



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Komorbidität von Diabetes mellitus und Brustkrebs aus
pharmakologischer Sicht – eine Analyse des aktuellen
Forschungsstandes“

verfasst von

Klara Pumberger

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Zielsetzung und Fragestellungen dieser Arbeit	7
2. Einführung in die beiden Krankheitsbilder.....	9
2.1. Diabetes mellitus	9
2.1.1. Klassifikation	9
2.1.2. Diagnose.....	10
2.1.3. Therapie.....	11
2.1.4. Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität	12
2.2. Das Mammakarzinom.....	13
2.2.1. Klassifikation.....	13
2.2.2. Diagnose.....	15
2.2.3. Therapie.....	17
2.2.4. Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität	18
3. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und Brustkrebs	20
3.1. Entstehung und Prognose verschiedener Krebsarten in Zusammenhang mit Diabetes.....	20
3.1.1. Typ-1-Diabetes	20
3.1.2. Typ-2-Diabetes	21
3.2. Einfluss von Diabetes mellitus auf das Mammakarzinom.....	25
3.2.1. Brustkrebsrisiko bei Diabetespatienten	25
3.2.1.1. Gestationsdiabetes und Brustkrebsrisiko	26
3.2.1.2. Brustkrebsrisiko bei Männern mit Diabetes	27
3.2.2. Brustkrebsprognose und -mortalität bei Diabetespatienten	27
3.3. Einfluss von Brustkrebs auf das Diabetesrisiko.....	28
4. Ursachen für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen.....	31
4.1. Gemeinsame Pathomechanismen.....	31
4.1.1. Aktivierung des Insulinsignalwegs – Hyperinsulinämie	31
4.1.2. Regulation der IGF-1-Bioverfügbarkeit	33
4.1.3. Niedriger Adiponektinspiegel	35
4.1.4. Veränderte Sexualhormonregulation	36

4.2.	Hyperglykämie	37
4.3.	Genetische Zusammenhänge	39
4.4.	Gemeinsame Risikofaktoren	40
4.4.1.	Adipositas und das metabolische Syndrom.....	41
4.4.2.	Bewegungsmangel	45
4.4.3.	Ernährung.....	46
4.4.3.1.	Alkohol	47
4.4.3.2.	Kohlenhydrate und Ballaststoffe	49
4.4.3.3.	Fett.....	50
4.4.3.4.	Fisch und Fleisch	51
4.4.3.5.	Milchprodukte.....	52
4.4.3.6.	Obst und Gemüse.....	52
4.4.3.7.	Mediterrane Diät	53
4.4.4.	Rauchen	54
4.5.	Pharmakotherapeutische Aspekte	59
4.5.1.	Einfluss der medikamentösen Diabetestherapie auf Brustkrebsrisiko und -prognose	60
4.5.1.1.	Metformin	61
4.5.1.2.	Thiazolidindione	63
4.5.1.3.	Sulfonylharnstoffe/Glinide	64
4.5.1.4.	DPP-IV-Inhibitoren/GLP-1-Agonisten	65
4.5.1.5.	Insulin (Insulinanaloge vs. Humaninsulin).....	65
4.5.1.6.	SGLT-2-Hemmer	66
4.5.2.	Einfluss der Brustkrebstherapie auf das Entstehen von Diabetes mellitus ..	69
4.5.3.	Therapie des Mammakarzinoms bei Diabetikerinnen	72
4.5.3.1.	Brustkrebs und Diabetes als Komorbiditäten – eine Herausforderung	72
4.5.3.2.	Veränderte Brustkrebstherapie bei Diabetikern	74
4.5.3.3.	Komplikationen und Nebenwirkungen der Antitumorthherapie bei Diabetespatienten	76
4.5.4.	Häufig verschriebene Arzneistoffe und ihr Einfluss auf das Brustkrebs- und Diabetesrisiko	78
4.5.4.1.	Statine	79
4.5.4.2.	Antihypertensiva	82
4.5.4.3.	Antidepressiva und Antipsychotika	86
5.	Die Rolle von Präventionsprogrammen	96
5.1.	Prävention und Betreuung von Diabetes mellitus Typ 2	96

5.2. Pro und Contra des Mammographie-Screenings in der Brustkrebsprävention.....	101
5.3. Brustkrebsscreening bei Diabetikerinnen	103
6. Schlussfolgerungen.....	105
7. Zusammenfassung.....	107
8. Abstract.....	108
9. Verzeichnisse	109
9.1. Abkürzungsverzeichnis.....	109
9.2. Literaturverzeichnis.....	110
9.3. Tabellenverzeichnis	136
9.4. Abbildungsverzeichnis	137
10. Danksagung.....	138
11. Lebenslauf	139

1. Einleitung

Diabetes mellitus und Brustkrebs sind Erkrankungen, die weltweit immer häufiger auftreten (Ferlay et al., 2013; International Diabetes Federation, 2013). Diese Problematik ist in erster Linie mit einer großen Belastung für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen verbunden, stellt aber auch eine massive Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

Außerdem weisen die Ergebnisse zahlreicher aktueller Studien darauf hin, dass zwischen den beiden Krankheiten ein enger Zusammenhang besteht. Diabetes mellitus Typ 2 dürfte einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko (Larsson et al., 2007; Boyle et al., 2012) sowie die Prognose und Mortalität der Patienten (Peairs et al., 2011; Kaplan et al., 2012) haben, vice versa können Brustkrebserkrankungen aber auch zum gehäuftten Auftreten von Diabetes mellitus beitragen (Lipscombe et al., 2013). Die Ursachen für das Zusammenspiel zwischen den zwei Krankheitsbildern sind mannigfaltig und nach derzeitigem Forschungsstand noch nicht eindeutig geklärt (Giovannucci et al., 2010).

Trotz der Fülle an aktuellen Studien zu dieser Thematik besteht in einigen Fragen weiterhin Forschungsbedarf, damit diesem steigenden Gesundheitsproblem so weit wie möglich gegengesteuert werden kann.

1.1. Zielsetzung und Fragestellungen dieser Arbeit

Vor diesem Hintergrund zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, die Assoziationen zwischen Diabetes mellitus und dem Mammakarzinom anhand der aktuellen Studienlage nach pharmakologisch relevanten Gesichtspunkten zu untersuchen. Durch eine umfassende Recherche mithilfe der Literaturlatenbanken Pubmed und Web of Science soll dabei auf die Frage nach möglichen Ursachen für den Zusammenhang sowie pharmakotherapeutische Aspekte eingegangen werden. Dazu zählen insbesondere der Einfluss der antidiabetischen Medikation auf das Brustkrebsrisiko, die Herausforderung der Brustkrebstherapie bei Diabetes mellitus als Komorbidität und die Rolle von häufig verschriebenen Arzneistoffen wie beispielsweise Antihypertensiva in Bezug auf die Entstehung der beiden Erkrankungen. Ferner soll abschließend die Bedeutung von Präventionsmaßnahmen diskutiert werden.

Durch die umfassende Analyse des derzeitigen Forschungsstandes soll gezeigt werden, wie wichtig es ist, den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Brustkrebs möglichst genau zu kennen, um durch gezielte Therapiemaßnahmen und Prävention die Krankheitsfälle und Nebenwirkungen reduzieren zu können. Außerdem sollen im Rahmen der Arbeit auch Fragestellungen für weitere Studien aufgezeigt werden.

Da Brustkrebs überwiegend bei Frauen auftritt, wird in der vorliegenden Arbeit häufig die weibliche Form des Plurals (z.B. Patientinnen) eingesetzt. Die Verwendung des maskulinen Plurals (z.B. Patienten, Diabetiker) ist jedoch in der gesamten Arbeit als geschlechtsneutral zu verstehen und schließt somit Frauen und Männer mit ein.

2. Einführung in die beiden Krankheitsbilder

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1. Klassifikation

Die österreichische Diabetesgesellschaft (ÖDG) bezeichnet Diabetes mellitus als „(...) eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Befund die Erhöhung des Blutglukosespiegels, die Hyperglykämie, ist“ (Roden, 2012). Die Ursachen dafür können in einer Störung der Insulinsekretion und/oder -wirkung liegen (Kerner und Brückel, 2012).

Nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) kann die Erkrankung des Diabetes mellitus in 4 Typen eingeteilt werden:

1. **Typ-1-Diabetes** wird meist durch eine immunologisch ausgelöste Zerstörung der β -Zellen des Pankreas verursacht und resultiert in einem absoluten Insulinmangel.
2. **Typ-2-Diabetes** steht in engem Zusammenhang mit dem sogenannten metabolischen Syndrom und kann von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vor allem sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz reichen.
3. **Andere spezifische Diabetestypen** entstehen beispielsweise durch Erkrankungen des exokrinen Pankreas, wie bei zystischer Fibrose, oder durch Endokrinopathien, wie durch das Cushing-Syndrom. Sie können aber auch durch medikamentösen Einfluss (z.B. Glukokortikoide, Neuroleptika) oder genetische Defekte der Insulinwirkung verursacht sein.
4. Unter **Gestationsdiabetes** ist eine Form der Glukosetoleranzstörung zu verstehen, die erstmals während einer Schwangerschaft auftritt oder diagnostiziert wird (Kerner und Brückel, 2012).

Während etwa 90% der Diabetiker an Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) erkrankt sind, tritt Typ 1-Diabetes hingegen seltener auf (< 10%) und betrifft meist Jüngere im Alter von < 40 Jahren (Roden, 2012).

Als Prädiabetiker bezeichnet man Patienten mit gestörten Nüchtern-Glukose-Werten (IFG) und/oder gestörter Glukosetoleranz (IGT). Sie haben ein relativ hohes Risiko, in Zukunft eine Diabeteserkrankung zu entwickeln (American Diabetes Association, 2014).

2.1.2. Diagnose

Dass Diabetesscreeningmaßnahmen von großer Bedeutung sind, zeigen die Zahlen der undiagnostizierten Diabetesfälle (Rathmann et al., 2003; International Diabetes Federation, 2013). Dabei stellt sich jedoch die Frage, welche Personengruppen am meisten von solchen Screeninguntersuchungen profitieren. Laut Rathmann et al. ist das Screening von undiagnostiziertem Diabetes bei Personen mit hypertensiven Blutdruckwerten, Diabetes in der Familiengeschichte, Männern mit abdomineller Adipositas und Frauen mit Hypertriglyceridämie am effektivsten (Rathmann et al., 2003).

Zur Diagnose von Diabetes mellitus werden laut aktuellen internationalen Leitlinien die Nüchtern-Glukose-Werte, der orale Glukosetoleranztest (OGTT) und der Hämoglobin A1c-Wert (HbA1c) herangezogen (siehe Tabelle 1) (World Health Organization, 2006; World Health Organization, 2011; Roden, 2012; American Diabetes Association, 2014).

Tabelle 1: Diagnosekriterien von Prädiabetes und manifestem Diabetes mellitus (basierend auf World Health Organization, 2006; World Health Organization, 2011; Roden, 2012; American Diabetes Association, 2014)

		ÖDG, 2012	WHO, 2006/2011	ADA, 2014
erhöhtes Diabetesrisiko (Prädiabetes)	Nüchternglukose (venöses Plasma)	100 mg/dl – 125 mg/dl (= IGF)	110 mg/dl – 125 mg/dl (IFG) bzw. < 126 mg/dl (IGT)	100 mg/dl – 125 mg/dl
	2-h Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)	140 mg/dl – 199 mg/dl (= IGT)	< 140 mg/dl (IFG, falls gemessen) bzw. 140 mg/dl – 200 mg/dl (IGT)	140 mg/dl – 199 mg/dl
	HbA1c	5,7% – 6,4%	ein Wert < 6,5% schließt DM nicht aus, wenn dieser durch Glukose- tests diagnostiziert wurde*	5,7% – 6,4%
manifestes Diabetes mellitus	Nüchternglukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl
	2-h Glukose nach 75 g OGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl
	HbA1c	≥ 6,5%	≥ 6,5%	≥ 6,5%

IGT...Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)

IFG...Impaired Fasting Glucose (gestörte Nüchternglukose)

*Derzeit gibt es nicht ausreichende Belege, um eine offizielle Empfehlung zur

Interpretation von HbA1c-Spiegeln < 6,5% abgeben zu können.

Für ein eindeutiges Ergebnis ist es zu empfehlen, den gleichen Test zur Bestätigung der Diagnose an zumindest zwei unterschiedlichen Tagen durchzuführen. Außerdem kann die Diagnosestellung bekräftigt werden, wenn zwei verschiedene Tests wie beispielsweise die Bestimmung der Nüchtern-Glukose und des HbA1c-Werts ein Ergebnis oberhalb des jeweiligen Schwellenwerts liefern (Roden, 2012; American Diabetes Association, 2014). In diesem Fall kann auf die Wiederholung des einzelnen Tests verzichtet werden (Roden, 2012). Findet man bei einem Patienten bei zwei verschiedenen Tests jedoch widersprüchliche Ergebnisse, so ist der Test, dessen Resultat oberhalb des Diabetesschwellenwerts lag, zu wiederholen (Roden, 2012; American Diabetes Association, 2014). Bei erhöhtem Diabetesrisiko, das allein aufgrund des HbA1c-Werts (5,7-6,4%) diagnostiziert wurde, empfiehlt die ÖDG die zusätzliche Durchführung eines der beiden anderen erwähnten Diagnoseverfahren (Roden, 2012).

2.1.3. Therapie

Wird die Diagnose Diabetes mellitus gestellt, so ist eine den aktuellen Leitlinien entsprechende Therapie anzustreben. Diese wird im Kapitel 4.5.1. „Einfluss der medikamentösen Diabetestherapie auf Brustkrebsrisiko und -prognose“ näher besprochen.

Aufgrund der mit dieser Stoffwechselerkrankung zusammenhängenden Komplikationen und Folgeschäden spielt die Behandlung von Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle. Man unterscheidet mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. Zu den mikrovaskulären Folgeschäden zählt man Retinopathien, die zu Blindheit führen können, Nephropathien, die in einem Nierenversagen enden können, und Neuropathien, die mit Potenzstörungen oder einem diabetischen Fuß einhergehen können. Unter makrovaskulären Komplikationen versteht man kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt (World Health Organization, 2014a).

Neben der Verringerung dieser Akut- und Spätkomplikationen zielt die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß den ÖDG-Leitlinien darauf ab, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Symptome der Erkrankung zu vermindern. Dies sollte mit einer lebenslangen Veränderung des Lebensstils einhergehen. Als primäre Diabetes-Therapierichtgröße dient dabei der HbA1c-Wert, der individuell je nach Patient zwischen 6,5 und 8,0% liegen sollte. Daneben ist ein Nüchternglukose-Wert von < 130 mg/dl (ideal < 110 mg/dl) sowie ein postprandialer Glukosewert, der 2 Stunden nach der Mahlzeit bestimmt wird, von < 180 mg/dl anzustreben (Clodi et al., 2012). Auch die aktuelle Leitlinie der

American Diabetes Association sieht ähnliche Therapieziele bei der Behandlung von Diabetespatienten vor (American Diabetes Association, 2014).

2.1.4. Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

Weltweit leiden 382 Millionen Menschen an Diabetes mellitus (siehe Abbildung 1), was einer Prävalenz von 8,3% entspricht (International Diabetes Federation, 2013).

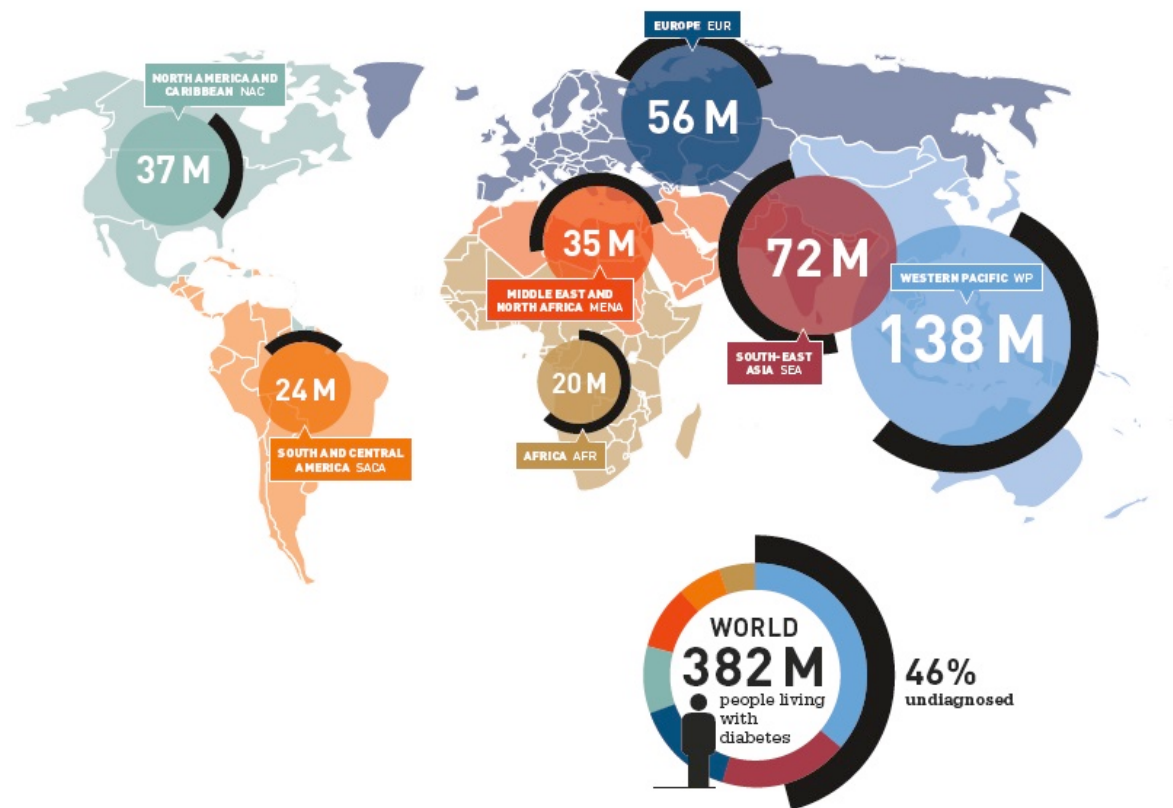


Abbildung 1: Anzahl der Diabetiker weltweit im Jahr 2013 (International Diabetes Federation, 2013)

Die Zahl der Diabeteskranken ist weltweit steigend, wobei jedoch laut dem IDF-Atlas etwa 46% der Patienten nichts von ihrer Erkrankung wissen, und sie bei ihnen somit undiagnostiziert bleibt (International Diabetes Federation, 2013). Dies bestätigt auch das Ergebnis der süddeutschen KORA - Untersuchung (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) (Rathmann et al., 2003).

Diabetes mellitus verursachte allein im Jahr 2013 weltweit 5,1 Millionen Todesfälle (International Diabetes Federation, 2013). Im Rahmen der Framingham Heart Study konnte im Zeitraum zwischen 1950 und 2005 aber sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern ein Rückgang der Gesamtsterblichkeit (40% bzw. 48% Reduktion) und der Sterblichkeit aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen (62% bzw. 69% Reduktion) verzeichnet werden. Trotzdem weisen Diabetiker doppelt so hohe Gesamtmortalitätsraten wie gesunde Personen auf (Preis et al., 2009).

Die IDF geht davon aus, dass die Anzahl der Diabetiker bis ins Jahr 2035 global gesehen auf 592 Millionen ansteigen wird, das heißt es ist eine Steigerung um 55% zu erwarten. Anzumerken ist auch, dass 80% der Diabetiker in Niedrig- und Mitteleinkommens-Staaten leben (International Diabetes Federation, 2013).

In Europa wird die Zahl der Diabetiker zwischen 20 und 79 Jahren auf 56,3 Millionen geschätzt. Dies entspricht 8,5% der erwachsenen Bevölkerung. Im Jahr 2013 starben im europäischen Raum 619 000 erwachsene Menschen an Diabetes mellitus. Das bedeutet, dass einer von 10 Todesfällen der Diabeteserkrankung zuzuschreiben ist (International Diabetes Federation, 2013).

Was Österreich anbelangt stammen die aktuellsten Daten der Statistik Austria zur Diabetesprävalenz aus der österreichischen Gesundheitsbefragung der Jahre 2006/2007. Diesen Ergebnissen zufolge wurde österreichweit bei rund 412 000 Personen Diabetes mellitus diagnostiziert, was einer Lebenszeitprävalenz von 5,9% entspricht (Klimont et al., 2007). Der aktuelle globale IDF-Diabetes-Atlas spricht hingegen von einer nationalen Prävalenz in Österreich von 9,27%; das sind etwa 589 930 Diabetesfälle (zwischen 20 und 79 Jahren) österreichweit. 4507 erwachsene Menschen starben im Jahr 2013 in Österreich aufgrund ihrer Diabeteserkrankung (International Diabetes Federation, 2013).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie beispielsweise Schlaganfälle oder Myokardinfarkt, stehen an erster Stelle der Todesursachen in Österreich (Statistik Austria, 2013). Dies ist in Zusammenhang mit Diabetes von Bedeutung, da kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus eng miteinander in Zusammenhang stehen (Alberti et al., 2009).

2.2. Das Mammakarzinom

2.2.1. Klassifikation

Ungefähr 95% der Brustkrebserkrankungen treten spontan auf. Zu ihrer Entstehung tragen die verschiedensten Einflüsse und Risikofaktoren (siehe Kapitel 4.4.) bei (Bartsch und Steger, 2011). Etwa 5-10% der Mammakarzinome entstehen hingegen durch einen genetischen Defekt. Die häufigste Ursache für diese erblich bedingten Brustkrebsformen stellt dabei eine Mutation der BRCA1- und BRCA2-Gene dar. In gesunden Zellen haben diese Gene eine tumorprotektive Wirkung und schützen vor abnormem Zellwachstum. Ein genetischer Defekt führt jedoch zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms, aber auch von anderen Krebserkrankungen wie Ovarialkarzinomen. Dabei dürfte das Krebsrisiko aufgrund von BRCA2-Mutationen geringer sein als durch Mutationen von BRCA1. Brustkrebserkrankungen, die mit diesen Mutationen in Zusammenhang stehen, treten häufiger bei jüngeren Frauen auf. Außerdem sind im Vergleich zu nicht erblichen Krankheitsfällen öfter beide

Brüste von der Tumorerkrankung betroffen. Auch weitere Genmutationen, die zu erblichen Brusttumoren führen können, sind bekannt (z.B. CHEK2, ATM, TP53). Diese treten aber deutlich seltener als jene der BRCA-Gene auf und erhöhen das Brustkrebsrisiko meist in geringerem Ausmaß (American Cancer Society, 2014).

Zur klinischen Klassifikation des Mammakarzinoms wird das bekannte TNM-System, das die anatomische Ausbreitung des Tumors beschreibt, sowie die Gruppierung in Tumorstadien angewendet (siehe Tabelle 2) (Wittekind und Meyer, 2010).

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung und vereinfachte Darstellung der TNM-Klassifikation (modifiziert nach Wittekind und Meyer, 2010)

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis (In situ)	N0	M0
IA	T1 (≤ 2 cm)	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi (0,2-2 mm)	M0
IIA	T0, T1	N1 (1-3 Lymphknoten)	M0
	T2 (> 2 -5 cm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (> 5 cm)	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2 (4-9 Lymphknoten)	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4 (Brustwand/Haut)	N0, N1, N2	M0
IIIC	jedes T	N3 (> 10 Lymphknoten)	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

UICC - Union internationale contre le cancer

T - Primärtumor

N - regionäre Lymphknoten

M - Fernmetastasen (M1...Fernmetastasen vorhanden)

„0“ - nicht vorhanden

Da das Krankheitsbild des Mammakarzinoms uneinheitlich ist, unterscheidet man außerdem 4 therapierelevante tumorbiologische Subtypen (siehe Tabelle 3) (Bartsch und Steger, 2011; Goldhirsch et al., 2013).

Tabelle 3: Brusttumorsubtypen und ihre Therapiemöglichkeiten (basierend auf Bartsch und Steger, 2011; Goldhirsch et al., 2013)

Tumorsubtyp	Tumorbiologie	Therapieform
Luminal A	• meist gut differenziert (niedriges Grading) • stark hormonabhängig • langsames Wachstum • ER und PgR positiv • HER2 negativ	reine Hormontherapie
Luminal B (2 Subformen: HER 2 – negativ oder – positiv)	• geringere Hormonabhängigkeit • Wachstumsfaktorrezeptoren spielen größere Rolle bei Entstehung • ER positiv • HER 2 negativ bzw. HER 2 überexprimiert oder erhöht	Hormontherapie + Chemotherapie (bzw. + Anti-HER2- Therapie)
HER2-positiv	• Überexpression des HER2-Rezeptors an der Zelloberfläche • ER und PgR fehlend	Anti-HER2-Therapie + Chemotherapie
Triple-negativ (Basal-like)	• ER und PgR fehlend • HER2 negativ	nur Chemotherapie

2.2.2. Diagnose

Die möglichst frühe Erkennung eines Mammakarzinoms ist essentiell für den positiven Krankheitsverlauf und das Überleben der Patientinnen (World Health Organization, 2014b).

Zu den Sekundärpräventionsmaßnahmen bei Mammakarzinom gehören:

- a) die Selbstuntersuchung der Brust
- b) die klinische Untersuchung sowie
- c) das Mammographie-Screening (Glaus, 2008).

Die Selbstuntersuchung und die klinische Brustuntersuchung durch einen Facharzt sind den nicht bildgebenden Diagnoseverfahren zuzuordnen. Die regelmäßige **Selbstuntersuchung** der Brust dürfte jedoch nicht zu einem signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnen führen, da der Tumor erst ab einer Größe von 2-3 cm selbst ertastet werden kann. Deshalb ist dies eigentlich nicht mehr als Früherkennungsmaßnahme zu bezeichnen (Fischer, 2014). Laut der American Cancer Society stellt die Brustselbstuntersuchung eine Früherkennungsoption für Frauen ab dem Beginn der 20er dar. Die Frauen sind jedoch über den umstrittenen Nutzen und die Grenzen dieser Methode zu

informieren und werden dazu aufgefordert, über etwaige Veränderungen ihrer Brust den Facharzt zu informieren (American Cancer Society, 2014).

Die **klinische Untersuchung** der Brust durch medizinisches Fachpersonal umfasst eine optische Inspektion sowie die Palpation (Fischer, 2014). Diese Untersuchungsmethode ist bei Frauen in den 20ern und 30ern als Teil der regelmäßigen Gesundheitsuntersuchung alle 3 Jahre zu empfehlen. Ab dem Alter von 40 Jahren ist dies dann jährlich durchzuführen (American Cancer Society, 2014).

Laut der WHO kann die **Mammographie** derzeit als effektivste Screeningmethode zur Brustkrebsfrüherkennung betrachtet werden (World Health Organization, 2014b). Diese Röntgenuntersuchung der Brust hat neben ihrer Rolle als Standardscreeningmethode auch bedeutende diagnostische Funktion (Glaus, 2008). Laut den Empfehlungen der American Cancer Society sollten Frauen ≤ 40 Jahren jährlich an einer Mammographieuntersuchung teilnehmen, solange es ihr Gesundheitszustand zulässt (American Cancer Society, 2014). Vor- und Nachteile sowie die kontroverse Studienlage zu dieser Hauptscreeningmethode werden am Ende der Arbeit im Kapitel 5.2. diskutiert.

Als weitere wichtige bildgebende Diagnoseverfahren stehen neben der Mammographie auch die Sonographie sowie die Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Die **Mammasonographie** soll die Mammographieuntersuchung, beispielsweise bei dichtem Brustgewebe, ergänzen. Diese Ultraschalluntersuchung ermöglicht die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Brusttumoren. Bei unklarem oder suspektem Befund ist neben der Mammographie und der Sonographie die **Magnetresonanztomographie (MRT)** von Bedeutung. Dieses Verfahren sollte jedoch nur zum Einsatz kommen, wenn alle anderen Diagnosemöglichkeiten ausgeschöpft sind (Frei Bonel, 2008).

