

Diabetes Typ 2 mellitus und Krebs – eine ernährungsorientierte Interventionsstudie

Kurt S. Zänker¹, J. Erxleben-Neis²,
G. Gottschalk³, N. Schweig³

Zusammenfassung

Mehrere kürzlich publizierte Studien zeigen immer deutlicher, dass das sog. „metabolische Syndrom“ das Risiko, Tumore des Kolons, des Pankreas, der Brust, der Leber und der Gallenblase zu entwickeln, signifikant erhöht; die molekularbiologischen Hinweise dafür, warum Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz mit der Tumorgenese verbunden sein können, sind evident. Die großen amerikanischen Gesellschaften – American Cancer Society, American Diabetes Association, American Heart Association – haben in jüngster Zeit eindringlich darauf hingewiesen, gemeinsame Anstrengungen zu unternehmen, dieser existenziellen Herausforderung aus ärztlich-ethischen und ökonomischen Gründen bald zu begegnen. Zudem wird der Tumorpatient, der hinsichtlich der Primärerkrankung erfolgreich therapiert wurde, in seinen anderen Krankheitsbildern weniger wahrgenommen. Hier wird eine Feldstudie vorgestellt, die in Ergänzung zu einer standardsetzenden Studie der Gewichtsreduktion [7] zeigt, dass in einer ernährungsphysiologischen Intervention mit einer Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung gerade jene hormonellen (Insulin, IL-6, Adiponektine) und biochemischen (Glukose, Triglyzeride) Parameter des „metabolischen Syndroms“ sanalogisch beeinflusst werden können, die eine Verbindung zur Karzinogenese herstellen.

Schlüsselwörter

Metabolisches Syndrom, Adipositas, Adipozyt, Adipokine, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Krebs, Soja-protein-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung, Interventionsstudie

Einleitung

Adipositas, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz sind wichtige Faktoren in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) und weiterer assoziierter metabolischer und kardio-vasculärer Störungen wie Dyslipidämie und Hypertonus. Das gemeinsame Krankheitsbild wird unter dem Begriff des „metabolischen Syn-

droms“ zusammengefasst und hat in den westlichen Industrieländern mittlerweile pandemische Ausmaße erreicht. In den zurückliegenden Jahren konnte überzeugend gezeigt werden, dass die bei Übergewicht vermehrt auftretenden Adipozyten zudem hypertrophieren und als endokrine Zellen freie Fettsäuren und Proteine, so genannte Adipokine oder Adipozytokine, ausschütten, die, unter anderem, entscheidend zur Entwicklung von Glukosestoffwechselstörungen beitragen. In einer finnischen Studie wurden kürzlich epidemiologische Daten vorgelegt [12], die darauf hinweisen, dass individuell Parameter

(Übergewicht, BMI ≥ 27 kg/m²) des metabolischen Syndroms mit einem erhöhten Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, einhergehen. Eine gleichrangig bedeutende, weil 16-Jahre Follow-up-Studie, haben Coughlin et al. [6] vorgestellt, in der sie Diabetes mellitus als einen Prädiktor der Krebssterblichkeit in einer Kohorte von 467 922 Männern und 588 321 Frauen aus den USA charakterisieren konnten. Sie haben epidemiologisch herausgearbeitet, dass Diabetes mellitus vom Typ 2 als ein unabhängiger Prädiktor der Krebssterblichkeit, bezogen auf den Dickdarm-, Pankreas- und Brustkrebs der Frau, anzusehen ist, und beim Mann ebenfalls als Prädiktor (Vorhersageparameter) für das Leber- und Blasenkarzinom gelten kann. Solche neu aufgedeckten Beziehungen und Inzidenzen zwischen den wichtigsten Erkrankungen in der westlichen Welt haben die American Cancer Society, die American Diabetes Association und die American Heart Association zu gemeinsamen Statements bewogen, wie in konzertierten Aktionen die sozialen und nutritiven Ressourcen zum präventiven Nutzen der Verbraucher oder/und Patienten eingesetzt werden sollten [4, 9].

In einer europäischen, prospektiven Untersuchung, die als „Cancer-Norfolk-Study“ publiziert ist, konnten die Autoren Khaw et al. einen Zusammenhang zwischen den bei schlecht eingestellt Diabetikern oft erhöhten HbA1c-Werten und dem Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, herstellen [11].

Somit ist es nicht verwunderlich, dass national und international derzeit immer mehr Forschungsanstrengungen unternommen werden, nutritive Strategien zu erarbeiten, die beim BürgerIn und PatientIn nachhaltig so umgesetzt werden, dass

1 Institut für Immunologie, Universität Witten/Herdecke

2 Diabetologische Schwerpunktpraxis, Saarbrücken

3 Praxis für Allgemeinmedizin, Saarbrücken

sie das Risiko dieser Erkrankungen senken und/oder den Verlauf günstig beeinflussen können.

