



HYPERGLYKÄMIE UND ONKOGENESE

Krebsrisiko unterschätzt

Der Typ-2-Diabetes ist offenbar ein eigener Risikofaktor für Tumorerkrankungen. Vor allem die Inzidenz von Leber- und Pankreaskarzinomen ist deutlich erhöht. Screening und Vorsorge sind daher für Diabetiker besonders wichtig.

Der Diabetes mellitus ist durch eine Hyperglykämie infolge eines relativen oder absoluten Insulinmangels gekennzeichnet. Während beim Typ-1-Diabetes der Insulinmangel durch Destruktion der Betazellen des Pankreas im Vordergrund steht, spielen beim Typ-2-Diabetes Insulinresistenz und relativer Insulinmangel die wesentliche Rolle.

Hinzu kommt, dass bei den meisten Typ-2-Diabetikern auch eine Adipositas und/oder ein metabolisches Syndrom vorliegen, die ihrerseits die Insulinresistenz promovieren und daher ein wesentlicher Treiber der gegenwärtigen „Diabetes-Epidemie“ sind. Weitere Einflussfaktoren sind chronische Entzündung und oxidativer Stress, die über Enzyme und Signalwege getriggert werden.

Neben zahlreichen Folgen des Diabetes für das kardiovaskuläre System rücken maligne Erkrankun-

gen gerade bei stark übergewichtigen Diabetikern immer mehr in den Fokus des Interesses. Hierzu zählen Tumoren der weiblichen Genitalorgane, der Niere und des Verdauungstrakts (*Abbildung*) (1, 2).

Der Diabetes mellitus Typ 2 scheint ganz allgemein ein unabhängiger Risikofaktor für die Krebsentstehung zu sein (3). Ob das Risiko gerade in den ersten Monaten nach Diagnose eines Diabetes besonders erhöht ist, ist gegenwärtig Gegenstand epidemiologischer Studien (4).

Insulin als trophes Hormon

Der Diabetiker hat zwar gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur ein **mäßig erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom**; allein wegen der Häufigkeit (derzeit ca. 62 000 Neuerkrankungen und ca. 25 000 Todesfälle/Jahr) verdient es aber besondere Beachtung. Das Risiko wird mit einer Steigerung um

das 1,3- bis 1,5-Fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung angegeben (1).

Für das kolorektale Karzinom gilt heute die Adenom-Karzinom-Sequenz als gesichert; die Entwicklung eines Karzinoms über gutartige Vorstufen zieht sich in aller Regel über einen Zeitraum von 10–15 Jahren hin. Insulin als trophes Hormon kann möglicherweise die Proliferation bereits existenter gutartiger Polypen stimulieren.

Inzwischen ist aber auch nachgewiesen, dass die Hyperinsulinämie bei diabetischen Mäusen zu einer aberranten Kryptenformation führt, einem der klassischen Vorläufer der Adenombildung (5). Diese Kryptenbildung gilt auch als Biomarker für den Darmkrebs (6). Eine Metaanalyse zeigt, dass der Diabetes auch einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben hat (7).

Vor allem Männer gefährdet

Es kann heute daher als gesichert gelten, dass sowohl das metabolische Syndrom als auch der Typ-2-Diabetes in die Liste der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms einzuordnen sind. Von daher gelten für diese Risikogruppen die für die Allgemeinbevölkerung seit 2002 bestehenden Vorsorgeempfehlungen für Männer und Frauen: immunologischer Stuhltest ab 50 Jahren jährlich, ab 55 Jahren alle 2 Jahre; Koloskopie ab 55 Jahren mit Wiederholung nach 10 Jahren, wenn die Erstuntersuchung unauffällig ist.

Der Hausarzt als zentraler Ansprechpartner der Diabetiker ist daher entscheidend auch in die Darmkrebsvorsorge und -früherkennung eingebunden. Die

bisherigen Ergebnisse belegen, dass allein mit der Screening-Koloskopie im Verlauf von 10 Jahren circa 180 000 Darmkrebstodesfälle verhindert und circa 41 000 Darmkrebsfälle in einem frühen Stadium entdeckt werden konnten (8). Damit einher geht inzwischen auch eine deutliche Senkung der Darmkrebsinzidenz und -mortalität (9).

