

Diabetes mellitus und Lebensstil – Komplementäre Diagnostik mit dem Proteomis-Profil

Sabine Fischer

Jedes Jahr erhalten etwa eine halbe Million Menschen in Deutschland die Diagnose *Diabetes mellitus*. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Typ-2-Diabetes. Eine solche Erkrankung entwickelt sich nicht über Nacht, eine gestörte Blutzucker-Stoffwechsellage besteht oft bereits seit Jahren. Gleichzeitig hat die Prävalenz der Adipositas seit 20 Jahren um relative 39 % (Männer) bzw. 44 % (Frauen) zugenommen. Es steht längst nicht mehr zur Diskussion, dass es einen Zusammenhang zwischen Lebensstil, vor allem Fehlernährung, und Diabetes mellitus gibt.

Das Proteomis-Profil, das keine Blutzucker- oder Insulinwerte, sondern als Reaktionstests punktuelle Serumproteinveränderungen erfasst, ist ein idealer Labortest, um bereits sehr früh diabetische Stoffwechselstörungen aufzudecken. In der Mehrzahl der Fälle sind das Zeichen einer subklinischen Entzündung, die (noch) nicht klassischerweise durch eine Leukozytose, CRP- oder BSG-Erhöhung auffallen.¹ Eine Rolle spielt hier Orosomuroid, ein Alpha1-Acid-Glykoprotein, das als Entzündungsmarker bei Diabetikern nachgewiesen wurde² und mit den Glykoprotein-Tests des Proteomis-Profiles korreliert.

Und auch bei einem bereits mit den üblichen Laborparametern festgestellten Diabetes bringt das Proteomis-Profil wertvolle zusätzliche Informationen. Im 2. Quartal 2017 führten wir bei 85 Patienten, die in unserer hausärztlichen Gemeinschaftspraxis im Rahmen des Diabetes *Disease-Management-Programms* (DMP) behandelt wurden, eine Beobachtungsstudie durch. Bei 42 Männern und 43 Frauen mit der Diagnose *Diabetes mellitus Typ 2* (ICD E11.90) wurde ein Proteomis-Profil erstellt. Die Altersverteilung ist in Tabelle 1 dargestellt. 65 Patienten waren adipös, zwei davon mit einem Gewicht von über 150 kg. 74 % hatten außerdem eine arterielle Hypertonie. Als typische diabetische Folgeerkrankung bestand bei einigen Patienten eine diabetische Nephropathie und/oder eine diabetische Neuropathie. Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung oder nach einem kardiovaskulären Ereignis konnten nicht in die Untersuchung aufgenommen werden, wenn sie Statine als Dauermedikation einnahmen. Statine führen zu einer abgeschwächten Reaktion der Lipoprotein-Tests und schränken so die Beurteilung des Proteomis-Profiles ein.³ 30 Patienten hatten keine antidiabetische Therapie, 45 Patienten

bekamen Metformin, 25 als Monotherapie. 21 Patienten bekamen Gliptine, davon 17 in fester Kombination mit Metformin. Nur 10 Patienten standen unter Insulintherapie, überwiegend als einmalige Gabe eines so genannten Langzeitinulins.

Alter	30+	40+	50+	60+	70+	80+	90+
Anzahl Patienten	1	5	17	20	20	18	4

Tab. 1: Altersverteilung der Probanden

Diabetes mellitus im Proteomis-Profil

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Profiltypologien in dem untersuchten diabetischen Kollektiv. Die Konstellation hypergrün/rot ist unter allen kollektiven Profiltypologien die häufigste. Bei diesen 38 Patienten konnte im Standardlabor eine Fettstoffwechselstörung (Cholesterin- und/oder Triglycerid-Erhöhung) entsprechend der hyperroten Typologie nachgewiesen werden, jedoch keine erhöhten Entzündungsparameter. Nur die erhöhte Testreaktion der Glykoproteine im Proteomis-Profil machte eine entzündlich-systemische Reaktion im Rahmen des Diabetes mellitus sichtbar.

