Diabetologe 2009 · 5:557–557
 DOI 10.1007/s11428-009-0492-z
 © Springer Medizin Verlag 2009

B. Nowotny

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum,
 Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Systemische Interleukin-18-Spiegel und Typ-2-Diabetes-Risiko

Originalpublikation

Hivert MF, Sun Q, Shrader P et al (2009) Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetologia* 52:2101–2108

In den letzten Jahren hat sich zunehmend gezeigt, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie und Entstehung des Typ-2-Diabetes und der Adipositas einnimmt. Dabei handelt es sich nicht um eine generelle subklinische Immunaktivierung, sondern um ein scheinbar gezieltes, bisher aber noch nicht verstandenes Geschehen. Insbesondere eine entzündungsfördernde, so genannte proinflammatorische Immunreaktion scheint ein entscheidender Faktor zu sein. Interleukin- (IL-)18 ist ein proinflammatorischer Immunmediator, der an zentraler Stelle für die Aktivierung von Immunzellen verantwortlich ist und bereits in Querschnittsstudien sowie in einer prospektiven Studie, der KORA-Studie im Raum Augsburg, als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes beschrieben wurde. Die vorliegende Arbeit untersucht nun ebenfalls im prospektiven Ansatz in der „Nurses' Health Study“, ob diese Assoziation auch unabhängig von Ernährungsfaktoren und weiteren Immunmediatoren ist.

Studiendesign und Ergebnisse

Aus dem Kollektiv der „Nurses' Health Study“, bestehend aus 121.700 Krankenschwestern in den USA im zwischen 30 und 55 Jahren, wurden von denjenigen Probandinnen, für die eine Blutprobe aus den Jahren 1989 bis 1990 vorhanden war, 1012 Fälle ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme keinen Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankung hatten, aber frühestens ein Jahr später einen Typ-2-Diabetes entwickelten. Zu diesen Fällen wurden 1081 Kontrol-

len ausgewählt, die nach Alter, Datum der Blutabnahme, Nüchternstatus und Ethnizität angepasst waren. Der Diabetes wurde anhand des Nüchternblutzuckers mit oder ohne Diabetessymptome oder anhand einer antidiabetischen Medikation definiert. Die Ernährungsgewohnheiten wurden über einen Ernährungsfragebogen („Food Frequency Questionnaire“, FFQ) erfasst. Neben IL-18 wurden weitere proinflammatorische Immunmediatoren (CRP, TNF- α 2, IL-6, Resistin) und das antiinflammatorische Adipokin HMW-Adiponektin gemessen.

Wie zu erwarten war, wiesen die späteren Fälle beim Studienbeginn ein typisches Diabetesrisikoprofil mit erhöhtem „Body Mass Index“ (BMI), Familienanamnese für Diabetes, verminderter körperlicher Aktivität und höherer Energieaufnahme, insbesondere von Transfettsäuren, auf. Die Spiegel der proinflammatorischen Mediatoren waren erhöht, HMW-Adiponektin war erniedrigt. Korrelationsanalysen zeigten, dass der IL-18-Spiegel mit erhöhtem BMI, Alter sowie erhöhter Aufnahme an Transfettsäuren und Tagesenergieaufnahme verbunden war. Er korrelierte positiv mit den anderen proinflammatorischen Immunmarkern und negativ mit dem antiinflammatorischen Adiponektin.

Des Weiteren untersuchten die Autoren die Unabhängigkeit der Assoziation von IL-18 mit einem späteren Typ-2-Diabetes. Dazu teilten sie die in den Kontrollen gemessenen Spiegel in 5 gleich große Gruppen auf (Quintile), wobei die Gruppe mit den niedrigsten IL-18-Spiegeln als Referenz diente. Hier zeigte sich, dass eine Adjustierung auf die Matching-Variablen Alter, Datum der Blutentnahme, Ethnizität und Nüchternstatus ebenso wie BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus und verschiedene Parameter der Nahrungs-

aufnahme zwar die Assoziation zwischen höheren IL-18-Spiegeln und Diabetesrisiko abschwächte [relatives Risiko (RR) im höchsten Quintil 1,90 (1,54–2,36) reduziert auf RR 1,44 (1,15–1,80); $p < 0,0001$], die Assoziation aber signifikant blieb. Interessanterweise wurde diese Assoziation auch nach Adjustierung auf entweder HMW-Adiponektin oder Resistin kaum verändert. Im Gegenteil, dieser Zusammenhang war unabhängig davon beobachtbar, ob die anderen Immunmediatoren niedrige oder hohe Spiegel im Blut hatten. Dies spricht dafür, dass IL-18 ein weitgehend von Übergewicht und Ernährung unabhängiger Mediator ist, der ein Risiko für Typ-2-Diabetes vermittelt.

Kommentar

Diese Studie bestätigt noch einmal eindrucksvoll, dass das Immunsystem eine Rolle in der Diabetesentstehung spielt. Sie kann nicht zeigen, ob dies eine kausale Rolle ist oder ob eine Immunreaktion lediglich den Vermittler darstellt. Interessant ist, dass diese Mechanismen nur zum Teil durch Übergewicht und Ernährung beeinflusst werden und auch verschiedene, mehr oder weniger unabhängige Kompartimente des Immunsystems betreffen. Hier sind Studien zu den Pathomechanismen von großer Bedeutung, um den Ablauf der Ereignisse genauer zu beleuchten.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Nowotny

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
 bettina.nowotny@ddz.uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehung hin: Reisekostenübernahme von Sanofi-Aventis.