

## **Diabetes mellitus Typ II und metabolisches Syndrom – eine mitochondriale Zytopathie**

B. Kuklinski

Der Typ-II-Diabetes mellitus ist eine Multisystemerkrankung. Sie beruht auf einer mitochondrialen Zytopathie mit Laktazidose Typ II und geht mit nitrosativem Stress einher. Diese Funktionsstörung ist verantwortlich für die Multi- bzw. Komorbiditäten wie:

Adipositas, Hypertonie, Fettleber und -hepatitis mit Lipid- und Triglyceridämie, erhöhtes Risiko für Krebs, chronisch-ischämische Herzkrankheiten, Angiopathie mit Retina- und Nierenschäden, Demenz, Depression, periphere und vegetative Polyneuropathien  
u. a.

Die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte durch orale Antidiabetika oder Insulin kann initial erforderlich sein, eine Dauerlösung ist sie nicht. Sie stellt die Behandlung des Surrogatparameters Glykämie dar. Die mitochondriale Zytopathie und die Komorbiditäten werden nicht beeinflusst.

Schon bei normgewichtigen Kindern von Eltern mit Typ-II-Diabetes sind mitochondriale Funktionsstörungen nachweisbar. Nach Glukoseinfusion zeigten sie gegenüber gleichaltrigen Kindern gesunder Eltern (1):

- eine um 60 % reduzierte Glukoseaufnahme in die Muskulatur, stattdessen
- eine muskuläre Triglyceridakkumulation um + 80 %
- und eine Hemmung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung um – 30 %

Das heißt, Kohlenhydrate hemmen die Mitochondrien. Statt energetisch genutzt zu werden, bilden sie Fettdepots. Die ATP-Synthese sinkt.

Von der Evolution her sicherte dieser Metabolismus einen Überlebensvorteil. Die Individuen konnten vor den kargen Wintermonaten ausreichend Fett aus Kohlenhydraten speichern. Ihre Überlebenschancen und die von Neugeborenen übergewichtiger Mütter erhöhten sich. Harte physische Arbeiten bis zur nächsten Ernte zehrten zusätzlich an den Energiereserven. Analoge Beispiele gibt es im Tierreich und bei Naturvölkern.

Die Industrialisierung führte zur Abnahme der physischen Belastung bei gleichzeitig erhöhter Kohlenhydratzufuhr. Zwangsläufig wurde der Typ-II-Diabetes zur Pandemie.

Ein wichtiges Stellglied bei der Kohlenhydratverwertung stellt mitochondriales NO dar. Ein physiologisches Beispiel für dessen Wirkung ist der Einschlafprozess, den jeder Mensch kennt. Das Vorderhirn setzt neuronales NO frei. Laktat steigt als Folge der blockierten Pyruvatverwertung an, die ATP-Synthese sinkt. Das Hirn ermüdet, erkennbar an den langsamen Theta-Wellen im EEG (4 bis 10 Hertz). Die Augen werden trocken, die Lider reiben („der Sandmann kommt“). Dieses passagere Sicca-Syndrom beruht u. a. auf einer NO-induzierten Vitamin-B12-Oxidation. Der Tränenfilm besteht aus drei Schichten, die mittlere Schicht ist reich an Vitamin B12. Zusätzlich kommt es zu einem oxidativen Stress mit gesteigerter Oxidation von SH-Gruppen (z. B. Glutathion) und zu einem unspezifischen Anstieg des CrP (2). Da der Einschlafprozess nur kurz andauert, spielen der Entzündungsschub und der oxidative Stress keine Rolle. Bedeutsam wird dieser NO-Effekt bei chronisch nitrosativem Stress.

NO aktiviert die Pyruvatdehydrogenase-Kinase. Die Phosphatanlagerung an das Enzym verhindert die Pyruvatoxidation und dessen Überführung in das Acetyl-CoA.