In einer kontrollierten, prospektiven Studie haben die Autoren Deibert, König, Schmidt-Trucksäss et al. [7] klinische Daten vorgestellt, dass eine Intervention bei übergewichtigen Patienten mit einer Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung, zusätzlich zur programmierten körperlichen Aktivität und Life-Style Coaching, sowohl zu einer Gewichtsreduktion ohne Verlust von Muskelmasse als auch zu einer signifikanten Verbesserung der wichtigen Parameter beim „metabolischen Syndrom“ führt. In früheren Studien [22] konnte gezeigt werden, dass eine solche lebensmitteltechnologischer Formulierung aus Soja, Honig, Magermilch und Joghurt bioverfügbare Komponenten wie Genistein und Daidzein enthalten; bei regelmäßigen Verzehr bauen sich dabei Isoflavonoidspiegel im Blut auf, wie man sie z.B. von japanischen Frauen kennt, die, epidemiologisch gesichert, ein geringeres Brustkrebsrisiko haben. In einer lebensmittel-orientierten Phase-I-Studie konnte weiter dargelegt werden, dass sich eine solche Formulierung ausgezeichnet eignet, ernährungsphysiologisch Chemotherapieprotokolle zu ergänzen [23].

Studiendesign und Methoden

Die Studie wurde als prospektive, open-label Feldstudie in der Zeit von Juni 2003 bis Februar 2004 bei niedergelassenen Ärzten mit der Qualifikation Allgemeinmedizin (G.G. und N.S.) sowie in einer diabetologischen

Schwerpunktpraxis (J.E.-N.) durchgeführt; die Studiendauer betrug, einschließlich der Rekrutierungsphase, 32 Wochen. Es wurden jeweils 30 Männer (mittleres Alter: 63,8 Jahre) und Frauen (mittleres Alter: 63,3 Jahre), die die Einschlusskriterien (kein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, orale Medikation und/oder Diätplan, ambulante Behandlung möglich, aufgeklärt über das Lebensmittel Almased®/Somisan®, keine Veränderung der Medikation bzw. des Life-Style ohne ärztliche Anweisung) aufgenommen; davon waren 28 Männer und 23 Frauen auswählbar, da die Teilnehmer den Verzehr der Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung jederzeit und ohne Angaben von Gründen einstellen konnten. Die Teilnehmer waren sich im Klaren darüber, dass es sich hier nicht um eine Arzneimittelstudie nach dem AMG handelt. Eine Interventionsstudie mit einem markt gängigen Lebensmittel fällt nicht in den Zuständigkeitsbereich einer Ethikkommission; die Blutentnahmen erfolgten zwingend zur Überprüfung der Wirksamkeit der antidiabetischen Therapie im Rahmen des ärztlichen Heilplans. Die Patienten waren jedoch einverstanden, dass die Daten pseudonymisiert registriert und für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Die Studiendauer betrug 26 Wochen.

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden laborübliche Blutparameter, Nüchternblutglukose, HbA1c, Insulin und Gewicht gemessen sowie ein Glukosetoleranztest durchgeführt (visit 0).

Nach 8 und 20 Wochen (visit 8 und 20) wurden wieder die Nüchternblutglukosewerte und das Insulin im Serum bestimmt.

Nach 14 und 26 Wochen (visit 14 und 26) wurden nochmals die laborüblichen Blutparameter, Nüchternblutglukose, HbA1c, Insulin und Gewicht gemessen, ein Glukosetoleranztest durchgeführt und zusätzlich ein Selbstbefragungsbogen zur Verträglichkeit der jeweils verzehrten Formulierungen und dem subjektiven Wohlbefinden von den Patienten und Patientinnen ausgefüllt, die sich 26 Wochen in der Studie befunden haben.

Die Teilnehmer der Studie haben täglich 50 Gramm der Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierungen verzehrt; dazu haben sie das in Pulverform vorliegende Lebensmit-

tel in hinreichender Flüssigkeit, entsprechend ihres Diätplanes, gelöst. Die Patienten sollten nicht von den ärztlichen Grundempfehlungen der Ernährung abweichen und haben zur Dokumentation ein Ernährungstagebuch geführt.

Glukose-, Triglyzerid- und Cholesterinwerte wurden in einem Autoanalyzer standardisiert mit enzymatischer Kolorimetrie und Insulin mit einem RIA-Assay gemessen. Die Glukosebelastung wurde nach 12-stündigem Fasten mit einem Trunk aus 75 Gramm Glukose in 150 ml Wasser nach einer und zwei Stunden bestimmt. Gemäß eines Masterprotokolls wurden alle Werte in einen individuellen Datenerfassungsbogen (CRF) übertragen, dessen Daten zur statistischen Auswertung unter der Anwendung von ANOVA herangezogen wurden; alle Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Von der Anlage des Studiendesigns her war jeder Teilnehmer der Studie seine eigene Kontrolle. Die Visite Null (0) stellt den Ausgangswert (ohne diätetische Intervention) des jeweiligen Parameters dar, dessen Veränderung über die Studienzeit verfolgt wurde; ein komplexes Lebensmittel mit seiner einmaligen biotechnologischen Zusammensetzung verblindet zu prüfen ist schwer machbar, da auch Geschmackskomponenten – wie es bei Lebensmitteln besonders sein soll – z.B. eine Rolle für die Compliance spielen. Da eine Interventionsstudie mit einem markt gängigen Lebensmittel durchgeführt und der Patient darüber auch unterrichtet wurde, wäre es ihm möglich gewesen, aufgrund des Geschmacks und auch des Aussehens, ein Placebo zu erkennen.