Aus der Datenanalyse der Grundlagenforschung zum Proteomis-Profil geht hervor, dass das Proteomis-Profil im Vergleich zu Standardlaborwerten eine größere Empfindlichkeit hat, entzündliche Veränderungen nicht infektiösen Ursprungs aufzudecken.⁵

Kurze Erläuterung zum Proteomis-Profil

Als Proteomis-Profil bezeichnet man eine Serie von 46 Fällungstests. Anhand der Dichteveränderung des Serums wird die Fällung von Proteinen nach Zugabe von chemischen Reagenzien gemessen. Da die Serumproteine sowohl eine genetische Determinante als auch eine starke epigenetische Beeinflussbarkeit haben, gibt es unter den bis heute weltweit durchgeführten 3 Millionen Profilen keine identischen Testergebnisse; das Proteomis-Profil ist maximal individuell. Da aber standardisiert immer die gleichen Reagenzien verwendet werden, die die gleichen biochemischen Gruppen von Proteinen erfassen, sind in den Profilergebnissen gemeinsame Gruppenmerkmale zu erkennen. Reagenzien wie Cetavlon, Aluminon, Essigsäure fällen Glykoproteine aus, die zu den Repräsentanten der zelluläre Immunabwehr gehören und an der Entzündungsreaktion beteiligt sind, die im Rahmen von Verletzungen, Infekten oder malignen Erkrankungen auftritt. Sie sind im Profil grün markiert. Man spricht u. a. von einer hypergrünen Typologie, wenn eine erhöhte Reaktion der 12 Glykoprotein-Tests besteht. Burstein und Kunkel Phenol sind 2 von 7 Reagenzien, die Lipoproteine ausfällen. Sie erfassen damit Fettstoffwechselstörungen und zugleich Erkrankungen des Nervensystems. Analog handelt es sich um eine hyperrote Typologie, wenn diese Reaktionen erhöht ausfallen. Jod, Kunkel Zink und Popper fällen blau markierte, Takata violett markierte Immunglobuline aus. Von einer Typologie in Hypostellung spricht man, wenn Reaktionen der oben genannten Gruppen vermindert sind.⁴

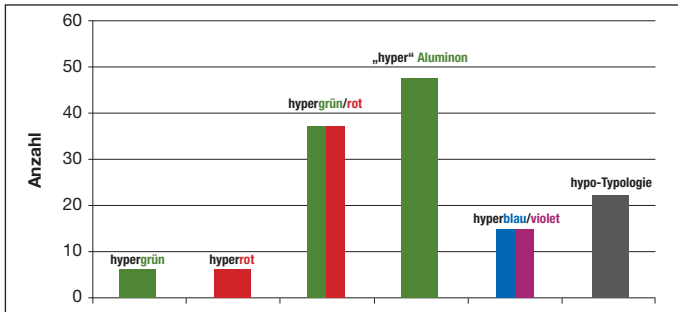


Abb. 1: Verteilung der Profiltypologien

Schon bei nicht-diabetischen Personen kann eine Insulinresistenz in Verbindung mit einer kompensatorisch erhöhten beta-Zellfunktion der Pankreas zu einer subklinischen Entzündung führen.⁶ Hintergrund ist der Ernährungsstil der meisten Menschen in der westlichen Welt, der durch ein Überangebot von schnell anflutenden Kohlenhydraten dominiert wird. Bei gesunden Menschen mit einer normalen beta-Zellaktivität der Pankreas wird der Blutzucker nach Nahrungsaufnahme durch eine Insulin-gesteuerte Aufnahme in die Zelle normal gehalten (< 90 mg/dl). Die beta-Zellaktivität passt sich jedoch an und liefert mehr Insulin bei einem höheren Kohlenhydratanteil in der Nahrung. In dieser Phase fallen noch keine erhöhten Blutzuckerwerte nüchtern oder postprandial auf, nur an dem erhöhten Insulinspiegel im Blut ist zu sehen, dass eine exkretorische Belastung der Pankreas besteht und sich eine Insulinresistenz entwickeln kann. Das Proteomis-Profil kann schon in dieser Phase einer veränderten