NO hemmt außerdem FeS-haltige Enzyme. Dies sind die Aconitase des Zitratzyklus und der mitochondrialen Atmungskomplexe I, II und III.

Fett- und Aminosäuren können unabhängig vom NO über Acetyl-CoA und Succinyl-CoA in den Zitratzyklus eingeschleust werden. Außerdem liefert die  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren außerhalb des Zitratzyklus auch NADH als „Brennstoff“ für die Mitochondrien. Bei chronisch nitrosativem Stress hemmt außerdem die

Tyrosinnitration des Insulinrezeptors dessen Wirkung. Folge ist die bekannte Insulinresistenz mit Insulinämie. Insulin steigert den Appetit und wirkt schon in so niedrigen Konzentrationen lipogen, in denen es noch nicht den Blutzucker senkt.

Bei Diabetes mellitus Typ II konnten massive Vitamin-B1-Defizite infolge gesteigerter renaler Ausscheidung nachgewiesen werden (12). Wir bestätigten diese Resultate aus intrazellulären Analysen. 90 % des Vitamin B1 ist ja intrazellulär lokalisiert. Serumuntersuchungen sind untauglich. Im Blut sind in Erythrozyten 75 %, in Leukozyten 15 % und im Plasma nur 10 % des Thiamins lokalisiert.

Wir fanden im Zeitraum Juni 2008 bis Oktober 2009 bei 138 erstuntersuchten Patienten ohne Vitamin-B1-Einnahme ein

B1-Defizit von mehr als – 20 % bei 77 % der Patienten, 57 % wiesen ein Defizit von – 30 %, 32 % der Patienten von mehr als – 40 % und 17 % ein Defizit von mehr als – 50 % auf

Vitamin B1 ist Cofaktor für die Pyruvatdehydrogenase (gemeinsam mit  $\alpha$ -Liponsäure) und für den  $\alpha$ -Ketoglutarat-Komplex. Ohne Vitamin B1 können kein Pyruvat- und damit kein Zuckerabbau erfolgen. Vitamin B1 liegt aber als Phosphat in vivo vor. Für die Phosphatanlagerung und -abspaltung sind Magnesium- und Zinkhaltige Kinasen und Phosphatasen zuständig. Bei Zink- und/oder Magnesiumdefiziten ist Vitamin B1 biologisch unwirksam. Vitamin B1 blockiert den glukoseinduzierten Laktatanstieg und die Bildung von AGE (advanced glycation and products (3)).

Im gleichen o. g. Zeitraum fanden wir intrazelluläre Defizite bei

Magnesium (n = 210) von mehr als – 20 % bei 21 % der Patienten  
Zink (n = 106) von mehr als – 20 % bei 21 %

Mitochondrien funktionieren nur optimal bei ausreichenden Konzentrationen an Vitamin B2, B6, Pantothersäure, Coenzym Q10, Vitamin D und Magnesium. Die innere Mitochondrienmembran ist reich an Polyenfettsäuren. Deren Peroxidation stört

den Elektronen- und Protonenfluss, erst recht, wenn toxische Lipidperoxidationsprodukte auftreten (Malondialdehyd, Alkenale wie 4-HNE u. a.).

### **Therapeutische Konsequenzen:**

Abgeleitet aus der Pathochemie des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ II ergibt sich als Konsequenz:

- strikte Kohlenhydratrestriktion, besonders solcher mit hoher glykämischer Last bei erhöhter Fettzufuhr (LOGI-Kost)
- gesteigerte Muskelbelastung zur Besserung der muskulären Glukoseaufnahme und Senkung der Insulinresistenz
- Aktivierung der mitochondrialen Aktivität durch Beseitigung des blockierenden nitrosativen Stresses und Korrektur von Defiziten an Vitaminen, Elektrolyten und Spurenelementen

Nur durch diese Strategie ist es möglich, den Diabetes mellitus Typ II mit oder ohne metabolischem Syndrom kausal zu therapieren. Heilmeyer et al. wiesen die Effektivität allein der LOGI-Methode in einer Studie nach (4).