Die MRT sollte nicht anstelle der Mammographieuntersuchung verordnet werden, sondern als Ergänzung dienen. Die American Cancer Society empfiehlt bei Frauen, die aufgrund bestimmter Faktoren ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs aufweisen, jährlich eine MRT sowie eine Mammographie durchführen zu lassen. Dazu zählen beispielsweise Frauen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen, jene Frauen, bei denen ein Verwandter ersten Grades diese mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziierten Mutationen aufweist, Frauen, die am Li-Fraumeni-Syndrom leiden, etc. Die American Cancer Society spricht sich jedoch gegen eine MRT-Untersuchung bei Frauen, deren Brustkrebsrisiko bei weniger als 15% liegt, aus. Es gäbe zu wenige Daten um eine Empfehlung für oder gegen ein jährliches MRT- Screening bei Frauen mit einem nur moderat erhöhten Brustkrebsrisiko (15-20%) abgeben zu können (American Cancer Society, 2014).

Nach den erwähnten Basisdiagnoseverfahren kann mithilfe einer **Biopsie** durch die Entnahme von Gewebeproben und einzelne Zellen abschließend die endgültige Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt werden (Wiedemann, 2008).

2.2.3. Therapie

Zur Brustkrebstherapie stehen operative Verfahren, Strahlentherapie sowie medikamentöse Behandlungsformen zur Verfügung. Zur **adjuvanten medikamentösen Therapie** nach erfolgter Operation werden - je nach Tumorsubtyp - 3 verschiedene Therapieansätze herangezogen (siehe Tabelle 3):

1. **Hormontherapie:** Dazu zählen einerseits Östrogenrezeptorblocker wie Tamoxifen oder Fulvestrant, andererseits Arzneistoffe, die die Östrogenproduktion verhindern, wie die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol sowie der steroidale Aromatasehemmer Exemestan. Ferner gehören GnRH-Analoga wie Goserelin und Leuprorelin zu dieser Wirkstoffgruppe.
2. **Chemotherapie:** Als zytostatische Chemotherapeutika werden zur Behandlung des Mammakarzinoms Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Anthrazykline und Taxane wie Paclitaxel oder Docetaxel verwendet.
3. **Monoklonale Antikörper/small molecules:** Trastuzumab spielt beispielsweise eine bedeutende Rolle in der Therapie von HER2-positiven Mammakarzinomen (Bartsch und Steger, 2011).

Neben dieser adjuvanten, postoperativen Systemtherapie besteht auch die Möglichkeit einer **neoadjuvanten medikamentösen Therapie**, die präoperativ durchgeführt wird (Bartsch und Steger, 2011). Für den Einsatz dieser Therapieform gibt es laut der American Society of Clinical Oncology drei Hauptgründe: um Operationsmöglichkeiten zu verbessern, um Informationen über das Ansprechen des Tumors auf die Therapie zu gewinnen und um langfristiges krankheitsfreies Überleben zu sichern (Kaufmann et al., 2006). So konnte durch neoadjuvante Therapieformen die Anzahl von Mastektomien verringert und somit die Brusterhaltungsrate gesteigert werden (Kaufmann et al., 2006; Bartsch und Steger, 2011). Hinsichtlich Überleben und Krankheitsverlauf scheinen neoadjuvante Therapien gleich effektiv zu sein wie die gleiche Systemtherapie, wenn sie postoperativ verabreicht wird (Mauri et al., 2005). Bei operablem Brustkrebs sollte eine neoadjuvante Systemtherapie allen Patientinnen gegeben werden, die voraussichtlich Kandidatinnen für adjuvante systemische Chemotherapien sind (Kaufmann et al., 2006).

Eine Heilung der Brustkrebserkrankung kann nach Metastasierung nicht mehr erzielt werden. Die in diesem Fall angewendete **palliative Therapie** dient einer

eventuellen Lebensverlängerung und dem Erhalt der Lebensqualität sowie der Symptomverbesserung. Auch hier erfolgt die Therapieauswahl je nach Subtyp des metastasierenden Mammakarzinoms (Aktories und Unger, 2009).

2.2.4. Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

Krebserkrankungen stellen die zweithäufigste Todesursachengruppe in Österreich dar. Mit 20 266 Fällen waren diese Erkrankungen im Jahr 2012 für ein Viertel aller Todesfälle verantwortlich. Die Auftretenshäufigkeit variiert jedoch nach Geschlecht und Lebensphase. Bei Frauen zwischen 30 und 70 Jahren ist Krebs sogar die häufigste Todesursache (Statistik Austria, 2013).

Brustkrebs steht an erster Stelle der Krebserkrankungen bei Frauen (siehe Abbildung 2) (Statistik Austria, 2013). Bei Männern ist Brustkrebs hingegen eine sehr seltene Erkrankung, die weniger als 1% der bösartigen Tumoren ausmacht. Von allen Brustkrebsneuerkrankungen in den westlichen Ländern treten nur 1% bei Männern auf (Cutuli et al., 2010).

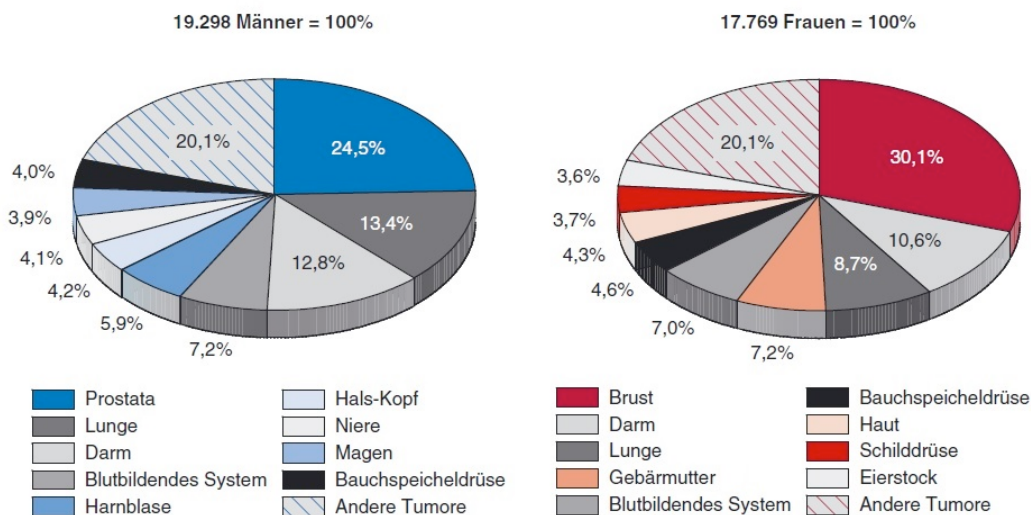


Abbildung 2: Häufigste Tumorlokalisationen bei Krebsneuerkrankungen 2011 nach Geschlecht, basierend auf Daten des Österreichischen Krebsregisters (Statistik Austria, 2013)

Im Jahr 2011 waren in Österreich 30,1% aller Tumoren bei Frauen Mammakarzinome. Dieser Prozentsatz entspricht 5 349 betroffenen Patientinnen. Ferner waren 16,0% der Krebstodesfälle mit Brustkrebs assoziiert. Berücksichtigt man jedoch die Veränderungen der Altersstrukturen der Bevölkerung, so sank die Brustkrebs-Neuerkrankungsrate zwischen 2001 und 2011 um 3,7%. Außerdem verringerte sich die Brustkrebssterberate in den letzten zehn Jahren (2001 bis 2011) um 20,8% (Statistik Austria, 2013). Die Fünfjahresüberlebensrate bei Brustkrebspatientinnen ist in Österreich laut den Resultaten von EUROCare-5, der größten retrospektiven Beobachtungsstudie zum Krebsüberleben in Europa, bei rund 80% (RS = 82,1%; 95% CI: 81,4-82,7) und liegt damit nahe am

europäischen Durchschnittswert (RS = 81,9%; 95% CI: 81,6-82,0) (De Angelis et al., 2014).

Weltweit entspricht die globale Brustkrebsinzidenz nach GLOBOCAN 2012 mit 1 676 633 Fällen einem Wert von 25,2% aller Krebsfälle bei Frauen (exklusive weißem Hautkrebs). In Europa sind 28,8% aller weiblichen Tumore dem Brustkrebs zuzuordnen (464 202 Inzidenzfälle) (Ferlay et al., 2013). Laut den EUROCARE-5-Daten, die in 29 europäischen Ländern anhand von über 10 Millionen Patienten erhoben wurden, stieg das Brustkrebsüberleben bei Frauen in ganz Europa im Laufe der Zeit von 78,4% (78,1-78,8) in den Jahren 1999-2001 auf 82,4% (82,2-82,7) in den Jahren 2005-2007 an (siehe Abbildung 3). Brustkrebs zählt zu jenen Tumoren mit relativ guten Überlebenschancen (RS = 81,8%; 95% CI: 81,6-82,0) (De Angelis et al., 2014).

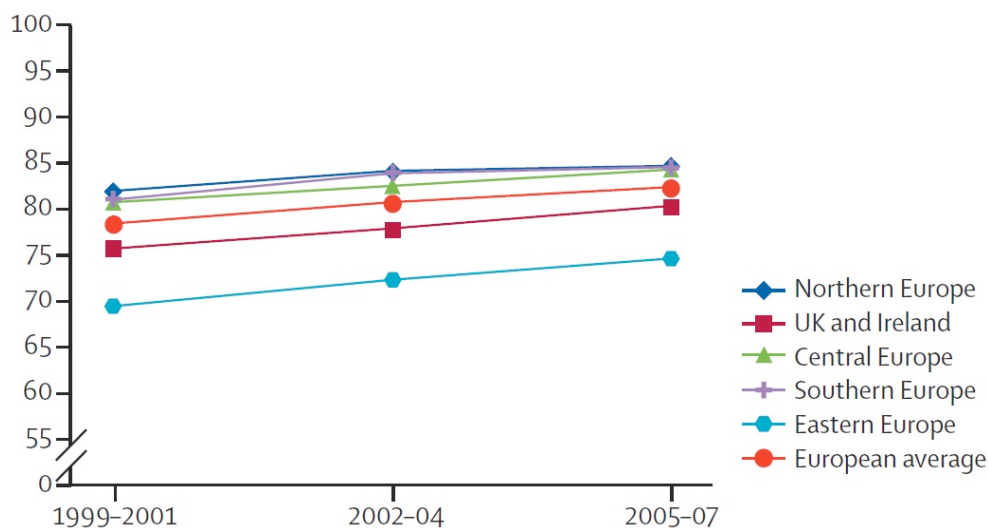


Abbildung 3: Altersstandardisiertes relatives 5-Jahres-Überleben für Brustkrebspatientinnen 1999-2001, 2002-2004 und 2005-2007 (Auswahl, De Angelis et al., 2014)

In allen nord- und zentraleuropäischen Ländern sowie Italien, Spanien und Portugal zeigte sich eine Fünfjahresüberlebensrate von über 80% bei Brustkrebspatientinnen. Frankreich (86,1%), Island (87,2%) und Schweden (86,0%) zählen dabei zu den Ländern mit den höchsten Überlebensraten. In den meisten osteuropäischen Staaten – mit Ausnahme von Tschechien – waren die Werte im Vergleich zum europäischen Durchschnitt um 10 bis 15% geringer (RS_{Eastern Europe} = 73,7%; 95% CI: 73,2-74,1). In einer altersdifferenzierten Analyse zeigte sich, dass Frauen im Alter von 75 Jahren und älter vor allem im Vereinigten Königreich und Irland die geringsten Brustkrebsüberlebensraten hatten (De Angelis et al., 2014). Um diese Zahlen zu interpretieren, muss allerdings die allgemeine Gesundheitsversorgung in den verschiedenen Ländern berücksichtigt werden.

3. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und Brustkrebs

3.1. Entstehung und Prognose verschiedener Krebsarten in Zusammenhang mit Diabetes

Diese Arbeit setzt ihren Schwerpunkt auf den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Brustkrebs. Zu Beginn soll aber auch ein kurzer Überblick über die Assoziation zwischen Diabetes und anderen Tumorarten gegeben werden.

3.1.1. Typ-1-Diabetes

Während der Zusammenhang zwischen DM2 und einigen Krebsarten in vielen Studien geprüft und eindeutig belegt wird (Johnson et al., 2012; Yeh et al., 2012), sind die Ergebnisse bei Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) laut Gordon-Dseagu et al. sehr uneinheitlich. Da sich die meisten Studien dem DM2 widmen, ist über Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf das Krebsrisiko und die Mortalität weniger bekannt. Außerdem konzentrieren sich einige Studien auf Diabetes im Allgemeinen und differenzieren nicht zwischen den zwei verschiedenen Typen. Ferner gibt es Unterschiede je nach verwendetem Studiendesign (Gordon-Dseagu et al., 2013).

In einer langjährigen schwedischen Kohortenstudie konnte beispielsweise anhand von hospitalisierten Typ-1-Diabetes-Patienten gezeigt werden, dass diese ein um 18% erhöhtes Gesamtkrebsvorkommen aufweisen (SIR = 1,17; 95% CI: 1,04-1,33), allerdings nur, wenn die Follow-up-Zeiten nach der Diagnose in das Ergebnis miteinbezogen werden. Das Risiko war bei Frauen höher als bei Männern und betraf hinsichtlich spezifischer Tumorarten Magenkrebs, Plattenepithelzellkarzinom und Leukämie. Ferner wiesen jene, die bei ihrem ersten Krankenhausaufenthalt älter als 10 Jahre waren, und jene, die häufigere Krankenhausaufenthalte hatten, ein erhöhtes Krebsrisiko auf (Shu et al., 2010). Auch eine frühere schwedische Kohortenstudie bestätigte ein um 20% erhöhtes Gesamtaufreten von Krebs bei Typ-1-Diabetikern (SIR = 1,2; 95% CI: 1,0-1,3), wobei hier signifikant erhöhte spezifische Risiken für Magen-, Cervix- und Endometriumkarzinome erwähnt werden (Zendeudel et al., 2003).

Hingegen belegt eine im United Kingdom durchgeführte Studie an Patienten, die mit Insulin therapiert wurden, dass jene, bei denen Diabetes vor dem Alter von 30 Jahren auftrat, ein signifikant höheres Risiko für Ovarialkarzinome aufwiesen. Die meisten dieser Patienten waren aufgrund des Alters, das sie zum Zeitpunkt der Diagnose hatten, vermutlich Typ-1-Diabetiker. In dieser Altersgruppe konnte kein

signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten anderer Krebsarten als dem Ovarialkarzinom gezeigt werden (Swerdlow et al., 2005).

Auch hinsichtlich der Mortalität konnte in dieser Studie nur eine Assoziation zwischen DM1 und einer erhöhten Sterblichkeit bei Ovarialkrebs gefunden werden; bei allen anderen Krebstypen bestand kein Zusammenhang (Swerdlow et al., 2005). Die fehlende Assoziation zwischen DM1 und Krebs hinsichtlich der Mortalität konnte in einer späteren US-amerikanischen Kohortenstudie, die sich mit den Ursachen der erhöhten Sterblichkeit bei Typ 1-Diabetes-Patienten beschäftigt, bestätigt werden (SMR = 1,2; 95% CI: 0,5-2,0) (Secrest et al., 2010). Im Gegensatz dazu fand eine neuseeländische Studie eine SMR von 12,96 (95% CI: 3,36-22,57) für Neoplasmen bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Dawson et al., 2008). Das Konfidenzintervall ist in dieser Studie jedoch weit gefasst, was daran liegen könnte, dass nur sieben Krebsfälle bei Typ-1-Diabetikern beobachtet werden konnten (Gordon-Dseagu et al., 2013). Anhand dieser Beispiele lässt sich erkennen, dass die Assoziation zwischen DM1 und Krebs nicht so konsistent ist wie bei DM2.

Zur Klärung des Zusammenhangs zwischen DM1 und dem gehäuften Auftreten einiger Krebsarten bedarf es noch weiterer Untersuchungen (Gordon-Dseagu et al., 2013).

3.1.2. Typ-2-Diabetes

Aus den Ergebnissen zahlreicher epidemiologischer Studien wird – wie bereits erwähnt – ersichtlich, dass Diabetes mellitus Typ 2 mit einem erhöhten Risiko für einige Krebsarten assoziiert ist (Clayton et al., 2011; Johnson et al., 2012; Yeh et al., 2012). Es zeigte sich auch, dass Diabetiker, die an Krebs erkrankt sind, eine erhöhte Mortalität und schlechtere Prognosen aufweisen (Liu et al., 2012; Renehan et al., 2012; Yeh et al., 2012), wobei der Zusammenhang je nach Diabetestherapie und Krebsart variiert (Currie et al., 2012).

Zu den Krebstypen, die in Zusammenhang mit DM2 ein erhöhtes Risiko aufweisen, zählen vor allem der postmenopausale Brustkrebs (Larsson et al., 2007; Boyle et al., 2012), Kolorektalkarzinome (Larsson et al., 2005; Luo et al., 2012), Gebärmutter Schleimhautkrebs (Friberg et al., 2007; Chen et al., 2013a), Tumore der Leber (El-Serag et al., 2006; Wang et al., 2012), Pankreaskrebs (Huxley et al., 2005; Li et al., 2011), Non-Hodgkin-Lymphome (Mitri et al., 2008), Blasenkrebs (Larsson et al., 2006; MacKenzie et al., 2011) und Nierentumore (Larsson und Wolk, 2011).

Die Stärke des Konnex zwischen den beiden Erkrankungen ist jedoch abhängig von der Krebsart (Johnson et al., 2012). Wie Tabelle 4 zeigt, besteht laut der derzeitigen Studienlage die stärkste Assoziation zwischen DM2 und dem Auftreten von Tumoren des Endometriums, der Leber und des Pankreas (rot). Bei postmenopausalem Brustkrebs, Kolorektalkrebs, Nieren- und Blasenkrebs sowie Non-Hodgkin-Lymphomen ist das Risiko bei Typ-2-Diabetikern um 20-40% höher (blau) (Clayton et al., 2011; Johnson et al., 2012).

Im Gegensatz dazu findet man bei Prostatakrebs ein um ca. 10-20% verringertes Krebsrisiko unter Diabetikern (grün) (Kasper und Giovannucci, 2006; Turner et al., 2011). Als Grund für diese inverse Assoziation werden beispielsweise mit Diabetes einhergehende hormonelle Veränderungen wie reduzierte Spiegel an freiem Testosteron sowie Veränderungen des IGF-1-Systems diskutiert (Kasper und Giovannucci, 2006). Ferner konnte ein verringertes Risiko für prämenopausalen Brustkrebs bei Diabetikerinnen beobachtet werden (Larsson et al., 2007).

Tabelle 4: Assoziation zwischen Diabetes und Krebsrisiko: aus Metaanalysen (modifiziert nach Clayton et al., 2011; Johnson et al., 2012)

Krebsart	Referenz	Kohortenstudien	Fall-Kontroll-Studien	Krebsfälle	RR (95% CI)	Zusammenfassende Risikoabschätzung (RR, logarithmisch)
Brust	Larsson et al., 2007	15	5	30.407	1,20 (1,12-1,28)	
prämenopausal					0,91 (0,62-1,34)	
postmenopausal					1,16 (1,09-1,24)	
Kolorektum	Larsson et al., 2005	9	6	26.306	1,30 (1,20-1,40)	
Endometrium	Friberg et al., 2007	3	13	7.596	2,10 (1,75-2,53)	
Leber	El-Serag et al., 2006	13	13	n. a.	2,50 (1,93-3,24)	
Pankreas	Huxley et al., 2005	19	17	9.220	1,82 (1,71-1,94)	
Non-Hodgkin-Lymphom	Mitri et al., 2008	5	11	n. a.	1,19 (1,07-1,32)	
Blase	Larsson et al., 2006	3	7	n. a.	1,24 (1,08-1,42)	
Niere	Larsson u. Wolk, 2011	9	0	8.757	1,42 (1,06-1,91)	
Prostata	Kasper et al., 2006	12	7	20.373	0,84 (0,76-0,93)	

Für andere Krebsarten ist die Anzahl der durchgeführten Studien geringer (Johnson et al., 2012). DM2 dürfte zum Beispiel das Lungenkrebsrisiko nicht erhöhen (Hall et al., 2005; Ehrlich et al., 2010), wobei aber ein erhöhtes Risiko für Lungenerkrankungen wie Asthma, COPD, Fibrose oder Pneumonie besteht (Ehrlich et al., 2010). Das Magenkrebsrisiko scheint hingegen bei Diabetikern

erhöht zu sein (Tian et al., 2012), wobei es laut Chen et al. vor allem bei Langzeitdiabetikern steigt (Chen et al., 2013b).

Johnson et al. untersuchten in einer großen, kanadischen, populationsbasierten Kohortenstudie den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Beginn der DM2-Erkrankung und der Diagnose von spezifischen Krebsarten. Während der ersten drei Monate nach der Diabetes-Diagnose hatten Diabetiker im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für Tumore des Kolorektums, der Lunge, des Gebärmutterhalses, des Endometriums, der Ovarien und der Prostata. Es zeigte sich auch ein Trend für ein erhöhtes Schilddrüsen- und Brustkrebsrisiko, das jedoch nicht signifikant war. Später (3 Monate bis 10 Jahre nach Diabetesbeginn) blieb das Risiko jedoch nur für Kolorektalkarzinome (HR 1,15; 95% CI: 1,05-1,25), Krebserkrankungen der Leber (HR = 2,53; 95% CI: 1,93-3,31) und des Endometriums (HR = 1,58; 95% CI: 1,28-1,94) unter Diabetikern signifikant erhöht, während hingegen das Prostatakrebsrisiko bei männlichen Diabetikern in diesem Zeitraum im Vergleich zu Nicht-Diabetikern verringert war. Auch das Pankreaskrebsrisiko war in der Diabeteskohorte in den ersten 3 Monaten nach Diabetes-Diagnose signifikant höher (adjusted HR = 13,84; 95% CI: 7,49-25,58; $p < 0,0001$) und blieb dies auch in den weiteren Jahren des Follow-up (3 Monate-1 Jahr: HR = 3,71; 1-2 Jahre: HR = 2,94; 2-3 Jahre: HR = 1,78; 3-10 Jahre: HR = 1,65). Die Studienautoren sprechen hinsichtlich des erhöhten Krebsrisikos bei kürzlich diagnostizierten Diabetikern aber von einem möglichen Detection Bias. Die verstärkten ärztlichen Untersuchungen aufgrund des Diabetes könnten nämlich auch dazu führen, dass in diesem Zusammenhang eine Krebserkrankung entdeckt wird (Johnson et al., 2011).

Der Einfluss von DM2 auf die Prognose und Mortalität von Krebspatienten wurde weniger intensiv untersucht als der bereits erwähnte Einfluss auf das Krebsrisiko. Eine große schwedische Follow-up-Studie zeigte, dass die Mortalitätsrate unter Krebspatienten mit DM2 signifikant höher war als bei jenen ohne (HR = 1,38; 95% CI: 1,35-1,41) (siehe Tabelle 5). Betrachtet man die einzelnen spezifischen Krebstypen, so zeigen Typ-2-Diabetiker ein erhöhtes Risiko an einer konkreten Krebsart zu sterben, Ausnahmen bilden Patienten mit Melanomen und Myelomen und jenen mit Tumoren des Ösophagus, des Dünndarms, der Zervix, der Haut (Plattenepithelkarzinom), des Nervensystems, der endokrinen Drüsen und des Bindegewebes. Eine geschlechtsspezifische Analyse zeigte keine großen Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Liu et al., 2012).

Laut einer amerikanischen prospektiven Studie ist Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Krebssterblichkeit im Alter von über 60 Jahren assoziiert. Die HR der Gesamtkrebssterblichkeit beträgt in dieser Studie 1,36 (95% CI: 1,02-1,81),

vergleichend Erwachsene mit und ohne DM2. Das auf Diabetes bezogene Krebssterblichkeitsrisiko war hier bei Tumoren des Verdauungssystems, insbesondere bei Pankreas- und Kolorektalkrebs, signifikant erhöht (Yeh et al., 2012). Eine britische Studie von Currie et al. belegt hingegen bei Typ-2-Diabetikern eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Brust- (HR = 1,32; 95% CI: 1,17-1,49) und Prostatakrebs (HR = 1,19; 95% CI: 1,08-1,31), wohingegen bei Lungenkrebs eine verringerte Mortalität (HR = 0,84; 95% CI: 0,77-0,92) beobachtet werden konnte. Ferner weist diese Studie darauf hin, dass die Diabetestherapie auch einen wesentlichen Einfluss auf die Krebssterblichkeit hat (Currie et al., 2012).

Tabelle 5: Vergleich von tumorspezifischen Hazard Ratios: Mortalität bei Krebspatienten mit Diabetes Typ 2 gegenüber Krebspatienten ohne Diabetes (nach Liu et al., 2012)

Krebslokalisation	Anzahl der Patienten	Anzahl der Todesfälle	%	HR ^a	95 % CI
oberer Aerodigestivtrakt	354	149	42,1	1,55 ^b	1,32-1,83
Ösophagus	169	136	80,5	1,14	0,97-1,36
Magen	594	459	77,3	1,18 ^b	1,08-1,29
Dünndarm	97	27	27,8	1,21	0,82-1,77
Dickdarm	1448	752	51,9	1,34 ^b	1,25-1,44
Rektum	799	332	41,6	1,17 ^b	1,05-1,30
Leber	987	744	75,4	1,24 ^b	1,15-1,33
Pankreas	1163	1065	91,6	1,22 ^b	1,14-1,29
Lunge	1093	865	79,1	1,11 ^b	1,04-1,19
Brust	1495	475	31,8	1,45 ^b	1,32-1,59
Zervix	117	46	39,3	1,12	0,84-1,50
Endometrium	602	58	9,6	1,80 ^b	1,38-2,34
Eierstock	248	152	61,3	1,23 ^b	1,05-1,44
andere gynäkologische	102	45	44,1	1,35 ^b	1,00-1,81
Prostata	2217	895	40,4	1,32 ^b	1,23-1,41
Niere	596	310	52	1,36 ^b	1,22-1,53
Harnblase	849	294	34,6	1,33 ^b	1,18-1,49
Melanom	309	52	16,8	1,00	0,76-1,32
Plattenepithel	711	12	1,7	1,04	0,59-1,84
Nervensystem	358	96	26,8	0,98	0,80-1,20
Schilddrüse	103	35	34	1,47 ^b	1,05-2,06
Endokrine Drüsen	339	6	1,8	1,08	0,48-2,42
Bindegewebe	68	24	35,3	1,40	0,94-2,10
Non-Hodgkin-Lymphom	474	267	56,3	1,46 ^b	1,29-1,65
Myelom	230	169	73,5	1,14	0,98-1,32
Leukämie	406	230	56,7	1,27 ^b	1,11-1,45
alle Krebsarten	16 123	7740	48	1,38 ^b	1,35-1,41

^aHRs wurden adjustiert für Alter bei Diagnose, Geschlecht, Dauer, Übergewicht, Alkohol, Rauchen, sozioökonomischen Status und Diagnosebereich

^b95% CI inkludiert nicht 1,00.

3.2. Einfluss von Diabetes mellitus auf das Mammakarzinom

3.2.1. Brustkrebsrisiko bei Diabetespatienten

Dass Frauen, die an DM2 erkrankt sind, ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen, wird seit einigen Jahren in zahlreichen Studien belegt (Michels et al., 2003; Larsson et al., 2007; Boyle et al., 2012; Redaniel et al., 2012).

Laut einer Metaanalyse von Boyle et al. ist das Brustkrebsrisiko bei Typ-2-Diabetikerinnen um 27% erhöht, wobei diese Zahl nach Adjustierung des BMI auf 16% sinkt. Bei prämenopausalen Frauen oder Typ-1-Diabetikerinnen konnte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet werden (SRR = 1,00; 95% CI: 0,74-1,35 bzw. SRR = 0,86; 95% CI: 0,66-1,12). Die Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen scheint also auf postmenopausale Frauen mit Typ-2-Diabetes beschränkt zu sein. Adipositas – gemessen durch den BMI – verändert als Haupteinflussfaktor das Ergebnis (SRR) (Boyle et al., 2012).

