

Diabetes und Entzündung: nach der Begeisterung die grosse Ernüchterung

Prof. Dr. med. Jacques Philippe

Département de l'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension et Nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève



Der enge Zusammenhang zwischen dem subklinischen Entzündungsprozess und dem Auftreten von Diabetes mellitus hat die klinische Forschung dazu angeregt, nach Lösungen zur Prävention oder Kontrolle von Typ-2-Diabetes zu suchen. Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Cantos-Studie hatte das Ziel, den Einfluss von Canakinumab auf Diabetes und die Blutzuckerkontrolle zu beurteilen.

Hintergrund

Seit Ende der 80er Jahre nimmt die Prävalenz von Typ-2-Diabetes weltweit stetig zu, dies aufgrund von Veränderungen in Umwelt und Gesellschaft, die Bewegungsmangel und Überernährung begünstigen. Sowohl Adipositas als auch Typ-2-Diabetes sind durch eine subklinische chronische Entzündung unterschiedlich starker Ausprägung gekennzeichnet. Diese ist mit einer Erhöhung der inflammatorischen Biomarker assoziiert, die hauptsächlich vom Fettgewebe produziert werden.

Die Assoziation von Entzündungen mit Diabetes wurde bereits im 19. Jahrhundert beobachtet, als Epstein nachwies, dass die Verabreichung hoher Salicylatdosen die Glykosurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verringern kann. Daraus war zu schliessen, dass eine entzündungshemmende Behandlung die Diabeteskontrolle möglicherweise verbessert. Eine ähnliche Beobachtung wurde in den 50er Jahren bei insulinpflichtigen Diabetespatienten gemacht, die aufgrund einer chronischen Arthritis hohe Salicylatdosen erhielten.



Jacques Philippe

Eine Quelle inflammatorischer Zytokine

Das weisse Fettgewebe und insbesondere das Bauchfett spielen im Entzündungsprozess eine entscheidende Rolle, da sie zahlreiche Zytokine und andere Substanzen produzieren, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind. Dazu zählen TNF- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-10, Leptin, Adiponektin, MCP («monocyte

chemoattractant protein»), Resistin, Angiotensinogen und andere mehr. Das Fettgewebe ist auch das Ziel des Entzündungsprozesses bei Diabetes. Denn die Zunahme des Fettgewebes bei Adipositas ist durch eine Makrophagen- und Immuneinfiltration gekennzeichnet. Diese tragen zur lokalen Entzündung und zur Sekretion von Chemokinen und Adipokinen bei. Aufgrund der Hypertrophie des Fettgewebes entstehen hypoxische Bereiche, in denen Zellen absterben und sich die Entzündung verschlimmert.

Auch der endokrine Pankreas selbst wird durch die Infiltration mit Immunzellen und lokal produzierten Zytokinen, wie Interleukin-1, aber auch mit zirkulierenden Adipokinen aus dem Fettgewebe und wahrscheinlich durch das Phänomen der Glukolipotoxizität angegriffen.

Die Zusammenhänge zwischen der subklinischen chronischen Entzündung und Diabetes mellitus sind vielfältig. Die Adipositas mit der Infiltration des Fettgewebes durch Entzündungszellen und die Adipokin – sowie Chemokinproduktion sind für die Entstehung der mit Diabetes assoziierten Entzündung ausschlaggebend. Die vom Fettgewebe im Übermass sezernierten Adipokine ziehen Entzündungszellen an, wodurch die Entzündung aufrechterhalten wird. Durch bestimmte Ernährungsformen, etwa eine Ernährung mit vielen gesättigten Fettsäuren, kann die Entzündung ebenfalls begünstigt werden, da dadurch insbesondere die Darmflora verändert wird, Bakterien auf diese Weise die Darmwand passieren können und die Lipopolysaccharidproduktion angeregt wird.

Ferner ist die Entzündung bei Diabetes durch eine Zunahme der weissen Blutkörperchen, einen erhöhten Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) und einen erhöhten Fibrinogenwert gekennzeichnet. Der CRP-Wert ist übrigens ein prädiktiver Faktor für das Auftreten eines Diabetes mellitus bei übergewichtigen oder adipösen Patienten.

