidation von Fett-, Aminosäuren, Glukose, zellulärer Energiegewinnung und der ATP-Synthese. Bevorzugte Organe sind Magen-, Darmtrakt sowie die Aminosäurebiosynthese der Leber, Skelettmuskeln, des Herzmuskels, des Hirns und Fettgewebes [Kennedy, B. K, 2014, Gyanwali, 2022].

In einer Studie an 42 gesunden Probanden senkte α -KG über sieben Monate Einnahme das biologische Alter um acht Jahre [Demidenko, O., 2021].

α -KG wirkt also als Anti-Aging-Substanz. Die ersten Hinweise auf eine Lebensverlängerung stammen von Chin [Chin, R., M., 2015]

Im Zitratzyklus der Mitochondrien spielt es eine wichtige Doppelrolle. Als Bestandteil des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes schleust es gemeinsam mit Vitamin B1 (Thiamin) und Alpha-Liponsäure Pyruvat in den Zitratzyklus ein. Durch Phosphorylierung (Phosphatanlagerung) wird dieser Komplex gehemmt. Die aerobe Glykolyse wird eingeschränkt, der Organismus schaltet auf anaerobe Glykolyse um. Die M2PK (M2-Pyruvatkinase) steigt an. Dieser Weg verbraucht viel Glukose, erbringt wenig ATP und hemmt die Ribosynthese.

Die Blockade des PDH-Komplexes kann ausgelöst werden durch Virusinfekte wie EBV, Pfeiffer'sches Drüsenfieber, Covid-Post- und Long-Covid-Syndrom, Antibiotika, Statine u. v. a.



Strukturformel des α -KG

Phosphatasen aktivieren den PDH-Komplex durch Phosphatabspaltung

Die zweite Position im Zitratzyklus ist der Abbau reaktiver O_2 -Spezies (ROS) durch Alpha-Ketoglutarat. Sie werden über Succinyl-CoA zu Succinat metabolisiert. α -KG wird hierbei nicht zu einem freien Radikal. Auch dieser Komplex benötigt Vitamin B1, Alpha-Liponsäure und Alpha-Ketoglutarat wie die Pyruvatdehydrokinase, kann aber nicht durch Phosphorylierung gehemmt werden. Diese zwei wichtigen Positionen im mitochondrialen Zitratzyklus befähigen α -KG, einen blockierten Zitratzyklus zu reaktivieren [Gyanwali, B. et al., 2021].

Die pleiotropen Eigenschaften des α -KG senken die systemische Entzündung, das biologische Alter sinkt, gemessen anhand der DNA-Methylierung. Bei Versuchstieren steigerte α -KG auch die Lebenserwartung, indem es die Aktivität der TOR-Kinase senkte. Da auch Fasten die mTOR-Aktivität senkt, wirken α -KG und Fasten synergistisch.

Funktionen des α -KG

- Dekarboxylierung zu Succinyl-CoA durch die α -KG-Dehydrogenase
- oxidative Decarboxylierung von Isocitrat durch Isocitrat-Dehydrogenase
- oxidative Desaminierung von Glutamat durch Glutamatdehydrogenase
- α -KG bildet diverse Aminosäuren wie Glutamin, Prolin, Arginin und Lysin
- es reguliert die zelluläre Stickstoff- und Kohlenhydratutilisation und verhindert eine Überlastung des Organismus
- es ist ein wichtiges Antioxidans
- α -KG hemmt die HIF1 α -Aktivität und damit das Hypoxie-induzierte Tumorstadium

Die Praxisrelevanz zeigt sich in der COVID-Epidemie. Kinder und diverse Berufsgruppen (Lehrer, medizinisches und Verkaufspersonal) mussten ganztags die Mund-, Nasenmaske tragen. Dabei wurde ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes schon bei Gesunden nachgewiesen [4]. Dieser löst einen Anstieg des Hypoxie-induzierten Faktors HIF1 α aus, der das Krebswachstum begünstigt [Semenza et al, 2013, Matsumoto, K. et al. 2009]. Jahre später kann er klinisch auftreten. Alle Langzeitmaskenträger hätten α -KG zur Blockade des HIF1 α nehmen müssen [Matsumoto, K., 2009]. Dieses über Jahrzehnte bekannte Wissen ist Entscheidungsträgern unbekannt.