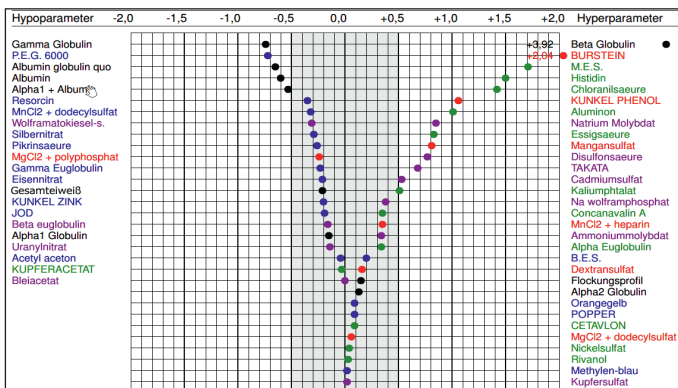


Abb. 2: hypergrün/rotes Profil einer 37-jährigen Patientin

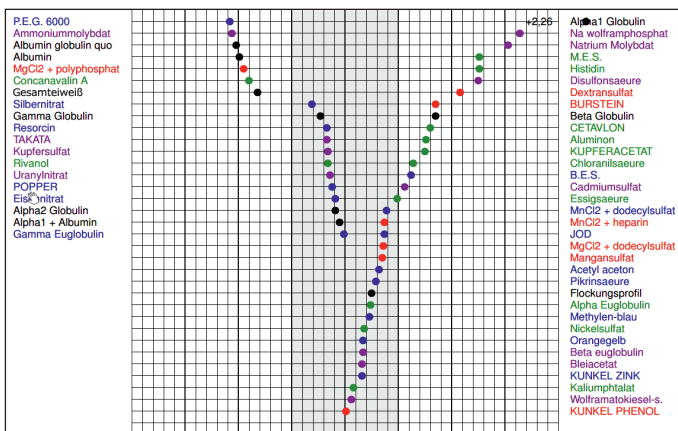


Abb. 3: hypergrün/rote Abweichung bei einer 53-jährigen Diabetikerin; Natrium molybdat und Disulfonsäure reagieren hier auch als grüne Parameter

Blutzucker-Insulinbeziehung eine hypergrüne Abweichung ohne parallel erhöhte Entzündungswerte im Standardlabor aufweisen. Es handelt sich dann um Patienten mit einem entzündlich veränderten, viszeralen Fettanteil.

Abbildung 2 zeigt eine 37-jährige Patientin mit einer zunächst unklaren hypergrünen Typologie. Die sportliche Patientin hatte neben einer bekannten Hypercholesterinämie (256 mg/dl) eine Urinzucker-ausscheidung, einen nüchternen Blutzucker von 97 mg/dl, einen Ein-Stunden-Wert von 220 mg/dl und einen Nüchtern-Insulin-Wert von 11,7 μ U/ml (Zielwert unter 10 μ U/ml). Bei 74 kg Körpergewicht (Größe 170 cm) wies sie einen Körperfettanteil von 34,7 % auf (individueller Sollwert zwischen 23–26 %). Nach Ernährungsumstellung auf eine keto-adaptive Kost mit folgender Reduktion des Körperfettanteils von 27,08 kg auf 24,62 kg konnte eine Normalisierung der Glykoprotein-Tests gemessen werden. Die hypergrüne Typologie hatte ihren Ursprung offensichtlich in der gestörten Stoffwechselsituation.