Im Rahmen der Nurses' Health Study, die prospektiv den Zusammenhang zwischen DM2 und invasiver Brustkrebsinzidenz untersuchte, kam man davor schon zu ähnlichen Ergebnissen, wobei die Assoziation vorwiegend bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren beobachtet werden konnte. Weiters wurden in diesem Modell Diabetes und Übergewicht als unabhängige Faktoren betrachtet, die mit Brustkrebs in Beziehung stehen. Die positive Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen war auch hier auf postmenopausale Frauen beschränkt; sie wurde als unabhängig vom BMI gesehen. Unter prämenopausalen Frauen war das Brustkrebsrisiko bei Diabetikerinnen geringfügig niedriger als bei nichtdiabetischen Frauen (Michels et al., 2003). Während bei postmenopausalen Frauen die Östrogensynthese im Fettgewebe stattfindet und abdominale Adipositas zu erhöhten Spiegeln an frei zirkulierendem Östrogen führt, ist die Synthese bei prämenopausalen Frauen vorwiegend gonadal und Übergewicht ist mit reduzierter Östrogenaktivität assoziiert (Gerber, 1997). Dies könnte den Unterschied zwischen post- und prämenopausalen Diabetikerinnen hinsichtlich ihres Brustkrebsrisikos erklären.

Lipscombe et al. untersuchten in einer Querschnittsstudie erstmals die Brustkrebsprävalenz in der prädiabetischen Phase. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen, bei denen kürzlich Diabetes diagnostiziert wurde, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Brustkrebserkrankung in ihrer Krankengeschichte aufwiesen als jene der nichtdiabetischen Kontrollgruppe (OR = 1,22; 95% CI: 1,17-1,27). Dies bekräftigt die Hypothese, dass Insulinresistenz bzw. Hyperinsulinämie, die während der prädiabetischen Phase am stärksten sind, zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko beitragen könnten (Lipscombe et al., 2006).

Im Folgenden soll kurz auf den Zusammenhang zwischen Diabetes bei Schwangeren und bei Männern in Bezug auf das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, eingegangen werden.

3.2.1.1. Gestationsdiabetes und Brustkrebsrisiko

Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes) tritt mit steigender Prävalenz auf (Dabelea et al., 2005). Etwa fünf bis zehn Prozent der Schwangeren sind davon betroffen (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). Es handelt sich – wie zu Beginn der Arbeit erwähnt – um eine Störung der Glukosetoleranz, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird (Kautzky-Willer et al., 2012; Kerner und Brückel, 2012). Diese kann bei Mutter und Kind zu einer erhöhten Morbidität und Langzeitkomplikationen führen (Reece et al., 2009; Kautzky-Willer et al., 2012). So haben diese Frauen beispielsweise ein höheres Langzeitrisiko Typ-2-Diabetes oder ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (Bellamy et al., 2009; Reece et al., 2009). Eine Metaanalyse von Bellamy et al. zeigte diesbezüglich, dass Frauen, die Schwangerschaftsdiabetes hatten, im Vergleich zu jenen mit normoglykämischen Schwangerschaften ein zumindest siebenfach erhöhtes Risiko für eine zukünftige DM2-Erkrankung aufwiesen ($RR = 7,43$; 95% CI: 4,79-11,51) (Bellamy et al., 2009).

Aufgrund der Langzeitfolgen für Mutter und Kind sieht die österreichische Mutter-Kind-Pass-Untersuchung auch einen oralen Glukosetoleranztest in der 25.-28. Schwangerschaftswoche zur Feststellung eines etwaigen Gestationsdiabetes vor (Bundesministerium für Gesundheit, 2014).

Die Assoziation zwischen Schwangerschaftsdiabetes und dem Risiko für Brustkrebs in Folge wurde in Studien belegt (Dawson, 2004; Perrin et al., 2008). So kam eine in Jerusalem durchgeführte Kohortenstudie mit rund 40 000 Frauen, die zwischen 1964 und 1976 zumindest eine Lebendgeburt hatten, zu dem Ergebnis, dass Frauen, bei denen Gestationsdiabetes diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten ($RR = 1,5$; 95% CI: 1,0-2,1). Dieser Effekt konnte jedoch nur bei Frauen im Alter von 50 Jahren und älter ($RR = 1,7$; 95% CI: 1,1-2,5), aber nicht bei jenen unter 50 ($RR = 1,0$; 95% CI: 0,5-2,1) Jahren beobachtet werden (Perrin et al., 2008). Den Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdiabetes und dem erhöhten Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, bestätigen auch die vier Jahre davor publizierten Studienergebnisse von Dawson: nach Bereinigung von bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, Alter oder BMI zeigte sich hier eine signifikante Assoziation zwischen Gestationsdiabetes und dem Auftreten von malignen Neoplasmen im Allgemeinen sowie malignen Brustneoplasmen im Speziellen (Dawson, 2004). In einer später publizierten Metaanalyse von Hardefeldt et al. konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen

Gestationsdiabetes und einem erhöhten Brustkrebsrisiko bestätigt werden (OR = 1,06, 95% CI: 0,79-1,40) (Hardefeldt et al., 2012). Es empfiehlt sich also zu diesem Thema noch weitere Untersuchungen durchzuführen.

3.2.1.2. Brustkrebsrisiko bei Männern mit Diabetes

Wie vorhin schon erwähnt tritt Brustkrebs bei Männern generell nur sehr selten auf (Cutuli et al., 2010). Zur Fragestellung, ob Diabetes bei Männern zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt, gibt es nur wenige spezifische Studien.

Die Metaanalyse von Hardefeldt et al. zeigte ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei diabetischen Männern (OR = 1,29; 95% CI: 0,99-1,67). Dieses Resultat erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz (Hardefeldt et al., 2012). Laut einer populationsbasierten skandinavischen Fall-Kontroll-Studie, die die Risikofaktoren für Mammakarzinome bei Männern untersuchte, ist Diabetes mit einem signifikant erhöhten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, verbunden (OR = 2,6; 95% CI: 1,3-5,3) (Ewertz et al., 2001). Ferner dürfte die Stoffwechselerkrankung bei Männern mit einer stark erhöhten Brustkrebsmortalität assoziiert sein (multivariable-adjusted RR = 4,20; 95% CI: 2,20-8,04) (Campbell et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Diabetes auch bei Männern mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sein könnte. Aufgrund der geringen Zahl der männlichen Brustkrebsfälle ist es allerdings schwierig, eine ausreichend große Studienpopulation zu generieren um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erreichen.

3.2.2. Brustkrebsprognose und -mortalität bei Diabetespatienten

Diabetes mellitus stellt nicht nur einen Risikofaktor dar, Brustkrebs zu entwickeln, sondern führt auch zu schlechteren Prognosen bei bereits erkrankten Patientinnen (Kaplan et al., 2012). Eine Studie von Redaniel et al. sowie auch die Metaanalyse von Peairs et al. kamen beispielsweise zu dem Ergebnis, dass Frauen mit Brustkrebs und DM2 ein um 49% (95% CI: 1,17-1,88 bzw. 1,35-1,65) erhöhtes Gesamtsterblichkeitsrisiko (all-cause mortality) im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen ohne Diabetes aufweisen (Peairs et al., 2011; Redaniel et al., 2012). Auch eine Kohortenstudie von Jiralerspong et al., die 6342 Brustkrebspatientinnen in Stadium I-III miteinschloss, von denen 56% eine moderne adjuvante Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie bzw. 63% eine Tamoxifen- und Aromatasehemmer-basierte endokrine Therapie erhielten, zeigte, dass Diabetes einen negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (HR = 1,12; 95% CI: 0,98-1,49) sowie das Gesamtüberleben (HR = 1,39; 95% CI: 1,10-1,77) hatte (Jiralerspong et al., 2013). Es ist also wichtig, bei Krebspatientinnen eine adäquate Therapie des Diabetes mellitus bzw. anderer Komorbiditäten fortzusetzen (Redaniel et al., 2012).

Weiters werden bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig weiter fortgeschrittene Stadien der Brustkrebserkrankung diagnostiziert (van de Poll-Franse et al., 2007; Srokowski et al., 2009). Außerdem kamen Kaplan et al. zu dem Ergebnis, dass bei Brustkrebspatientinnen statistisch häufiger Lymphknoten befallen sind als bei Nicht-Diabetikerinnen ($P = 0,013$) (Kaplan et al., 2012).

Der Zusammenhang zwischen brustkrebsspezifischer Mortalität (breast cancer-specific mortality) und Diabetes ist hingegen nicht eindeutig (Peairs et al., 2011). So fanden Fleming et al. keine erhöhte brustkrebsspezifische Sterblichkeit bei Diabetikerinnen (Fleming et al., 1999). Srokowski et al. konnten hingegen in einer Kohorte von rund 71 000 Männern und Frauen nur bei jenen Diabetespatienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine höhere brustkrebsbezogene Mortalität als bei Nicht-Diabetikern beobachten ($HR = 1,20$; 95% CI: 1,07-1,35) (Srokowski et al., 2009). Die soeben schon genannte neuere Untersuchung von Jiralerspong et al. fand jedoch bei einer Kohorte von Patientinnen, die moderne adjuvante Therapien erhielten, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem erhöhten Risiko für einen Tod aufgrund der Brustkrebserkrankung (brustkrebsspezifisches Überleben) ($HR = 1,04$; 95% CI: 0,75-1,45; $P = 0,803$) im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen. Die Studienautoren schließen aber nicht aus, dass im Rahmen eines längeren Follow-up vielleicht Unterschiede zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Brustkrebspatientinnen auftauchen könnten. Bei jenen Krebspatientinnen, die einen höheren BMI hatten, zeigte sich im Vergleich zu normalgewichtigen Probandinnen hingegen ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund der Brustkrebserkrankung ($HR = 1,23$; 95% CI: 1,00-1,52; $P = 0,050$) (Jiralerspong et al., 2013). Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und einer erhöhten brustkrebsspezifischen Todesrate sind also noch weitere Untersuchungen durchzuführen.

3.3. Einfluss von Brustkrebs auf das Diabetesrisiko

In zahlreichen Studien wird der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem erhöhten Brustkrebsrisiko beschrieben (z.B. Boyle et al., 2012). Zur umgekehrten Frage, ob und wieso Diabetes als Folge eines Mammakarzinoms gehäuft auftritt, gibt es hingegen wenige Studienergebnisse.

In einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie mit 24 976 Brustkrebsüberlebenden und 124 880 Frauen, die nicht an Brustkrebs erkrankt waren, beobachteten Lipscombe et al. den Einfluss von postmenopausalem Brustkrebs auf die Entstehung von Diabetes mellitus. Diese kanadische Studie umfasste Daten zwischen 1996 und 2008, schloss postmenopausale Frauen im Alter von 55 Jahren oder älter mit ein und zeigte, dass der Einfluss von Brustkrebs

auf die Diabetesinzidenz zeitabhängig ist. So stieg das Diabetesrisiko unter den Brustkrebsüberlebenden im Vergleich zu jenen Frauen ohne Brustkrebs erst 2 Jahre nach der Diagnose signifikant an (HR = 1,07; 95% CI: 1,02-1,12) und stieg auf eine HR von 1,21 (95% CI: 1,09-1,35) nach 10 Jahren an (siehe Abbildung 4; gestrichelte Linie: 95% CI). 10 Jahre nach der Brustkrebsdiagnose wiesen also Mammakarzinompatientinnen eine um 21% höhere Diabetesinzidenz auf als Frauen, die nicht an Krebs erkrankt waren (Lipscombe et al., 2013).

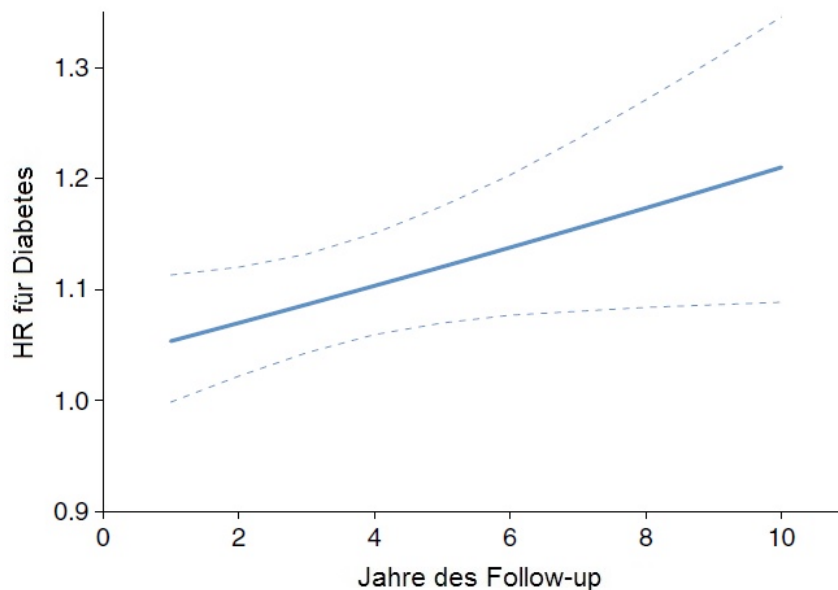


Abbildung 4: Diabetesinzidenz seit Studienbeginn bei Brustkrebsüberlebenden im Vergleich zu gesunden Frauen (modifiziert nach Lipscombe et al., 2013).

Eine Subgruppenanalyse untersuchte ferner den Unterschied hinsichtlich des Diabetesrisikos je nachdem, ob die Brustkrebspatientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten oder nicht (Lipscombe et al., 2013). Auf diese Thematik wird im Kapitel 4.5.2. „Einfluss der Brustkrebstherapie auf das Entstehen von Diabetes mellitus“ näher eingegangen.

Eine in China durchgeführte Studie mit 119 Brustkrebspatientinnen untersuchte deren Diabetesstatus mehr als 3 Monate nach einer erfolgten systemischen Brustkrebstherapie (Operation und Chemotherapie). Dabei wurde zur Diagnose der orale Glukosetoleranztest (OGTT) herangezogen; Nüchtern- und 2 h-Glukosespiegel wurden bestimmt. Die Ergebnisse zeigten eine Diabetesprävalenz von 21,8% und eine Prädiabetesprävalenz von 43,7% bei den untersuchten Patientinnen. Dabei waren 80% der Diabetesfälle zuvor undiagnostiziert (Ji et al., 2013). Da in diese Studie jedoch nur therapierte Patientinnen miteinbezogen wurden, ist unklar, ob die Brustkrebserkrankung selbst oder die Chemotherapie zu einem erhöhten Diabetesrisiko geführt haben.

Dass Diabetes bei Krebspatienten häufig undiagnostiziert ist, zeigen auch die Ergebnisse einer kürzlich publizierten amerikanischen Studie mit Brust-,

Kolorektal-, Lungen- und Prostatakrebspatienten. Diabetes wird hier als undiagnostiziert bezeichnet, wenn die erste Diabetesdiagnose zwischen 3 Monaten vor und 3 Monaten nach der Krebsdiagnose erfolgte. Besonders betroffen waren hier jene Patienten mit zuvor geringem Kontakt zum Gesundheitssystem oder weiter fortgeschrittenem Stadium der Tumorerkrankung. Ferner zeigte sich, dass Armut und niedriger Ausbildungsgrad direkt oder indirekt durch einen geringeren Kontakt zur Gesundheitsversorgung dazu beitragen könnten, dass die Diabeteserkrankung vor der Krebserkrankung nicht diagnostiziert wurde (Griffiths et al., 2014).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass verstärktes Diabetesscreening, vor allem durch OGTT, Präventionsmaßnahmen und Therapiestrategien für brustkrebskranke Frauen eine wichtige Rolle spielen (Ji et al., 2013).

4. Ursachen für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen

Da es laut der derzeitigen Studienlage – wie bereits erwähnt – keine Assoziation zwischen DM1 und dem Mammakarzinom gibt (Boyle et al., 2012), wird im folgenden Teil dieser Arbeit nun der Fokus auf DM2 gerichtet.

Als drei mögliche Hauptursachen für das gehäufte gemeinsame Auftreten von Diabetes mellitus und Krebs können Hyperglykämie, Pathomechanismen – wie Hyperinsulinämie – und der Einfluss von Medikamenten zur Diabetestherapie genannt werden (Stefan et al., 2012). Ferner teilt DM2 mit mehreren Krebsarten viele weit verbreitete Risikofaktoren, die den Lebensstil betreffen (Yeh et al., 2012).

Es ist jedoch die Frage, ob der Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen direkt oder indirekt ist, das heißt, ob Diabetes selbst und seine typischen Stoffwechselstörungen (wie z.B. Insulinresistenz und Hyperglykämie) das Krebsrisiko erhöhen, oder ob der Zusammenhang zwischen Diabetes und dem Risiko für bestimmte Krebsarten hauptsächlich aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren (wie beispielsweise Übergewicht) besteht (Giovannucci et al., 2010).

4.1. Gemeinsame Pathomechanismen

Nach Wolf und Rubinek könnten vier biologische Hauptmechanismen dazu beitragen, dass DM2 und Brustkrebs miteinander in Zusammenhang stehen. Dazu zählen die Aktivierung des Insulinsignalwegs, die Aktivierung des IGF-1-Signalwegs, die veränderte Regulation von endogenen Sexualhormonen sowie ein veränderter Adipozytokinspiegel (Wolf und Rubinek, 2008).

4.1.1. Aktivierung des Insulinsignalwegs – Hyperinsulinämie

DM2 ist charakterisiert durch Insulinresistenz und Hyperinsulinämie (Kaplan et al., 2012). Am Krankheitsbeginn (Prädiabetes) zählt Insulinresistenz in den peripheren Geweben wie Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe zu den typischen Merkmalen der Erkrankung. Diesen Zustand versucht der Körper meist durch eine gesteigerte Freisetzung von Insulin (Hyperinsulinämie) zu kompensieren. Kann der Organismus im weiteren Krankheitsverlauf diese Insulinresistenz durch erschöpfte Kapazität der Betazellen (Down-Regulation) nicht mehr ausgleichen, so kann sich ein relativer Insulinmangel manifestieren. Es kommt zu Hyperglykämie und DM2 (Staiger und Schleicher, 2011).

Wie in Abbildung 5 zu sehen ist, wird aufgrund des durch Insulinresistenz erhöhten Plasmainsulinspiegels die Insulinsignalkaskade verstärkt in Gang gesetzt. Die hohe Expression von Insulinrezeptoren in Brustkrebszellen verstärkt ebenso die Aktivierung dieses Signalweges (Wolf und Rubinek, 2008).

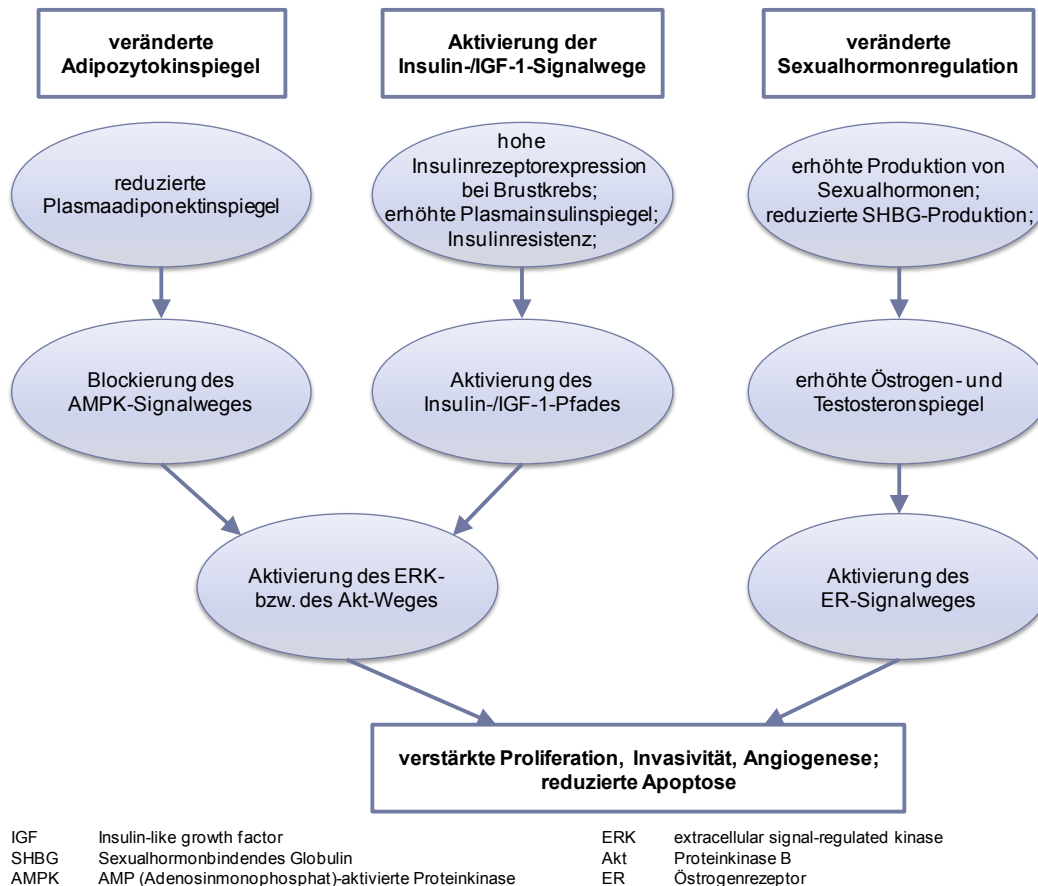


Abbildung 5: Gegenseitig beeinflussende Mechanismen von Diabetes Typ 2 und Brustkrebs (nach Wolf und Rubinek, 2008)

Der tetramere Insulinrezeptor ist ein Tyrosinkinaserzeptor, welcher über Phosphorylierungsvorgänge zahlreiche Signalkaskaden aktiviert (Taniguchi et al., 2006). Bezüglich der Krebsentwicklung spielen dabei der Akt-Signalweg und die ERK (extracellular signal-regulated kinase) - Kaskade (Wolf und Rubinek, 2008), die einer der MAPK (mitogen-activating protein kinase) - Wege ist (Wolf und Seger, 2002), eine bedeutende Rolle. Die Aktivierung dieser Signalwege kann Proliferation, Invasivität, Angiogenese und verringerte Apoptose hervorrufen (Wolf und Rubinek, 2008), wodurch das Wachstum von Brustkrebszellen begünstigt wird.

Zahlreiche Studien bestätigen den Einfluss der Hyperinsulinämie (Lawlor et al., 2004; Novosyadlyy et al., 2010; Ferguson et al., 2013). Die britische Querschnittstudie „The British Women’s Heart and Health Study“ kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem Insulinspiegel und dem Auftreten von Brustkrebs bei prä- und bei

postmenopausalen Frauen besteht. Dabei fand man heraus, dass Frauen mit langen Beinen und hohen Insulinspiegeln das größte Risiko aufwiesen, Brustkrebs zu entwickeln. Als Ursache für den Einfluss der Beinlänge wird ein erhöhter Spiegel von zirkulierendem IGF-1 während der Pubertät diskutiert (Lawlor et al., 2004). Eine amerikanische Studie zeigte mittels eines transgenen MKR-Mausmodells, dass DM2 via Hyperinsulinämie die Brustdrüsenentwicklung und die Karzinogenese von Brustkrebs fördert. Die Signalachse, die den Insulinrezeptor, den IGF-Rezeptor und den PI3K/Akt-Signalweg inkludiert, vermittelt diesen Effekt. Es handelte sich in dieser Untersuchung um nicht adipöse, weibliche Mäuse, die Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und Glukoseintoleranz aufwiesen (Novosyadlyy et al., 2010). Ein weiteres – kürzlich publiziertes – amerikanisches Mausmodell zeigt, dass Hyperinsulinämie fortgeschrittene Brustdrüsenhyperplasie, primäres Tumorwachstum und vermehrte Lungenmetastasen bei Her2-vermitteltem Brustkrebs fördert (Ferguson et al., 2013).

4.1.2. Regulation der IGF-1-Bioverfügbarkeit

Neben dem direkten Effekt von Insulin auf Krebszellen kann Hyperinsulinämie auch indirekt die Karzinogenese durch ihren Effekt auf den IGF-1-Spiegel fördern (Giovannucci, 2001). Insulin reduziert nämlich die hepatische Produktion von IGF-Bindungsproteinen, wodurch es zu einer größeren Bioverfügbarkeit von IGF-1 kommt (Renehan et al., 2006; Giovannucci et al., 2010) (siehe Abbildung 6).

IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) ist ein Peptidhormon, das zusammen mit IGF-2, IGF-Bindungsproteinen (IGFBPs) und Zelloberflächenrezeptoren an der Regulation von Zellüberleben und -tod beteiligt ist (Schernhammer et al., 2006).

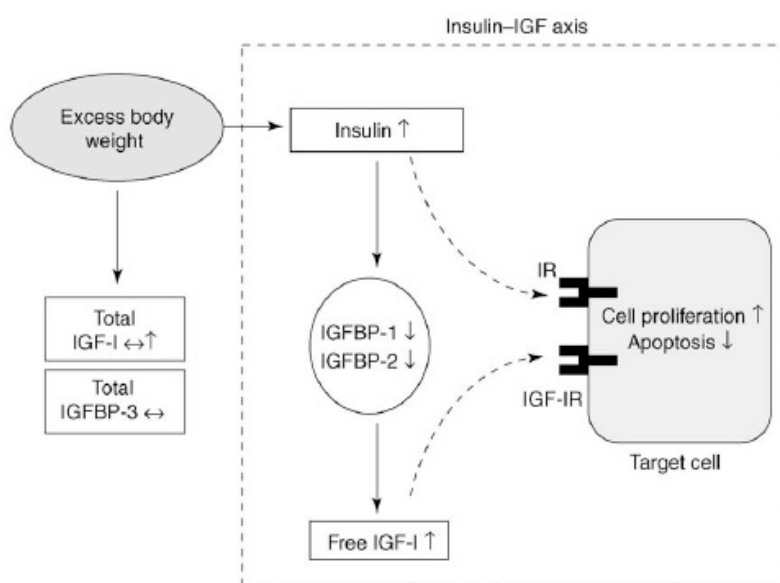


Abbildung 6: Aktivierung der Insulin-IGF-Achse (Renehan et al., 2006)

Die Liganden IGF-1 und IGF-2 binden wie Insulin an Tyrosinkinaserzeptoren, die IGF-Rezeptoren (IGFR) (Sachdev und Yee, 2006). Der IGFR ist sehr homolog zum Insulinrezeptor (Ullrich et al., 1986) und kann mit diesem einen Hybridrezeptor ausbilden (IGFR/IR) (Sachdev und Yee, 2006).

Die Aktivierung des IGFR resultiert wieder in der schon oben erwähnten Aktivierung der gleichen Proteine und Signalwege, die auch durch Insulin und den Insulinrezeptor in Gang gebracht werden (Wolf und Rubinek, 2008).

Viele Studien belegen den Zusammenhang zwischen erhöhten IGF-Spiegeln und dem gesteigerten Risiko für manche Krebsarten wie beispielsweise Prostatakrebs (Renehan et al., 2004; Roddam et al., 2008) und Kolorektalkarzinome (Renehan et al., 2004). Hinsichtlich Brustkrebs gibt es jedoch widersprüchliche Ergebnisse (Renehan et al., 2004; Schernhammer et al., 2006). So kamen manche Studien zu dem Schluss, dass IGF-1 mit prämenopausalem, jedoch nicht mit postmenopausalem Brustkrebs assoziiert ist (Renehan et al., 2004; Wu et al., 2010). Im Rahmen der britischen Fall-Kontroll-Studie „The Nurses Health Study II“ an prämenopausalen Frauen konnten Schermann et al. dieses Ergebnis nicht bestätigen, sondern fanden heraus, dass kein besonderer Zusammenhang zwischen IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-2, GH-Spiegeln und Brustkrebs besteht (Schernhammer et al., 2006). Zum Ergebnis, dass die durch Hyperinsulinämie ausgelöste direkte Aktivierung des Insulinwegs eine größere Rolle in Bezug auf das Tumorstadium spielen könnte als die durch IGF-1 oder IGF-IR vermittelten indirekten Effekte kommen Gallagher et al. in einer erst kürzlich publizierten Studie. Sie beobachteten keine Steigerung der IGF-IR-Phosphorylierung bei Tumoren von Mäusen mit endogener Hyperinsulinämie (Gallagher et al., 2013).

