

Onkologe 2017 · 23:1016–1020
<https://doi.org/10.1007/s00761-017-0311-x>
 Online publiziert: 13. November 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2017



Friederike Klein

Wissenschaftliche Fachkommunikation, München, Deutschland

Diabetes und Krebs – den Zusammenhängen auf der Spur

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 29.09. bis 03.10.2017, Stuttgart

Prospektive epidemiologische Studien belegen eine erhöhte Inzidenz vieler Tumorerkrankungen bei Diabetes, nicht aber des Prostatakarzinoms. Mögliche pathophysiologische Hintergründe dieser unterschiedlichen Assoziation könnten Schlüssel zu therapeutischen Ansätzen sein. Erste Untersuchungen dazu wurden in Stuttgart vorgestellt.

Insbesondere das Risiko für Karzinome von Leber, Brust, Endometrium, Darm und Rektum sowie Pankreas ist bei einer Diabeteserkrankung erhöht, berichtete Matthias Schulze, Epidemiologe am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, in Stuttgart. Untersucht wurde meist die Assoziation von Malignomen und Typ-2-Diabetes. Für Typ-1-Diabetes ist die Datenlage schwächer, weist aber in dieselbe Richtung.

Nach Metaanalysen sind hepatozelluläre und Endometriumkarzinome bei Diabetespatienten mehr als doppelt so häufig und intrahepatische Cholangio- und Pankreaskarzinome knapp doppelt so häufig wie bei Personen ohne Diabeteserkrankung [1–4]. Dagegen erkranken Männer mit Diabetes seltener an einem Prostatakarzinom als Altersgenossen ohne Diabetes (relatives Risiko 0,86; [5]).

Entwickeln Patienten mit Diabetes ein Karzinom, ist nach Metaanalysen auch das Mortalitätsrisiko erhöht [6]. Beson-

ders ausgeprägt ist dies wiederum für Karzinome der Leber, gefolgt von anderen gastrointestinalen Tumoren, aber auch bei gynäkologischen und urologischen Tumoren besteht höhere Sterblichkeit.

Kausal oder nicht?

Ob eine kausale Verbindung zwischen Diabetes und Krebsinzidenz oder Krebsmortalität besteht, kann aus epidemiologischen Studien nur bedingt geschlossen werden. Eine zeitliche Abfolge der Ereignisse ist in den Kohortenstudien zwar erkennbar, gegeben, und es gibt zumindest einige Krebsentitäten, die relativ stark mit der Erkrankung an Diabetes assoziiert sind. Aber ein ursächlicher Zusammenhang ist schwierig nachzuweisen, weil Diabetes mit komplexen Veränderungen einhergeht, von denen nicht ein einzelner Faktor als verantwortlich dingfest gemacht werden kann. Kritisch sieht es laut Schulze auch mit der Reproduzierbarkeit des beobachteten Zusammenhangs aus – trotz der großen Mengen an Studien und Metaanalysen. Die Befunde aus Metaanalysen täuschen möglicherweise eine Eindeutigkeit vor, die aufgrund der großen Heterogenität und der Anfälligkeit für Fehlerquellen in den zugrunde liegenden Studien gar nicht so klar ist [7]. Wird dies berücksichtigt, bleibt insgesamt eine positive Assoziation von Diabetes und Krebs, aber eine eindeutige

Erhöhung des Krebsrisikos durch Diabetes bleibt nur übrig für Tumoren der Brust, des Endometriums, der Gallenwege und der Gallenblase sowie des Kolorekts. Diese Karzinome teilen mit Diabetes zum Großteil gemeinsame Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht und Adipositas, Rauchen, Alkohol, körperliche Inaktivität und Ernährung, sodass die Kausalität so in epidemiologischen Studien nicht belegt werden kann.

Pathophysiologische Erklärungsversuche

Biologisch plausibel ist ein Zusammenhang von Diabetes und Krebs schon. Es existieren mehrere Hypothesen dazu, die auf den Faktoren Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Adipositas, subklinische Inflammation und Diabetestherapeutika beruhen [8].

Im Rahmen von Kohortenstudien wurde der Einfluss der Achse Insulin-Insulin-like-Wachstumsfaktor (IGF) untersucht; die Ergebnisse waren aber sehr heterogen. Der Einfluss von IGF-1 auf die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms ließ sich beispielsweise erst in einer gepoolten Auswertung mehrerer Studien belegen; die Assoziation war eher schwach [9].

