Diabetes und Krebs – ein rätselhafter Zusammenhang!

Der potentielle Zusammenhang zwischen Diabetes und der Entwicklung einer Krebserkrankung entfacht seit Jahrzehnten Diskussionen über Standpunkte und Fragestellungen.

Stellt Diabetes ein Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung dar?

Eine Glukoseintoleranz oder ein Diabetes Typ 1 oder Typ 2 ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Krebs [1, 2]. Diese Assoziation steht in enger Beziehung zu dem Risiko, das bei Übergewicht ohne eine Diabeteserkrankung beobachtet wird. Das Risiko für die Entwicklung von gynäkologischen Krebsformen, Pankreas-, Magen- oder Kolorektalkrebs scheint dabei besonders ausgeprägt zu sein. Der Blutzuckerspiegel und der HbA1c-Wert sind unabhängige Risikofaktoren, die mit einer Zunahme der Krebsinzidenz verbunden sind [1, 3].

Über welche physiopathologischen Mechanismen ist Diabetes möglicherweise mit einem onkologischen Risiko verbunden?

Die endogene Hyperinsulinämie, die bei Übergewicht oder Diabetes beobachtet wird, wirkt ebenfalls wie ein onkologischer Risikofaktor. So hat überschüssiges Insulin eine Affinität zu den IGF-Rezeptoren, die in Tumorzellen gut exprimiert werden. Zudem ist Glukose für die kanzerogene Zelle ein notwendiges Substrat, und der oxidative Stress, der durch die Hyperglykämie induziert wird, könnte am onkologischen Prozess beteiligt sein. Die charakteristische Affinität der Fluorodeoxyglukose zu Krebszellen wird im PET-Scan durch die Anreicherung der Glukose zusammen mit den neoplastischen Zellen veranschaulicht.

Senkt eine optimale glykämische Kontrolle das Krebsrisiko?

Bisher wurde noch keine Studie durchgeführt, um speziell auf diese Frage eine Antwort zu finden. Alle Analysen wurden a posteriori ausgeführt, teilweise in sehr guten randomisierten Studien. Diese Sekundäranalysen scheinen eine Beziehung zwischen der glykämischen Kontrolle und der Reduzierung des Krebsrisikos auszuschliessen. Die Schwierigkeit besteht jedoch in der Komplexität der Studien mit vielen widersprüchlichen Faktoren, insbesondere der jeweiligen antidiabetischen Behandlung. So wurde beispielsweise in den Studien RECORD und PROActiv eine ähnliche Krebsinzidenz ermittelt, trotz einer guten glykämischen Kontrolle und verschiedener Strategien zur diabetischen Behandlung [4–6].

Gibt es eine antidiabetische Medikation, die imstande ist, das Krebsrisiko zu erhöhen?

Es wurde erwähnt, dass bestimmte Insulinanaloga möglicherweise negative Auswirkungen im Zusammenhang mit dem Krebsrisiko haben. Dieser Aspekt hat zu lebhaften Kontroversen in der Literatur geführt. Insgesamt schliesst eine Auswertung aller Studien zur Anwendung von Insulinanaloga oder NPH-Insulin das onkologische Risiko aus, das der Insulinbehandlung zugeschrieben wird [5, 7, 8]. Die Sulfonylharnstoffe standen unter Verdacht, ein besonderes Krebsrisiko darzustellen. Aber auch hier ist anzumerken, dass alle Studien Post-hoc-Analysen sind und sicherlich nicht wie wissenschaftlich erhobene Erkenntnisse betrachtet werden können.

Kann andererseits eine spezielle Diabetestherapie das diabetesassoziierte Krebsrisiko senken?

In einer aktuellen Studie analysierten P. D. Home et al. die potentiellen Auswirkungen eines Glitazons oder von Metformin zur Reduzierung des Krebsrisikos in den Studien ADOPT und RECORD [6]. In ihrer Post-hoc-Analyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Krebsinzidenzen in diesen randomisierten Studien nicht mit positiven oder negativen Auswirkung von Glitazonen oder Metformin zusammenhängen. Die Studie wurde in einem Editorial in derselben Ausgabe von J. A. Johnson und Y. Yasiu kritisch kommentiert [5]. Des weiteren wurde bei einer Kohorte von Typ-2-Diabetikern, die in den Jahren von 1994 bis 2003 von einer Behandlung mit Metformin profitierten, das Risiko analysiert, an Krebs zu erkranken. Insgesamt wurde bei 7,3% der 4085 Patienten unter einer Metforminbehandlung Krebs diagnostiziert, und bei 11,6% der 4085 Patienten wurden unter einer anderen Behandlung Neoplasien identifiziert.

Nach Anpassung für verschiedene Variablen lag die Risikoreduzierung für die Entwicklung einer Krebserkrankung durch Metformin bei ca. 37%. Diese Resultate sind wichtig, obwohl sie aus einer Post-hoc-Analyse stammen. Zu den potentiellen zellulären antikanzerogenen Mechanismen von Metformin gehören eine Stimulierung der AMP-Kinase, die die Verfügbarkeit von ATP in der Zelle reduziert, eine Reduzierung der Verfügbarkeit von IGF-1 und möglicherweise ein antiproliferativer Effekt. Diese Daten sind zum einen ermutigend und beziehen sich auf eine Medikation, die in der primären Behandlung des Diabetes Typ 2 gut etabliert ist. Die ersten 75 randomisierten Studien (www.clinicaltrials.gov/ct2/search), die eine Anwendung von Metformin zur Prävention oder zur Behandlung anstreben, befinden sich in der Planung …

Gérard Waeber

Literatur

Die Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch als Anhang an den Artikel.