Demzufolge scheint die Entzündung mit der Insulinresistenz assoziiert oder an dieser beteiligt zu sein. Sie wirkt sich jedoch auch auf die Betazellen aus, deren Funktion aufgrund des Entzündungsprozesses auf indirekte und durch die Chemokine und die Adipokine auf direkte Weise verändert wird.

Behandlung der Entzündung und Diabetes

Der enge Zusammenhang zwischen dem subklinischen Entzündungsprozess und dem Auftreten von Diabetes mellitus hat die klinische Forschung dazu angeregt, nach entsprechenden Lösungen zur Prävention oder Kontrolle von Typ-2-Diabetes und den Komplikationen der Erkrankung zu suchen. Nichtpharmakologische Interventionen zur Diabetesprävention, wie eine Gewichtsabnahme, gehen mit verringerten Entzündungsmarkern einher. Ausserdem können bestimmte Behandlungen wie Insulin oder Glitazone unabhängig von ihrer blutzuckersenkenden Wirkung zur Verringerung der Entzündungsmarker führen. Andererseits muss hier die gegenteilige Wirkung von Statinen angeführt werden, welche die inflammatorischen Biomarker verringern, das Diabetesrisiko jedoch erhöhen.

Ausser Salicylaten in sehr hoher Dosierung hat in den letzten Jahren bisher kein anderer entzündungshemmender Wirkstoff eine signifikante und reproduzierbare Wirkung gezeigt. So wurde in Studien, in denen anti-TNF α -, anti-Interleukin-6- und anti-Interleukin-1-Rezeptor-Antikörper getestet wurden, lediglich eine minimale, in Studien mit relativ kurzer Studiendauer von unter einem Jahr überhaupt keine Verringerung des HbA_{1c}-Werts nachgewiesen.

Cantos-Studie

Das Ziel der Cantos-Studie bestand darin, die Wirksamkeit von Canakinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen Interleukin-1 β , der derzeit für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen ist, im Bereich der kardiovaskulären Prävention zu testen. Zahlreiche präklinische Studien haben gezeigt, dass Arteriosklerose eine entzündliche Erkrankung ist und dass anhand der Intensität der Entzündung, die sich in der Höhe des CRP-Werts wider-

spiegelt, das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vorhergesagt werden konnte.

Interleukin-1 β , das den Signalweg von Interleukin-6 aktiviert, ist ein zentrales Zytokin der Entzündungsreaktion. Es ist bereits erwiesen, dass Canakinumab eine antiinflammatorische Wirkung aufweist, indem es den Interleukin-6- und den CRP-Wert reduziert, ohne den LDL-Cholesterinwert zu beeinflussen.

Bei der Cantos-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, die 10 061 Patienten nach Myokardinfarkt mit einem CRP-Wert von >2 mg/l einschliesst. Es wurden vier Gruppen gebildet, die entweder ein Plazebo oder 50, 150 respektive 300 mg Canakinumab erhielten. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt war ein nichttödlicher Myokardinfarkt, ein nichttödlicher Schlaganfall sowie die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Das mediane Follow-up betrug 3,7 Jahre und der CRP-Wert konnte mit 50 mg Canakinumab um 26%, mit 150 mg um 37% und mit 300 mg um 41% reduziert werden. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt, der in der Plazebogruppe 4,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre betrug, hatte sich in der 50-mg-Gruppe auf 4,1 Ereignisse, in der 150-mg-Gruppe auf 3,86 und in der 300-mg-Gruppe auf 3,9 Ereignisse verringert. Lediglich in der Gruppe, die 150 mg pro Tag erhielt, war die Verringerung signifikant. Das Medikament wirkte sich weder auf die kardiovaskuläre noch auf die Gesamtsterblichkeit aus. Die Sterblichkeit aufgrund einer schweren Infektion oder eines septischen Schocks war hingegen erhöht, während die krebbsbedingte Sterblichkeit verringert war [1]. Demzufolge hat die Studie gezeigt, dass eine antiinflammatorische Behandlung das Risiko eines Myokardinfarkts hauptsächlich bei Patienten senken konnte, die das Medikament zur Sekundärprävention einnahmen und bereits mit Statinen behandelt worden waren. Die Wirksamkeit war jedoch relativ moderat.