Einen Hinweis auf ein steigendes Mortalitätsrisiko mit steigender Insulinresistenz fand eine Studie, die Patienten mit Prädiabetes, Personen mit einer bis dahin unbekanntem Diabeteserkrankung

und Patienten mit bekanntem Diabetes mit gesunden Kontrollen verglichen [10]. Zumindest für Leberkrebs und Pankreaskarzinom fand sich dabei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: je höher der Nüchternblutzucker, desto höher die Krebsmortalität. Die Adjustierung für Nüchterninsulin veränderte diese Assoziation nicht.

Einfluss der Diabetestherapie immer noch unklar

Viel diskutiert ist die Rolle der Diabetestherapie für das Krebsrisiko und die Krebsmortalität. Die aktuelle Diabetestherapie mit einer Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten ist allerdings in der Praxis so unterschiedlich, dass Kohortenstudien für einzelne Ansätze kaum möglich sind.

Nach verschiedenen Metaanalysen senkt Metformin in recht homogener Weise die krebspezifische wie die Gesamtmortalität bei einer Vielzahl von soliden Tumoren bei Diabetespatienten. Auszuschließen sind aber auch hier nicht Effekte von variierenden Therapien über den Erkrankungsverlauf hinweg und der Einfluss von nicht gemessenen Störgrößen, die in den Studien nur teilweise berücksichtigt wurden [11].

Registerdaten zeigen zudem eine erhöhte Krebsinzidenz unter Insulin im Vergleich zu Metformin [12]. Dabei ist allerdings schon die Indikation für die beiden Therapeutika eine Fehlerquelle: mit Metformin behandelte Patienten sind in einem früheren Erkrankungsstadium und meist gesünder als solche, die mit Insulin behandelt werden.

Auch ein Detektionsbias ist bei der Beurteilung des Zusammenhangs von Diabetestherapie und Krebs zu berücksichtigen: Es werden mehr Krebserkrankungen nach der Diagnose eines Diabetes erkannt, weil die Patienten intensiver untersucht werden. In einem dänischen Krebsregister war die Inzidenz von Krebs bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern vor allem zu Beginn der Diabeteserkrankung hoch und flachte dann deutlich ab [13].

Wurden in den Metformin-Analysen solche zeitbezogenen Fehler eingerechnet, war der prognostisch günstige Effekt

von Metformin fast verschwunden. In randomisiert-kontrollierten Studien ließ sich nicht mehr eindeutig eine Reduktion des Krebsrisikos durch diese Substanz nachweisen [14].

Leptin als ein mögliches Bindeglied

Auch experimentell gibt es Versuche, sich einem möglichen Zusammenhang von Krebs und Diabetes bzw. Adipositas zu nähern. Vor allem beeinflusst die Stoffwechsellage auch die Aggressivität von Krebserkrankungen, erläuterte Stephan Herzig vom Institut für Diabetes und Krebs am Helmholtz Zentrum München. Er untersuchte den Einfluss des Geweshormons Leptin auf das Mammakarzinom, dessen Mortalität bei Übergewicht erhöht ist. Die Spiegel des Adipokins Leptin sind bei Übergewicht durch das vermehrte Fettgewebe stark erhöht. In Studien sind das rezidivfreie und Gesamtüberleben bei operablem Brustkrebs bei Patientinnen mit hohen Leptinspiegeln reduziert, und ein höherer Adipokinspiegel ist mit einem aggressiveren Tumortyp assoziiert. Leptin und Leptinrezeptor sind im Mammakarzinom stark überexprimiert, insbesondere bei höhergradigen Tumoren.

Im Mausmodell haben Leptinrezeptorantikörper nach den Untersuchungen von Herzig keinen Einfluss auf die Proliferation des transplantierten humanen Tumorgewebes. Das Ausschalten des Leptinsignals führte aber zu einer veränderten Morphologie hin zu einem stärker definierten, weniger expansiven, eher kompakten Tumor. Histologisch zeigte sich, dass die Antikörperbehandlung die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) wieder rückgängig gemacht hatte. In der 3-D-Kultur von Brustkrebszellen erhöhte sich bei Leptingabe die Invasivität und Migration der Brustkrebszellen, bei Leptinrezeptor-Depletion konnte dies rückgängig gemacht werden. Leptin scheint also nicht die Proliferation, wohl aber die Aggressivität von Brustkrebszellen zu beeinflussen. Im Mausmodell fand sich bei Leptinrezeptor-Ablation im Primärtumor auch eine Verringerung der Metastasierung in die Lungen.