Aufgrund der Tatsache, dass die verstärkte Aktivierung des Insulin- und des IGF-Rezeptors mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko zusammenhängen könnte, ist diese Rezeptorfamilie auch ein attraktives Target für die Entwicklung von neuen Krebstherapien (Sachdev und Yee, 2006; Pollak, 2012). Es gibt zahlreiche klinische Prüfungen, die sich möglichen Kandidaten, die diese Rezeptoren angreifen, widmen (Kurzrock et al., 2010; Atzori et al., 2011). Zu diesen Arzneistoffen zählen Antirezeptorantikörper, Antiligandenantikörper, rezeptorspezifische Tyrosinkinaseinhibitoren und Wirkstoffe wie Picropodophyllin und Metformin, die dadurch neue Wirkbereiche erhalten (Pollak, 2012).

4.1.3. Niedriger Adiponektinspiegel

Adipositas kann als Zustand chronischer Inflammation bezeichnet werden (Gallagher und LeRoith, 2013; Gilbert und Slingerland, 2013), wobei die Adipozyten eine Reihe von Cytokinen wie zum Beispiel $\text{TNF } \alpha$, VEGF, IL-6 oder IL-1 β verstärkt freisetzen (Gilbert und Slingerland, 2013).

Adipozytokine sind Cytokin-ähnliche Mediatoren, die ausschließlich vom Fettgewebe produziert werden und ein breites Spektrum an endokrinen, parakrinen und autokrinen Aktivitäten ausüben. Die Adipozytokine Adiponektin und Leptin dürften bei der Brustkrebspathogenese eine Rolle spielen (Wolf und Rubinek, 2008). Bei Adipositas, dem metabolischen Syndrom und Diabetes werden von den Adipozyten größere Mengen an Leptin und verringerte Mengen an Adiponektin freigesetzt (Gallagher und LeRoith, 2013). Wie Abbildung 5 zeigt, führt dieser mit Diabetes assoziierte verringerte Adiponektinspiegel zur Inhibierung der AMP-Kinase und – wie auch der Insulin-/IGF-1-Signalweg – über Aktivierung der ERK- und der Akt-Kaskade zur verstärkten Vermehrung von Brustkrebszellen (Wolf und Rubinek, 2008).

Eine aktuelle Metaanalyse von Liu et al. zeigt eine Assoziation zwischen einem hohen Adiponektinspiegel und einem signifikant verringerten Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen (OR = 0,752; 95% CI: 0,604-0,936), jedoch nicht bei prämenopausalen Frauen (OR = 0,895; 95% CI: 0,638-1,256). Hohe Adiponektinspiegel könnten also das Risiko für postmenopausalen Brustkrebs verringern (Liu et al., 2013). Auch eine frühere prospektive Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der Nurses' Health Study bestätigte die inverse Assoziation zwischen Adiponektinspiegel und postmenopausalem Brustkrebsrisiko, wobei diese bei Frauen, die niemals postmenopausale Hormontherapie (PMH) erhielten, und Frauen mit geringen Östrogenspiegeln stärker war (Tworoger et al., 2007a). Eine italienische prospektive Analyse fand hingegen heraus, dass prämenopausale Frauen mit geringem Adiponektinspiegel ein signifikant höheres Risiko für Neoplasmen der Brust aufweisen. Dieses Ergebnis untermauert die Rolle von Adiponektin als potenzielles Target für prämenopausale Brustkrebsprävention und -behandlung (Macis et al., 2012).

Adiponektin agiert also als ein Biomarker für Karzinogenese und stellt eine molekulare Verbindung zwischen Adipositas und Brustkrebs her (Körner et al., 2007).

4.1.4. Veränderte Sexualhormonregulation

Die meisten epidemiologischen Risikofaktoren für Brustkrebs hängen mit Veränderungen im endogenen Hormonmetabolismus zusammen (Kaaks et al., 2005).

So sind junges Alter bei der Geburt des ersten Kindes, eine hohe Zahl an Geburten und lange Stillzeiten Faktoren, die voneinander unabhängig mit einem verringerten Brustkrebsrisiko assoziiert sind. Dass Frauen in Industrieländern auf ihre Lebenszeit gesehen häufig keine oder nur kurze Stillzeiten aufweisen trägt wesentlich dazu bei, dass die Brustkrebsrate in diesen Ländern hoch ist (Beral et al., 2002). „The Million Women Study“ untersuchte an postmenopausalen Frauen den Zusammenhang zwischen Schwangerschaften, Stillzeiten und dem Auftreten von Adipositas im Verlauf des weiteren Lebens. Das Ergebnis zeigte, dass Stillen mit einer Langzeitreduktion des BMI bei postmenopausalen Frauen assoziiert ist, wohingegen mit der Anzahl der geborenen Kinder der BMI steigt (Bobrow et al., 2013).

Einen negativen Effekt auf das Brustkrebsrisiko haben hingegen eine frühe Menarche und späte Menopause, wobei die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer herausfand, dass das Brustkrebsrisiko signifikant höher ist, wenn eine Frau um ein Jahr früher die erste Periode hat, als wenn sie bei Beginn der Menopause ein Jahr älter ist. Es geht demnach nicht einfach nur um die Verlängerung der reproduktionsfähigen Jahre einer Frau. Bei Frauen gleichen Alters wiesen in dieser Studie prämenopausale Frauen ein größeres Brustkrebsrisiko als postmenopausale auf. Unter prämenopausalen Frauen hatten jene, die übergewichtig oder fettleibig waren ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ein geringeres Brustkrebsrisiko als schlanke Frauen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), bei postmenopausalen Frauen konnte hingegen der gegenteilige Effekt beobachtet werden. All diese beobachteten Zusammenhänge galten stärker für lobuläre als für duktale Tumore. Der Effekt der späteren Menopause auf das Brustkrebsrisiko war signifikant höher bei Östrogenrezeptor-positiven Erkrankungen als bei Östrogenrezeptor-negativen. Adipositas unter postmenopausalen Frauen kann jedoch die Relevanz der beobachteten Zusammenhänge abschwächen (Beral et al., 2012).

Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Hormonersatztherapiemedikamenten (HRT). Die kürzlich erfolgte und die gegenwärtige Einnahme von HRT dürfte mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sein (Banks et al., 2003), wobei dieser Effekt von Faktoren wie ethnischer Herkunft, BMI, Brustdicke (Hou et al., 2013), Hormonrezeptorstatus (Ritte et al., 2012) oder Art der HRT (Banks et al., 2003) beeinflusst ist. Ein aufgrund der Thematik dieser Arbeit interessantes Ergebnis ist, dass die Verabreichung von postmenopausaler Hormonersatztherapie hingegen zu einer

Verringerung der Diabetesinzidenz führen könnte (Kanaya et al., 2003; de Lauzon-Guillain et al., 2009). Beispielsweise zeigte eine französische Kohortenstudie, dass die Diabetesinzidenz bei postmenopausalen Frauen, die jemals eine HRT erhielten, um 18% geringer war als bei den Probandinnen, die nie eine HRT verabreicht bekamen (multivariate adjusted HR = 0,82; 95% CI: 0,72-0,93). Dabei dürfte jedoch auch die Applikationsform der HRT eine Rolle spielen, denn die orale Gabe von Östrogenen führte zu einer stärkeren Verringerung des Diabetesrisikos als eine kutane Anwendung (de Lauzon-Guillain et al., 2009).

Der Einfluss von DM2 auf die Entstehung von Brustkrebs besteht hinsichtlich der veränderten Sexualhormonregulation dahingehend, dass es durch den gestörten Stoffwechsel zu einer gesteigerten Produktion von Sexualhormonen und einer verringerten hepatischen Produktion von Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) kommt. Dies führt zu erhöhten Plasmaspiegeln an freiem Östrogen, welches den Östrogenrezeptor (ER) aktiviert. Dies kann wiederum zu Proliferation, Invasivität, Angiogenese und verringerter Apoptose von Krebszellen führen (Wolf und Rubinek, 2008).

Zahlreiche Studien belegen den positiven Zusammenhang zwischen erhöhten Blutkonzentrationen an Östrogenen und Androgenen und einem dadurch gesteigerten Brustkrebsrisiko sowohl bei postmenopausalen (Kaaks et al., 2005), als auch bei prämenopausalen Frauen (Key et al., 2013).

Auch in Bezug auf das Risiko, an DM2 zu erkranken, können Sexualhormone eine Rolle spielen, wobei der Zusammenhang geschlechtsspezifisch ist. Laut einer Metaanalyse von Ding et al., die vorhandene prospektive Studien und Querschnittsstudien hinsichtlich des Einflusses von Testosteron-, SHBG- und Östrogenspiegeln auf das DM2-Risiko untersucht, sind höhere Testosteronspiegel mit einem höheren Risiko für DM2 bei Frauen und einem verringerten Risiko bei Männern assoziiert. Auch was die SHBG-Konzentration betrifft unterscheiden sich die beiden Geschlechter: bei Frauen ist ein niedriger SHBG-Plasmaspiegel stark mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert, während bei Männern nur ein schwacher Zusammenhang besteht. Die endogenen Östrogenspiegel sind sowohl bei Männern als auch bei postmenopausalen Frauen mit DM2 erhöht (Ding et al., 2006).

4.2. Hyperglykämie

Die Warburg-Hypothese besagt, dass Krebszellen verstärkt Glukose für anaerobe Glykolyse benützen. Der Wechsel von aerober Energiegewinnung bei gesunden Zellen zu anaerobem Stoffwechsel bei Krebszellen kann demnach als Ursache für die Entstehung von Tumoren betrachtet werden (Warburg, 1956).

Die bei Tumorzellen verstärkte Laktatproduktion senkt den pH-Wert der Zellen, die den Tumor umgeben. Diese Azidose führt zum Tod von umliegenden gesunden Zellen, was wiederum Platz für weitere Tumorphiliferation schafft. Die aus dem Zitronensäurezyklus gewonnenen Intermediate werden von Krebszellen für die Synthese von nicht-essentiellen Aminosäuren sowie Fettsäuren genutzt, anstatt als Hauptquelle der Energiegewinnung zu dienen. Außerdem ist die Aktivität des Pentosephosphatwegs bei Tumorzellen stark erhöht. Dieser ist die Versorgungsquelle für die RNA- und DNA-Produktion und beliefert die Krebszellen mit NADH, welches ihnen den Kampf gegen die hohen Konzentrationen an radikalen Sauerstoffspezies (ROS) ermöglicht. Allerdings führen der hohe Glukosedurchsatz durch Glykolyse und Pentosephosphatweg – in Kombination mit einem relativ langsamen Zitronensäurezyklus – zur Kumulierung von Pyruvat, das in Laktat umgewandelt wird (Masur, 2008).

Zur Frage, ob erhöhte Blutglukoselevel (Hyperglykämie) das Krebswachstum fördern könnten, gibt es bisher aber uneinheitliche Studienergebnisse (Giovannucci et al., 2010; Johnson et al., 2012; Stefan et al., 2012).

In einem amerikanischen Mausmodell mit diabetischen A-ZIP/F-1-Mäusen traten bei diesen im Vergleich zu normoglykämischen Mäusen häufiger Haut- und Brusttumoren auf. Die fettlosen Mäuse wiesen Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Entzündungsmarker auf (Nunez et al., 2006). Es ist in diesem Fall also davon auszugehen, dass Hyperglykämie nicht alleine zum Tumorwachstum führt (Gallagher und LeRoith, 2013).

Das Me-Can-Projekt (The Metabolic syndrome and Cancer project) untersuchte in einer prospektiven Studie mit sechs europäischen Kohorten anhand von 274 126 Männern und 275 818 Frauen den Zusammenhang zwischen Blutglukosespiegeln und einem erhöhten Krebsrisiko. Das Ergebnis zeigt, dass ein abnormaler Glukosemetabolismus unabhängig vom BMI mit einem erhöhten Risiko für Krebs im Allgemeinen und auch für einige spezifische Krebstypen assoziiert ist, wobei Frauen stärker betroffen sind als Männer und fatal verlaufende Tumoren stärker als beginnende Krebserkrankungen (Stocks et al., 2009).

Die Hyperglykämie-Hypothese konnte allerdings in einer großen Metaanalyse von Johnson und Bowker nicht bestätigt werden. Die Studie zeigt, dass das Risiko, Krebs zu entwickeln, bei Typ-2-Diabetikern nicht durch verbesserte glykämische Kontrolle gesenkt werden konnte (Johnson und Bowker, 2011).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass wahrscheinlich Insulinrezeptoraktivierung die wichtigere Variable hinsichtlich der Beeinflussung des Tumorwachstums darstellt als Hyperglykämie (Giovannucci et al., 2010).

4.3. Genetische Zusammenhänge

Neben den genannten Pathomechanismen wird als mögliche Ursache für die enge Verknüpfung zwischen Diabetes mellitus und Brustkrebs über genetische Zusammenhänge diskutiert. Deshalb werden im folgenden Abschnitt Beispiele für aktuelle Studien genannt, die sich dieser Thematik widmen (Chen et al., 2011a; Hou et al., 2012; Ezzat et al., 2013; Jackson et al., 2014).

Eine Studie von Ezzat et al. untersuchte einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP = Single Nucleotid Polymorphism) des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 4 (FGFR4), bei dem ein neutrales Glycin (G388) durch ein geladenes Arginin (R388) in der transmembranären Domäne ausgetauscht wurde (Ezzat et al., 2013). Dieses FGFR-4-R388-Allel ist mit einem rascheren Krankheitsverlauf sowie einer erhöhten Tumorzellmotilität bei Brustkrebspatientinnen assoziiert (Bange et al., 2002). Die Untersuchung von Ezzat et al. zeigt, dass das FGFR-4-R388-Allel, das für seinen negativen Einfluss auf Tumorrisiko und -prognose bekannt ist, auch die Insulinproduktion modulieren dürfte, indem es über STAT-Aktivierung die Transkription von Grb14 und folglich in den endokrinen Zellen des Pankreas die Sekretion von Insulin steigert. Dieses Studienergebnis unterstützt die Hypothese, dass das gemeinsame Auftreten von Krebs und Hyperinsulinämie durch einen genetischen Zusammenhang begründet sein könnte (Ezzat et al., 2013).

Eine amerikanische Studie untersuchte, ob die genetische Prädisposition für DM2 auch zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt. Anhand von 2651 Brustkrebsfällen und 2520 Kontrollprobanden afrikanischer und europäischer Abstammung konnte gezeigt werden, dass zwischen genetischen Varianten, die für ein erhöhtes DM2-Risiko bekannt sind, und einem erhöhten Brustkrebsrisiko keine starke Assoziation besteht. Demnach kann der Zusammenhang zwischen DM2 und dem erhöhten Risiko für Brustkrebs nicht durch pleiotrope Effekte von DM2-Risiko-Allelen erklärt werden (Hou et al., 2012). Dieses Ergebnis bestätigt auch eine kurz davor publizierte Fall-Kontroll-Studie von Chen et al. mit 1915 Brustkrebspatientinnen und 2884 Kontrollprobandinnen (Chen et al., 2011a).

Wie zu Beginn der Arbeit erwähnt, können Mutationen des BRCA1-Gens zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms führen (American Cancer Society, 2014). Eine amerikanische Forschergruppe zeigte kürzlich, dass dieses Gen in den Skelettmuskelzellen von Mäusen und Menschen exprimiert wird. Eine im Rahmen der Studie durchgeführte Reduktion der BRCA1-Expression in den menschlichen Myotuben mittels einer shRNA (small hairpin)-Sequenz führte zu einer erhöhten Lipidspeicherung, einer Verringerung des Insulin-Signalings, einer Reduktion der Mitochondrienfunktion sowie einer gesteigerten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies. BRCA1 dürfte also demnach eine entscheidende

Rolle bei der Regulation von metabolischen Abläufen im Skelettmuskel spielen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass Mutationen dieses Gens ein Risiko für Stoffwechselerkrankungen bergen (Jackson et al., 2014). In einer in diesem Zusammenhang erwähnenswerten Fall-Kontroll-Studie von Bordeleau et al. konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation nach einer Brustkrebsdiagnose ein doppelt so hohes Diabetesrisiko haben (OR = 2,0; 95% CI: 1,4-2,8; P = 0,0001). Das höchste Risiko bestand dabei 10 oder mehr Jahre nach der Krebsdiagnose. Außerdem hatten übergewichtige Frauen ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) und jene, die eine Chemotherapie erhielten, ein besonders hohes Risiko. Diabetes konnte in dieser Untersuchung andererseits nicht als möglicher Auslöser für die Entstehung eines Mammakarzinoms bei Frauen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen gezeigt werden (Bordeleau et al., 2011).

Genetische Aspekte werden also als weitere mögliche Ursache für die Assoziation zwischen den Krankheitsbildern DM2 und Brustkrebs in Betracht gezogen. Eine ausführlichere Diskussion der Zusammenhänge würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

4.4. Gemeinsame Risikofaktoren

Betrachtet man die lebensstilbezogenen Risikofaktoren des Mammakarzinoms, so lässt sich erkennen, dass sich diese mit denen von DM2 teilweise überschneiden. Zu den wichtigsten Risikofaktoren der Brustkrebserkrankung zählen Alter, genetische Prädisposition, westliche Kultur, Mutationen (BRCA1, BRCA2) und benigne Brustdrüsenerkrankungen. Dazu kommen Faktoren, die mit einer moderaten Risikoerhöhung in Verbindung gebracht werden, wie lange Östrogenexposition durch frühe Menarche und/oder späte Menopause, Nullparität, die Verwendung von oralen Kontrazeptiva über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren und postmenopausale Östrogenersatztherapie. Ferner spielen lebensstilbezogene Faktoren wie zum Beispiel Alkoholkonsum und Adipositas eine wichtige Rolle (Bartsch und Steger, 2011).

Folgende etablierte Risikofaktoren können laut Hauner als Ursache für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes genannt werden:

- genetische Prädisposition (familiär gehäuftes Auftreten eines DM2)
- Alter > 45 Jahre
- Übergewicht ($\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$)
- stammbetontes Fettverteilungsmuster
- Hypertonie ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
- verringerte HDL-Cholesterinwerte ($< 35 \text{ mg/dl}$ bei Männern und $< 45 \text{ mg/dl}$ bei Frauen) und/oder Triglyceride $> 200 \text{ mg/dl}$ bei Frauen

- Glukoseintoleranz während der Schwangerschaft oder Geburtsgewicht eines Kindes > 4kg
- mangelnde körperliche Aktivität (Hauner, 2010a).

Im Folgenden soll auf jene gemeinsamen Risikofaktoren von Brustkrebs und DM2 eingegangen werden, die mit einem ungesunden Lebensstil in Zusammenhang stehen.

Tabakkonsum, Fehlernährung, Adipositas und Bewegungsmangel sind vermeidbare schädliche Einflüsse für den Körper. Deshalb stellt die Veränderung des Lebensstils auch einen wichtigen Ansatzpunkt von Primärpräventionsprogrammen dar (Statistik Austria, 2013).

4.4.1. Adipositas und das metabolische Syndrom

Laut Definition der WHO ist ein Mensch mit einem BMI (body mass index) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ übergewichtig, von Adipositas spricht man ab einem BMI von 30 kg/m^2 (World Health Organization, 2000).

Eine kürzlich publizierte Studie von Ng et al. zeigt, dass der Anteil der übergewichtigen Erwachsenen ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) weltweit zwischen 1980 und 2013 bei Männern von 28,8% (95% UI: 28,4-29,3) auf 36,9% (36,3-37,4) und bei Frauen von 29,8% (29,3-30,2) auf 38,0% (37,5-38,5) anstieg. Die steigende Prävalenz konnte sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungsländern verzeichnet werden. Während in Industrieländern mehr Männer als Frauen übergewichtig oder adipös sind, ist in Entwicklungsländern hingegen die Prävalenz bei Frauen höher (Ng et al., 2014a).

Laut den Untersuchungen des Österreichischen Ernährungsberichts 2012 sind rund 40% der erwachsenen Bevölkerung adipös oder übergewichtig. Dabei sind 52,3% (44,5 - 60,0) der Männer und 27,6% der Frauen (21,3 - 35,0) aufgrund ihres BMI als übergewichtig oder adipös einzustufen. Wie Abbildung 7 zeigt sind 58,1% (52,6 - 63,4) der erwachsenen Bevölkerung normalgewichtig, 2,1% (1,0 - 4,4) untergewichtig, 27,6% (22,9 - 32,8) übergewichtig und 12,2% (9,1 - 16,3) adipös¹ (Elmadfa et al., 2012).

Aufgrund der steigenden Prävalenz und der bekannten Gesundheitsrisiken, die damit einhergehen, stellt Übergewicht global eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme dar (Ng et al., 2014a).

¹ BMI-Einteilung der WHO: Untergewicht < $18,5 \text{ kg/m}^2$; Normalgewicht $18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$; Übergewicht $\geq 25,00 \text{ kg/m}^2$; Adipositas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (World Health Organization, 2000).

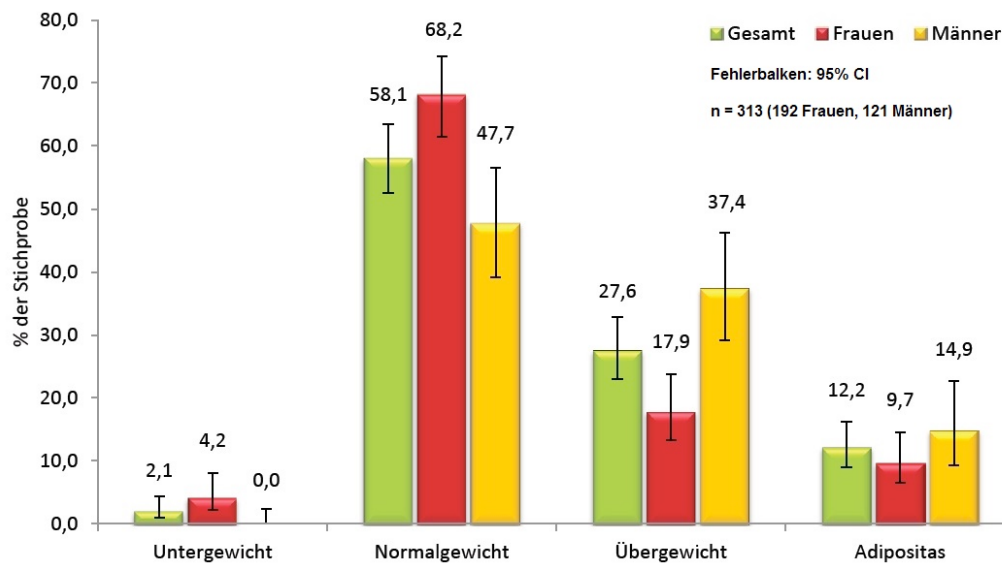


Abbildung 7: Prävalenz von Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen (18-64 Jahre) (Elmadfa et al., 2012)

Dass Gewichtszunahme im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für DM2 verbunden ist, wurde schon vor Jahrzehnten belegt (Colditz et al., 1995). Laut einer von Schienkiewitz et al. im Rahmen des EPIC-Projekts durchgeführten Studie ist eine Zunahme des BMI zwischen 25 und 40 Jahren bei Frauen und Männern mit einem höheren Risiko verbunden an DM2 zu erkranken, als eine Gewichtszunahme zwischen 40 und 55 Jahren. Ferner führt eine starke Gewichtszunahme im früheren Erwachsenenalter auch dazu, dass diese Patienten jünger sind, wenn bei ihnen Diabetes mellitus diagnostiziert wird (Schienkiewitz et al., 2006).

Anhand von Daten der DESIR-Studie fand man heraus, dass bei prädiabetischen Personen mit gestörter Nüchtern glukose (IFG) sowohl die Zunahme des Bauchumfangs (OR = 1,79; 95% CI: 1,45-2,21) als auch des Gewichts (OR = 1,86; 95% CI: 1,51-2,30) mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert war. Dabei waren die Auswirkungen der Bauchumfangzunahme bei Personen mit einem BMI < 25 kg/m² (OR = 2,40; 95% CI: 1,63-3,52) größer als bei übergewichtigen Probanden (OR = 1,66; 95% CI: 1,28-2,16). Hinsichtlich der Gewichtszunahme zeigten beide BMI-Gruppen ein ähnliches Ergebnis. Aufgrund dieser Daten kann man davon ausgehen, dass bei Personen mit gestörter Nüchtern glukose, die nicht übergewichtig sind, die Zunahme des Bauchumfangs im Vergleich zur Gewichtszunahme den stärkeren Risikofaktor für DM2 darstellt (Gautier et al., 2010). Ein weiterer interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang ist, dass bei übergewichtigen Erwachsenen laut einer Studie von Neeland et al. übermäßiges viszerales Fett und Insulinresistenz, aber nicht Adipositas generell, mit einem vermehrten Auftreten von Prädiabetes und DM2 assoziiert sind (Neeland et al.,

2012). Die Körperfettverteilung hat also bei übergewichtigen Personen einen Einfluss auf die Entstehung von Erkrankungen wie DM2.

Um darauf hinzuweisen, dass Fettleibigkeit als Hauptursache von DM2 gesehen werden kann, führten Astrup und Finer den Begriff „diabesity“, der sich aus den Wörtern „diabetes“ und „obesity“ (Adipositas) zusammensetzt, ein. Damit soll verdeutlicht werden, dass Übergewicht und Adipositas zu den vermeid- und therapierbaren Hauptursachen von DM2 zählen und Gewichtsreduktion eine effektive Präventionsmaßnahme bei übergewichtigen Personen mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) darstellt (Astrup und Finer, 2000).

In den USA tragen Übergewicht und Adipositas zu 14-20% der durch Krebs verursachten Todesfälle bei (siehe Abbildung 8). Die American Cancer Society erwähnt in Zusammenhang mit Übergewicht und Fettleibigkeit ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, Kolonkarzinom, Endometriumkarzinom, Tumoren der Nieren und des Pankreas, Adenokarzinome des Ösophagus und auch viele andere Krebsarten (American Cancer Society, 2011).