Abbildung 3 zeigt dagegen eine typische Repräsentantin der dominierenden hypergrün/roten Gruppe mit deutlichem Übergewicht: Bei einer Körpergröße von 167 cm wiegt sie 92 kg mit einem Körperfettanteil von über 42 % und großem Bauchumfang. Nüchtern-Blutzuckerwert 148 mg/dl, HbA1c 7,3 %, Triglyceride 254 mg/dl, Gesamt-Cholesterin 217 mg/dl.

Mechanismus der Entzündungsreaktion im Fettgewebe

Gesundes Fettgewebe weist kein entzündliches Milieu auf, es herrschen M2-Makrophagen vor, die IL4 gesteuert sind und unter der Anwesenheit von Arginin keine wesentliche NO-Produktion haben. Eine bestimmte Gruppe von T-regulatorischen Lymphozyten dominiert, die einer Entzündungsreaktion entgegenwirken. Adiponectin aus gesunden Adipozyten unterstützt die Differenzierung der Makrophagen in Richtung M2, verbessert die Insulinempfindlichkeit, hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Fettoxidation. Eine negative Korrelation zwischen CRP bzw. pro-inflammatorischen Zytokinen und Adiponectin wurde nachgewiesen.⁷ Patienten mit häufigen Blutzuckerspitzen und erhöhter Insulinsekretion entwickeln ein entzündlich verändertes Fettgewebe. Die Anwesenheit von Glukose aktiviert pro-inflammatorische T-Lymphozyten über pro-inflammatorische Zytokine. Die NO-Produktion steigt an, es werden M1-Makrophagen ausdifferenziert, die das Fettgewebe infiltrieren. Folge ist eine massive Entzündungsreaktion, eine Hypertrophie der Adipozyten unter sinkendem Adiponectinspiegel. Damit fällt die *Entzündungsbremse* dieses Hormons weg.

Fehlernährung wirkt sich sehr früh auf die mikrobielle Besiedlung des Darms aus. Vor allem der Mangel an resistenten Stärken, aber auch an freien Fettsäuren, Gallensäuren und Faserstoffen, führt zu einer Dysbiose mit Abnahme der Diversität. Unmittelbare Folge ist eine Reduktion von mukonutritiven Bakterien bei gleichzeitiger Dominanz von Keimen, die in der Lage sind, eine Entzündungsreaktion anzustoßen. Über eine CD4-Lymphozyten-vermittelte Zellreaktion können jetzt Keime die intestinale Grenzfläche passieren und eine Entzündungsreaktion im Fettgewebe initiieren.⁸ Wird die Fehlernährung fortgesetzt, können jetzt auch erhöhte Nüchtern-Blutzuckerspiegel gemessen werden, der Prozess zwischen Entzündungsreaktion der M1-Makrophagen und der Hypertrophie der Adipozyten verstärkt sich, es wird immer mehr nicht-wirksames Insulin gebildet (Insulinresistenz) und das Übergewicht nimmt weiter zu, da eine Lipolyse unter diesen Hyperglykämiebedingungen nicht stattfinden kann.

Diabetes ist nicht gleich Diabetes

Eine kleine Gruppe von Patienten zeigte im Proteomis-Profil eine schmale Konfiguration mit überwiegend schwächeren Testreaktionen (Hypotypologie). In dieser Gruppe dominierten Patienten mit guter bis sehr guter DiabetesEinstellung bei normalen Blutfettwerten und normalen, zum Teil leicht erniedrigtem Körpergewicht. Viele dieser Patienten berichteten über Müdigkeit und Erschöpfung, Symptome, die für die Hypotypologien im Proteomis-Profil typisch sind. Eine weitere Gruppe zeigte ein hyperblau/violettes Profil, teilweise mit so starker Abweichung, dass von einer autoimmunen Grunderkrankung ausgegangen werden musste. Bei diesen Patienten waren Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis bekannt oder wurden anhand des Proteomis-Profiles nachgewiesen, wie etwa eine Immuntyreopathie vom Typ Hashimoto. Abbildung 4 zeigt ein solches Proteomis-Profil, das von der autoimmunen Erkrankung dominiert wird. Die entzündliche Mitreaktion durch den Diabetes ist gering (grüne Parameter), deutlich jedoch ist exponierte Stellung des Aluminon-Tests (Werte der Patientin: 106 kg Körpergewicht bei 156 cm, Nüchtern-Blutzucker 129 mg/dl, HbA1c 6,6 %, Triglyceride 230 mg/dl, Cholesterin 221 mg/dl, Therapie Metformin und Gliptine).