Cantos-Studie und Diabetes

Eine Pilotstudie im Rahmen der Cantos-Studie hatte im Jahr 2012 ergeben, dass Canakinumab in einer Dosierung von 5–150 mg/Monat trotz einer Verringerung der Entzündung, die anhand des CRP- und des Interleukin-6-Werts beurteilt wurde, nach viermonatiger Applikation keinen Einfluss auf den HbA_{1c}-Wert bei Diabetespatienten hatte. Auch auf den Blutzuckerspiegel, den Insulinwert und die Stärke der Insulinresistenz konnte keine Auswirkung festgestellt werden [2]. Dieses Resultat glich dem einer Phase-2-Studie mit Xoma052, einem anderen anti-Interleukin-1-Antikörper, der nach sechs Monaten ebenfalls keine Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert gezeigt hatte. Bei einer Studie, welche die Wirkung eines Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten

untersucht hatte, konnte hingegen bei einer geringen Zahl von Diabetespatienten innerhalb von 13 Wochen eine Verringerung des HbA_{1c}-Werts um 0,46% erzielt werden [3].

Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Cantos-Studie hatte das Ziel, den Einfluss von Canakinumab auf das Auftreten von Diabetes und die Blutzuckerkontrolle zu beurteilen. Von den 10 061 Teilnehmern litten 4057 (40,3%) an Diabetes und 4960 (49,3%) an Prädiabetes. Bei den Patienten ohne Diabetes waren die höchsten CRP-Werte mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während des medianen Follow-up von 3,7 Jahren Diabetes mellitus zu entwickeln. Während Canakinumab die mittels CRP- und Interleukin-6-Wert beurteilte Entzündung lindern konnte, gelang es dem Medikament weder, die Inzidenz neuer Diabetesfälle zu verringern noch die anhand des HbA_{1c}-Werts beurteilte Blutzuckerkontrolle zu verbessern. Dies war lediglich vorübergehend für ein bis sechs Monate mit einer Verbesserung von 0,1–0,3% der Fall. Nichtsdestotrotz war bei den Diabetespatienten, ebenso wie bei den Probanden ohne Diabetes, eine kardiovaskuläre Präventionswirkung von Canakinumab zu beobachten [4].

Diskussion

Diese grossangelegte und sehr gewissenhaft durchgeführte Studie beendet die Diskussion um die Wirksamkeit einer Behandlung gegen Interleukin-1 β zur Diabetesprävention oder -kontrolle. Überdies ist es wahrscheinlich, dass die bei Patienten ohne Diabetes beobachteten Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund einer schweren Infektion oder Sepsis, ebenso bei Patienten mit Diabetes auftreten.

Wenn eine antiinflammatorische Behandlung gegen Interleukin-1 β keine Wirkung bezüglich der Prävention und Entwicklung von Diabetes zeigt, kann man daraus mit Sicherheit schlussfolgern, dass Interleukin-1 β kein bedeutender ursächlicher Faktor für die Entstehung und Progression der Erkrankung ist.

Bedeutet dies das Ende der Theorie, dass entzündliche Prozesse an der Entstehung von Diabetes beteiligt sind? Mitnichten. Möglicherweise spielen andere Mediatoren eine bedeutendere Rolle und sind für die Pathophysiologie von Typ-2-Diabetes verantwortlich. Übrigens werden derzeit mehrere Studien durchgeführt, in denen andere antiinflammatorische Behandlungen beurteilt werden. In naher Zukunft werden wir mehr über die Bedeutung von Entzündungen für die Entstehung von Diabetes mellitus wissen und vor allem, ob diese die Ursache für die Pathophysiologie der Erkrankung oder nur ein einfacher Risikomarker sind. Schlussendlich kann aus allen im Jahr 2018 verfügbaren Daten gefolgert werden, dass eine Gewichtsabnahme nach wie vor die beste Behandlungs- und Präventionsmöglichkeit von Typ-2-Diabetes darstellt.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–31.
- 2 Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on HbA_{1c}, lipids, C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen. 2012;126:2739–48.
- 3 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag G, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007;356:1517–26.
- 4 Everett BM, Donath M, Pradhan A, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2392–24.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Jacques Philippe
Département de l'Endocrinologie, Diabétologie,
Hypertension et Nutrition
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
jacques.philippe[at]hcuge.ch