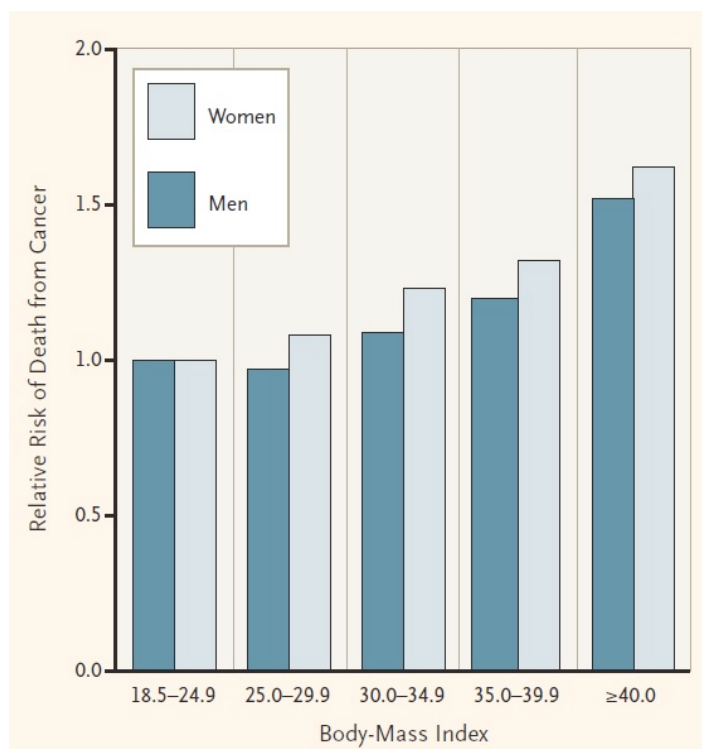


Abbildung 8: Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Krebssterblichkeit in den USA, basierend auf Daten der Cancer Prevention Study II, 1982-1998 (Adami und Trichopoulos, 2003)

Laut einer kürzlich publizierten Metaanalyse, in die 82 Studien mit 213 075 prä- und postmenopausalen Brustkrebsüberlebenden eingeschlossen wurden, ist ein höherer BMI bei diesen Frauen mit einem geringeren Gesamtüberleben und Überleben hinsichtlich Brustkrebs im Speziellen assoziiert. Der BMI wurde vor der

Diagnose, < 12 Monate danach oder 12 Monate und mehr nach der Diagnose erhoben. Das Ergebnis war unabhängig davon, wann der BMI bestimmt wurde. Zu den genannten 3 Zeitpunkten wiesen adipöse Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ein um 41%, 23% beziehungsweise 21% höheres Risiko für Gesamtsterblichkeit und ein um 35%, 25% beziehungsweise 68% erhöhtes Risiko für brustkrebsspezifische Sterblichkeit auf. Alle Ergebnisse waren statistisch signifikant, mit Ausnahme des Zusammenhangs zwischen BMI $\geq$ 12 Monate nach Diagnose und der Brustkrebssterblichkeit. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko konnte auch bei übergewichtigen und untergewichtigen Brustkrebsüberlebenden festgestellt werden (Chan et al., 2014a).

Die norwegische HUNT-Studie ist eine prospektive bevölkerungsbezogene Studie mit postmenopausalen Frauen, die 55 Jahre oder älter sind. Sie fand heraus, dass eine Gewichtszunahme vor der Menopause (< 45 Jahre) und in der perimenopausalen Phase (zwischen 45 und 55 Jahren) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist. Bei Frauen, die erst nach der Menopause ($\geq$ 55 Jahre) an Gewicht zunehmen, besteht hingegen kein eindeutiger Zusammenhang (Alsaker et al., 2013).

Die Analyse von zwei Fall-Kontrollstudien, die in Italien und der Schweiz durchgeführt wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass das Auftreten des metabolischen Syndroms mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen assoziiert ist, wobei die Tendenz mit zunehmendem Alter steigend ist (Rosato et al., 2011). Das metabolische Syndrom umfasst vier sich gegenseitig beeinflussende Faktoren, die kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 begünstigen können. Zu diesen gehören Dysglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhte Triglyceridspiegel, erniedrigte HDL- Spiegel) und Fettleibigkeit (v.a. abdominelle Adipositas) (Alberti et al., 2009). Es handelt sich also um ein Syndrom, das mit vielen physiologischen Veränderungen einhergeht, zu denen Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, viszerale Fettleibigkeit, erhöhte Östrogenspiegel, erhöhte Spiegel von inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) sowie veränderte Adipokinspiegel gehören (Gallagher und LeRoith, 2013).

Ein niedriger HDL-Spiegel, als Teil des metabolischen Syndroms, ist mit einem erhöhten postmenopausalen Brustkrebsrisiko verbunden (Furberg et al., 2004). Glykosylierung und Oxidation von HDL bei diabetischen Patienten dürfte die Entwicklung von Metastasen bei Brustkrebspatientinnen fördern, weshalb der Fokus bei Diabetikerinnen mit Brustkrebs stärker auf therapeutische Strategien, die auf die HDL-Funktion abzielen, gerichtet werden soll (Pan et al., 2012).

4.4.2. Bewegungsmangel

Im Rahmen des metabolischen Syndroms ist auch der Faktor des Bewegungsmangels nicht außer Acht zu lassen.

Im Jahr 2008 waren weltweit 31% der Erwachsenen (28% der Männern und 34% der Frauen) ab 15 Jahren unzureichend körperlich aktiv. Ungefähr 3,2 Millionen Todesfälle jährlich sind der mangelnden Körperbewegung zuzuschreiben (World Health Organization, 2014c). Laut der Gesundheitsbefragung 2006/2007 machten in Österreich 60% der Männer und 49% der Frauen ab 15 Jahren zumindest einmal wöchentlich in ihrer Freizeit körperliche Bewegung. An zumindest 3 Tagen pro Woche Sport betrieben hingegen nur etwa ein Drittel der Männer (32%) bzw. ungefähr ein Viertel der Frauen (23%), wobei es Unterschiede hinsichtlich des Lebensalters gibt (Klimont et al., 2007).

Zahlreiche Studien bestätigen die inverse Assoziation zwischen körperlicher Betätigung und dem Risiko für DM2 (Hu et al., 2004; Jeon et al., 2007). Außerdem trägt Bewegung zu einem geringeren Mortalitätsrisiko bei Diabetikern bei (Sluik et al., 2012). Adipositas und körperliche Betätigung dürften aber unabhängig voneinander die Entwicklung von DM2 fördern. In einer großen Kohortenstudie mit 68 907 Teilnehmerinnen der „Nurses' Health Study“ konnte gezeigt werden, dass Frauen, die adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und körperlich inaktiv ($< 2,1 \text{ MET}^2 \text{ h/Woche}$) waren, hinsichtlich des Auftretens von DM2 ein relatives Risiko (RR) von 16,75 (95% CI: 13,99-20,04) im Vergleich zu normalgewichtigen, sportlichen Frauen ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 21,8 \text{ MET h/Woche}$) aufwiesen. Frauen, die adipös, aber körperlich aktiv waren, hatten ein RR von 10,74 (95% CI: 8,74-13,18) und schlanke, aber inaktive Frauen zeigten ein RR von 2,08 (95% CI: 1,66-2,61). Bauchumfang und Körperbewegung sind laut dieser Studie als signifikante Risikofaktoren für DM2 zu betrachten, wobei der Einfluss von abdomineller Adipositas stärker sein dürfte als jener der körperlichen Inaktivität (Rana et al., 2007).

„The Women's Health Initiative Cohort Study“ ist eine große prospektive Kohortenstudie, die an postmenopausalen US-amerikanischen Frauen den Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Brustkrebsrisiko untersuchte. Frauen, die im Alter von 35 Jahren einer regelmäßigen intensiven sportlichen Betätigung nachgingen, wiesen ein um 14% verringertes Brustkrebsrisiko im Vergleich zu untätigen Frauen auf (RR = 0,86; 95% CI: 0,78-0,95). Es konnte also gezeigt werden, dass gesteigerte körperliche, anstrengende Tätigkeit mit einem

² Das metabolische Äquivalent (MET) gibt das Verhältnis der metabolischen Rate bei körperlicher Betätigung zum Standardruheumsatz von 1,0 kcal/kg/h an (z.B.: Schlafen = 0,9 METs, Tennisspielen = 5,0 METs) (Ainsworth et al., 2000).

verringerten Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen assoziiert ist, wobei das Risiko mit der Anzahl an Trainingsstunden pro Woche sinkt. Der Effekt war vor allem bei Frauen mit einem BMI < 24,1 zu beobachten, aber auch bei moderat übergewichtigen Frauen (BMI 24,1-28,4) konnte man einen Nutzen sehen (McTiernan et al., 2003). Ein mit Diabetes mellitus verbundener interessanter Aspekt ist, dass man bei Frauen, die Brustkrebs überlebt haben, signifikant verringerte Insulinspiegel und verringerten Hüftumfang sowie einen Trend zur Verbesserung der Insulinresistenz beobachten konnte, wenn diese an einer 16-wöchigen Intervention aus Kraft- und Ausdauersport teilnahmen (Ligibel et al., 2008).

Förderung der körperlichen Betätigung stellt also einen weiteren wichtigen Ansatzpunkt zur Prävention von chronischen Erkrankungen dar. Zur Verringerung des Risikos für Stoffwechselerkrankungen wie DM2 bzw. des metabolischen Syndroms wird eine Kombination von Ausdauer- und Kraftsport von moderater Intensität im Ausmaß von 150 Minuten (2,5 h) wöchentlich empfohlen (Titze et al., 2012).

4.4.3. Ernährung

Ernährungsgewohnheiten stehen in direktem Zusammenhang mit Volkskrankheiten wie Übergewicht, Diabetes mellitus und Hypertonie (Klimont et al., 2007) (siehe Tabelle 6). Die Essgewohnheiten unterlagen in Europa im letzten Jahrhundert einem starken Wandel mit gesteigertem Konsum von Fast Food und Convenience-Lebensmitteln. Dies geht mit der Verzeehr von ballaststoff- und mikronährstoffarmen Produkten sowie von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten einher (Hauner, 2010b).

Laut dem Österreichischen Gesundheitsbericht 2012 haben erwachsene Österreicher einen zu hohen Konsum an gesättigten Fettsäuren (z.B. Fleisch, Wurst) und der Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z.B. Fisch) könnte verbessert werden. Eindeutig ist, dass in Österreich zu viel Kochsalz konsumiert wird: 47% der Frauen und knapp 60% der Männer nehmen mehr als die angemessenen 6g/d Kochsalz zu sich. Außerdem wird die Mindestzufuhr von > 30g/d Ballaststoffen in Form von beispielsweise Vollkornprodukten oder Hülsenfrüchten nicht erreicht. Die Aufnahmemenge der meisten Vitamine und Mineralstoffe ist ausreichend, eine Ausnahme stellt dabei z.B. Vitamin D dar. Österreicher essen also zu fett und zu salzig, trotzdem ist der Nährstoffstatus im Großen und Ganzen in Ordnung (Elmadfa et al., 2012).

Dennoch stellt die vorhin schon erwähnte Prävalenz von etwa 40% Übergewichtigen unter den österreichischen Erwachsenen (Elmadfa et al., 2012) ein Problem hinsichtlich Diabetes und Krebserkrankungen dar.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Ernährung und den verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms (modifiziert nach Hauner, 2010b)

Ernährungskomponente	Adipositas	DM2	Hyperlipo- proteinämie	Hypertonie
hohe Kalorienaufnahme	↑↑	↑	↑	↑
hoher Anteil gesättigter Fettsäuren	(↑)	(↑)	↑↑	(↑)
hoher Anteil einfach ungesättigter Fettsäuren	(↑)	↓	↓	?
hoher Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren	?	(↓)	(↓)	?
hoher Zuckerkonsum	↑	-	↑	-
hoher Anteil komplexer Kohlenhydrate	↓	↓	↓	↓
hohe Ballaststoffaufnahme	↓	↓	↓	↓
hoher Salzkonsum	-	-	-	↑
hohe Alkoholaufnahme	(↑)	(↑)	↑	↑

↓ günstiger Effekt wahrscheinlich/gesichert
 (↓) schwacher günstiger Effekt
 - kein gesicherter Zusammenhang
 ? unklar, keine ausreichenden Daten vorhanden

↑↑ sehr starker ungünstiger Effekt
 ↑ ungünstiger Effekt wahrscheinlich/gesichert
 (↑) schwacher ungünstiger Effekt

Die größte Studie zum Thema Ernährung und Gesundheit ist die EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), eine multizentrische Studie mit über 520 000 Teilnehmern in 10 verschiedenen europäischen Ländern. Sie zielt darauf ab, den Zusammenhang zwischen Ernährung, Lebensstil, Umweltfaktoren und dem Auftreten von Krebs und anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes zu untersuchen (International Agency for Research on Cancer, 2014). Im Folgenden sollen einige Aspekte des Einflusses von Ernährung auf Diabetes und Brustkrebs anhand der EPIC-Ergebnisse und anderen Studien dargestellt werden.

4.4.3.1. Alkohol

Der Einfluss von Alkohol auf das Diabetesrisiko wurde in zahlreichen Studien untersucht (Baliunas et al., 2009; Beulens et al., 2012). Laut einer Metaanalyse von Baliunas et al. hat moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von DM2 bei Männern und Frauen, wobei diese Assoziation bei Frauen stärker ausgeprägt ist. Der größte schützende Effekt war bei Frauen bei der Aufnahme von 24 g Alkohol pro Tag zu beobachten; die Risikoreduktion

betrug hier 40% im Vergleich zu Frauen, die keinen Alkohol trinken (RR = 0,60; 95% CI: 0,52-0,69). Der Konsum von ungefähr 2 Drinks pro Tag führte in dieser Analyse zum größten protektiven Effekt gegen die Entstehung von DM2 bei Männern und Frauen. Ein hoher Alkoholkonsum (ca. 50 g Alkohol/d bei Frauen bzw. ca. 60 g Alkohol/d bei Männern) war jedoch mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert und ist somit gesundheitsschädlich (Baliunas et al., 2009). Dass der schützende Effekt von moderatem Alkoholkonsum bei Frauen stärker ist, kann teilweise durch ihr Fettverteilungsmuster erklärt werden. Im Rahmen des EPIC-Projektes konnte dieses Ergebnis unterstützt werden: der moderate Alkoholkonsum bei Frauen war auch hier mit einem verringerten Entstehen von DM2 verbunden (HR = 0,82; 95% CI: 0,72-0,92 bei 6,1-12,0 g Alkohol/Tag), während der Zusammenhang bei Männern nicht signifikant war. Die inverse Assoziation war unter übergewichtigen Menschen ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) stärker ausgeprägt als bei normalgewichtigen Frauen und Männern. Das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen Alkoholkonsum und Diabetesrisiko dürfte aber nicht nur vom Geschlecht und dem BMI abhängig sein, sondern auch mit der Art des alkoholischen Getränks zusammenhängen. So zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass Weinkonsum bei Männern (HR = 0,84; 95% CI: 0,70-1,00 für 12,1-24,0 g Alkohol/Tag) und der Konsum von gespriteten Weinen bei Frauen (HR = 0,68; 95% CI: 0,41-1,14 für 12,1-24,0 g Alkohol/Tag) am stärksten mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert war (Beulens et al., 2012).

Alkoholkonsum ist ein in zahlreichen Studien gezeigter Risikofaktor für das Entstehen von Brustkrebs (Key et al., 2006). Im Unterschied zu Diabetes ist aber schon geringer Alkoholkonsum mit einem leicht erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. In einer prospektiven Beobachtungsstudie im Rahmen der Nurses' Health Study wiesen schon jene Frauen, die 5,0-9,9 g Alkohol pro Tag konsumierten, was 3-6 Drinks wöchentlich entspricht, ein statistisch signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko auf (RR = 1,15; 95% CI: 1,06-1,24; 333 Fälle/100 000 Personenjahren) (Chen et al., 2011b). Dass hormonelle Mechanismen an der Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Brustkrebsrisiko beteiligt sein dürften, zeigt das Ergebnis der Women's Health Initiative Observational Study: demnach ist Alkoholkonsum mit einem höheren Risiko für hormonrezeptorpositive als für hormonrezeptornegative Tumore bei postmenopausalen Frauen verbunden. Außerdem war das Risiko für lobuläre Mammakarzinome in dieser Studie höher als für duktales Tumorerkrankungen (Li et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Reduktion von Alkoholkonsum einen weiteren wichtigen Aspekt zur Prävention von chronischen Erkrankungen darstellt.

4.4.3.2. Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Der Begriff des glykämischen Index wurde 1981 von Jenkins et al. eingeführt. Er stellt den Einfluss der verschiedenen kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel auf den Blutzuckerspiegel dar (Jenkins et al., 1981). Lebensmittel mit einem hohen glykämischen Index (GI) enthalten Kohlenhydrate, die rasch gespalten werden und hohe postprandiale Glukosespiegel verursachen. Nahrungsmittel mit geringem GI enthalten hingegen Kohlenhydrate, die langsam gespalten werden, und führen zu einem langsamen Absinken der postprandialen Glukosekonzentration (Jenkins et al., 1981; Sluijs et al., 2010). Die glykämische Last (GL) berücksichtigt dazu auch die Menge des Kohlenhydratkonsums. Sie ist definiert als Produkt des GI und der verwertbaren Kohlenhydratmenge pro Portion (Schindler und Ludvik, 2012).

Es hat sich gezeigt, dass eine Ernährung mit einem hohen GI, einer hohen GL, hohem Stärke- und niedrigem Ballaststoffkonsum mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert ist. Eine prospektive Kohortenstudie der EPIC-Niederlande-Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine hohe GL – nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, etablierte Diabetesrisikofaktoren und Ernährungsfaktoren – mit einem signifikant erhöhten Diabetesrisiko verbunden ist (HR per DS increase = 1,27; 95% CI: 1,11-1,44). Hinsichtlich des GI zeigte sich eine Tendenz zu einem erhöhten Diabetesrisiko (HR per SD increase in GI = 1,08; 95% CI: 1,00-1,17). Ein wichtiger Aspekt ist, dass der Konsum von Ballaststoffen im multivariaten Modell zu einer Verringerung des Diabetesrisikos geführt hat (HR per SD increase = 0,89; 95% CI: 0,82-0,98). Der Konsum von Kohlenhydraten und Stärke erhöhte hingegen das Risiko für DM2 (HR für Kohlenhydrate = 1,20; 95% CI: 1,01-1,42; HR für Stärke = 1,23; 95% CI: 0,98-1,35), Zuckerkonsum beeinflusste nicht signifikant (HR = 1,15; 95% CI: 0,98-1,35). Daraus lässt sich schließen, dass sowohl Kohlenhydratquantität als auch -qualität wichtige Faktoren in der Diabetesprävention darstellen (Sluijs et al., 2010). Ferner ist bei der Prävention von DM2 wichtig, den Konsum von mit Zucker gesüßten Getränken wie Fruchtsaft mit Zuckerzusatz möglichst gering zu halten (Xi et al., 2014). Zahlreiche Studien zeigten nämlich ein erhöhtes Diabetesrisiko in Zusammenhang mit dem erhöhten Konsum von gesüßten Getränken (Schulze et al., 2004; Xi et al., 2014). Hinsichtlich des Einflusses von Kohlenhydraten auf das Brustkrebsrisiko zeigte eine Studie im Rahmen der EPIC-Kohorte, dass zwar im Allgemeinen kein Zusammenhang zwischen GI, GL, Kohlenhydratkonsum und Brustkrebs bei prä- oder postmenopausalen Frauen besteht. GL und Kohlenhydratkonsum waren aber signifikant mit einem erhöhten Risiko für ER-negative und ER-/PR-negative Tumorformen, jedoch nur bei postmenopausalen Frauen, assoziiert. Hinsichtlich ER-positiven Brustkrebses konnte keine Assoziation beobachtet werden (Romieu

et al., 2012). Außerdem konnte in Zusammenhang mit einer allgemein ballaststoffreichen Ernährung beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Quintil ein um 5% verringertes Brustkrebsrisiko beobachtet werden. Der gesteigerte Konsum von Ballaststoffen aus Gemüse führte sogar zu einem um 10% verringerten Mammakarzinomrisiko. Diese inverse Assoziation war für rezeptornegative Tumorformen stärker. Der Konsum von Ballaststoffen aus Früchten, Cerealien, Hülsenfrüchten und anderen Ernährungsquellen zeigte kein verändertes Brustkrebsrisiko (Ferrari et al., 2013).

4.4.3.3. Fett

Was Brustkrebs anbelangt konnte im Rahmen der EPIC-Studie gezeigt werden, dass Frauen mit einem hohen Konsum an gesättigten Fetten ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen (HR = 1,13; 95% CI: 1,00-1,27; $P_{\text{trend}} = 0,038$ höchstes Quintil der gesättigten Fett-Aufnahme vs. niedrigstes Quintil). Der Gesamtfettkonsum sowie die Aufnahme von einfach und mehrfach ungesättigten Fetten wirkten sich nicht signifikant auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aus. Bei einfach ungesättigten Fetten zeichnete sich aber ein Trend zu einem erhöhten Risiko ab, der nach Kalibrierung in den meisten Modellen der Studie auch Signifikanz erreichte. Bei mehrfach ungesättigten Fetten sah man einen geringfügigen Trend zu einer Verringerung des Krebsrisikos. Der Konsum von gesättigten Fetten war mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko bei postmenopausalen Frauen, die niemals eine Hormonersatztherapie erhielten, assoziiert (HR = 1,03; 95% CI: 1,00-1,07 für 20% höheren Konsum), während bei Hormonersatztherapie-Einnehmerinnen kein Zusammenhang beobachtet werden konnte (HR = 0,99; 95% CI: 0,96-1,03) (Sieri et al., 2008). Später fand man auch heraus, dass ein hoher Gesamtfettkonsum und der Konsum von gesättigten Fetten mit einem größeren Risiko für ER+/PR+ - Tumore (HR = 1,20; 95% CI: 1,00-1,45 bzw. HR = 1,28; 95% CI = 1,09-1,52; höchstes vs. niedrigstes Quintil), aber nicht für ER-/PR-Tumorformen assoziiert war. Kein Zusammenhang zwischen Fettkonsum und einem erhöhten Risiko konnte für HER2-positiven-Brustkrebs gezeigt werden, wohingegen der Konsum von gesättigten Fetten zu einem deutlich erhöhten Risiko für HER2-negative Tumore (HR = 1,29; 95% CI: 1,01-1,64; höchstes vs. niedrigstes Quintil) führte. Auch eine erhöhte Aufnahme von einfach ungesättigten Fetten war mit einem größeren Risiko für HER2-negative Krankheitsbilder assoziiert (Sieri et al., 2014).

Interessante Ergebnisse lieferte eine kürzlich publizierte Querschnittsstudie von Breen et al., die anhand von 124 Diabetikern und ebenso vielen Nicht-Diabetikern zeigte, dass Diabetiker ein anderes Ernährungsverhalten aufweisen als Nicht-Diabetiker. Obwohl die berichtete Energieaufnahme bei beiden Gruppen

vergleichbar war (1954 kcal DM2 vs. 2004 kcal Nicht-Diabetiker, $P = 0.99$), konsumierten Diabetiker insgesamt mehr Fett, mehr einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fette und Proteine, während der Konsum von Kohlenhydraten, Zucker und Ballaststoffen in der Diabetiker-Gruppe deutlich geringer war als bei Nicht-Diabetikern. Ferner war die glykämische Last (GL) der Diabetiker geringer. Beide Gruppen überschritten in Bezug auf den Konsum von gesättigten Fetten die Empfehlung von $< 10\%$ der täglichen Energieaufnahme (14,0% DM2 vs. 13,8% Nicht-Diabetiker) (Breen et al., 2014). Die EPIC-Norfolk-Studie führte zu dem Ergebnis, dass eine hohe Rate von mehrfach ungesättigten Fetten zu gesättigten Fetten mit einem verringerten Risiko für Diabetes assoziiert ist (OR = 0,84; 95% CI: 0,75-0,94), wobei das Ergebnis nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Diabetes-Familiengeschichte, Rauchen und anderen Lebensstilfaktoren wie BMI und Waist-hip-ratio nicht mehr statistisch signifikant war (Harding et al., 2004).

Es empfiehlt sich also zur Prävention von chronischen Erkrankungen den Konsum von gesättigten Fettsäuren zu reduzieren und in Richtung Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu verschieben.

4.4.3.4. Fisch und Fleisch

In der großen UK Women's Cohort Study konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für prämenopausalen Brustkrebs in Zusammenhang mit einem erhöhten Konsum von Fleisch im Allgemeinen sowie nicht verarbeitetem Fleisch (rotes Fleisch, Geflügel und Innereien) (beide Parameter HR = 1,20; 95% CI: 0,86-1,68) beobachtet werden. Stärker war die Assoziation jedoch bei postmenopausalen Frauen. Hier ergab die Studie einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fleisch im Allgemeinen (HR = 1,63; 95% CI: 1,13-2,35), verarbeiteten Fleischwaren (HR = 1,64; 95% CI: 1,14-2,37) sowie rotem Fleisch (HR = 1,56; 95% CI: 1,09-2,23) und dem Auftreten von Brustkrebs (Taylor et al., 2007). Eine Metaanalyse von Feskens et al. zeigte, dass der Konsum von verarbeiteten Fleischwaren mit einem um 32% erhöhten Risiko für Diabetes einhergeht. Auch der Konsum von rotem (unverarbeitetem) Fleisch ist mit einem signifikant erhöhten Diabetesrisiko assoziiert. In Zusammenhang mit der Aufnahme von (unverarbeitetem) Geflügel konnte kein erhöhtes Diabetesrisiko beobachtet werden. Als mögliche Ursachen werden nicht nur die im Fleisch enthaltenen gesättigten Fette sowie Hämeisen, sondern auch Konservierungsmittel wie Natrium und Nitrate, die vor allem in verarbeiteten Fleischprodukten enthalten sind, diskutiert (Feskens et al., 2013).

Der Konsum von Fisch ist hingegen sowohl mit einem verringerten Diabetes- (Patel et al., 2009) als auch Brustkrebsrisiko (Zheng et al., 2013) assoziiert, weshalb die Animierung zu regelmäßigem Fischkonsum eine wichtige Präventionsmaßnahme darstellt (Patel et al., 2009; Zheng et al., 2013).

4.4.3.5. Milchprodukte

In einer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie innerhalb der EPIC-Norfolk-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Vollmilch und fettreichen Milchprodukten und dem Entstehen von DM2 gezeigt werden. Allerdings kam die Studie nach Adjustierung von Alter und Geschlecht zu dem Ergebnis, dass der Konsum von fettarmer Milch zu einem verringerten Diabetesrisiko führen kann (low-fat dairy intake: terile [T] 3 vs. T1, HR = 0,81; 95% CI: 0,66-0,98). Diese inverse Assoziation konnte auch bei fermentierten, fettarmen Milchprodukten und vor allem bei Joghurt beobachtet werden (O'Connor et al., 2014).

Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Milch- und Milchproduktekonsum und Brustkrebs ist uneinheitlich (Moorman und Terry, 2004). Eine amerikanische Studie an rund 2000 Frauen mit invasivem Brustkrebs im Frühstadium zeigte in einer multivariaten Analyse, dass jene Frauen, die größere Mengen an fettreicher Milch zu sich nahmen, eine höhere brustkrebsspezifische Sterblichkeit (0,5-1,0 Portionen/Tag: HR = 1,20; 95% CI: 0,82-1,77; > 1,0 Portionen/Tag: HR = 1,49; 95% CI: 1,00-2,24; $P_{\text{trend}} = 0,05$), höhere Gesamtsterblichkeit ($P_{\text{trend}} < 0,001$) und höhere nicht-brustkrebsspezifische Sterblichkeit ($P_{\text{trend}} = 0,007$) aufwiesen. Die Assoziation mit einem Rezidiv der Brustkrebserkrankung war positiv, aber nicht statistisch signifikant. Es konnte in dieser Studie also gezeigt werden, dass der Konsum von fettreicher, aber nicht jener von fettarmer Milch in Zusammenhang mit einem höheren Mortalitätsrisiko nach Brustkrebsdiagnose steht (Kroenke et al., 2013).

4.4.3.6. Obst und Gemüse

Laut einem Expertenbericht der WHO (World Health Organization) und der FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) ist der Konsum von zumindest 400 g Obst und Gemüse täglich zur Prävention von chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen zu empfehlen (World Health Organization, 2003).

Im Rahmen des EPIC-Projektes zeigte sich in einer Fall-Kohorten-Studie mit rund 3700 Teilnehmern, dass eine Ernährung mit größeren Mengen an Gemüse mit einem verringerten Risiko für DM2 assoziiert ist. Für Obstkonsum konnte diese inverse Assoziation nicht beobachtet werden. Außerdem zeigte die Studie, dass eine große Vielfalt an Obst- und/oder Gemüsekonsum das Diabetesrisiko verringern dürfte (Cooper et al., 2012).