Eine nochmalige Analyse aller Proteomis-Profile dieser Untersuchung bei diabetischen Patienten zeigte, dass der Aluminon-Test sehr häufig in exponierter Stellung zu finden ist, oft abgesetzt von den übrigen Glykoprotein-Tests. Das betraf vor allem Profile, die nicht zur hypergrün/roten Gruppe gehörten, sondern eher ein schmales, hypokonfiguriertes Profil oder ein autoimmunes Profil hatten. Möglicherweise ist der Aluminon-Test unter Bedingungen einer diabetischen Stoffwechsellage ein Marker für diese Grunderkrankung. Folgende pathophysiologischen Überlegungen führen zu dieser Annahme: Das Proteomis-Profil basiert auf den punktuellen Strukturveränderungen der über Fällung getesteten Proteine. Diese Strukturveränderungen treten physiologisch im Rahmen der post-translationalen Modifikation auf. Ein Mechanismus ist die Glykosylierung, die enzymatische Verbindung eines Zuckermoleküls mit einem N- oder O-Ende einer Aminosäurekette. Die nicht enzymatische Glykation führt zu Bildung von so genannten *Advanced Glycation Endproducts*, sie spielt vor allen Dingen bei Diabetikern eine

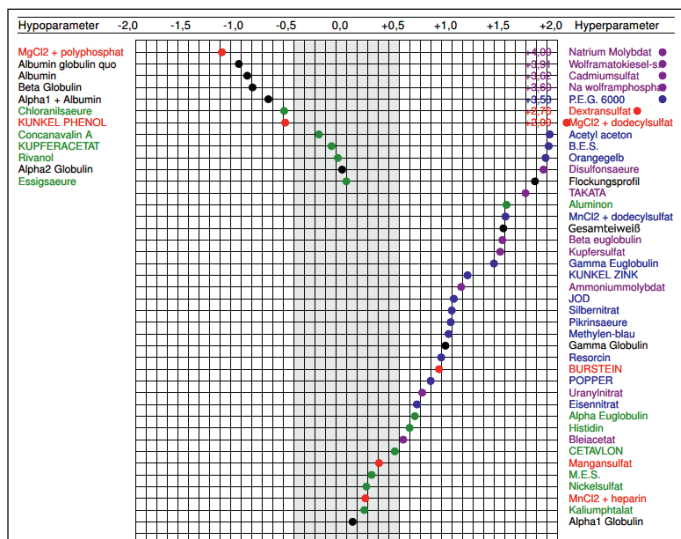


Abb. 4: 62-jährige Patientin mit florider Hashimoto Thyreopathie und Diabetes mellitus Typ II

diagnostische Rolle über die Messung des HbA1c-Wertes (glykierteres Hämoglobin).⁹ Denkbar wäre, dass der Aluminon-Test solche bei Diabetikern glykierte Proteine in einem veränderten Fällungsverhalten sensibel und frühzeitig erfasst, während eine entzündlich-systemische Reaktion über verändertes Fettgewebe noch nicht nachweisbar ist.

