Krebsrisiko bei Typ-2-Diabetes

Mit Metformin offenbar verringert

Libby B, Alessi DR, Donnelly LA et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009;32:1620–5.

Fragestellung: Kann Metformin das Risiko für Tumoren bei Typ-2-Diabetikern senken?

Hintergrund: Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass mit Metformin das Risiko für Tumoren günstig beeinflusst werden könnte. Als mögliche Ursache für den protektiven Effekt wird der Einfluss von Metformin auf das Enzym AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) diskutiert. AMPK ist wichtig bei der Entstehung von mehreren Tumorarten [1]. In Tiermodellen konnte die Entstehung bzw. Progression verschiedener Tumoren durch die Therapie mit Metformin signifikant verzögert werden [2, 3].

Patienten und Methodik: Für diese observative Kohortenstudie wurden anhand eines Geburtenregisters in Schottland in einem Zeitraum von 1994–2003 Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Met-

formintherapie identifiziert. Als gematchte Vergleichsgruppe dienten Patienten mit gleicher Diabetesdauer, die nie Metformin erhalten hatten.

Ergebnisse: Unter den mit Metformin behandelten 4085 Patienten wurde in 7,3% (297) eine Tumorerkrankung diagnostiziert. In der gematchten Vergleichsgruppe von ebenfalls 4085 Patienten wurde in 11,6% (474) der Fälle eine Tumordiagnose gestellt. Die Zeit bis zur Tumordiagnose betrug in der Metformin-Gruppe 3,5 Jahre, in der Kontrollgruppe nur 2,6 Jahre (p jeweils $< 0,001$). Das relative Risiko unter Metformin lag bei 0,46. Nach Adjustierung verschiedener Parameter (Geschlecht, Alter, BMI, HbA_{1c}, Rauchen, andere Medikamente) zeigte sich noch immer ein signifikant reduziertes Risiko für Tumoren unter Metformin, das relative Risiko betrug 0,63 (0,53–0,75). Insulin- oder Sulfonylharnstofftherapie hatte keinen Einfluss auf die Tumorate.

Sekundäre Endpunkte wie Gesamtmortalität und Mortalität durch Tumoren waren mit Metformin ebenfalls geringer. Während unter Metformin die Gesamtmortalität im Beobachtungszeitraum 14,9% betrug, lag diese in der Gruppe ohne bei 34,8%. Die Mortalitätsrate durch eine Tumorerkrankung betrug unter Metformin 3% und ohne Metformin 6,1%.

Schlussfolgerung: Die Untersuchung unterstützt die Hypothese, dass bei Patienten mit Metformintherapie im Vergleich zu Patienten ohne eine geringe Rate an Tumorerkrankungen zu verzeichnen ist.

Literatur:

1. Hardie DG. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:185–210.
2. Huang X, Wellschleger S, Shapiro N et al. *Biochem J* 2008; 412:211–21.
3. Anisimov VN, Egormin PA, Bershtein LM et al. *Bull Exp Biol Med* 2005;139:721–3.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve mit 95%-KI. Zahl an Patienten mit und ohne Metformin, bei denen im Beobachtungszeitraum keine Tumordiagnose gestellt wurde.

Kommentar: Zwar kann man wie hier durch Adjustierung verschiedener Risikoparameter die Gruppen besser vergleichen, dennoch sind die Ergebnisse nicht mit jenen einer randomisierten Studie gleichzusetzen. Weitere Studien sind nötig, idealerweise randomisiert kontrolliert, um hier zu einem abschließenden Urteil zu kommen. Dennoch sind die Ergebnisse faszinierend. Man kann fast sagen, „das gute alte Metformin“. Lange wurde es abgelehnt, aber jetzt scheint es neben

dem positiven Effekt auf mikro- und makrovaskuläre Endpunkte auch auf Tumorentstehung und Gesamtmortalität beeindruckend positiv zu wirken. Nicht umsonst steht Metformin in den Leitlinien auf der ersten Therapieebene neben Bewegung, Ernährung und Schulung. Kein Patient ohne Kontraindikation sollte darauf verzichten müssen.

Dr. med. Thorsten Siegmund, München