Einige Neuigkeiten vom «46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)»[1]

Laura Marino, Raphaël Stadelmann
Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Diabetes und Krebs

Die mögliche Beziehung zwischen Diabetes und Krebserkrankungen ist für die Forscher von grossem Interesse. Die Inzidenz gewisser Krebsformen wie Brust-, Leber-, Pankreas-, Harnblasen-, Endometriums- und Kolorektalkrebs sowie Non-Hodgkin-Lymphom scheint bei Diabetikern erhöht zu sein. Anderseits scheint die Krebsinzidenz bei Patienten, die mit Metformin behandelt werden, niedriger zu sein. Dieser schützende Effekt wird auf etwa 40% geschätzt im Vergleich zu Patienten, die unter anderen Antibiotika stehen, und scheint dosisabhängig zu sein.
Am Kongress lag ein besonderer Akzent auf dieser antineoplastischen Wirkung des Metformins und dessen Potential zu einer valablen antiproliferativen Behandlung, zumindest bei Diabetikern. Beim Brustkrebs vermag Metformin das Ansprechen auf die neo-adjuvante Chemotherapie zu potenzieren, was einen antitumorale Wirkung *per se* suggeriert. Die Studie von Hosono et al., publiziert im September 2010, hat die antiproliferative Wirkung im Kolon gezeigt [1].
Die Wirkungsmechanismen sind indirekt: Durch die Verminderung der Insulinresistenz und demzufolge verminderte Sekretion von Insulin und IGF werden die insulinabhängigen Signalwege im Tumor selbst, und damit die Zellproliferation, gehemmt. Die Kontrolle der Hyperglykämie durch die Behandlung mag einen geringeren Einfluss haben, ist aber dennoch für die Onkogenese relevant [2].
Die direkte Wirkung kommt durch die Aktivierung der AMPK zustande, einer Proteinkinase, die das LKB1 stimuliert. LKB1 ist ein Protein, das durch ein Tumor-Supressor-Gen kodiert wird und das die Proteinsynthese und die Glukoneogenese vermindert. Die Aktivierung der AMPK inhibiert jedoch vor allem mTOR, das neben seinem antiproliferativen Effekt gleichzeitig ein Schlüssel zur Resistenz gegenüber gewissen Chemotherapeutika ist. Die antidiabetische Behandlung könnte deshalb eine prognostische Bedeutung haben, wie das eine Folgestudie zu DIGAMI2 zeigte, welche sich mit der Morbidität/Mortalität von Diabetikern mit Herzinfarkt unter Behandlung mit Insulin im Vergleich zu Metformin beschäftigte. Unter Insulin zeigte sich ein erhöhtes Risiko für nicht-kardiale, insbesondere Neoplasie-bedingte Todesfälle.
Zusammenfassend scheint also Metformin nicht nur ein exzellentes orales Antidiabetikum zu sein, sondern auch einen Schutzeffekt gegen das Auftreten von Neoplasien bei Diabetikern zu haben. Die zellulären Mechanismen bedürfen der weiteren Erforschung, und auch ein allfälliger antineoplastischer Effekt bei Nicht-Diabetikern wird von Interesse sein.
Die Kontroverse zur erhöhten Krebsmortalität bei Patienten unter Sulfonylharnstoffen und Insulinanaloga war am Kongress kein Thema.

HbA1c als Kriterium zur Diabetesdiagnose

Kann ein Diabetes mit der Bestimmung des HbA1c diagnostiziert werden? Die WHO-Kriterien, 2005 revidiert, führen es als diagnostisches Kriterium nicht auf. Auf der anderen Seite haben mehrere nationale Diabetesorganisationen wie in den USA *(American Diabetes Association),* in Schottland und Deutschland vorgeschlagen, einen HbA1c-Wert höher als 6,5% (zweimal gemessen) zur Diabetesdiagnose zu verwenden.
Die Diagnosekriterien basieren auf dem Vorliegen einer Hyperglykämie, welche das Risiko zur Entwicklung einer Mikro- und/oder Makroangiopathie beinhaltet. Der diagnostische Test (Messwert der Glykämie oder HbA1c) sollte den klinischen «outcome» voraussagen, und das mit einer adäquaten Sensitivität und Spezifität unter Berücksichtigung der Analyseaspekte (Entnahme, Standardisierung der Labors untereinander etc).
Die Testmethode sollte leicht verfügbar sein und wenig kosten. Die aktuellen Diagnosekriterien (Nüchternglukose und OGTT) haben leider ihre Nachteile. Die Bestimmung der Glukose hat ihre prä-analytischen Probleme, die oft vernachlässigt werden. Eine adäquate Bestimmung hängt von der Einhaltung einer genügend langen Nüchternperiode durch den Patienten ab. Oft haben die Ärzte keine Ahnung, ob es sich um eine venöse oder kapilläre Blutentnahme handelt, um Plasma oder Vollblut, wenn sie die Diagnose stellen. Auch die Resultate des OGTT hängen von der Nahrungszufuhr am Vortag, der körperlichen Aktivität und von anderen Faktoren ab. Zudem variiert der Glukosewert mit der Zeit, die bis zur Bestimmung verstreicht (ca. –0,5 mmol/l/h). Alle diese Faktoren können die Diabetesdiagnose mit den aktuell gültigen Kriterien beeinflussen.
Das HbA1c hat den Vorteil, dass seine Bestimmung durch oben genannte Faktoren nicht beeinflusst wird und Nüchternheit nicht notwendig ist. Allerdings gibt es gewisse systemische Faktoren, welche die HbA1c-Bestimmung beeinflussen können: Dyslipidämien, Neoplasien, Leberzirrhose, Nierenkrankheiten, Schwanger-