In einem ostdeutschen Landtag wurde eine Anfrage eines Abgeordneten auf Befreiung von der Maskenpflicht von der Gesundheitsministerin abgeschmettert. Sie hätte solche Anfragen satt. Schließlich tragen Feuerwehrleute bei ihren Einsätzen auch Atemschutzmasken. Wusste sie nicht, dass dieser vorher ärztlich mit Blut-, Leberwerten und EKG untersucht werden mussten, dass das Maskentragen nur eine Dreiviertelstunde erlaubt war? In staubbelasteten Berufen regelt die Atemgeräteschutzverordnung G26 das Tragen der Mund-, Nasenmaske. Nur Arbeits- oder Betriebsmediziner sind berechtigt, entsprechende Tauglichkeitsuntersuchungen durchzuführen.

Diese Vorschriften hatten ihren Grund. Ihre Aussagen als Ministerin wiegen schwer, zumal sie Ärztin ist. von

Berufs wegen her ist sie verpflichtet, Schaden vom deutschen Volk abzuwenden. Kraft ihres Amtes hat sie potentiellen Schaden in unterschiedlichen Bevölkerungsschichten durchgesetzt. Ihr Dilettantismus war nicht die Ausnahme. Dilettanten sind Personen, die sich fachliche Entscheidungen anmaßen, dazu aber inkompetent sind.

α -KG senkt Hypoxieauswirkungen durch Suppression von HIF1 α und NFKB. Es aktiviert die oxidative Phosphorylierung, das Tumorsuppressor-Gen pP53 und die DNA-Methylierung. Es hemmt die Angiogenese, Endothelial- und Epidermal-growth factoren.

α -KG wirkt kardioprotektiv. Bei und nach Herzoperationen sanken die Kreatinkinase und das Troponin, die O₂-Sättigung besserte sich intraoperativ, ebenso das Laktat [Gyanwali, B. 2021].

Wir selbst stellten eine antianginöse Wirkung bei instabiler Angina pectoris fest. Innerhalb von zwei bis drei Wochen sank der Nitroglycerinbedarf auf Null. Sie entwickelten eine stabile Angina pectoris, die nur noch unter stärkerem Psychostress oder physischen Belastungen auftrat. Die nötige Dosis lag bei 3x2 Kapseln Alpha-Ketoglutarat zu 300 mg, also 1,8 Gramm pro Tag. Es senkt das Gesamtcholesterin [Radzki, R. P., 2009].

α -KG ist bei allen chronischen Nierenerkrankungen indiziert. Besonders vor und nach schweren Operationen wirkt es nierenprotektiv [Riedel, E., 1996, Tokonami, N., 2018].

Da Alpha-Ketoglutarat den oxidativen Stress senkt (Malondialdehyd sinkt), Ammoniak entgiftet und die Laktatbildung hemmt, ist es bei allen chronischen neurologischen Erkrankungen indiziert wie Alzheimer, Mb. Parkinson, ALS, Huntington, apoplektischer Insult usw.

α -KG wird durch Aminierung zu Glutamat (NH₂-Anlagerung). In Gegenwart von Vitamin B6 wird es in den inhibitorischen Neurotransmitter GABA decarboxyliert. Damit steigert α -KG das Lang- und Kurzzeitgedächtnis.

Nach Resorption von α -KG liegt die biologische Halbwertszeit unter fünf Minuten. Es wird sofort im Darmtrakt verstoffwechselt [Lambert, B. D et al., 2006], unter anderem zu Glutamin und Glutamat. Sie sind für die Darmmukosazellen wichtige Energielieferanten. 95 % des Glutamats und 70 % des Glutamins landen in der Mucosa [Matthews, D. E., 1993].

Folglich ist α -KG bei allen chronischen Darmerkrankungen indiziert wie Reizdarm, Mb. Crohn, Colitis ulcerosa. Die eosinophile Colitis erfordert zusätzlich Vitamin B12, Biotin, Taurin und Coenzym Q10.

α -KG kann den Muskelabbau hemmen, wie er bei längerer Bewegungseinschränkung und postoperativ gesehen wird (Sarkopenie). α -KG blockiert die Prolyl-Hydroxylase, so dass keine Interaktion zu β -Adrenoceptoren erfolgen kann. Der muskuläre Pro-

teinabbau wird gebremst, die Stickstoffbilanz bessert sich.

Auch nach größeren Muskeltraumata tritt eine Sarkopenie auf. Glutamin verlagert sich aus dem Muskel in den Darm, wo es als Energiequelle genutzt wird. Als Folge würde die muskuläre Proteinsynthese sinken und die Sarkopenie zunehmen.

Lebererkrankungen reagieren gut auf α -KG. Ob bei Fettleberhepatitis oder anderen chronischen Lebererkrankungen wie Cholangitis ist die antientzündliche α -KG-Wirkung günstig. Zusätzlich senkt es das Ammoniak und das Glutamat.