Neuer intrazellulärer Signalweg charakterisiert

Der Leptinsignalweg reguliert den Stoffwechsel in Tumorzellen abhängig von der Aktivität des Enzyms Acetyl-CoA-Carboxylase 1 (ACC1), das den Fettsäuremetaboliten Acetyl-CoA verarbeitet, wie Herzig erläuterte (■ **Abb. 1**). Acetyl-CoA reichert sich bei Leptingabe an, weil Leptin über eine Phosphorylierung ACC1 hemmt. Die ACC1-Phosphorylierung ist nach In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ein wesentlicher Faktor für die Invasivität und Migration von Brustkrebszellen. Auch in menschlichen Zellen aus Brusttumoren und Metastasen ließ sich ein inhibierter ACC1-Komplex nachweisen. Je höher der Grad des Tumors und die Aggressivität war, desto stärker ausgeprägt war die Phosphorylierung von ACC1 [15]. Die ACC1-Phosphorylierung wiederum korrelierte mit den Markern des EMT. Die Untersuchungen belegen einen Leptinsignalweg, dessen zentrales Element die Hemmung des Enzymkomplexes ACC1 durch eine Phosphorylierung ist. Dadurch reichert sich Acetyl-CoA an. Das führt zur Azetylierung des Transkriptionsfaktors SMAD2, der im Zellkern die Snail- und Slug-Gene aktiviert, die für Aggressivität und Metastasierung verantwortlich sind. Es zeigte sich, dass TGF- β (Transforming Growth Factor β) den Signalweg aktiviert. Auch das Niveau dieses Signalmoleküls ist wie Leptin bei Übergewicht und metabolischer Dysfunktion erhöht.

Herzig hofft, dass durch neoadjuvante oder adjuvante Therapien, die auf diesen neu identifizierten Signalweg zielen, der Rezidivierung und Metastasierung beim Mammakarzinom nach der chirurgischen Tumorthherapie entgegengewirkt werden kann. Dann könnte ein stoffwechselzentrierter Therapieansatz die Behandlungsoptionen beim Mammakarzinom ergänzen.

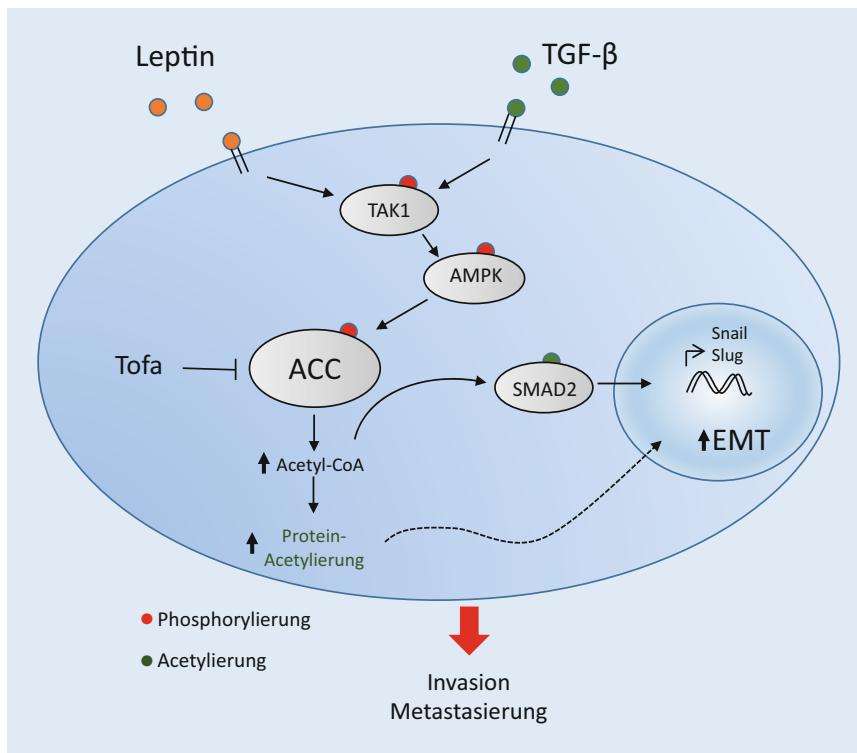


Abb. 1 ▲ Postulierter Leptinsignalweg: ACC1-abhängige Proteinacetylierung kontrolliert die Metastasierung und Rezidivierung beim Mammakarzinom. (TGF- β „transforming growth factor beta“, TAK1 „TGF- β -activated kinase“, AMPK Adenosinmonophosphataktivierte Kinase, ACC Acetyl-CoA-Carboxylase, SMAD2 intrazelluläre Proteine, die extrazelluläre TGF- β -Signale in den Zellkern weiterleiten und dort die Transkription bestimmter Gene aktivieren, EMT epidermal-mesenchymale Transition, Snail, Slug Gene, deren Transkription eine wichtige Rolle bei EMT spielt). (Nach [15])