Ergebnisse

Schon nach 14 Wochen des Verzehrs der Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung zeigte sich bei den Teilnehmern eine signifikante Absenkung ($p < 0,05$) des Nüchternblutglukosespiegels (nüchtern sollte/könnte er unter Diät < 120 mg/dl sein), der sich bis zur Woche 26 auf dem erreichten Niveau für das Studienkollektiv stabilisierte (Abb. 1). Nach 26 Wochen wurden Werte erreicht, die sich im Grenzbereich der Definition einer Glukoseintoleranz (126 mg/dl) bewegen.

Wie die Abb. 2 ausweist, konnte auch das HbA1c bis zur Woche 26 signifikant ($p < 0,01$) gesenkt werden, ein Ergebnis, das besonders im Hinblick auf den erwähnten Zusammenhang eines hohen HbA1c-Wertes und dem erhöhten Kolonkarzinomrisiko als bemerkenswert erscheint.

Insulin als Wachstumshormon kann durchaus als Signalgeber einer Tumorphilierung dienen, da viele Tumorzellen Insulin- und „insulin-like“-Rezeptoren tragen; experimentelle Ergebnisse dazu wurden von einer deutschen Arbeitsgruppe am endokrinen Model der Hepatokarzinogenese kürzlich publiziert [8]. Trotz der physiologisch kurzen Halbwertszeit von Insulin ist es sinnvoll, niedrige Insulinspiegel anzustreben, um das Risiko der Wachstumsstimulation okkulten Tumorzellen zu minimieren. Wie die Abb. 3 zeigt, konnte das nüchtern gemessene Insulin schon nach 14 Wochen signifikant ($p < 0,01$) gesenkt werden; auch dieser Wert sta-

Aufgrund der lebensmittelwissenschaftlichen Grundlagen war der Schritt nur konsequent zu überprüfen, (i) ob eine solche Formulierung (Almased®, Bienenbüttel, Deutschland, St. Petersburg/FL.) bei Patienten/Patientinnen mit Übergewicht und Diabetes Typ 2 mellitus, die gleichzeitig, wie die internationale Literatur belegt, auch ein höheres Krebsrisiko tragen, die dieses Krankheitsbild kennzeichnen, den Blutparameter günstig beeinflussen kann und (ii) ob aus klinischen Ergebnissen und

von dieser „Mutter-Formulierung“ (Almased®) ausgehend, dem Tumorpatienten, der oft auch an Diabetes Typ 2 mellitus erkrankt sein kann, mit einigen zusätzlichen nutritiv-präventiven, auf den onkologischen Patienten bezogenen Inhaltsstoffen eine erweiterte Formulierung (Somisan®, Hamburg, Deutschland) zur Verfügung gestellt werden kann, die das sich gegenseitig bedingende Risiko der Erkrankungen – Diabetes mellitus vs. Krebs – mit einem ernährungsphysiologischen Beitrag senkt.

Fasting Glucose (mg/dl)

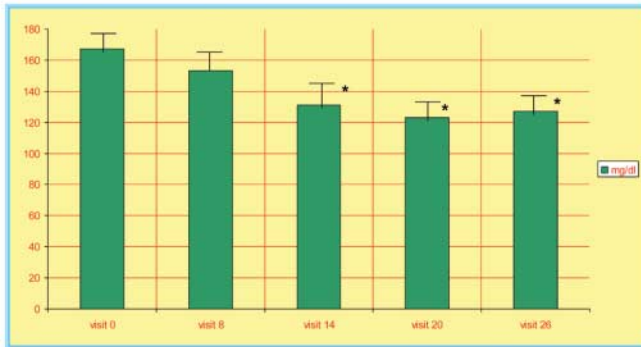


Abbildung 1: Signifikante Senkung des Nüchtern-Glukose-Wertes nach 26 Wochen bei täglichem Verzehr von 50 Gramm Almased®.