Die therapeutische Konsequenz aus den Profilveränderungen bei Diabetikern richtet sich in jedem Fall auf die Ursache, nämlich die Fehlernährung mit zu hohem Anteil an schnell anflutenden Kohlenhydraten. Die Entscheidung, wie hoch der Kohlenhydrat-Anteil in der täglichen Nahrungsaufnahme sein soll, muss immer individuell getroffen werden, daher die Bezeichnung einer keto-adaptiven Ernährung. Ohne das Proteomis-Profil und die Bioimpedanzmessung zur Erfassung der Körperzusammensetzung kann kein Ernährungsplan individualisiert werden. Ein sehr ausführlicher Fragebogen zu Beginn der Beratung ist Voraussetzung, um die Gewohnheiten und die Lebensumstände des Patienten zu berücksichtigen. Rasche und motivierende Erfolge haben Patienten mit hypergrün/roter Typologie durch eine Ernährung, wie sie in der Perfect Health Diet beschrieben wird.¹⁰ Hoher Anteil an Faserstoffen und resistenter Stärke durch Gemüse möglichst zu jeder Mahlzeit, Verzicht auf Zucker- und Getreideprodukte, Proteinquellen nur aus nachhaltig-biologischer Landwirtschaft, erhöhte Energieversorgung aus gesättigten und einfach ungesättigten Fetten (Butter, Kokosfett, Oliven- oder Avocado-Öl), wenig Obst, gelegentlich Alkohol oder dunkle Schokolade. Besonders Patienten mit einer Hypotypologie brauchen bei ähnlicher Ernährungsform zusätzlich Enzyme, HCL Betain und Ochsen-galle, um die Resorption der Nährstoffe und die Verdauungsleistung zu verbessern. Bei Patienten mit deutlich autoimmunen Profilbildern reicht eine keto-adaptive Ernährung in der Regel nicht, hier muss zunächst über eine strenge Auslassdiät mit sehr langsamem Aufbau des Nahrungsmittelangebots die Grenzflächenstörung behandelt werden. Dabei muss der Patient gut geführt und motiviert werden, bei konsequenter Einhaltung des Ernährungsplans können jedoch frappierende Erfolge erzielt werden, die der Patient an sich selbst erfährt und im Kontrollprofil angesichts normalisierter Immunglobuline objektiviert bekommt.

Autorin:

Dr. Sabine Fischer

Internationale Ärztgesellschaft für funktionelle Proteomik e.V.

Hauptstr. 75a, 55481 Kirchberg

E-Mail: s.fischer@dr-sabine-fischer.de, www.iaefp.de

Literatur

- 1 Fischer S: Diabetes, eine entzündliche Erkrankung. Vortrag auf der 51. Medizinischen Woche Baden-Baden
- 2 Heipel S: Untersuchungen zur differentiellen Plasmaproteinexpression bei Diabetikern unter Giltazontherapie. Dissertation Humanmedizin Universität Marburg 2009
- 3 Herbosch S: HDL-C – Das gute Cholesterin, schlecht für die Nerven? EHK, 61 : 140-148, 2012
- 4 Fischer S, Herbosch S, Sauer H: Funktionelle Proteomik. Elsevier 2007
- 5 Reymond E: Die CEIA-Methode. CEIA Deutschland 2000
- 6 Heynder C et al.: Biomarkers of subclinical inflammation and increases in glycaemia, insulin resistance and beta-cell function in non-diabetic individuals. Eur J Endocrinol, 2016 Nov; 175 (5):367-377
- 7 Pirola L, Ferraz JC: Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. World J Biol Chem., 2017 May 26;8(2):120-128
- 8 Burcelin R: Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. Biologie Aujourd'hui, 2017;211(1)1-18
- 9 Blaauw J: Advance Glycation Endproducts – De versuiekering die tot ernstig lichamelijk verval kan leiden. Vakblad voor de Natuurgeneeskunde 02/MRT/April 2015
- 10 Jaminet P, Jaminet S-Ch: Perfect Health Diet – Die sicherste Art sich zu ernähren. Thieme 2018