Was den protektiven Effekt von Obst- und Gemüsekonsum auf das Brustkrebsrisiko anbelangt, sind die Ergebnisse der EPIC-Studie hingegen uneinheitlich (van Gils et al., 2005; Masala et al., 2012). So konnte in einer Analyse der EPIC-Untersuchung, in die 8 der 10 teilnehmenden Länder involviert waren, kein positiver Zusammenhang zwischen Obst- bzw. Gemüsekonsum und Brustkrebsrisiko gefunden werden. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Dauer des Follow-up zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Daten noch relativ kurz war: die mittlere Dauer betrug 5,4 Jahre (van Gils et al., 2005). Anhand der italienischen EPIC-Population konnte in späteren Ergebnissen eine eindeutig protektive Rolle von gesteigertem Gemüsekonsum, vor allem von Blatt- und Fruchtgemüsesorten sowie rohen Tomaten, hinsichtlich des Brustkrebsrisikos beobachtet werden. Eine Assoziation für den Konsum von Obst konnte jedoch nicht gezeigt werden. Bei diesen Daten ist zu beachten, dass die Ergebnisse von Frauen im mediterranen Raum stammen, weshalb es interessant wäre, in weiteren Studien die Effekte von hohem Gemüsekonsum im Kontext mit einer mediterranen Diät zu betrachten (Masala et al., 2012). Ein weiterer an dieser Stelle zu erwähnender Aspekt ist, dass zahlreiche Studien zu dem Ergebnis kommen, dass der Konsum von Sojaprodukten bei Asiatinnen mit einer Verringerung des Brustkrebsrisikos assoziiert sein dürfte (Liu et al., 2014; Nagata et al., 2014). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Ernährung, die vor allem reich an Gemüse ist, einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Erkrankungen wie DM2 und das Mammakarzinom haben dürfte.

4.4.3.7. Mediterrane Diät

Die mediterrane Diät basiert auf den traditionellen Essgewohnheiten der Menschen, die in den Ländern rund um das Mittelmeer leben (Naska und Trichopoulou, 2014). Sie ist charakterisiert durch einen hohen Konsum von Gemüse, Früchten, Nüssen, Hülsenfrüchten, Fisch, Meeresfrüchten und Getreide sowie einen geringen Konsum von Fleisch, Fleischprodukten und Milchprodukten. Alkohol wird in moderaten Mengen, meist in Form von Wein während des Essens konsumiert. Als Fettquelle wird hauptsächlich Olivenöl verwendet, was zur Aufnahme von einem hohen Anteil an einfach ungesättigten im Vergleich zu gesättigten Fettsäuren führt (Trichopoulou et al., 2009).

Laut einer großen Fall-Kontroll-Studie des EPIC-Projekts führt die Einhaltung einer mediterranen Diät, definiert durch den relative Mediterranean diet score (rMED) mit 0-18 Punkten, in dieser europäischen Population zu einer kleinen Reduktion des Risikos, Typ 2-Diabetes zu entwickeln. So zeigten Personen mit einem hohen rMED-Score (11-18 Punkte) ein um 12% (95% CI: 3-21) geringeres Diabetesrisiko als jene mit niedrigem rMED-Score (0-6 Punkte) (Romaguera et al., 2011).

Hinsichtlich des Brustkrebsrisikos konnte im Rahmen der EPIC-Studie gezeigt werden, dass die Einhaltung einer mediterranen Diät (ohne Alkohol) mit einem um 6% verringerten Gesamtbrustkrebsrisiko assoziiert ist. Bei postmenopausalen Frauen war das Brustkrebsrisiko um 7% verringert. Diese Assoziation war bei rezeptornegativen (ER-/PR-) Tumoren verstärkt (HR = 0,80; 95% CI: 0,65-0,99; $P_{\text{trend}} = 0,043$). Kein Zusammenhang konnte zwischen einer mediterranen Ernährungsweise und einem reduzierten Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen beobachtet werden (Buckland et al., 2013).

Da das Ernährungsverhalten zu den modifizierbaren Risikofaktoren von Diabetes mellitus und Brustkrebs gehört, können hier Präventionsmaßnahmen gezielt ansetzen. Durch die Einhaltung einer Ernährungsweise, geprägt durch hohen Konsum von Obst, Gemüse, Fisch, fettarmen Milchprodukten, Ballaststoffen, mehrfach ungesättigten Fetten sowie moderaten Alkoholkonsum, kann jeder selbst dazu beitragen, den Risikofaktor „falsche Ernährungsweise“ zu verringern. Gerade beim Krankheitsbild des DM2 kann durch die Einhaltung von gezielten Diäten viel bewirkt werden.

4.4.4. Rauchen

Der übermäßige Konsum von Tabak zählt zu den führenden Risikofaktoren für die Entstehung einer Vielzahl von Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Statistik Austria, 2013).

In einer kürzlich publizierten Studie von Ng et al. zum täglichen Rauchverhalten in 187 Ländern sank die Prävalenz der täglich rauchenden männlichen Erwachsenen ab 15 Jahren global gesehen zwischen 1980 und 2012 von 41,2% (95% UI: 40,0-42,6%) auf 31,1% (95% UI: 30,2%-32,0%; $P < 0,001$). Bei Frauen konnte in diesem Zeitraum eine Verringerung um 42% verzeichnet werden: während im Jahr 1980 noch 10,6% (95% UI: 10,2%-11,1%) der weiblichen Bevölkerung Raucherinnen waren, rauchten im Jahr 2012 6,2% (95% UI: 6,0-6,4%; $P < 0,001$) der Frauen täglich. Aufgrund des globalen Bevölkerungswachstums stieg die Anzahl der Raucher in diesem Zeitraum jedoch weltweit von 721 auf 967 Millionen an (Ng et al., 2014b).

In Österreich konnte man in den letzten Jahrzehnten eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverhaltens bei Männern und Frauen beobachten (siehe Abbildung 9). Während in den 70er Jahren noch 39% der männlichen Erwachsenen ab 16 Jahren täglich rauchten, waren es bei der österreichischen Gesundheitsbefragung 2006/2007 nur noch 27,5%. Bei Frauen hingegen stieg der Anteil der Raucherinnen stetig von rund 10% im Jahr 1972 auf über 19% in den Jahren 2006/2007 (Klimont et al., 2007).

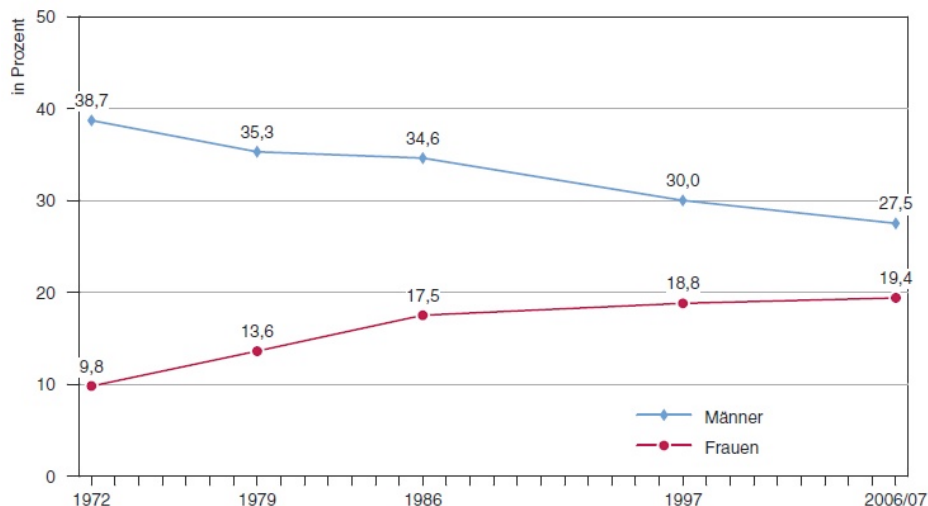


Abbildung 9: Anteil der Raucherinnen und Raucher in der Bevölkerung ab 16 Jahren, basierend auf den Daten der Österreichischen Gesundheitsbefragung 2006/2007 (Statistik Austria, 2013)

Die globale Studie von Ng et al. zählt Österreich sogar zu jenen Ländern, in denen die Prävalenz der täglich rauchenden Frauen im Jahr 2012 bei über 25% lag (Ng et al., 2014b).

Diabetes und Brustkrebs betreffend stellen diese Zahlen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar, da Rauchen das Risiko für das Auftreten dieser beiden Erkrankungen wesentlich erhöht (Zhang et al., 2011; Dossus et al., 2014).

Im Rahmen der CARDIA-Studie (Coronary artery risk development in young adults), einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit einem Follow-up von 15 Jahren, fand man anhand von rund 5000 Frauen und Männern heraus, dass sowohl aktives als auch passives Rauchen zu einem erhöhten Risiko führt, im jungen Erwachsenenalter eine Glukoseintoleranz zu entwickeln. 15 Jahre nach Studienbeginn lag dabei die Glukoseintoleranzrate bei Rauchern am höchsten (21,8%; 95% CI: 19-24), gefolgt von Passivrauchern (17,2%; 95% CI: 15-19) und Exrauchern (14,4%; 95% CI: 12-18). Am geringsten war die Rate bei Nichtrauchern, die auch keinem Passivrauch ausgesetzt waren (11,5%; 95% CI: 10-14) (siehe Abbildung 10). Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Diabetes war dabei bei weißen Frauen und Männern am stärksten nachzuweisen (Houston et al., 2006).

Dass passiver und aktiver Zigarettenrauch mit einem erhöhten Diabetes-Typ-2-Risiko assoziiert sind, bestätigt auch das Ergebnis einer prospektiven Kohortenstudie mit 24-jährigem Follow-up, die im Zuge der Nurses' Health Study mit 100 526 Frauen durchgeführt wurde. Aktive Raucherinnen, die ≥ 25 Zigaretten pro Tag rauchten, wiesen in diesem Ergebnis ein fast doppelt so hohes Risiko auf (RR = 1,98; 95% CI: 1,57-2,36) an Diabetes Typ 2 zu erkranken. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass das Diabetesrisiko zwar durch das Aufhören des

Rauchens kontinuierlich abnahm, jedoch 20 Jahre danach immer noch signifikant erhöht war (RR = 1,15; 95% CI: 1,00-1,32) (Zhang et al., 2011).

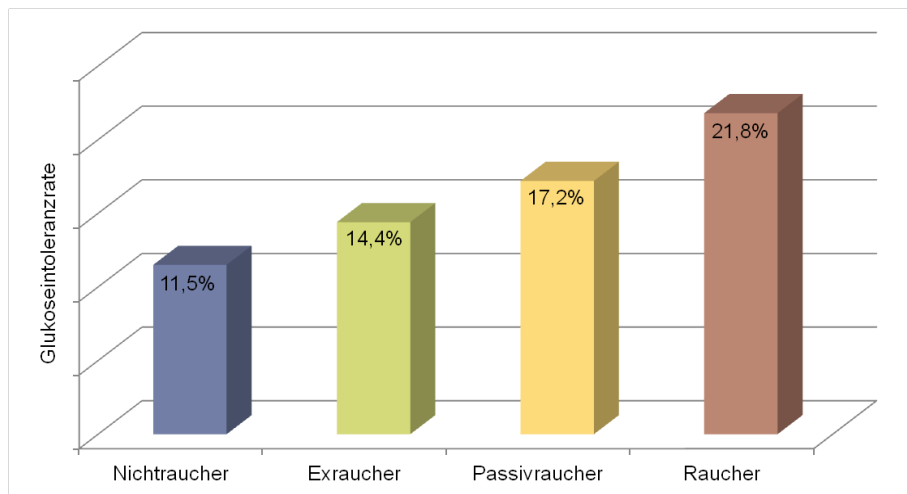


Abbildung 10: Inzidenz der Glukoseintoleranz 15 Jahre nach Studienbeginn in Zusammenhang mit Tabakkonsum (basierend auf Houston et al., 2006)

Tabakkonsum kann nicht nur dazu führen, Diabetes mellitus zu entwickeln, sondern erhöht auch das Mortalitätsrisiko sowie das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetikern. So zeigt eine große Metanalyse von Qin et al., die 46 Studien mit rund 130 000 Diabetikern miteinschließt, beim Vergleich von Rauchern mit Nichtrauchern ein relatives Risiko (RR) von 1,48 für Gesamtmortalität (27 Studien), 1,36 für kardiovaskuläre Sterblichkeit (9 Studien), 1,54 für koronare Herzkrankheit (13 Studien), 1,44 für Schlaganfall (9 Studien) und 1,52 für Myokardinfarkt (7 Studien). Ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Herzerkrankungen konnte sowohl bei Exrauchern als auch bei aktuellen Rauchern beobachtet werden, wobei jene Personen, die zum Untersuchungszeitpunkt rauchten, bei allen Outcomes ein höheres Risiko aufwiesen (Qin et al., 2013).

An diesem erhöhten Diabetesrisiko dürften verschiedene Mechanismen beteiligt sein (Zhang et al., 2011). So kommt es durch den regelmäßigen Tabakkonsum im Körper zu Effekten wie oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion und systemischer Entzündung durch den Anstieg von Entzündungsmediatoren wie Akute-Phase-Proteinen und proinflammatorischen Zytokinen (Yanbaeva et al., 2007). Dieser chronische Entzündungsprozess kann in Folge zur Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus beitragen (Wellen und Hotamisligil, 2005). Regelmäßiger Tabakkonsum scheint außerdem Einfluss auf die Fettverteilung im Körper zu haben. Laut einer britischen Querschnittsstudie haben Raucher ein metabolisch ungünstigeres Fettverteilungsprofil mit abdomineller Fettleibigkeit, obwohl sie im Vergleich zu Nichtrauchern durchschnittlich niedrigere BMI-Werte aufweisen (Canoy et al., 2005).

Dass aktiver und passiver Zigarettenkonsum auch mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist, zeigen erst kürzlich publizierte Ergebnisse im Rahmen der großen EPIC-Studie. Im Vergleich zu Nichtraucherinnen, die auch keinem passiven Zigarettenrauch ausgesetzt waren, wiesen momentan rauchende Frauen (HR = 1,16; 95% CI: 1,05-1,28), Exraucherinnen (HR = 1,14; 95% CI: 1,04-1,25) und Frauen, die aktuell Passivrauch ausgesetzt waren (HR = 1,10; 95% CI: 1,01-1,20), ein erhöhtes Brustkrebsrisiko auf (Dossus et al., 2014).

Schon frühere Studien zeigten den Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und einem erhöhten Brustkrebsrisiko (z.B. Xue et al., 2011), die EPIC-Studie ist aber die bislang größte Kohortenstudie zu diesem Thema (Dossus et al., 2014). Als Grund für den Zusammenhang zwischen Rauchen und einem erhöhten Brustkrebsrisiko werden verschiedene Mechanismen diskutiert (Dossus et al., 2014). So kann es beispielsweise durch den Einfluss von Umweltkarzinogenen wie polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Tabakrauch zur Bildung von Karzinogen-DNA-Addukten und somit zu DNA-Schäden im Brustgewebe kommen (Perera et al., 1995). Außerdem können Karzinogene des Tabakrauchs in den Östrogenmetabolismus eingreifen und die Bildung von genotoxischen Östrogenmetaboliten hervorrufen (Cavalieri et al., 2000).

Die Ergebnisse der EPIC-Studie zeigten auch, dass jene Frauen, die vor ihrer ersten Schwangerschaft zu rauchen begannen, ein höheres Brustkrebsrisiko hatten. Die Zigarettenpackungsjahre (pack-years)³ zwischen Menarche und der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft führten also zum bedeutendsten Anstieg des Brustkrebsrisikos (HR = 1,73; 95% CI: 1,29-2,32, für jede Zunahme von 20 Schachteljahre), während Rauchen nach der Menopause mit einem signifikant verringerten Risiko assoziiert war (HR = 0,53; 95% CI: 0,34-0,82, für jede Zunahme von 20 Schachteljahre) (Dossus et al., 2014). Auch eine drei Jahre davor publizierte Metaanalyse von DeRoo et al. fand ein um 10% höheres Brustkrebsrisiko bei Frauen, die vor ihrer ersten Schwangerschaft rauchten, im Vergleich zu Frauen, die niemals rauchten (summary RR = 1,10; 95% CI: 1,07-1,14) (DeRoo et al., 2011).

Dieses Ergebnis kann durch die Veränderung der weiblichen Brustdrüsen während der Schwangerschaft erklärt werden. Die Brust ist in den unterschiedlichen Lebensphasen einer Frau – wie kindlichem Wachstum, Pubertät, Schwangerschaft, Stillzeit und postmenopausaler Rückbildung – starken Veränderungen hinsichtlich Größe, Form und Funktion ausgesetzt. Für die Entstehung eines Tumors ist die Interaktion von Karzinogenen – wie in

³ Unter dem Begriff Packungsjahr/Schachteljahr (pack-year) versteht man die im Durchschnitt täglich gerauchte Anzahl an Zigarettenpackungen multipliziert mit den Raucherjahren (Arnold et al., 2012).

Tabakrauch – mit undifferenzierten, hoch proliferierenden Brustepithelzellen erforderlich. Bei Schwangeren erreicht die Brust ihre maximale Entwicklung, die durch Wachstum und lobuläre Differenzierung gekennzeichnet ist. Aufgrund dieser Tatsache wird die Aufnahme von Karzinogenen und somit die Tumorentstehung verringert (Russo et al., 2001).

Langjähriger Zigarettenkonsum kann aber auch bei Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt sind, dosisabhängig zu schlechteren Prognosen, einem erhöhten Rezidivrisiko sowie zu einem erhöhten Risiko für brustkrebsspezifische Mortalität und Gesamtsterblichkeit führen (siehe Abbildung 11). Nach Pierce et al. wiesen Exraucherinnen mit geringem Zigarettenkonsum (weniger als 20 Packungsjahre) im Vergleich zu Frauen, die nie geraucht haben, kein erhöhtes Risiko für eines der eben genannten Outcomes auf. Bei Exraucherinnen mit größerer Rauchbelastung stieg das Risiko für Gesamtsterblichkeit sowie Brustkrebssterblichkeit mit der Dosis. Exraucherinnen mit 35 oder mehr Packungsjahren hatten ein ähnlich stark erhöhtes Risiko wie aktuell rauchende Frauen für ein Rezidiv der Erkrankung (um 37% bzw. 41% erhöhtes Risiko), erhöhte Brustkrebsmortalität (um 54% bzw. 60% erhöhtes Risiko) sowie Gesamtsterblichkeit (um 68% erhöhtes Risiko bzw. doppeltes Risiko) (Pierce et al., 2014).

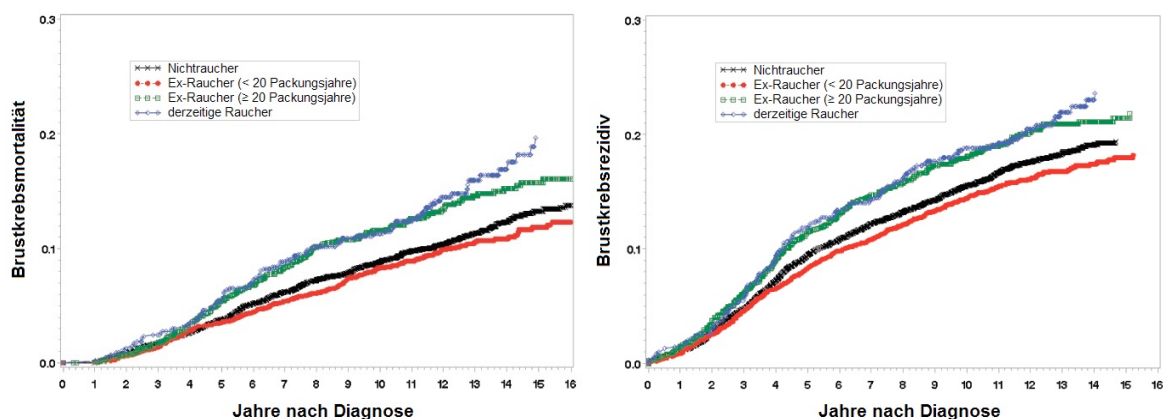


Abbildung 11: Brustkrebsmortalität und -rezidiv in Zusammenhang mit Tabakkonsum (modifiziert nach Pierce et al., 2014)

Die LACE-Kohortenstudie (Life After Cancer Epidemiology), eine prospektive Beobachtungsstudie mit anschließendem, systematischem Review, bestätigt das stark erhöhte Brustkrebsmortalitätsrisiko bei aktuellen Raucherinnen, fand aber nur einen schwachen, nicht signifikanten Zusammenhang zwischen ehemaligem Tabakkonsum und einer erhöhten brustkrebsspezifischen Sterblichkeit (HR = 1,24; 95% CI: 0,94-1,64) (Braithwaite et al., 2012). Zu dieser Fragestellung sind somit noch weitere Studien sinnvoll.

Neben dem erhöhten Brustkrebsrisiko (Dossus et al., 2014) und der gesteigerten Mortalitätsrate bei Krebspatientinnen (Pierce et al., 2014) kann Rauchen aber auch zu Komplikationen und Nebenwirkungen im Zuge der Therapie führen (Sørensen et al., 2002; Sharp et al., 2013). Es besteht beispielsweise ein höheres Risiko für Wundinfektion, Hautlappennekrose und Epidermolysis nach einer Mastektomie. Dies ist unabhängig von anderen signifikanten Risikofaktoren wie Diabetes, Adipositas, Alkoholkonsum, NSAIDs, etc. (Sørensen et al., 2002). Außerdem haben rauchende Brustkrebspatientinnen laut Sharp et al. im Vergleich zu Nichtraucherinnen ein doppelt so hohes Risiko, im Zuge einer adjuvanten Radiotherapie schwerwiegende Hautreaktionen aufgrund der Bestrahlung (ARSR = severe acute radiation skin reactions) zu entwickeln (Sharp et al., 2013).

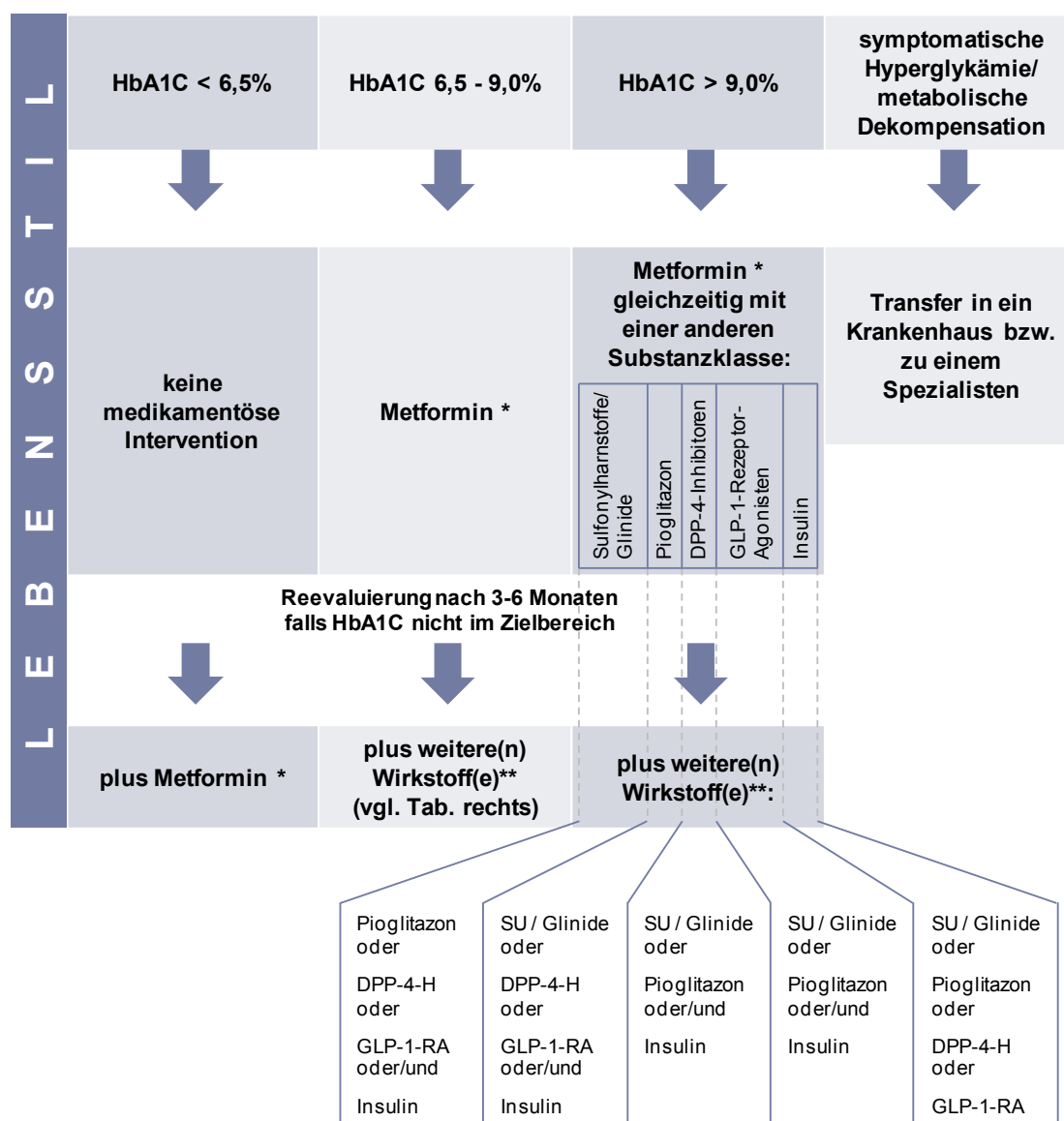
Die aktuelle Studienlage zum Einfluss von Tabakkonsum auf Brustkrebs und DM2 lässt erkennen, welche große Bedeutung Präventionsmaßnahmen und Programme zur Raucherentwöhnung haben. Die Tatsache, dass aktives und passives Rauchen zwischen Menarche und der ersten Schwangerschaft das Brustkrebsrisiko besonders steigert (Dossus et al., 2014), unterstreicht die Bedeutung von Primärprävention bereits im frühen Jugendalter. Dass Rauchen bei Frauen, die schon an Brustkrebs erkrankt sind, mit einem doppelt so hohen Gesamtsterblichkeitsrisiko verbunden ist (Pierce et al., 2014), zeigt, dass auch Tertiärpräventionsmaßnahmen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen.

4.5. Pharmakotherapeutische Aspekte

Im folgenden Abschnitt soll auf die Frage eingegangen werden, welchen Einfluss manche Arzneistoffe auf die Entstehung von Diabetes mellitus und Brustkrebs haben. Dabei soll vor allem analysiert werden, welche Rolle die medikamentöse Behandlung der beiden Krankheiten in Bezug auf die Entwicklung des jeweils anderen Krankheitsbilds spielt. Außerdem wird thematisiert, zu welchen Veränderungen es bei der Therapie des Mammakarzinoms kommt, wenn eine Patientin Diabetikerin ist. Abschließend wird diskutiert, welchen Einfluss manche der am häufigsten verschriebenen Substanzklassen auf das Risiko, DM2 und/oder Brustkrebs zu entwickeln, haben. Dabei wurden zur Analyse jene Arzneistoffe ausgewählt, die zur Behandlung von Erkrankungen dienen, die eng mit DM2 und dem metabolischen Syndrom verbunden sind.

4.5.1. Einfluss der medikamentösen Diabetestherapie auf Brustkrebsrisiko und -prognose

Die medikamentöse Behandlung des DM2 erfolgt nach den Richtlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft im Rahmen einer Stufentherapie (siehe Abbildung 12). Als orale Antidiabetika werden dabei Metformin, Pioglitazon, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Gliptine sowie GLP-1-Rezeptor-Agonisten eingesetzt (siehe unten). Außerdem stehen seit November 2012 als neue Substanzklasse SGLT2(Natrium-Glukose-Cotransporter-2)-Hemmer mit dem Hauptvertreter Dapagliflozin zur oralen Diabetestherapie zur Verfügung (Clodi et al., 2012).



* sofern keine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt

** Prinzipiell können Acarbose und SGLT-2-Inhibitoren in jeder Kombination eingesetzt werden, Dapagliflozin sollte aber nicht mit Pioglitazon kombiniert werden.