HbA1c (%)

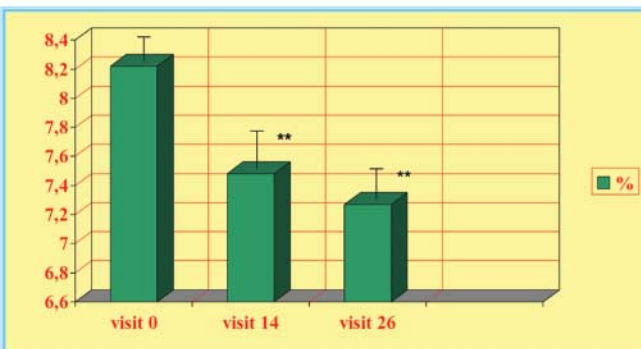


Abbildung 2: Signifikante Senkung des HbA1c in Prozent nach 26 Wochen bei täglichem Verzehr von 50 Gramm Almased® ohne Änderung der ärztlichen Verordnungen und/oder des Lebensstil.

Insulin (mU/ml) (fasting value 12h)

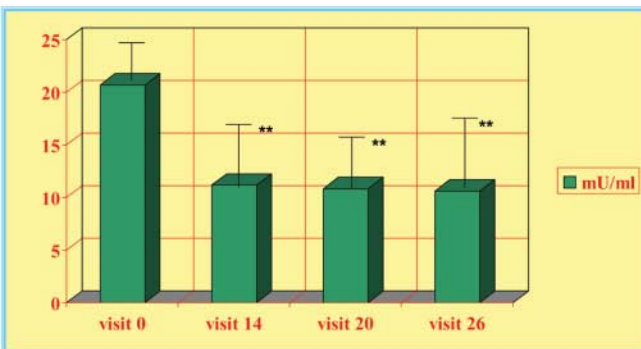


Abbildung 3: Signifikante Senkung des Seruminsulins, gemessen nach einer 12-stündigen Fastenperiode, nach 14 Wochen mit einer longitudinalen Stabilität bis 26 Wochen bei einem täglichen Verzehr von 50 Gramm Almased®.

bilisierte sich bis zur Woche 26 der Studie. Bei jedem Glukosetoleranztest ist es notwendig auch das Insulin im Serum zu messen, um die Höhe des kurzfristig anflutenden Insulins zur Glukoseaufnahme in den Muskel und in die Leber abschätzen zu können. In der Studienkohorte (offene Längsschnittstudie zur Kinetik der Veränderung der gemessenen Parameter: Glukose nüchtern; HbA1c, Glukosetoleranztest, Insulin) konnte zur Zeit der Rekrutierung (visit 0) ein mittlerer Insulinwert nach der zweiten Messung (2 Stun-

den) bei der Durchführung des Glukosetoleranztestes von 49,12 mU/ml gemessen werden; dieser verringerte sich in der Woche 14 auf 45,09 mU/ml und bis zur Woche 26 auf 36,60 mU/ml, ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; parallel zu dem abgesenkten Insulinspiegel wurde durchschnittlich um 16% mehr Glukose in die peripheren Glukosespeicher (Leberzellen) und Glukose-abhängigen Zellen des Bewegungsapparates (Muskelzellen) aufgenommen, bezogen auf den Ausgangswert, gemessen zur visit 0.

Die Teilnehmer der Studie zeigten als Kohortenergebnisse eine Abnahme des Gewichtes zwischen 2,5 kg im Minimum und 3,7 kg im Maximum nach 26 Wochen; die individuellen Schwankungen waren teilweise erheblich. In der Tendenz zeigte sich, dass die Frauen gegenüber den Männern mehr an Gewicht abnahmen. Alle übrigen Laborparameter (z.B. zelluläre Blutparameter, Kreatinin, Leberwerte, Elektrolyte, Eisen/Eisentransportsystem) zeigten keine signifikante Änderung mit Ausnahme der Triglyzeride die sich ebenfalls erniedrigten ($p < 0,05$). Alle Teilnehmer, die die Studienzeit beendeten, berichteten über eine gute Verträglichkeit des Lebensmittels, hatten keine Probleme die Formulierungen von 50 Gramm zusätzlich zum Ernährungsprogramm in einer oder in zwei Portionen über den Tag verteilt zu verzehren und sahen auch dadurch ihr ärztlich verordnetes Diabetes-Care-Programm keinesfalls logistisch oder Compliance-mäßig gestört. Laut Protokoll konnten die Patienten ohne Angabe von Gründen ausscheiden, deshalb wurde auch bei den Dropouts nicht nach den Gründen gefragt.

Diskussion

Kürzlich berichtete R. Nelson [15], dass Tumorpatienten, die den Primärtumor überlebt haben, weniger Aufmerksamkeit für andere Krankheitsbilder haben oder auch bekommen. Dabei sind sicher psychologische Faktoren involviert, da die Tumorerkrankung an sich ein so lebensbedrohendes Ereignis bedeutet, dass andere Krankheitsbilder, die damit begleitend oder nach einer abgeschlossenen Phase der erfolgreichen Primärtumorthherapie eintreten, nachrangig beurteilt werden. Gerade dies sollte aber nicht getan werden, denn, wie die vorerst noch epidemiologisch basierten Daten in der Literatur zeigen, können die Krankheitsbilder Adipositas, Diabetes Typ 2 mellitus oder chronische Entzündungen das Risiko einer Krebserkrankung oder eines Rezidives oder den klinischen Verlauf hinsichtlich Malignität erheblich erhöhen. Die hier vorgelegten Daten geben dem Arzt ein Rationales bei Diabetespatienten in der Anamnese nach einer Tumorerkrankung zu fragen, da eine antidiabetische Therapie – wie die epidemiologischen Daten zeigen – durchaus einen Einfluss auf den Verlauf einer Tumorerkrankung (auch noch abgeschlossener Therapie) haben kann. Somit kann der Arzt versuchen, eine individuelle Therapie für diese Diabetiker aufzubauen, wobei er dann eine Gewichtung der Thera-