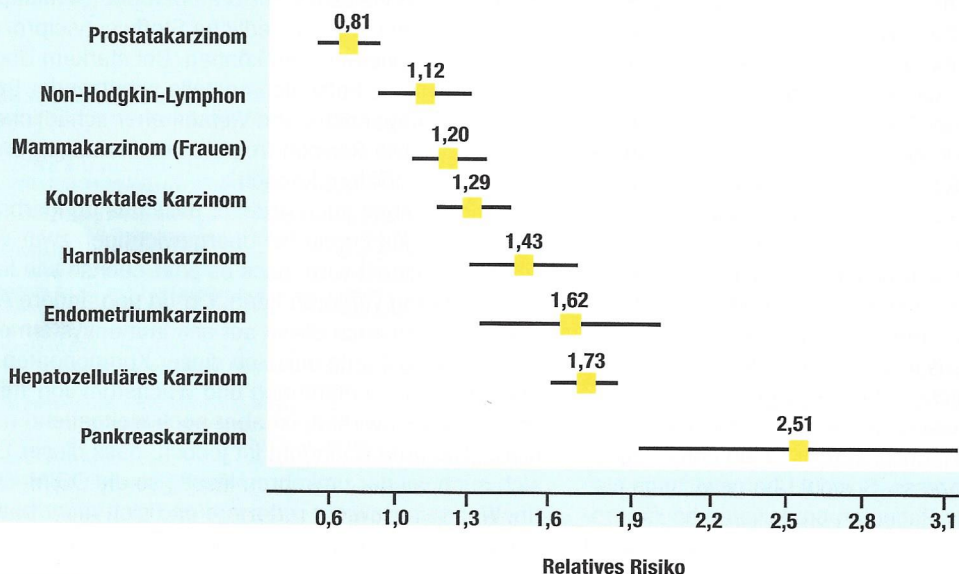
Männer haben offensichtlich ein früheres und intensiveres Risiko, ein kolorektales Karzinom zu bekommen (10). Das gilt auch für Männer mit Diabetes Typ 2. Daher besteht die dringende Aufforderung an den Gemeinsamen Bundesausschuss, Männern schon mit 50 Jahren eine Koloskopie zu ermöglichen. Das neue Krebsfrüherkennungsregistergesetz (KFRG) erlaubt die Flexibilisierung der Altersgrenzen; insofern ist das eine Frage der Umsetzung. Das KFRG bedeutet auch einen Paradigmenwechsel in der Darmkrebsfrüherkennung: Das bisher geltende opportunistische Screening wird von einem persönlichen Einladungsverfahren abgelöst (11).

Diabetiker haben auch ein **erhöhtes Risiko für ein Harnblasenkarzinom**. Entsprechende Vorsorgeuntersuchungen hierfür gibt es nicht. Daher wird empfohlen, auf Warnsignale wie eine schmerzlose Blutung aus der Blase, häufiges Wasserlassen oder das Gefühl einer Blasenentzündung zu achten.

Das **Endometriumkarzinom** betrifft vor allem Frauen, die die Wechseljahre hinter sich haben (12). Die Zivilisationskrankheiten Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen das Tumorrisiko. Neuere Erkenntnisse belegen, dass ge-

GRAFIK 1

Krebsinzidenz bei Diabetes



Inzidenz basierend auf Meta-Analysen (modifiziert nach [2])

rade Wachstumsfaktoren an dieser Entwicklung beteiligt sind. Ein wirksames Screeningverfahren gibt es derzeit nicht. Ob ein transvaginaler Ultraschall hier weiterhilft, muss offen bleiben.

Auch das **Pankreaskarzinom** weist einen starken Bezug zum Diabetes auf. Die chronische Pankreatitis fördert die Entwicklung eines Diabetes mellitus, ist selbst ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms. Aber auch andersherum gilt: Das Pankreaskarzinom kann eine diabetische Stoffwechsellage induzieren (13).

Für das Pankreaskarzinom ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 1,73 zu rechnen (1). Risikofaktoren sind daher die langjährige chronische Pankreatitis sowie ein vor allem im höheren Alter plötzlich entstehender Diabetes, ohne dass eine adipöse Gewichtsentwicklung vorhanden sein muss. Die diabetesabhängige Hyperglykämie im Alter ist daher auf ein Pankreaskarzinom hin abklärungsbedürftig.