1 Stockholm, 20.–24. September 2010.

schaft, aber auch hämatologische Besonderheiten wie persistierendes fötales Hämoglobin, Sichelzellanämie und andere Hämoglobinopathien.
Zudem ist die Standardisierung der Bestimmung – und auch die Verfügbarkeit – noch nicht in allen Ländern gegeben, auch kostet die Bestimmung des HbA1c mehr als diejenige der Blutglukose (aber weniger als ein OGTT). Weiter ist zu beachten, dass der mittlere HbA1c-Wert je nach Ethnizität unterschiedlich ist (5,78% für Kaukasier vs. 6% für Asiaten) und dass die aktuell präsentierten Studien darauf hinweisen, dass die Diagnose mittels HbA1c die Rate der Diabetiker in den Hochrisikogruppen unterschätzen könnte [3–5].
Ein von der WHO eingesetztes Expertengremium schlägt vor, einen HbA1c-Schwellenwert von 6,5% als zusätzliches Diagnosekriterium zu verwenden. Dieses muss allerdings von den nationalen Gesellschaften entsprechend der lokalen Gegebenheiten (z.B. Standardisierung der Bestimmung, Prävalenz der Hämoglobinopathien) validiert werden. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass die Abklärung auf das Vorliegen eines Diabetes kein einzelnes Ereignis, sondern ein jedem Patienten individuell anzupassender Prozess ist. Die Verwendung des HbA1c-Wertes macht die üblichen Diagnosekriterien nicht überflüssig, ist aber ein zusätzlicher Pfeiler zur Diagnose, der im Übrigen seine Nützlichkeit in der Betreuung diabetischer Patienten schon lange unter Beweis gestellt hat.

Weitere Kuriositäten

Digestive Flora und Metabolismus

Von besonderem Interesse scheinen die Beziehungen zwischen dem Verdauungstrakt, insbesondere seiner Flora, und dem Stoffwechsel zu sein. So beschäftigen sich einige Arbeiten mit der Rolle der mikrobiellen Darmflora in Bezug auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel. Ein niederländisches Forscherteam machte sich daran, Resultate aus Tierversuchen beim Menschen reproduzieren, nämlich die Entwicklung einer Adipositas bei Mäusen, die eine fäkale «Transplantation» von adipösen Mäusen erhalten hatten [6]. In einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie führten die Forscher bei 18 jungen Männern mit neu diagnostiziertem metabolischem Syndrom eine Darmreinigung mit Polyäthylenglykol durch. Danach erhielt je die Hälfte davon eine autologe versus allogene Stuhltransplantation (von Spendern mit einem BMI <23 kg/m²). Es zeigte sich, dass die Empfänger der allogenen Stühle ihre hepatische und periphere Insulinresistenz wie auch ihr Nüchtern-Lipidprofil verbesserten, was die Bedeutung der intestinalen Flora für den Stoffwechsel unterstreicht.
Die Auswirkungen der Ernährung auf die Zusammensetzung der Darmflora ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. So hat man herausgefunden, dass gewisse Bifidusbakterien bei adipösen und diabetischen Patienten vermindert sind. Dabei spielen Veränderungen auf Niveau der intestinalen Barriere und der *tight junctions* eine Rolle, wie auch der L-Zellen, die unter anderem GLP-1 produzieren. Ob diese Veränderungen Ursache oder Folge der erwähnten Pathologien sind, ist zur Zeit schwierig zu sagen.
Zum gleichen Thema hat die die Gruppe um Cani in Belgien gezeigt, dass das periphere Endocannabinoid-System (Darm und Fettgewebe) von der Darmflora abhängt [7]. Dieses System kontrolliert die Funktion der intestinalen Barriere und die Adipogenese. Die Darmflora ist also integrierender Teil der Physiologie des Fettgewebes, insbesondere bei Adipösen.

Vitamin D und asymptomatische Koronarerkrankung beim Diabetiker Typ 2

Eine dänische Gruppe hat gezeigt, dass ein gravierender Vitamin-D-Mangel (<12,5 nmol/l) bei Diabetikern Typ 2 mit Mikroalbuminurie ein unabhängiger Risikofaktor für eine asymptomatische Koronarerkrankung ist.

Korrespondenz:
Dr. Raphaël Stadelmann
Chef de clinique
Service de Médecine Interne
CHUV
CH-1011 Lausanne
raphael.stadelmann@chuv.ch

Literatur

1 Hosono K. et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. Cancer Prev Res. 2010;3(9):1077–83.
2 Jalving M, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? Eur J Cancer. 2010;46(13):2369–80.
3 Cabre J. Moving to the new HbA1c criteria has a deep impact on prevalence of gluco-metabolic abnormalities among the high-risk Spanish population. EASD 2010.
4 Midthjell K. Comparison of HbA1c and OGTT in the diagnosis of diabetes in a high-risk population. The HUNT-DE-PLAN Study, Norway. EASD 2010.
5 Boavida JM. Hemoglobin A1c in a population with pre-diabetes, diagnosed and previously undiagnosed diabetes. EASD 2010.
6 Vrieze A, et al. Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome. EASD 2010.
7 Cani PD, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. EASD 2010.