peiarne (i) Ernährung, (ii) Bewegung und (iii) Medikation sicher vornehmen wird. Andererseits ist es notwendig, bei Tumorpatienten auf mögliche Parameter des „metabolischen Syndroms“ zu achten, damit durch eine frühe Intervention Therapieformen gefunden werden, die die Tumorerkrankung nicht negativ beeinflussen, und damit einer Manifestation eines Diabetes mellitus als Komorbidität vorgebeugt werden kann.

Es wird immer dringender geboten sein, chronische Erkrankungen präventiv durch Chemopräventionsstudien und Lebensstilmodifikationen anzugehen, soll das Gesundheitssystem nach dem Verständnis des Solidaritätsprinzips noch auf einer sozial gesicherten Basis bezahlbar bleiben [16]. Zielparame-ter von Interventionsstudien sind Bewegungsaktivität und Ernährung. Es steht außer Zweifel, dass in der westlich industrialisierten Welt Bewegungsmangel und Fehlernährung wichtige epigenetische Faktoren für die Entstehung chronischer Erkrankungen sind [18]. So hat eine epidemiologische Studie in der Bevölkerung Apuliens gezeigt, dass der Diabetes Typ 2 mellitus zusammen mit einem erhöhten BMI die Inzidenz des Brustkrebses bei der Frau ansteigen lässt [17]. Gerade im Kontext solcher Ergebnisse ist die von Deibert et al. 2004 vorgelegte ernährungsphysiologische und bewegungsorientierte Interventionsstudie [7] von besonderer Bedeutung. Eine Kernaussage der Studie, dass durch den täglichen, programmierten Verzehr der Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung, zusammen mit einer zeitlich kontrollierten Bewegungsaktivität, bei übergewichtigen Probanden der erzielte Gewichtsverlust auf eine Abnahme des Fettgewebes und nicht auf einen Verlust des Muskelgewebes zurückzuführen ist, weist auf die physiologische und pathophysiologische Bedeutung eines Zelltyps hin, nämlich der mesenchymalen Stammzelle und ihre Transdifferenzierung in Adipozyten oder Myozyten. Die vermehrte Bildung von Adipozyten (Adipositas) aufgrund eines Ungleichgewichtes von Kalorienaufnahme und Oxidation der Nahrungskomponenten hinsichtlich Energiegewinnung, oder Mangelernährung durch Fehlversorgung mit

wichtigen, nicht kalorigen Nahrungsinhaltsstoffen, fördert die Bildung von hypertrophierenden Adipozyten. Dieser pathologische Zelltyp sezerniert vermehrt Adipokine, Proteine, die den Energiestoffwechsel und die Insulinempfindlichkeit negativ verändern; zugleich wird weniger an Adiponectin gebildet, das eine insulinsensitivierende und endothelschützende Wirkung hat. Begleitend dazu wird bei der Adipositas, wie auch bei chronischen Entzündungen, vermehrt IL-6 ausgeschüttet, das wiederum eine Insulinresistenz in den Organen wie Leber, Muskel oder im Fettgewebe induziert, aber auch Tumorstadium über die Stimulierung der Angiogenese fördern kann; die Überexpression von Insulin oder TNF-alpha stimuliert auto- und parakrin die IL-6 Produktion. Der hypertrophierte Adipozyt antwortet zudem bei chronischer hyperglykämischer Exposition mit der vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die Schäden an Gefäßendothelien und Nervenzellen induzieren [14]; ROS können zumindest als Kokarzinogene aufgefasst werden. Somit muss nachdrücklich darauf hingewiesen werden, dass Studienergebnisse zur Gewichtsreduzierung und Regulation der Adipokine immer darauf überprüft werden müssen, wie dauerhaft sie gewährleisten, das Fettgewebe, also Adipozyten, abzubauen, um nicht ein prolongiertes Risiko chronischer Erkrankungen durch die erhöhte Ausschüttung von Adipozytokinen und Bildung von ROS einzugehen; diese fördern Adipositas/Obesitas und Insulinresistenz, erhöhen das Brustkrebsrisiko und sind mit einer schlechten Prognose verbunden [20].