Die evidenzbasierte Therapie der Surrogatparameter Glykämie, Cholesterin-, Triglyceridämie (Statine, Fibrate), Hypertonie durch Antihypertonika, -arrhythmika,  $\beta$ -Blocker, Nitrate u. a. würde die mitochondriale Zytopathie verstärken (5, 6).

### **Labordiagnostik:**

Die optimale Labordiagnostik für eine effektive wissenschaftlich begründete Therapie sollte umfassen:

- Insulin, Proinsulin
- Laktat/Pyruvat aus NaF-Blut oder aus dem Tricarbonsäurestatus (Citratcyclus) im Urin

- intrazelluläre ATP-Konzentration aus Heparinblut
- nitrosativer Stress:
  - Urin: - Citrullin pro Kreatinin (Maß für NO-Bildung)
  - Nitrophenylelessigsäure (indirektes Maß für die Peroxinitritbildung)
  - oder Nitrotyrosin aus EDTA-Blut
  
- Als Maß für den Vitamin-B12-Status Holotranscobalamin im Serum, besser Methylmalonsäure im Urin. Ersteres ist ein Maß für die aktuelle Vitamin-B12-Zufuhr, Letzteres signalisiert eine Erschöpfung des Vitamin-B12-Pools und pathologische Stoffwechselabläufe.
  
- Urin auf Cystathionin als Maß für einen Vitamin-B6-Mangel. Es kommen immer wieder hohe intrazelluläre Vitamin-B6-Konzentrationen bei trotzdem hohen Cystathioninspiegeln als Hinweis auf Vitamin-B6-Verwertungsstörungen als Folge von Zink- oder/und Magnesiummangel vor. Vitamin B6 hat zu den Aminogruppen der Proteine eine höhere Affinität als Glukose zu diesen. Damit verhindert es die Bildung Schiff'scher Basen.
  
- intrazelluläre Analysen aus Heparinblut auf Kalium, Magnesium, Zink, Selen, Vitamin B1, B2 oder Analysen Hämatokrit-korrigiert
  
- Malondialdehyd im Serum oder 4-HNE aus EDTA-Blut als Maß der Lipidperoxidation von Polyenfettsäuren. Letzteres ist nur durch Acetylcystein zu senken (H. Esterbauer).
  
- Biotin, Pantothersäure und Nikotinsäureamid aus Serum

Bei muskulärer oder myokardialer Insuffizienz empfehlen sich zusätzlich:

- CK, CKMB, BNP
- Coenzym Q10
- L-Carnitin

Die o. g. Analysen sind teuer und finanziell nur durch einen geringen Personenkreis tragbar. In der Regel reichen Anamnese und ein Minimalprogramm aus.

Wir empfehlen:

Für Kinder:

- Urin auf Citratcyclus und Citrullin

Für Erwachsene:

- Insulin
- Laktat, Pyruvat
- ATP-Konzentration
- Citrullin im Urin
- intrazellulär Kalium, Magnesium, Zink, Vitamin B1, B2, B6

Bei vielen Patienten ist die Therapie auch ohne Laboranalytik möglich. Nach diesem Schema konnten zahlreiche Patienten effektiv von ihrer diabetischen Stoffwechsellage „befreit“ werden (5). Der Erfolg hängt aber von der Mitwirkung der Patienten ab

Notwendig sind:

- physische Aktivitäten
- Ernährungsdisziplin

Zwei Beispiele aus der Praxis zeigen das unterschiedliche Herangehen in der Therapie:

Beispiel 1: Männlicher Patient, geb. 1954, Diabetes mellitus Typ II seit sechs Jahren bekannt, orthomolekulare Therapie:

Klinische Befunde Juli 2007:

- Gewicht 104 kg
- Blutdruck 180/100 Torr
- Apnoe-Syndrom (CPAP-Beatmung)
- Reflux-Ösophagitis
- Vibrationsempfinden Füße 2/8, Norm 8/8
- Bouchard-Arthrosen der Fingergelenke
- abendliches Fußbrennen, Gehstrecke schmerzbedingt 15 Minuten

Bisherige Therapie:

Metformin, ACE-Hemmer, Protonenpumpenhemmer, Diuretika, MTX, CPAP-Beatmung nachts

Paraklinische Befunde:

	<b>Wert</b>	<b>Referenzbereich</b>
Nüchtern-Blutzucker	10,6 mmol/l (= 181 mg/dl)	< 120
Nüchtern-Insulin	112 mU/l	3 – 17
Nüchtern-Proinsulin	82 pmol/l	< 16
Laktat im Blut	29,8 mg/dl	< 19,8
CK	227 U/l	< 190
BNP	209 ng/l	< 100
Triglyceride	314 mg/dl	< 150
Laktatdehydrogenase	509 U/l	< 250
Citrullin im Urin	368 mg/g Crea.	< 100
Nitrotyrosin im Blut	12,8 nmol/l	< 10
intrazelluläres Kalium	- 22 %	
intrazelluläres Magnesium	- 17 %	
intrazelluläres Vitamin B1	- 20 %	
intrazelluläres Vitamin B2	- 56 %	
Methylmalonsäure i. U.	3,2 mg/g Crea.	< 1,6
Biotin	178 ng/l	200 – 1.000
Vitamin D3	16 nmol/l	> 80
ATP intrazellulär	0,19 nmol/1 Million Zellen	0,4 – 1,0

Therapiebeginn im Juli 2007:

- Logi-Kost nach Heilmeyer (4) (20 – 30 % Kohlenhydrate, 20 – 30 % Eiweiß, 40 – 50 % Fett) plus Spätstück vor der Nachtruhe
- Vitamin B12 a 500 µg/Tag
- Biotin a 2,5 mg/Tag
- Folsäure a 400 µg/Tag
- Benfotiamin a 150 mg/Tag
- Vitamin B2 a 200 mg
- Kalium-Magnesium-Mischpräparat zu je 300 mg
- Vitamin D a 1.000 IE: 2.000 IE/Tag
- Coenzym Q10 reduziert: 100 mg/Tag

Resultate Anfang November 2008:

- Gewicht 92 kg (- 12 kg)
- Blutdruck normal 130/80, Diuretikum und ACE-Hemmer abgesetzt
- Apnoe weg, CPAP-Beatmung beendet
- Reflux-Ösophagitis weg, PPI abgesetzt
- Gehstrecke unbegrenzt
- Bouchard-Arthrose abgeklungen, MTX abgesetzt
- Insulin 22 mU/l
- Nüchtern-Blutzucker 120 mg/dl
- CK 132 U/l
- Triglyceride 134 mg/dl
- LDH 189 U/l
- Laktat 12,1 mg/dl
- Vibrationsempfinden Füße 6/8, Fußbrennen noch vorhanden

Im weiteren Verlauf wurden die Nährstoffsupplemente reduziert, die Einnahmeintervalle verlängert und z. T. als Kombinationspräparate eingenommen.

Wertung:



Mit dieser naturwissenschaftlich begründeten metabolischen Korrektur wurden gebessert:

- die diabetische Stoffwechsellage
- die zerebrale Energieversorgung nachts
- die periphere sensible Polyneuropathie
- die Hypertonie
- die Myopathie und die beginnende Herzinsuffizienz
- die Laktazidose und Insulinämie
- die Adipositas samt Triglyceridämie
- der gastroösophageale Reflux
- die Bouchard-Arthrose

Es wurden Begleiterkrankungen des nitrosativen Stresses kausal therapiert, die ansonsten evidenzbasiert medikamentös durch diverse Facharztgebiete (wie vor unserem Therapiebeginn) weiterbehandelt worden wären.