Abbildung 12: Therapie des Diabetes mellitus 2 nach ÖDG-Leitlinie (modifiziert nach Clodi et al., 2012)

Während eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes nur dann indiziert ist, wenn orale Antidiabetika nicht zum Erreichen des individuellen Therapieziels führen oder kontraindiziert sind (Clodi et al., 2012), ist sie bei Typ-1-DiabetikerInnen lebensnotwendig (Lechleitner et al., 2012).

Als Insulintherapie stehen unterschiedliche Formen zur Verfügung: Bei der **konventionellen Insulintherapie** werden fixe Mischinsulindosen 2-mal täglich verabreicht, wobei rund 2/3 der Tagesdosis am Morgen und 1/3 abends appliziert werden. Die **intensivierte Insulintherapie** ermöglicht hingegen eine Anpassung der Insulindosis an die jeweilige Nahrungsaufnahme und den aktuellen Blutzuckerspiegel; sie ist durch getrennte Substitution des basalen und des prandialen Insulinbedarfs gekennzeichnet und gilt als Standardtherapie bei DM1. Weiters besteht die Möglichkeit der Applikation über **Insulinpumpen** mit kurzwirksamen Insulinen oder Insulinanaloga (Lechleitner et al., 2012).

In zahlreichen Studien wurde der mögliche Einfluss von diversen Diabetestherapien auf die Entstehung von Tumoren untersucht (Currie et al., 2009; Giovannucci et al., 2010; Redaniel et al., 2012; Ahmadih und Azar, 2013). Im Folgenden soll nun auf die wichtigsten Wirkstoffklassen im Detail eingegangen werden.

4.5.1.1. Metformin

Zur medikamentösen Therapie des DM2 wird das Biguanid Metformin – sofern keine Unverträglichkeit vorliegt – als Mittel der ersten Wahl eingesetzt (siehe Abbildung 12) (Clodi et al., 2012). Metformin wirkt über Aktivierung der AMPK (AMP-Kinase) in peripherem Gewebe (Shaw et al., 2005). Es kommt zur Inhibierung der hepatischen Glukoseproduktion und Reduktion der Insulinresistenz in den peripheren Geweben, wodurch die Glukoseaufnahme und -verwertung in den Skelettmuskeln verstärkt wird. Dies führt zu verringerten Spiegeln an zirkulierender Glukose und an Plasmainsulin (Jalving et al., 2010).

Der Wirkstoff Metformin ist mit einem - im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika - verringerten Gesamtkrebsrisiko assoziiert (siehe Abbildung 13) (Currie et al., 2009).

In einer aktuellen Metaanalyse konnte festgestellt werden, dass das Brustkrebsrisiko bei Patientinnen, die Metformin einnehmen, um 6% geringer ist als bei jenen ohne Metformingabe (Zhang et al., 2013). Auch in einer weiteren Studie an postmenopausalen Diabetikerinnen, die Metformin als Monotherapie erhielten, konnte ein verringertes Brustkrebsrisiko beobachtet werden (Chlebowski et al., 2012). Ferner kam eine retrospektive Kohortenstudie von Jiralerspong et al. zu dem Ergebnis, dass diabetische Brustkrebspatientinnen, die Metformin und neoadjuvante Chemotherapie erhielten, eine höhere pCR-Rate (pathologic

complete response) aufwiesen als Diabetikerinnen ohne Metformingabe (24% vs. 8%; $P = 0,007$) (Jiralerspong et al., 2009).

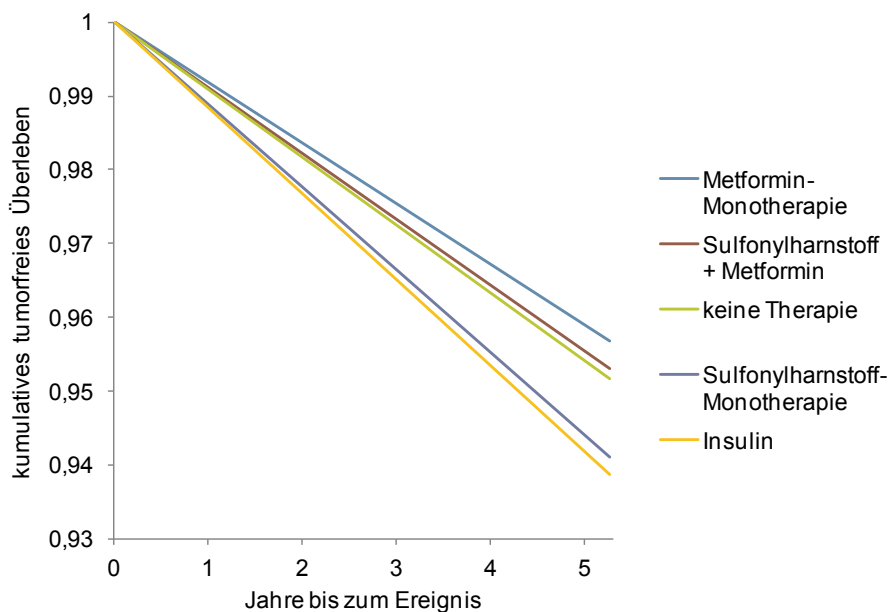


Abbildung 13: Progressionsrate von soliden Tumoren bei Diabetikern mit unterschiedlicher glukosesenkender Medikation (nach Currie et al., 2009)

Außerdem kann Metformin die Brustkrebssterblichkeit reduzieren ($SRR = 0,63$; 95% CI: 0,40-0,99) (Zhang et al., 2013). Andererseits konnten Currie et al. in einer Krebstyp-spezifischen Analyse bei Metforminpatientinnen keine verringerte Brustkrebsmortalitätsrate beobachten (Currie et al., 2012).

In einer präklinischen Studie in Mausxenografts konnte gezeigt werden, dass die orale Gabe von Metformin zusammen mit häufig verabreichten Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Paclitaxel und Carboplatin hoch effizient das Tumorwachstum blockieren und einen Rückfall in einigen Krebszelltypen, darunter auch einigen Brustkrebszellen, verhindern kann. Außerdem waren in Kombination mit dem Biguanid verringerte Dosen von Doxorubicin gleich effektiv wie höhere Dosen hinsichtlich einer Remissionsverlängerung. Metformin steigerte also die Effektivität von Standardchemotherapien in Mausxenografts (Iliopoulos et al., 2011).

Da Metformin also neben seiner blutzuckersenkenden Wirkung auch positive Effekte hinsichtlich Krebsentstehung und -prognose haben dürfte, wird über den möglichen Einsatz dieses Wirkstoffes als Antikrebsmedikament – auch bei Nichtdiabetikern – nachgedacht. Diesbezüglich fehlen aber noch weitergehende Studienergebnisse (Rizos und Elisaf, 2013).

4.5.1.2. Thiazolidindione

Aus der Wirkstoffgruppe der Thiazolidindione ist in Österreich derzeit nur ein Vertreter, Pioglitazon, am Markt (Kautzky-Willer und Hörl, 2011). Es führt als Agonist an nukleären PPAR γ -Rezeptoren sowie über die Regulation der Expression insulinempfindlicher Gene zur Erhöhung der Insulinsensitivität (Clodi et al., 2012).

Laut Giovannucci et al. ist noch nicht eindeutig geklärt, ob Thiazolidindione das Krebsrisiko und die Krebsprogression bei Menschen positiv, negativ oder nicht beeinflussen (Giovannucci et al., 2010).

Im Rahmen von drei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien wurde das Risiko für Brust-, Kolon- und Prostatakrebs bei Personen, die Thiazolidindione erhielten, mit dem von Patienten, die andere antidiabetische Therapien bekamen, verglichen. In die Studien wurden 513 Brustkrebspatientinnen und 2557 Kontrollpersonen mit eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Thiazolidindione einen neutralen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit, Kolon-, Brust- oder Prostatakrebs zu entwickeln, haben. Weder eine schädliche, noch eine günstige Wirkung dieser Wirkstoffe auf die Krebsentstehung konnte also herausgefunden werden (Koro et al., 2007).

Andererseits konnte in einer Analyse mit HER2-positiven Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass Metformin (HR = 0,52; 95% CI: 0,28-0,97; P = 0,041) und Thiazolidindione (HR = 0,41; 95% CI: 0,18-0,93; P = 0,036) mit verlängertem Überleben und verringerter brustkrebspezifischer Mortalität (HR = 0,47; 95% CI: 0,24-0,90; P = 0,023 bzw. HR = 0,42; 95% CI: 0,18-0,98; P = 0,044) assoziiert werden (He et al., 2012). Eine weitere aktuelle Studie zeigt einen Trend in Richtung eines verringerten Brustkrebsrisikos bei Gabe von Metformin und Thiazolidindionen (Chang et al., 2012).

Während dem Arzneistoff Pioglitazon hinsichtlich des Brustkrebsrisikos also ein neutraler bzw. positiver Effekt zugesprochen wird, zeigten zahlreiche Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blasenkrebs in Zusammenhang mit der Einnahme dieses Wirkstoffes (Azoulay et al., 2012; Mamtani et al., 2012; Neumann et al., 2012).

In einer kanadischen retrospektiven Kohortenstudie wird ein um 83% höheres Blasenkrebsrisiko bei Pioglitazongabe im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika (RR = 1,83; 95% CI: 1,10-3,05) beschrieben (Azoulay et al., 2012). Auch eine französische Kohortenstudie kam zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Pioglitazon mit einem signifikant erhöhten Blasenkrebsrisiko assoziiert ist (HR = 1,22; 95% CI: 1,05-1,43) (Neumann et al., 2012). Beide Studien zeigten, dass die Krebsrate mit der Anwendungsdauer und der Dosis des Medikaments steigt. Das höchste Risiko wiesen nämlich jene Patienten auf, die Pioglitazon mehr als 2 Jahre einnahmen, oder wenn hohe kumulative Dosen von mehr als

28 000 mg verabreicht wurden (Azoulay et al., 2012; Neumann et al., 2012). Vor allem die Pioglitazon-Langzeitexposition dürfte zu einem erhöhten Blasenkrebsrisiko führen, wie auch Mamtani et al. in einer retrospektiven, britischen Kohortenstudie, die die Einnahme von Thiazolidindionen (Pioglitazon bzw. Rosiglitazon) mit der von Sulfonylharnstoffen verglich, bestätigen. So wiesen Thiazolidindione-Patienten bei Langzeittherapie (≥ 5 Jahre) ein um über dreifach höheres Blasenkarzinomrisiko auf als die Sulfonylharnstoff-Vergleichsgruppe (HR = 3,25; 95% CI: 1,08-9,71) (Mamtani et al., 2012).

Aufgrund dieser Erkenntnisse empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, dass Ärzte und Patienten beim Einsatz von Pioglitazon eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung treffen sollten (Schatz, 2013).

4.5.1.3. Sulfonylharnstoffe/Glinide

Sulfonylharnstoffe führen über Bindung an ihre spezifischen Zellrezeptoren zur Stimulation der Insulinsekretion in den β -Zellen des Pankreas. Ihre Analoga, die Glinide, erzielen hingegen eine kürzer dauernde prandiale Insulinsekretion (Giovannucci et al., 2010; Clodi et al., 2012).

In der retrospektiven Kohortenstudie von Currie et al. zeigte sich bei Patienten mit Sulfonylharnstoffmonotherapie ein im Vergleich zu Metformin erhöhtes Krebsrisiko (HR = 1,36; 95% CI: 1,19-1,54). Bei der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Metformin lag die HR bei einem niedrigeren Wert von 1,08 (95% CI: 1,19-1,54). Betrachtet man jedoch Brustkrebs allein, so konnte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieformen abzeichnen (Currie et al., 2009). In einer späteren Analyse in Taiwan fand man heraus, dass die erste und die zweite Generation von Sulfonylharnstoffen sowie Glinide mit einem erhöhten Gesamtsterblichkeitsrisiko verbunden sind. Dabei waren Glinide vor allem mit höheren Risiken für Leber-, Kolorektal-, Lungen-, Magen- und Pankreastumore assoziiert, Sulfonylharnstoffe zeigten vor allem ein erhöhtes Risiko für Leber- und Pankreaskrebs. Aber auch bei Brustkrebs zeichnete sich ein leichter Trend zu einem erhöhten Risiko bei Gabe von Sulfonylharnstoffen (Adjusted OR = 1,08; 95% CI: 0,81-1,43) und Gliniden (Adjusted OR = 1,09; 95% CI: 0,71-1,69) ab (Chang et al., 2012).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Einnahme von Sulfonylharnstoffderivaten mit einem erhöhten Gesamtkrebsrisiko assoziiert ist.

Was das Brustkrebsrisiko im Speziellen anbelangt, gibt es aber diesbezüglich kaum Ergebnisse (Ahmadieh und Azar, 2013).

4.5.1.4. DPP-IV-Inhibitoren/GLP-1-Agonisten

Dipeptidyl-peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer und Glucagon-like-petide-1(GLP-1)-Agonisten sind relativ neue Medikamente, die zur Therapie des DM2 eingesetzt werden (Ahmadih und Azar, 2013). Sie steigern die Insulinsekretion des Pankreas glukoseabhängig und hemmen die Glukagonfreisetzung (Clodi et al., 2012). Aufgrund ihres relativ neuen Einsatzes gibt es noch keine aufschlussreichen Daten, die den Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Entstehung von Brustkrebs beurteilen können (Ahmadih und Azar, 2013). Ligumsky et al. kamen zu dem Ergebnis, dass GLP-1 und Exendin-4 *in vitro* und *in vivo* das Wachstum von Brustkrebszellen (MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468) hemmen dürften, während das Wachstum von nicht tumorösen Brustzellen oder primären Leberzellen nicht beeinflusst wurde. Dabei dürfte die Therapie mit GLP-1 oder Exendin-4 den cAMP-Spiegel erhöhen, was für die mögliche Antitumorwirkung verantwortlich sein könnte. Die Studie fand allerdings in Brustkrebszellen und nicht tumorösen Brustzellen nicht den klassischen pankreatischen GLP-1-Rezeptor, sondern geht von der Existenz eines anderen GLP-1-Rezeptors in diesen Zellen aus. Ein weiterer interessanter Aspekt ist außerdem, dass Exendin-4 die Empfindlichkeit von ER-positiven MCF-7-Zellen gegenüber den Chemotherapeutika Doxorubicin und Paclitaxel erhöht (Ligumsky et al., 2012). Dies zeigt, dass bei der Auswahl von Chemotherapeutika die bestehende Diabetesmedikation sorgfältig zu berücksichtigen ist.

Es sind in Zukunft aber noch weitere Studien notwendig, um den Einfluss von Dipeptidyl-peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmern und Glucagon-like-petide-1(GLP-1)-Agonisten auf die Entstehung von Mammakarzinomen beurteilen zu können.

4.5.1.5. Insulin (Insulinanaloga vs. Humaninsulin)

Zur Therapie mit Insulin und seinen Analoga stehen kurzwirksame und langwirksame Formen sowie Mischinsuline zur Verfügung (Lechleitner et al., 2012). Zahlreiche Studien untersuchten den Einfluss von Insulin und -analoga auf die Entstehung von Krebs (Currie et al., 2009; Chang et al., 2012; Gerstein et al., 2012; Janghorbani et al., 2012).

Viele Studien fanden ein signifikant erhöhtes Gesamtkrebsrisiko in Zusammenhang mit einer Insulintherapie (Currie et al., 2009; Chang et al., 2012; Janghorbani et al., 2012). Bei Chang et al. zeigte sich beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Leber-, Kolorektal-, Lungen-, Magen- und Pankreaskrebs bei Gabe von Insulin (Chang et al., 2012). Allerdings ist die Applikation von Insulinpräparaten nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko im Speziellen assoziiert (Currie et al., 2009; Chang et al., 2012; Janghorbani et al., 2012).

Ein interessanter Aspekt ist auch der Einfluss des Insulinanalogons Insulin glargin auf die Entstehung von Tumoren.

In einer schwedischen Studie steht die alleinige Applikation von Insulin glargin unter Verdacht, mit dem gehäuftten Auftreten von Brustkrebs verbunden zu sein (RR = 1,99; 95% CI: 1,31-3,03) (Jonasson et al., 2009). Die Wissenschaftler des ORIGIN-Trials kamen aber zu dem Ergebnis, dass Insulin glargin einen neutralen Effekt auf die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen und Krebs habe. Obwohl das Präparat im Vergleich zur Standardtherapie bei Nichtdiabetikern zu geringerem Neuauftreten von Diabetes führte, konnten in Zusammenhang mit Insulin glargin verstärkt Hypoglykämie und leichte Gewichtszunahmen beobachtet werden (Gerstein et al., 2012). Andererseits könnte das Brustkrebsrisiko bei Langzeitanwendung von Insulin glargin im Vergleich zu anderen Insulinen erhöht sein (HR = 1,8; 95% CI: 0,8-4,0). Dies betreffe vor allem Frauen, die vor dem Insulinanalogon glargin lange Jahre Normalinsulin spritzten (HR = 2,7; 95% CI: 1,1-6,5) (Suissa et al., 2011). Der Verdacht konnte jedoch in einer anderen Studie nicht bestätigt werden (Ljung et al., 2012).

4.5.1.6. SGLT-2-Hemmer

Die ganz neue Wirkstoffklasse der SGLT2 (sodium glucose transporter 2)-Inhibitoren senkt den Plasmaglukosespiegel durch Hemmung der Glukoseresorption in der Niere (Fujita und Inagaki, 2014). Diese Blockade des Natrium-Glukose-Cotransporters (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere führt somit zu einer moderaten Glukosurie und dadurch zu einer verringerten Hyperglykämie (Clodi et al., 2012). Dieser Mechanismus ist unabhängig von der Insulinsekretion und -wirkung. SGLT2-Inhibitoren senken die Plasmaglukosekonzentration mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und ohne Gewichtszunahme (Fujita und Inagaki, 2014). In der europäischen Union sind derzeit als Vertreter dieser Substanzklasse Dapagliflozin und Canagliflozin zugelassen (European Medicines Agency, 2012a; European Medicines Agency, 2013). Im März 2014 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) positiv über die Zulassung eines weiteren Vertreters, Empagliflozin, entschieden (European Medicines Agency, 2014).

Im Jahr 2011 stimmte die FDA (US Food and Drug Administration) noch gegen die Zulassung von Dapagliflozin (Burki, 2012). In ihren Analysen zeigte sich, dass Patienten, die mit Dapagliflozin behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe in Phase 2b- und Phase 3-Studien ein erhöhtes Brust- und Blasenkrebsrisiko aufwiesen (jeweils 9 Krebsfälle in Dapagliflozin-Gruppe vs. 1 Krebsfall in Kontrollgruppe). Dies entspricht einer geschätzten Brustkrebsinzidenzrate von 370 pro 100 000 weiblichen Patientinnenjahren in der Dapagliflozingruppe im Vergleich

zu 92 pro 100 000 Patientinnenjahren in der Kontrollgruppe. Bei Blasenkrebs hingegen betrug die Inzidenzrate ca. 160 pro 100 000 Patientenjahren in der Dapagliflozingruppe im Vergleich zu 34 Events pro 100 000 Patientenjahren in der Kontrollgruppe. Dabei waren alle Brustkrebspatienten weiblich und über 50 Jahre alt, alle Blasenkrebspatienten waren Männer im Alter von meist ≥ 60 Jahren. Die Expositionsdauer von Dapagliflozin vor der Krebsdiagnose war allerdings relativ kurz (< 1 Jahr). Unter Berücksichtigung der üblichen Latenzzeit von durch Karzinogene ausgelösten Brust- und Blasentumoren erscheint die Behandlung mit dem SGLT2-Inhibitor als Ursache für die Krebsentstehung daher eher unwahrscheinlich. Außerdem identifizierten nichtklinische Studien die Substanz als nicht genotoxisch und Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten über 2 Jahre zeigten keine neoplastischen Veränderungen. Ein weiterer interessanter Aspekt dabei ist, dass SGLT2 fast ausschließlich in der Niere exprimiert wird und im Gewebe der Brust und der Blase nicht vorkommt. Die FDA forderte weitere Studien um das potentielle Sicherheitsrisiko zu untersuchen (US Food & Drug Administration, 2011).

In Europa stimmte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA im April 2012 der Zulassung von Dapagliflozin zu. Die erwähnten Sicherheitsrisiken seien in der Produktinformation und im Risk Management Plan des Arzneistoffs ausreichend thematisiert. Der Hersteller wurde außerdem aufgefordert, eine epidemiologische Studie hinsichtlich des potentiellen Krebsrisikos in Zusammenhang mit der Gabe von Dapagliflozin durchzuführen (European Medicines Agency, 2012b). Nach der europäischen Zulassung im November 2012 (European Medicines Agency, 2012a) wurde der Wirkstoff Dapagliflozin im Jänner 2014 nun auch in den USA zugelassen (US Food & Drug Administration, 2014). In weiteren Untersuchungen der FDA hatte sich gezeigt, dass die ursprünglichen Bedenken hinsichtlich des mit Dapagliflozin assoziierten Brustkrebsrisikos wahrscheinlich unbegründet waren, das mögliche erhöhte Blasenkrebsrisiko blieb aber ein Thema, das in weiteren Studien untersucht werden sollte (US Food & Drug Administration, 2013a). Die FDA forderte im Rahmen der Zulassung deshalb sechs weitere Studien, die nach der Marktpositionierung des Wirkstoffs durchgeführt werden sollen, und weist darauf hin, dass das Produkt aufgrund beobachteter Krebsfälle bei Patienten mit aktuellem Blasenkrebs nicht zu empfehlen sei. Jene Patienten, die Blasenkrebs in ihrer Krankengeschichte aufweisen, sollen dies vor der Einnahme von Dapagliflozin mit ihrem Arzt besprechen (US Food & Drug Administration, 2014).

Bei Canagliflozin, einem weiteren Vertreter dieser Substanzklasse, konnte in Phase-3-Untersuchungen bei jenen Patienten, die den Wirkstoff einnahmen, keine

erhöhte Inzidenzrate für Nieren-, Blasen- und Brustkrebs im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (US Food & Drug Administration, 2013b).

Die folgende Tabelle fasst die wichtigsten Ergebnisse dieses Kapitels zusammen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Zusammenfassung – Einfluss der medikamentösen Diabetestherapie auf das Brustkrebsrisiko

Arzneistoff (-klasse)	Einfluss auf Brustkrebsrisiko	Quellen	Anmerkung
Metformin	↓	Chlebowski et al., 2012 Zhang et al., 2013	Einsatz in Tumorthherapie diskutiert (Rizos und Elisaf, 2013)
Pioglitazon	±/↓	Koro et al., 2007 Chang et al., 2012	jedoch erhöhtes Blasenkrebsrisiko (Neumann et al., 2012)
Sulfonylharnstoffe/ Glinide	(↑)	Chang et al., 2012 Currie et al., 2009	wenige brustkrebspezifische Ergebnisse (Ahmadih und Azar, 2013)
Insulin	(↑)	Chang et al., 2012 Currie et al., 2009	Insulin glargin: widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich Brustkrebsrisiko (Suissa et al., 2011; Ljung et al., 2012)
DPP-IV-Inhibitoren/ GLP-1-Agonisten	?	Ahmadih und Azar, 2013	möglicherweise Hemmung des Wachstums von Brustkrebszellen (Ligumsky et al., 2012)
SGLT-2-Hemmer	?		Dapagliflozin: in Phase 2b- und 3-Studien erhöhtes Brust- und Blasenkrebsrisiko (US Food & Drug Administration, 2011); Bedenken wegen Brustkrebsrisiko sind wahrscheinlich unbegründet, Blasenkrebsrisiko bleibt Thema (US Food & Drug Administration, 2013a)

↓ Senkung des Brustkrebsrisikos

± neutraler Effekt auf das Brustkrebsrisiko

(↑) erhöhtes Gesamtkrebsrisiko, jedoch konnte kein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko im Speziellen bestätigt werden

? aufgrund des relativ neuen Einsatzes noch keine aufschlussreichen Daten

Es lässt sich also sagen, dass einerseits der protektive Effekt von Metformin auf das Mammakarzinomrisiko schon in zahlreichen Studien belegt wurde, der Einfluss der anderen antidiabetischen Arzneistoffe aber nicht eindeutig geklärt ist. Die neuen Stoffgruppen der Dipeptidyl-peptidase-IV(DPP-IV)-Hemmer, Glucagon-like-petide-1(GLP-1)-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren sind noch zu kurz am Markt, weshalb eindeutige Aussagen über ihren Effekt auf die Brustkrebsentstehung bisher fehlen.

4.5.2. Einfluss der Brustkrebstherapie auf das Entstehen von Diabetes mellitus

Eine kleinere Zahl von Studien widmete sich hingegen der umgekehrten Frage, ob die Therapie des Mammakarzinoms zu einer Veränderung des Glukosestoffwechsels und somit des Diabetesrisikos führen könne (z.B. Lipscombe et al., 2013; Lu et al., 2014).

Wie im Kapitel 3.3. „Einfluss von Brustkrebs auf das Diabetesrisiko“ bereits erwähnt, führten Lipscombe et al. in ihrer retrospektiven kanadischen Kohortenstudie, die sich der Frage der Diabetesinzidenz bei postmenopausalen Brustkrebsüberlebenden widmete, auch eine Subgruppenanalyse durch. Sie untersuchte den zeitlichen Unterschied hinsichtlich des Diabetesrisikos, je nachdem, ob die Brustkrebspatientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten oder nicht. Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, war das Diabetesrisiko bei den adjuvanten Chemotherapiepatientinnen bald nach der Brustkrebsdiagnose am höchsten (Jahr 2: HR = 1,24; 95% CI: 1,12-1,38) und ging danach zurück (Jahr 10: HR = 1,08; 95% CI: 0,79-1,48). Im Gegensatz dazu stieg das Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln, bei jenen Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, mit der Zeit an: 3 Jahre nach ihrer Krebsdiagnose erreichte das Ergebnis Signifikanz (HR = 1,06; 95% CI: 1,01-1,11) und stieg nach 10 Jahren auf eine HR von 1,24 (95% CI: 1,10-1,38) (Lipscombe et al., 2013).

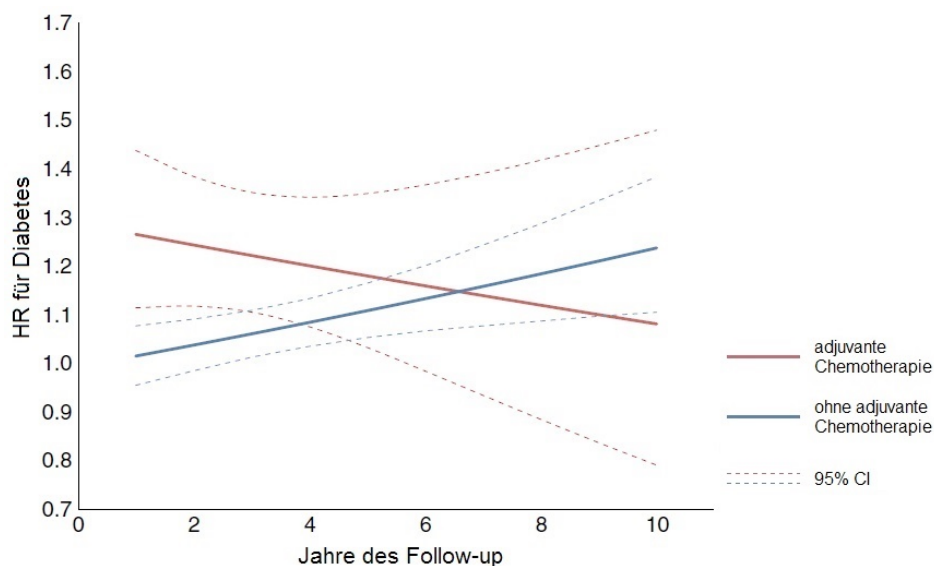


Abbildung 14: Diabetesrisiko bei Brustkrebspatientinnen mit und ohne adjuvante Chemotherapie (modifiziert nach Lipscombe et al., 2013)

Eine chinesische Studie von Lu et al. untersuchte die Glukoseintoleranz von weiblichen Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose und während der Chemotherapie mittels des oralen Glukosetoleranztests (OGTT). Dabei war die Diabetesinzidenz bei den Brustkrebspatientinnen, die während der schon

fortgeschrittenen Chemotherapie untersucht wurden, höher als bei jenen, die zum Zeitpunkt der Diagnose in die Studie mit eingeschlossen wurden (33,3% vs. 25,3%, $p > 0,05$). Die Differenz war aber statistisch nicht signifikant. Andererseits konnte hinsichtlich der Prädiabetesrate ein deutlich umgekehrter Effekt beobachtet werden (28,1% Chemotherapie vs. 50,6% Diagnosezeitpunkt, $p < 0,05$) (siehe Abbildung 15). Ferner wiesen Brustkrebspatientinnen während der Chemotherapie häufiger eine normale Glukosetoleranz auf als jene zum Zeitpunkt der Diagnose (38,5% vs. 24,1%, $p < 0,05$) (Lu et al., 2014).