Der Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines **hepatozellulären Karzinoms (HCC)** auf dem Boden einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) (14). Nicht nur bei dieser zunehmend häufigen klinischen Konstellation, sondern auch im Verlauf einer HCV-Infektion ist gerade bei Diabetikern diese Komplikation besonders ernst zu nehmen (15). Der Diabetiker hat mit dem hepatozellulären Karzinom das höchste Risiko für eine Krebserkrankung überhaupt; es liegt derzeit bei circa 2,5-fach (1). Es ist daher nur folgerichtig,

dass gerade bei Diabetikern mit ausgeprägter Adipositas nach einer NASH gesucht und eine HCV-Infektion nachgewiesen oder ausgeschlossen werden sollte.

Beide sind für den Diabetiker also Risikogruppen. Im Langzeitverlauf sollte möglichst frühzeitig die Sonografie zur Erkennung eines Leberrundherds erfolgen. Es hat sich herausgestellt, dass ein Zeitintervall von 6 Monaten ausreichend ist. Die AFP-Bestimmung ist nicht zwingend, kann aber im Einzelfall die Treffsicherheit erhöhen.

Fazit

- Der Diabetes mellitus Typ 2 scheint ganz allgemein ein unabhängiger Risikofaktor für die Krebsentstehung zu sein.
- Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko vor allem für das hepatozelluläre Karzinom, das Pankreaskarzinom und das Kolonkarzinom.
- Auf die entsprechenden Vorsorgeempfehlungen wird hingewiesen. ■

DOI:

Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann
em. Direktor der Medizinischen Klinik C, Klinikum Ludwigshafen;
Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke

Interessenkonflikt: Der Autor erhielt Erstattungen von Reisekosten und Kongressgebühren vom Berufsverband Deutscher Internisten e.V.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/litXX17

DIABETES UND KREBS

In den vergangenen Jahren haben wissenschaftliche Studien immer deutlicher gezeigt, dass Übergewicht und Diabetes die Entstehung einer Vielzahl von Tumoren begünstigen können. „Körpergewicht und Stoffwechsel wirken sich aber nicht nur auf die Entstehung von Krebs aus“, sagt Dr. med. Cornelia Jausch-Hancke, Direktorin der Abteilung für Diabetologie und Endokrinologie an den DKD-Helios-Kliniken in Wiesbaden.

Auch der Verlauf der Erkrankung und die Überlebenschancen hängen stark vom Body-Mass-Index ab. So hätten etwa Tumorkranke mit sehr starkem Übergewicht (BMI über 40 kg/m²) ein um 50–60 % höheres Risiko, an ihrer Krebserkrankung zu sterben, als normalgewichtige Patienten. Wie kommt es aber zu diesem Effekt? Über welche Mechanismen kann das Körpergewicht mit so unterschiedlichen Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs in Verbindung stehen?

„Die Forschung hierzu ist noch lange nicht abgeschlossen“, sagt Jausch-Hancke. Aus einer Vielzahl von Studien ergebe sich jedoch allmählich ein immer genaueres Bild der Prozesse. Sowohl Übergewichtige als auch Typ-2-Diabetes-Patienten produzieren häufig große Mengen an Insulin. „Es ist bekannt, dass permanent hohe Insulinspiegel im ganzen Körper Rezeptoren akti-

vieren, die das Tumorstromwachstum fördern“, erläutert Jausch-Hancke.

Auch die Fettzellen selbst tragen neueren Erkenntnissen zufolge zur Krankheitsentstehung bei: Sie produzieren eine Vielzahl von Hormonen und Botenstoffen (Adipokine), die unterschiedliche Stoffwechselprozesse steuern und beeinflussen können. Bei starkem Übergewicht setzen die Fettzellen anstelle schützender Botenstoffe wie Adiponectin und Visfatin eher schädliche Substanzen wie Resistin frei, die Entzündungen und Insulinresistenz fördern können.

Studien haben auch gezeigt, dass das hungerbremsende Adipokin Leptin bei Übergewichtigen zwar vermehrt hergestellt wird, dass es aber ebenso wie Insulin seine Wirkung verlieren kann. Leptin und andere Adipokine wirken auch direkt auf das Immunsystem ein. Welchen Effekt jede einzelne dieser Komponenten hat und wie sie bei Entstehung und Wachstum von Tumoren zusammenwirken, ist aber noch weitgehend ungeklärt. „Die gute Nachricht ist jedoch, dass dieser Effekt sich auch wieder umkehren lässt“, so die DGIM-Expertin. Wer sein Gewicht reduziere und sich mehr bewege, könne sein Risiko, an Krebs zu erkranken, auch wieder verringern.