Gerade die Frage, welche Rolle das Zellwachstumshormon Insulin in der Karzinogenese spielt, vor allem bei einem zunehmend pathologisch responsiven Insulinspiegel als Kompensationsmechanismus bei einer sich schon graduell aufbauenden peripheren Insulinresistenz, bewegt vermehrt die Wissenschaftler, die sich mit den Zusammenhängen Diabetes mellitus und Krebs befassen. YX Yang, S Hennessy und JD Lewis von der University of Pennsylvania School of Medicine haben kürzlich sehr provozierende Daten veröffentlicht [21], die epidemiologisch belegen,

dass die chronische Insulintherapie signifikant das Risiko für ein kolorektales Karzinom bei Diabetes Typ 2 mellitus Patienten ansteigen lässt. Ein Ergebnis der hier vorgestellten ernährungsphysiologischen Interventionsstudie zeigt, dass das endogene Insulin bei entsprechender diätetischer Nahrungsergänzung mit einer Soja-Honig-Magermilch-Joghurt-Formulierung bei Diabetes Typ 2 mellitus Patienten gesenkt werden kann, ein Befund, der im Licht dieser Mitteilungen von Yang et al. [21] von erheblicher präventiver Bedeutung ist. Wie lange eine diätetische Intervention durchgeführt werden soll, kann natürlich mit den hier vorgelegten Daten nicht beantwortet werden; dennoch, die Ernährung spielt, wie die ersten Ergebnisse der EPIC-Studie zeigen, eine bedeutende Rolle in der Karzinogenese bzw. Prävention der Tumorerkrankung. Wenn Prädiktoren wie Adipositas, Hyperinsulinämie und Dyslipidämie als Surrogatparameter wahrgenommen und zu ärztlichen Handlungsanweisungen führen, dann würde auf einer praxisbezogenen Handlungsebene in der präventiven Medizin schon ein Fortschritt zu verbuchen sein. Auch eine russische Arbeitsgruppe berichtet, dass eine Subgruppe von Tumorpatientinnen mit einem endometrialen Karzinom bei gleichzeitig bestehender Insulinresistenz und/oder Hyperinsulinämie einen sehr aggressiven Verlauf ihrer Tumorerkrankung haben [3]. Zu einem ähnlichen Ergebnis hinsichtlich der Dignität des endometrialen Karzinoms im Zusammenhang mit einem erhöhten Serumspiegels des „insulin-like growth factor systems“ bei älteren Frauen mit einem erhöhten BMI kommt auch eine italienische Arbeitsgruppe [1]. Eine amerikanische Arbeitsgruppe stellt ein gleichlautendes Ergebnis vor, nämlich eine schlechtere Prognose hinsichtlich des verschränkten Risikos zwischen einem endometrialen Karzinom und diabetogenen Zuständen [10]. Die russische Arbeitsgruppe [3] schlägt sogar vor, dass diese Patientinnen, um die hormonelle, metabolische Störung zu korrigieren, antidiabetische Medikationen (Biguanide, Glitazone) zum zytostatischen Therapieprogramm supportiv bekommen sollen. Wenn man dieser Argumentation folgt, kann man aber auch

an ernährungsphysiologische Interventionen denken, vor allem, wie hier gezeigt, wenn sie zur Verminderung einer Hyperinsulinämie führen; oder, wie schon angemahnt [23], Chemotherapieprotokolle mit Ernährungskomponenten zu optimieren, die Evidenz-basierte Wirksamkeit (Somisan®, Hamburg, Deutschland) gezeigt haben.

Wie immer an der Vorfront der Wissenschaft sind natürlich die „Bücher“ hinsichtlich der Beziehung Diabetes mellitus und Krebs noch keinesfalls geschlossen; wie die bedeutende Whitehall Studie [2] zeigt, sind wir, trotz 25-jähriger Datenerhebung erst am Anfang; auch diese Studie zeigt eine Korrelation zwischen dem Status der Diabeteserkrankung und dem Auftreten von Pankreas-, Leber- und Lungenkarzinom, fordert aber noch mehr und vor allem longitudinale Labordaten um zu einer hinreichend gesicherten Aussage zu kommen; denn, eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie aus Houston (USA) berichtet über ein vermindertes Risiko bei Diabetes mellitus Patienten an Prostatakrebs zu erkranken [5]. Inwieweit genetische Faktoren dabei einen Einfluss haben, muss noch erforscht werden. Tatsache bleibt, wie in Abb. 4 vorgestellt, dass jeder Bürger und jede Bürgerin, jeder Patient und jede Patientin die Option hat, ernährungsphysiologisch präventiv oder kurativ unterstützend in seine Gesundheit/Krankheit einzugreifen.