Beispiel 2: 1952 geborene Patientin, die nach einem HWS-Schleudertrauma im September 1995 ein metabolisches Syndrom mit Diabetes mellitus Typ II entwickelte:

Klinische Symptome Juni 2011:

- Größe 1,62 m, Gewicht 102 kg, Fettmasse 51,9 kg, BMI 38,9
- Tägliche Heißhungerattacken auf süße Nahrungsmittel, denen sie nicht widerstehen konnte. Hinweise und Belehrungen über eine strenge Kostdisziplin im Sinne der LOGI-Ernährung konnte sie nicht realisieren.
- - Hypertonie mit Werten um 150/95
- cervico-encephales und -cephales Syndrom mit rezidivierenden Sympathicus-attacken
- Apnoe-Syndrom seit 2005 mit CPAP-Beatmung

- hyperreagibles Bronchialsystem
- im EEG 30 % der Aktivität als Theta-Wellen (Ermüdungswellen)
- im Hirn-MRT Großhirn- und mäßige Cerebellum-Atrophie

Paraklinische Befunde Juni 2011:

	<b>Wert</b>	<b>Referenzbereich</b>
Blutzucker	12,4 mmol/l (= 223 mg/dl)	< 5,6
HbA1c	8,3 %	< 6,5
Cholesterol	312 mg/dl	< 200
Triglyceride	422 mg/dl	< 150
ALAT	64,8 U/l	< 35
Laktat im Blut	32,1 mg/dl	4,5 – 19,8
Pyruvat im Blut	63,4 µmol/l	39 – 82
Laktat-Pyruvat-Ratio	56 : 1	< 20,0
Insulin im Serum	60,6 µU/l	< 17
Proinsulin i. S.	84,2 pmol/l	< 16
Magnesium i. S.	0,65 mmol/l	0,77 – 1,03
Vitamin B12 i. S.	280 pg/ml	200 – 660
Citrullin im Urin	26 mg/g Crea.	< 3,0

Nach einer ausgiebigen Essattacke erfolgte wegen hyperosmolarer Blutzuckerentgleisung die stationäre Behandlung im August 2011 in einem auswärtigen Krankenhaus in Mitteldeutschland.

Der Blutzucker lag bei 27,5 mmol/l (ca. 500 mg/dl). Trotz unserer telefonischen Hinweise an die behandelnden Ärzte über das Vorliegen einer Insulinämie erfolgte die Einstellung auf Insulin und Metformin. Nach Entlassung lagen die Blutzuckerwerte zwischen 8,4 bis 11,8 mmol/l (151 – 212 mg/dl). Die übrigen klinischen Symptome blieben unbeeinflusst.

**Diskussion:**

Beide Therapiebeispiele zeigen zwei Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ II, einschließlich des metabolischen Syndroms:

1. Die naturwissenschaftlich begründete Strategie auf Basis der mitochondrialen Dysfunktion. Mit ihr lassen sich viele Komorbiditäten erfolgreich bessern. Sie setzt die konsequente Mitarbeit Betroffener voraus, und das lebenslang.
2. Die symptomatische Therapie, die allein den Surrogatmarker Glykämie beachtet.

Mit Insulin- und Metformineinstellung bei Insulinämie und Adipositas wird die Fettmast zunehmen. Der Anstieg der Insulinspiegel löst eine zusätzliche Down-Regulation der Insulinrezeptoren aus. Aus der Bauchfettmasse wird die gesteigerte Aromataseaktivität das Karzinomrisiko der Genitalorgane erhöhen. Die Metformineinstellung verstärkt das ohnehin schon vorliegende Vitamin-B12-Defizit. Dass Metformin B12-Defizite verstärkt, ist seit 40 Jahren bekannt (7, 8, 9, 10). Trotzdem blieb das Grundwissen unbeachtet. Metabolische pathologische Stoffwechselstörungen wie die der Fettsäurensynthese, Polyneuropathien und mitochondriale Dysfunktionen werden damit verstärkt. Der mitochondriale Elektronentransport im Sarkolemm der Muskulatur ist bei Typ-2-Diabetes mellitus ohnehin reduziert (11). Damit sind die Signalübertragung und der Glukosetransport in die Muskulatur eingeschränkt (Insulinresistenz).