Prostatakarzinom bei Diabetes

Geringere Inzidenz, höhere Aggressivität

Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei Diabetes niedriger als bei Nichtdiabetikern [5]. Auch ist, anders betrachtet, die Prävalenz von Diabetes bei Patienten mit Prostatakarzinom nicht erhöht, bei über 60-Jährigen möglicherweise sogar geringer, wie Martin Heni, Internist und Endokrinologe an der Universitätsklinik Tübingen, in einer eigenen, bislang noch nicht publizierten Untersuchung fand. Ganz anders verhält sich aber die Prognose von Diabetespatienten mit einem Prostatakarzinom. Von 105 Patienten ohne Typ-2-Diabetes wiesen bei radikaler Prostatektomie in Tübingen nur 1 % Lymphnotenmetastasen auf, bei den 13 Patienten mit Typ-2-Diabetes waren es 10 % ($p = 0,005$). Zudem war der Anteil mit dem höchsten Risikoscore nach

der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; [16]), der Tumorstadium, Gleason-Score und PSA-Wert einbezieht, bei Patienten mit Diabetes deutlich größer.

Es fand sich kein Indiz dafür, dass Hyperglykämie, Insulinspiegel, Insulinresistenz, Dyslipidämie oder veränderte Sexualhormonspiegel signifikante Einflussfaktoren auf den Risikoscore bzw. die Aggressivität des Tumors sind. Dagegen scheint die insulinabhängige Signaltransduktion im Prostatakarzinom selbst verändert zu sein. So wird dort nicht nur die Insulinrezeptorisoform B, sondern auch die Insulinrezeptorisoform A exprimiert, die normalerweise vor allem embryonal vorkommt und auch mitogene Effekte hat. Außerdem wird nach den Tübinger Untersuchungen der Androgenrezeptor in Prostatakarzinomen bei Patienten mit Diabetes signifikant stärker exprimiert als bei Nichtdiabetikern, und diese Überexpression korreliert auch mit einer erhöhten Expression des Proliferations-

markers KI67. Wie Heni erläuterte, sind zudem Enzyme der Steroidbiosynthese im Tumor verändert, sodass schützende Modulatoren des Estrogenrezeptors weniger anfallen und verstärkt abgebaut werden. Diese Veränderungen können alle zur schlechteren Prognose des Prostatakarzinoms bei Patienten mit Diabetes beitragen. Insulinrezeptor und Androgenrezeptor sind Ansatzpunkte existierender medikamentöser Therapien und könnten daher eine individuelle Therapie für Patienten mit Diabetes, die an einem Prostatakarzinom erkranken, ermöglichen, hofft Heni.

Korrespondenzadresse

F. Klein

Wissenschaftliche Fachkommunikation
Landwehrstr. 31, 80336 München, Deutschland
klein.friederike@mnet-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Klein erhielt eine Unterstützung zu den Reisekosten zur Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie durch Novartis Pharma GmbH.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Wang P et al (2012) Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28(2):109–122
2. Friberg E et al (2007) Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 50(7):1365–1374
3. Jing W et al (2012) Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 21(1):24–31
4. Ben Q et al (2011) Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 47(13):1928–1937
5. Bansal D et al (2013) Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16(2):151–158, S1
6. Rao Kondapally Seshasai S et al (2011) Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829–841
7. Tsilidis KK et al (2015) Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 350:g7607

8. Giovannucci E et al (2010) Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33(7):1674–1685
9. Rinaldi S et al (2010) Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 126(7):1702–1715
10. Zhou XH et al (2010) Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 53(9):1867–1876
11. Farmer RE et al (2017) Metformin and cancer in type 2 diabetes: a systematic review and comprehensive bias evaluation. *Int J Epidemiol* 46(2):728–744
12. Currie CJ et al (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9):1766–1777
13. Carstensen B et al (2012) Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 55(4):948–958
14. Heckman-Stoddard et al (2017) Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4372-6>
15. Rios Garcia M et al (2017) Acetyl-coA carboxylase 1-dependent protein acetylation controls breast cancer metastasis and recurrence. *Cell Metab*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.018>
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Prostate Cancer, Version 2.2017–February 21, 2017. www.nccn.org. Zugegriffen: 2. November 2017

Hier steht eine Anzeige.