In der jüngsten Vergangenheit wird in einem zunehmenden Maß in der Onkologie erkannt, dass aggressive Behandlungsprotokolle das Risiko in sich tragen, dass der Patient auch aufgrund von Mangelernährung, die sich konstitutiv durch die Chemo- und Strahlentherapie ergeben kann, sich in seinen Befunden und in seiner Befindlichkeit so verschlechtert, dass das Mortalitätsrisiko ansteigt. Es werden zunehmend In-vitro- und In-vivo-Forschungsanstrengungen unternommen, um die Zusammenhänge zwischen Krebstherapien und Ernährungsnotwendigkeiten zu verstehen. Eine In-vitro-Studie von Roomi et al [19], zeigt, dass eine besondere Zusammensetzung von Lysin, Prolin, Arginin, Ascorbat und Epigallocatechin Gallat ein ausgezeichneter Kandidat ist,

um zusätzlich zur Therapie beim Osteosarkom eingesetzt zu werden, da dieses Gemisch Zellinvasivität, Sekretion von MMPs (Metalloproteasen) und VEGF (Angiogenesefaktoren) hemmt. Schon früh wurde von der „scientific community“ des Auslands erkannt, dass den hier beschriebenen fatalen Zusammenhängen zwischen Diabetes und Krebs entschieden mit Ernährungssteuerung entgegengewirkt werden muss, will man die Prognose der Krebspatienten verbessern. So hat eine spanische Arbeitsgruppe um Leon-Sanz

Je deutlicher zukünftig die klinischen und molekularbiologischen Zusammenhänge zwischen den Krankheitsbildern Diabetes und Krebs erarbeitet werden, desto häufiger werden von der Wissenschaft ernährungsorientierte Empfehlungen abgegeben werden, damit der behandelnde Arzt seinen Patienten individuell beraten kann, seinen Speiseplan so zusammensetzen, dass bekannte Nahrungsinhaltsstoffe additiv oder synergistisch herkömmliche Therapieregime unterstützen. Es ist nur zu wünschen, dass auch in Deutschland zum

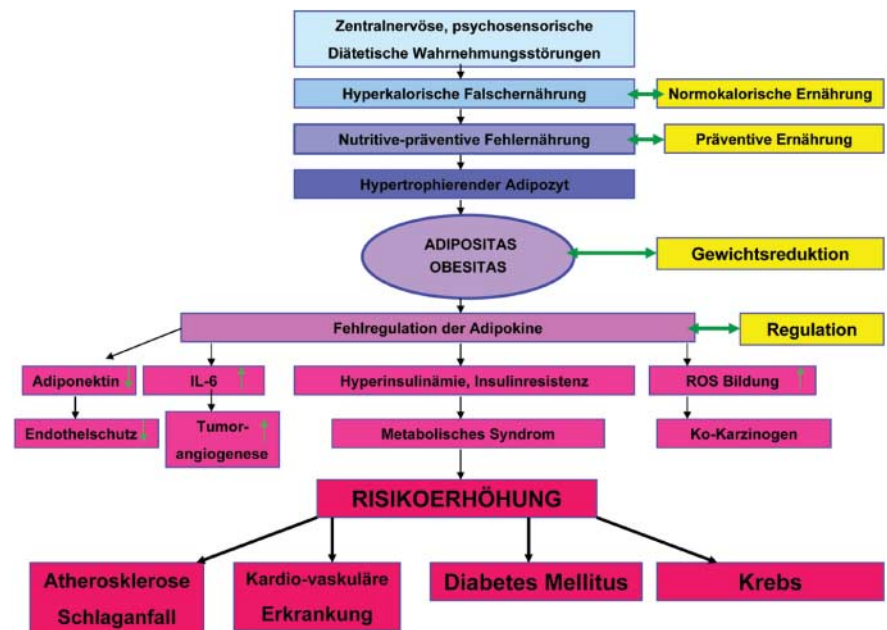


Abbildung 4: Epigenetischer Algorithmus für die Verschränkung der wesentlichen Erkrankungen in der westlich zivilisierten Welt und ernährungsphysiologische Interventionsziele, wie sie für eine Soja-Protein/Honig/Magermilch-Joghurt-Formulierung (Almased®/Somisan®) gezeigt werden konnten.

[13] (Abbot SPAI-97-004 Study Cooperative Group) kürzlich den Effekt einer „high-carbohydrate diet“ (Precitene Diabet) und einer „low-carbohydrate high-mono-unsaturated-fat diet“ (Glucerna) sowohl bei Diabetikern als auch bei HNO-Tumorpatienten vergleichend untersucht; die „read-out“-Parameter waren die adäquate Glukose- und Lipidkontrolle, da viele aggressive onkologische Therapien diese Parameter oft erheblich pathologisch beeinflussen. Dabei stellte sich heraus, dass Glucerna den Glukose- und den Lipidspiegel kaum beeinflusst und deshalb auch als additive therapeutische Ernährung in der Onkologie bevorzugt werden sollte.

Wohl des Patienten diese Krankheitsbeziehung (Krebs und Diabetes) ernst genommen wird und evidence-based Ernährungsregime eine Selbstverständlichkeit als Integral in einem umfassenden Behandlungskonzept darstellen werden; dabei wird eine kompetitive Vielfalt den individuellen Bedürfnissen des Patienten zu Gute kommen.