Die mitochondriale Therapie schließt das LOGI-Kostregime ein. Sie bietet die einzige Chance, auf Bevölkerungsebene erfolgreich den Diabetes mellitus Typ II samt Komorbiditäten zurückzudrängen. Auch wenn nicht hundertprozentige Erfolge erreichbar sind (5). Die alleinige Glykämieeinstellung wird die Sekundärerkrankungen (und damit die zukünftige Kostenexplosion) nicht verhindern können.

Krankenkassen erstatten die evidenzbasierten Therapiekosten der Komorbiditäten wie Hypertonie, Lipid-, Glykämien, Polyarthralgien, Reflux-Erkrankung usw.

Abgelehnt wird die Therapie durch Mikronährstoffe. Es fehle der wissenschaftliche Beweis, es existierten keine Studien und außerdem gäbe es ja Medikamente.

Dabei gibt es die Studien von P. Heilmeyer mit kohlenhydratreduzierter, fettreicher Kost bei Diabetes mellitus Typ II und Übergewicht. Sie sollte Anlass sein, den längst überfälligen Paradigmawechsel in der Therapie des Typ-II-Diabetes mellitus einzuleiten. Nur: überregionale deutsche medizinische Zeitschriften lehnten deren Veröffentlichung ab. Allein die inseratunabhängige „Ärztliche Praxis“ publizierte sie 2006 (4).

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski  
Facharzt für Innere Medizin

Rostock, 29. August 2011

**Literatur:**

1. Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D. et al.: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 664 – 671
2. Kalinchuk, A. W., Lu, Y., Sternberg, D. et al.: Nitric oxide production in the basal forebrain is required for recovery sleep. *J. Neurochem.* 483 (2006) 483 – 498
3. La Selva, M., Beltramo, E., Pagnozzi, F. et al.: Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetol.* 40 (1997) 741 – 742
4. Heilmeyer, P., S. Kohlenberg, A. Dorn et al.: Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus Typ II mit kohlenhydratreduzierter Kost (LOGI-Methode). *Internist. Praxis* 46 (2006) 181 – 191
5. Kuklinski, B., Philipp, Ch.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses. 2. MT: Therapie internistischer Erkrankungen. *OM & Ernährung* 125 (2008) F16 – F33
6. Kuklinski, B.: Nahrungsfett, metabolisches Syndrom, mitochondriale Zytopathie. *OM & Ernährung* 120 (2007) F63 – F69
7. Tomkin, G. H., Hadden, D. R., Weaver, J. A. et al.: Vitamin B12 status of patients on longterm metformin therapy. *Brit. Med. J.* 2 (1971) 685 – 687
8. Gilligan, M. A.: Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch. Intern. Med.* 162 (2002) 484 – 485
9. Liu, K. W., Dai, L., Jean, K.: Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 35 (2006) 200 – 201

10. Wile, D. J., Toth, C.: Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diab. Care* 33 (2010) 156 – 161
11. Ritov, V. B., Menshikova, E.V., He, J. et al.: Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 54 (2005) 8 – 14
12. Thornalley, P. J., Babaei-Jadidi, R., Al Ali, H. et al.: High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetol.* 50 (2007) 2164 – 2170

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin  
Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates der Nährstoff-Akademie Salzburg

Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen  
Wielandstr. 7, 18055 Rostock, DEUTSCHLAND

Tel. ++49 (0)381 – 490 74 70, Fax: ++49 (0)381 – 490 74 72

E-Mail: [dr-kuklinski@adk.at](mailto:dr-kuklinski@adk.at)