Bei metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ II ordinieren wir Alpha-Ketoglutarat 2 Gramm täglich. Gemeinsam mit Alpha-Liponsäure und Vitamin B1 aktivieren sie die Pyruvatdehydrogenase und damit den Glukose- und Triglyceridmetabolismus.

Bei Osteoporose ist Alpha-Ketoglutarat wirksam. Unter einer sechswöchigen Einnahme von 6 Gramm α -KG stieg die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen um 1,6 % [Filip et al., 2007]

α -KG ist für Wachstum, Zellreifung, das Immunsystem und antientzündlich wirksam. Deswegen sollte Alpha-Ketoglutarat bei allen chronischen Erkrankungen und Entzündungen eingesetzt werden.

Die Verträglichkeit ist gut. Seit über zehn Jahren Anwendung war die gehandhabte Dosierung aus heutiger Sicht mit täglich 300 mg zu niedrig. Bei chronischen Erkrankungen geben wir jetzt 1,8 Gramm (3x2 Kapseln á 300 mg vor den Mahlzeiten) und auch höhere Dosierungen.

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Wielandstraße 7

18055 Rostock

Literatur

- [1] Gyanwali, B., Zi Xiang Lim, Janjira Soh et al.: Alpha-Ketoglutarate dietary supplementation to improve health in humans. *Endocrinol. & Metabolism* 2022 Feb; 33(2):136 – 146, doi: 10.1016/j.tem.2021.11.003. Epub 2021 Dec 21
- [2] Brian K. Kennedy, Shelley L. Berger, Anne Brunet et al.: Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* (2014) 709 – 713
- [3] Demidenko, O., Diogo Barardo, Valery Budovskii et al.: Rejuvant®, a potential life-extending compound formulation with alpha-ketoglutarate and vitamins, conferred an average 8 year reduction in biological aging, after an average of 7 months of use, in the TruAge DNA methylation test. *Aging* 13 (2021) 24.485 – 24.499
- [4] Fikenzler, S., T. Uhe, D. Lavall et al.: Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity. *Clin. Res. Cardiol.* 109 (2020) 1.522 – 1.530
- [5] Gregg, L. Semenza: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J. Clin. Invest.* 123 (2013) 3.664 – 3.671

- [6] *Matsumoto, K., Naoshi Obara, Masatsugu Ema, Masaki Horie et al.: Antitumor effects of 2-oxoglutarate through inhibition of angiogenesis in a murine tumor model. Cancer Sci. 100 (2009) 1.639 – 1.647*
- [7] *Chin, R. M., Xudong, Fu, Melody Y. Pai et al: The metabolite alpha-ketoglutarate extends lifespan by inhibiting the ATP synthase and TOR. Nature 510 (2014) 397 – 401*
- [8] *Radzki, R. P., Marek Bieńko, Stefan G. Pierzynowski: Effect of dietary alpha-ketoglutarate on blood lipid profile during hypercholesterolaemia in rats. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 69 (2009) 175 – 180*
- [9] *Riedel, E., H. Hampl, V. Steudle et al: Calcium alpha-ketoglutarate administration to malnourished hemodialysis patients improves plasma arginine concentrations. Mineral Electrolyte Metab. 22 (1996) 119 – 122*
- [10] *Tokonami, N., Luciana Morla, Gabriel Centeno et al.: α -Ketoglutarate regulates acid-base balance through an intrarenal paracrine mechanism. J. Clin. Invest. 123 (2018) 3.166 – 3.171*
- [11] *Kjellman, U., K. Björk, R. Ekroth, H. Karlsson et al.: Alpha-ketoglutarate for myocardial protection in heart surgery. Lancet 345 (1995) 552 - 553*
- [12] *Kjellman, U., K. Björk, R. Ekroth et al.: Addition of alpha-ketoglutarate to blood cardioplegia improves cardioprotection. Ann. Thorac Surg. 63 (1997) 1.625 – 1.633*
- [13] *Lambert, B. D., Rafal Filip, Barbara Stoll et al.: First-pass metabolism limits the intestinal absorption of enteral alpha-ketoglutarate in young pigs. J. Nutrition 136 (2006) 2.779 – 2.784*
- [14] *Matthews, D. E., M. A. Marano, R. G. Campbell: Splanchnic bed utilization of glutamine and glutamic acid in humans. Am. J. Physiol. 193 (1993) E848 – E854*
- [15] *Filip, R. S., Stefan G. Pierzynowski, Birger Lindegard et al.: Alpha-ketoglutarate decreases serum levels of C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) in postmenopausal women with osteopenia: six-month study. Int. J. Vitamin Nutr. Res. 77 (2007) 89 – 97*