Interessenkonflikt

KSZ ist mit beratender Stimme Mitglied des „scientific advisory boards“ der Almased-Firmengruppe. KSZ hält keine Kapital- oder Gewinnanteil dieser Firmen.

Literatur

- [1] Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, et al: Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology*. 2004; 67:54-59.
- [2] Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, et al: Diabetes status and post-load plasma glucose concentration in relation to site-specific cancer mortality: findings from the original Whitehall study. *Cancer Causes Control*. 2004; 15:873-881.
- [3] Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE, et al: Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *Cancer Res Clin Oncol*. 2004; Aug 18; (Epub ahead of print).
- [4] Clark AM, Raine K, Raphael D: The American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association joint statement on preventing cancer, cardiovascular, and diabetes: where are the social determinants? *Diabetes Care*. 2004; 27:3024.
- [5] Coker AL, Sanderson M, Zheng W, et al: Diabetes mellitus and prostate cancer risk among older men: population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2004; 90:2171-2175.
- [6] Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al: Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2004; 15:1160-1167.
- [7] Deibert P, König D, Schmidt-Trucksäss A, et al: Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by a high-soy-protein diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:1349-1352.
- [8] Evert M, Sun J, Pichler S, et al: Insulin receptor, insulin receptor substrate-1, Raf-1, and Mek-1 during hormonal hepatocarcinogenesis by intrahepatic pancreatic islet transplantation in diabetic rats. *Cancer Res*. 2004; 64:8093-8100.
- [9] Eyre H, Kahn R, Robertston RM, et al: Preventing cancer, cardiovascular diseases, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Collaborative Writing Committee. *Stroke*. 2004; 35:1999-2010.
- [10] Folsom AR, Anderson KE, Sweeney C, et al: Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 94:740-745.
- [11] Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al: Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:915-919.
- [12] Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, et al: Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:1646-1650.
- [13] Leon-Sanz M, Garcia-Luna PP, Sanz-Paris A et al: Glycemic and lipid control in hospitalized Type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high mono-unsaturated fat vs high carbohydrate). *J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29:21-29.
- [14] Lin Y, Berg AH, Iyengar P, et al: The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: The role of reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2004; Nov 9 (Epub ahead of print).
- [15] Nelson R: Cancer survivors receive less care for other medical conditions. *Lancet Oncol*. 2004; 5:646.
- [16] Prentice RL: Chronic disease prevention: public health potential and research needs. *Stat Med*. 2004; 23:3409-3420.
- [17] Resta F, Triggiani V, Sabba C, et al: The impact of body mass index and type 2 diabetes on breast cancer: current therapeutic measures of prevention. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2004; 4:327-333.
- [18] Roberts CK, Barnard RJ: Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol*. 2005; 98:3-30.
- [19] Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T et al: Antitumour effect of nutrient synergy in human osteosarcoma cells U-2OS, MNNG-HOS and Ewing's sarcoma SK-ES.1. *Oncol Rep*. 2005; 13:253-257.
- [20] Rose DP, Komninou D, Stephenson GD: Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004; 5:153-165.
- [21] Yang YX, Hennessy S, Lewis JD: Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004; 12:1044-1050.
- [22] Zänker KS, Daftary GV, Gottschalk G, et al: Genistein and Daidzein: Mode of action and bioavailability as chemopreventive agents in a soy-enriched diet. *Dtsch Z Onkol*. 2001; 33:37-44.
- [23] Zänker KS, Gottschalk G, Adlercreutz H: Phase I trial with an isoflavonoid rich soy/milk/honey supportive nutrition for including into therapy-optimizing-protocols in oncology. *Dtsch Z Onkol*. 2001; 33:136-139.

Summary

Several studies have suggested that the metabolic syndrome may alter the risk of developing a variety of cancers – colon, pancreas, breast, liver, gall bladder – and the associations are biologically plausible. The American key societies – Cancer Society, Diabetes and Heart Associations – have stated that the current approaches to health promotion and prevention of cardiovascular disease, cancer and diabetes do not approach the potential of existing knowledge. A concerted effort to increase application of public health and clinical interventions of known efficacy could substantially reduce the human and economic costs of these diseases. Moreover, cancer survivors receive less care for other medical conditions. In addition to a scientifically trend setting weight reduction study [7] we introduce here data of a dietary intervention study in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), showing that a regular support for 26 weeks of the day-to-day eating habit with a high-soy-protein/honey/milk/yoghurt formulation (Almased®, Bienenbüttel, Germany, St. Petersburg, USA) down-regulates hormone (insulin, IL-6) and biochemical (fasting glucose, triglyceride level) parameters which may contribute to the carcinogenic process.

Keywords

Metabolic syndrome, adipositas, adipocyte, adipokine, hyperinsulin-aemia, insulin resistance, cancer, high-soy-protein/honey/milk/yoghurt diet, intervention study

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Kurt S. Zänker
 Facharzt für Biochemie
 Institut für Immunologie
 Universität Witten/Herdecke
 Stockumerstraße 10, 58448 Witten