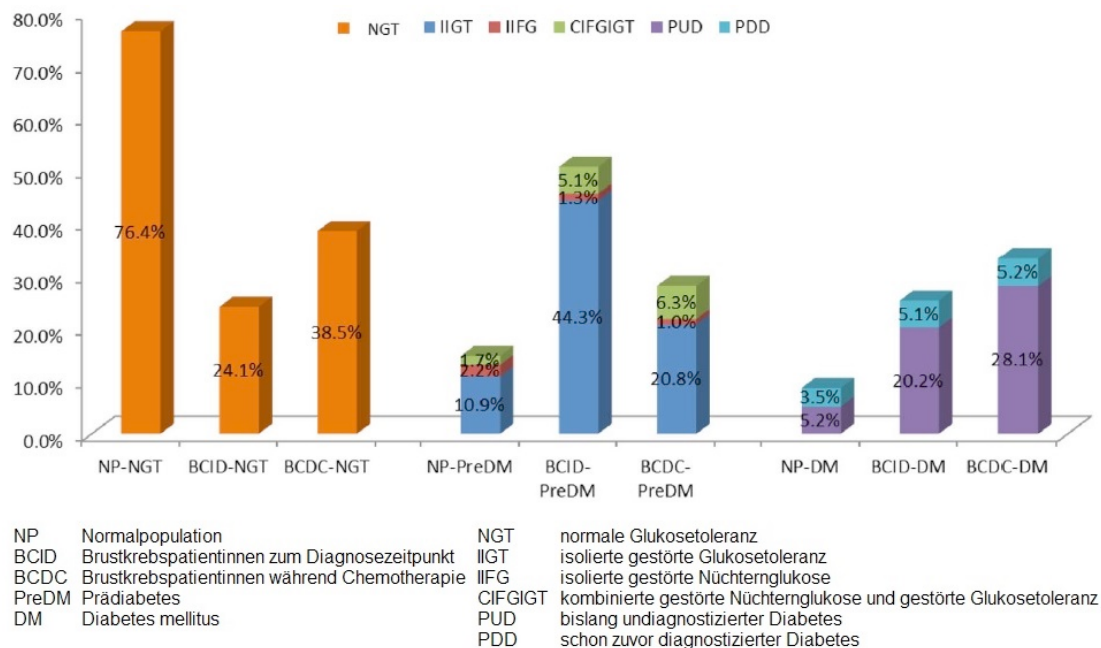


Abbildung 15: Glukoseintoleranz in der weiblichen Normalbevölkerung sowie bei Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und während der Chemotherapie (Lu et al., 2014)

Diabetes und Prädiabetes treten bei weiblichen Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose und während der Chemotherapie in Südwestchina mit einer hohen Prävalenz auf. Chemotherapeutika und Steroide zeigten einen gewissen Einfluss auf den Glukosemetabolismus, vor allem auf die postprandiale Hyperglykämie. Manche Brustkrebspatientinnen mit gestörtem Glukosemetabolismus haben aber nach der Chemotherapie – sogar mit Steroidgabe – wieder eine normale Glukosetoleranz. Dies könnte daran liegen, dass sich nach erfolgter Brustkrebstherapie jene zu Diabetes führenden Faktoren, die durch die Brustkrebszellen ausgelöst wurden, vollständig oder teilweise verringern und sich ein reversibler Diabetes bzw. Prädiabetes der Brustkrebspatientinnen bessert oder sogar normalisiert (Lu et al., 2014).

Wie sich anhand dieser aktuellen Ergebnisse sehen lässt, wuchs in letzter Zeit das Interesse an möglichen unerwünschten Nebenwirkungen von

Krebsmedikamenten, die den Glukosemetabolismus betreffen (Vigneri et al., 2009). Dennoch gibt es nur wenige Studien, die untersuchen, ob die gegen Brustkrebs verordneten Therapien mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert sind (Lipscombe et al., 2012). Manche Krebspatienten entwickeln infolge einer Gabe von Steroiden, die vor oder während der Chemotherapie verabreicht werden, oder aufgrund der Wirkmechanismen bestimmter Antitumorarzneistoffe einen vorübergehend hyperglykämischen Zustand oder sogar manifesten Diabetes mellitus (Hickish et al., 2009; Vigneri et al., 2009).

Glukokortikoide werden häufig in hohen Dosen zur Prävention und/oder Heilung von allergischen Reaktionen, Entzündungszuständen aufgrund der Antitumorthherapie, wegen ihres antiödematösen Effekts oder zur Linderung von Müdigkeitssymptomen eingesetzt (Vigneri et al., 2009). Niedrige Dosen werden gegen die durch Chemotherapie verursachte Übelkeit und Erbrechen verordnet (Psarakis, 2006). Allerdings verfügen Glukokortikoide über ein diabetogenes Potential, da sie in hohen Dosen schwere Insulinresistenz verursachen. Diese kann dann zur Verschlechterung von Prädiabetes bis hin zur Entwicklung von manifestem DM2 führen (Vigneri et al., 2009).

Ein Beispiel für ein mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiertes Brustkrebsmedikament ist der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen. Eine kanadische Fall-Kontroll-Studie mit Frauen, die älter als 65 Jahre alt und in einem frühen Stadium ihrer Brustkrebserkrankung waren, zeigte, dass die aktuelle oder erst kürzlich erfolgte Einnahme von Tamoxifen mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit DM2 zu entwickeln assoziiert war (adjusted OR = 1,24; 95% CI: 1,08-1,42; P = 0,002). Lange zurückliegender Gebrauch (> 180 Tage vor dem Indexdatum) stand jedoch nicht in Zusammenhang mit einem erhöhten Diabetesrisiko (adjusted OR = 1,05; 95% CI: 0,87-1,27; P = 0,634). Auch zwischen der aktuellen oder vergangenen Gabe von Aromataseinhibitoren und einem erhöhten Diabetesrisiko konnte keine Assoziation beobachtet werden (adjusted OR = 0,81; 95% CI: 0,61-1,07; P = 0,143), wobei hier die Probandinnenzahl sehr klein war. Die Gründe, dass die momentane Einnahme von Tamoxifen bei älteren Frauen zu einem erhöhten Diabetesrisiko führen dürfte, sind nicht eindeutig geklärt. Als Ursache wird unter anderem der östrogenhemmende Effekt diskutiert (Lipscombe et al., 2012).

Als weiterer Faktor, der zu einem erhöhten Diabetesrisiko nach erfolgter Brustkrebschemotherapie beitragen könnte, wird eine durch die Therapie ausgelöste Gewichtszunahme diskutiert (Bordeleau et al., 2011). Eine ältere Studie von Goodwin et al. zeigte, dass die meisten Brustkrebspatientinnen im ersten Jahr nach der Krebsdiagnose an Gewicht zulegten. Dabei war die Gewichtszunahme bei Patientinnen, bei denen in dieser Zeit die Menopause

eintrat und jenen, die mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, am stärksten (Goodwin et al., 1999). Eine aktuelle große, chinesische, populationsbasierte Kohortenstudie bestätigte, dass eine Gewichtszunahme während den 18 Monaten direkt nach der Brustkrebsdiagnose üblich ist. Allerdings konnte hier in einer multivariaten Analyse keine signifikante Assoziation zwischen einer Mammakarzinomtherapie wie Chemo- oder Radiotherapie und der Veränderung des Gewichts bestätigt werden. In der univariaten Analyse sowie einer Analyse, die nur für das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und das Krankheitsstadium adjustierte, zeigte sich aber, dass Frauen mit einer Chemo- oder Radiotherapie stärker an Gewicht zulegten (Chen et al., 2011c).

Diese möglichen diabetogenen Nebenwirkungen zeigen, welche große Herausforderung die Auswahl der geeigneten Tumorthherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus als Komorbidität darstellt (Psarakis, 2006).

4.5.3. Therapie des Mammakarzinoms bei Diabetikerinnen

4.5.3.1. Brustkrebs und Diabetes als Komorbiditäten – eine Herausforderung

Patienten mit Diabetes und Krebs haben im Vergleich zu nichtdiabetischen Krebspatienten schlechtere Prognosen. Diabetes und Hyperglykämie sind mit höheren Infektionsraten, kürzeren Remissionsperioden, kürzeren Überlebenszeiten sowie höheren Mortalitätsraten assoziiert (Psarakis, 2006). So haben diabetische Frauen laut einem systematischen Review von Gold et al. höhere Risiken für brustkrebspezifische Mortalität sowie Gesamtsterblichkeit nach initialer Brustkrebsdiagnose. Dies zeigt, wie bedeutend die Behandlung von Komorbiditäten bei Brustkrebspatientinnen ist, um verstärkte Morbidität und Mortalität zu verhindern (Gold et al., 2014). Eine amerikanische Untersuchung, die an 43 diabetischen Erwachsenen mit solider Tumorerkrankung und Chemotherapie im Alter von 50 Jahren und älter das Diabetes-Selbstmanagement-Verhalten beobachtete, zeigt die besondere Herausforderung. Die Patienten führten 8 Wochen nach Beginn ihrer Chemotherapie signifikant weniger Diabetes-Selbstmanagement-Aktivitäten durch. Dies betraf sportliche Aktivitäten, das Blutzuckermessen und ihre Möglichkeit, geeignet zu essen und zu trinken, am stärksten. Einige Patienten berichteten über Probleme mit Hyperglykämie während ihrer Chemotherapie. Als Ursache dafür werden der Einfluss der Antitumorthherapie auf das Bewegungs- und Essverhalten sowie die Art der Chemotherapie genannt. Außerdem dürften einige diabetische Krebspatienten ihrer Tumorthherapie mehr Priorität einräumen. Die Krebstherapie und die in Verbindung mit der Krebserkrankung auftretenden Symptome können also einen negativen Einfluss auf die Diabetesbehandlung haben (Hershey et al., 2012). Dass es Diabetikerinnen mit Brustkrebs häufig schwer fällt, ihre

Diabetesmedikamente regelmäßig einzunehmen, bestätigen die aktuell publizierten Studienergebnisse von Calip et al., die die Einhaltung der Diabetesmedikation ein Jahr vor der Brustkrebsdiagnose (Year -1), während der Behandlung des Mammakarzinoms und 1-3 Jahre nach der Therapie (Year +1/+2/+3) untersuchten. In dieser retrospektiven Kohortenstudie konnte an 509 Frauen, die im Jahr vor ihrer Brustkrebsdiagnose (Year -1) Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe einnahmen, gezeigt werden, dass die Einhaltung dieser Diabetesmedikation im Zeitraum der Brustkrebstherapie (treatment period) deutlich geringer war als noch im Jahr vor der Diagnose (Year -1) (siehe Abbildung 16). Auch in den folgenden drei Beobachtungsjahren blieb die Beachtung der Diabetestherapie (MPR = medication possession rate) deutlich verringert, wobei diese 2 Jahre nach der Brustkrebstherapie (Year +2) am schlechtesten war. Die regelmäßige Einnahme der oralen Diabetesmedikation wird durch die Brustkrebsdiagnose und -behandlung deutlich beeinflusst und dieser Effekt ist auch noch in den Folgejahren zu beobachten (Calip et al., 2014).

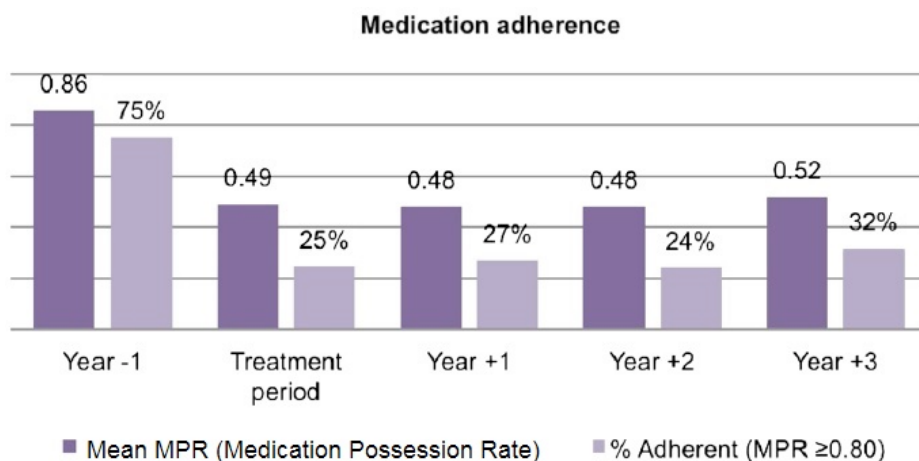


Abbildung 16: Einhaltung der oralen Diabetesmedikation vor und nach der Brustkrebsdiagnose und -behandlung (Calip et al., 2014)

Auch das Erreichen der HbA1c-Zielwerte dürfte nach der Diagnose des Mammakarzinoms verschlechtert sein (siehe Abbildung 17). Während der mittlere HbA1c-Wert ein Jahr vor der Krebsdiagnose noch bei 6,96% lag, erreichte er während der Brustkrebstherapie einen Wert von 7,32% ($p = 0,001$). Im Jahr vor der Diagnose erreichten 34,9% der Patientinnen das HbA1c-Therapieziel ($\leq 7\%$) nicht, während es im Zeitraum der Brustkrebstherapie dann 47,8% ($p < 0,001$) waren, die keine erstrebenswerte glykämische Kontrolle erzielten. In den Folgejahren stieg die Anzahl jener Patientinnen, die das HbA1c-Therapieziel nicht erreichten, weiter leicht an. Trotz der steigenden HbA1c-Werte gelang es die Anzahl jener Patientinnen, die einen Wert $> 8\%$ erreichten, nach einem Anstieg während der Brustkrebstherapie über die Folgejahre hinweg relativ gut zu steuern (Calip et al., 2014). Das Studienergebnis macht deutlich, dass während der

Brustkrebsbehandlung sowie in der Nachbetreuung von diabetischen Brustkrebsüberlebenden ein besonderes Augenmerk darauf zu richten ist, die Patientinnen zu fördern, dass sie ihre medikamentöse Diabetestherapie einhalten.

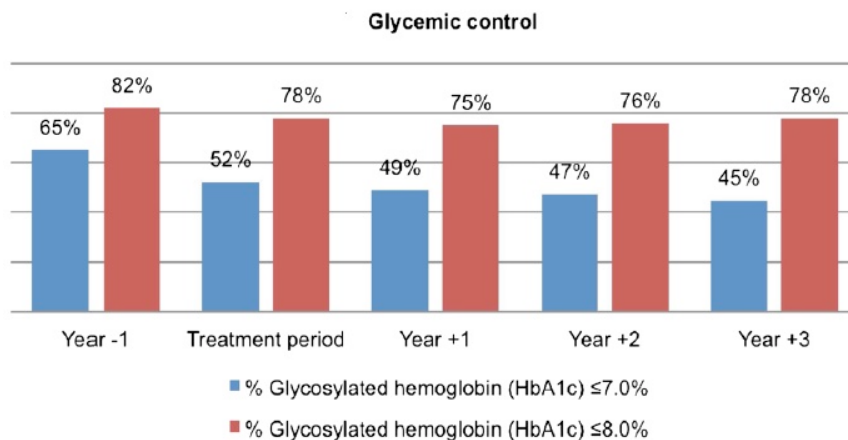


Abbildung 17: Glykämische Kontrolle vor und nach Brustkrebsdiagnose und -behandlung (Calip et al., 2014)

Die beiden Komorbiditäten DM2 und Brustkrebs stellen also eine massive Herausforderung für das klinische Personal dar. Das Verständnis der Komplexität beider Erkrankungen kann zu den besten Therapieergebnissen führen (Psarakis, 2006). Derzeit gibt es jedoch keine klinischen Leitlinien, die sich im Speziellen auf die Behandlung von Krebspatienten mit Komorbiditäten fokussieren; die vorhandenen konzentrieren sich auf jede Krankheit einzeln (Gold et al., 2014).

4.5.3.2. Veränderte Brustkrebstherapie bei Diabetikern

Zahlreiche Studien untersuchten, ob bei diabetischen Brustkrebspatienten eine andere Tumorthherapie ausgewählt wird als bei Nichtdiabetikern. Die Studienergebnisse zu dieser Thematik sind jedoch uneinheitlich (van de Poll-Franse et al., 2007; Srokowski et al., 2009; Peairs et al., 2011; Kaplan et al., 2012). Manche Untersuchungen zeigen, dass Diabetiker mit Brustkrebs weniger aggressive Krebstherapien erhalten (van de Poll-Franse et al., 2007; Srokowski et al., 2009). In einer populationsbasierten Studie von van de Poll-Franse et al., die 5 555 diabetische Krebspatienten und 52 943 Krebspatienten ohne Diabetes miteinschloss, wurden jüngere Brustkrebspatienten mit Diabetes (< 65 Jahre) im Vergleich zur nichtdiabetischen Gruppe häufiger mittels einer Operation behandelt (OR = 2,23; 95% CI: 1,01-5,38; $p < 0,05$) und erhielten öfter eine Hormontherapie (OR = 1,66; 95% CI: 1,18-2,31; $p < 0,05$), jedoch seltener eine (adjuvante) Chemotherapie (OR = 0,52; 95% CI: 0,36-0,75; $p < 0,001$). Ältere diabetische Brustkrebspatienten (≥ 65 Jahre) wurden im Vergleich zur nichtdiabetischen Kontrollgruppe seltener mit einer Radiotherapie behandelt (OR = 0,73; 95% CI: 0,60-0,88; $p < 0,001$). Außerdem wurden ältere Frauen mit Diabetes seltener

brusterhaltend operiert (39% vs. 46%, $p = 0,01$). Neben der weniger aggressiven Krebstherapie, die Diabetespatienten häufig erhalten, ist es auch möglich, dass Diabetes selbst den Effekt von Antitumorthérapien negativ beeinflusst. Krebszellen könnten bei Diabetikern weniger empfindlich gegenüber systemischer Therapie bzw. Radiotherapie sein. Diesbezüglich bedarf es aber noch weiterer Untersuchungen (van de Poll-Franse et al., 2007). Dass Brustkrebspatienten mit Diabetes im Vergleich zu Nicht-Diabetikern seltener eine Chemotherapie verabreicht bekommen, bestätigt auch das kürzlich publizierte systematische Review von Gold et al. (Gold et al., 2014) sowie die im Kapitel 3.2.2. „Brustkrebsprognose und -mortalität bei Diabetespatienten“ schon beschriebene Kohortenstudie von Jiralerspong et al. (Jiralerspong et al., 2013). Srokowski et al. beobachteten in ihrer Kohortenstudie, dass Brustkrebspatienten mit Diabetes seltener Anthrazykline (OR = 0,78; 95% CI: 0,71-0,87) oder Taxane (OR = 0,86; 95% CI: 0,75-0,99) als adjuvante Chemotherapie erhielten (Srokowski et al., 2009). Eine retrospektive Studie von Kaplan et al., in der Diabetikerinnen aggressiver behandelt wurden und häufiger Taxane erhielten als die nichtdiabetische Vergleichsgruppe (53,7% vs. 41,3%), beobachtete das Gegenteil. Als mögliche Erklärung dafür wird hier der stärkere Lymphknotenbefall in der diabetischen Gruppe genannt (Kaplan et al., 2012).

Aber auch das Ausmaß der Diabeteserkrankung dürfte laut einer kürzlich publizierten Studie mit fast 7000 Brustkrebspatientinnen in den Stadien I-III bei der Auswahl der Mammakarzinomtherapie eine Rolle spielen. Nach Bereinigung von allen Kovariaten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diabetesstärke und dem Alter bei locoregionalen Therapien ($p = 0,001$). Wie Abbildung 18 zeigt, wurde bei Frauen mit milden Diabetesformen, die sich zwischen ihren späten Fünfzigern und den mittleren Sechzigern befanden, signifikant seltener eine leitliniengetreue locoregionale Krebstherapie eingehalten als bei Frauen ohne Diabetes. Auch bei Frauen mit moderatem oder schwerem Diabetes, die sich zwischen ihren späten Vierzigern und frühen Sechzigern befanden, war das Einhalten einer leitlinienkonformen locoregionalen Krebstherapie beträchtlich verringert. Frauen mit moderatem oder schwerem Diabetes zwischen ihren mittleren Siebzigern und frühen Achtzigern wurden hingegen im Vergleich zu nicht-diabetischen Patientinnen häufiger gemäß den Leitlinien therapiert. Zwischen der Diabetesstärke und einer leitlinienkonformen hormonellen Therapie konnte keine Assoziation beobachtet werden. Bei moderaten/schweren Diabetespatientinnen konnte im adjustierten Modell gezeigt werden, dass bei ihnen seltener als bei Nicht-Diabetikerinnen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, die den Leitlinien entspricht (OR = 0,58; 95% CI: 0,36-0,94) (Sabatino et al., 2014).

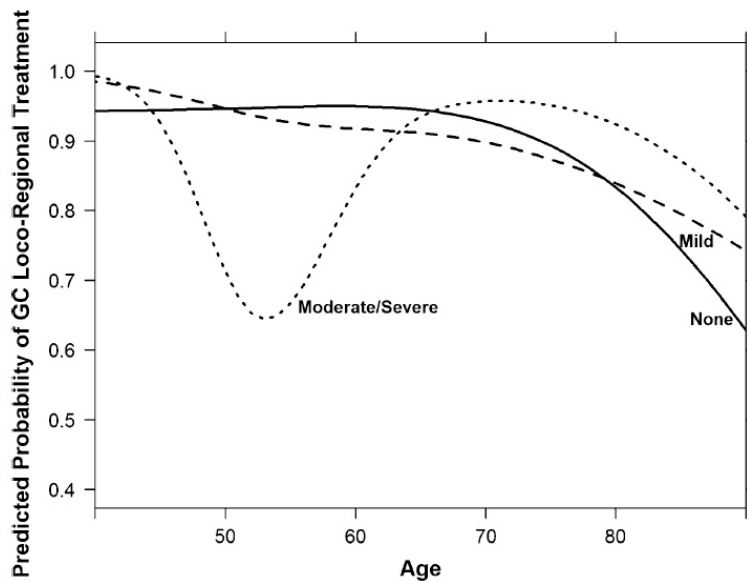


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Alter und leitlinienkonformer locoregionaler Behandlung je nach Diabetesstärke (Sabatino et al., 2014)

Die derzeitige Studienlage zeigt also, dass bei Brustkrebspatientinnen mit Diabetes häufig anders bei der Auswahl der Krebstherapie vorgegangen wird als bei Nicht-Diabetikerinnen. Da die Tumorthherapie bei Komorbiditäten wie Diabetes mellitus – wie oben schon erläutert – ohnehin eine spezielle Herausforderung darstellt, wären Leitlinien speziell zur Thematik der Brustkrebstherapie bei Diabetikerinnen hilfreich.

4.5.3.3. Komplikationen und Nebenwirkungen der Antitumorthherapie bei Diabetespatienten

Diabetes mellitus mit seinen bekannten Komplikationen wie beispielsweise Nephropathie, Herzerkrankungen, Neuropathie oder verschlechterter Wundheilung kann alle Formen der Brustkrebstherapie nachteilig beeinflussen (Wolf und Rubinek, 2008). Einige zur Chemotherapie eingesetzten Arzneistoffe sind dafür bekannt, dass sie diese Krankheitsbilder verursachen oder verschlechtern können (Psarakis, 2006). Der antineoplastische Wirkstoff Cisplatin führt beispielsweise zu nephrotoxischen Nebenwirkungen (Arany und Safirstein, 2003). Der monoklonale Antikörper Trastuzumab ist mit einem erhöhten Risiko für meist reversible kardiotoxische Nebenwirkungen assoziiert, wobei sich in einer Studie von Serrano et al. mit älteren Brustkrebspatientinnen zeigte, dass jene mit Herzkrankheit und/oder Diabetes in ihrer Krankengeschichte eine höhere Inzidenz für diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufwiesen (Serrano et al., 2012). Aber auch Anthrazykline können zu kardiotoxischen Nebenwirkungen führen. In einer Studie von Pinder et al. hatten Brustkrebspatientinnen im Alter zwischen 66 und 70 Jahren, die Anthrazykline als adjuvante Chemotherapie erhielten, im Vergleich zu

jenen mit anderer Chemotherapie signifikant höhere Herzinsuffizienzraten (adjusted HR = 1,26; 95% CI: 1,12-1,42) (Pinder et al., 2007). Zu einer weiteren in Zusammenhang mit Diabetes nachteiligen Nebenwirkung – der peripheren Neuropathie – können die häufig verschriebenen antineoplastischen Wirkstoffe Vincristin, Cisplatin, Oxaliplatin, Paclitaxel und Docetaxel führen (van den Bent, 2005). Derzeit gibt es keine von der FDA anerkannten Therapien für Chemotherapie-induzierte Neuropathie. Deswegen wäre das Identifizieren von Arzneistoffen, die zur effektiven Prävention und/oder Behandlung dieser Nebenwirkung eingesetzt werden können, ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Compliance und Lebensqualität von Patienten in der Chemotherapie. In einem kürzlich publizierten Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Metformin, das normalerweise als Standardtherapie zur Behandlung von DM2 eingesetzt wird, gegenüber Cisplatin- und Paclitaxel-induzierter mechanischer Allodynie einen protektiven Effekt hat. Ferner schützt der Wirkstoff auch vor einem Verlust von sensorischer Sensibilität, die im Rahmen der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie auftreten kann. Metformin scheint in diesem Mausmodell einen protektiven Effekt auf den Verlust von intraepidermalen Nervenfasern (IENFs) zu haben. Das Modell weist also diesem Arzneistoff, der über ein breites Sicherheitsprofil verfügt, einen schützenden Einfluss vor Schmerzen und dem Verlust der taktilen Funktion im Zuge von Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie zu. Die Studienautoren empfehlen deshalb in den laufenden Studien hinsichtlich des möglichen Einsatzes von Metformin als Add-on-Therapie bei Chemotherapien auch Analysen zu inkludieren, die den möglichen nützlichen Effekt des Arzneistoffs bei Chemotherapie-induzierter Neuropathie untersuchen (Mao-Ying et al., 2014).

Diese soeben beschriebenen, mit häufig verordneten Chemotherapeutika assoziierten Nebenwirkungen können also bekannte Komplikationen bei Diabetes mellitus verschlechtern oder verursachen, treten aber auch bei nichtdiabetischen Brustkrebspatientinnen auf. Srokowski et al. beobachteten in ihrer Kohortenstudie Nebenwirkungen, die im Zuge einer adjuvanten Brustkrebschemotherapie verstärkt bei Diabetikern auftraten. Diabetes ist bei adjuvanter Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufhalte aufgrund einer Chemotherapietoxizität (OR = 1,38; 95% CI: 1,23-1,56), aufgrund von Infektionen oder Fieber (OR = 1,43; 95% CI: 1,2-1,7), Neutropenie (OR = 1,22; 95% CI: 1,03-1,45), Anämie (OR = 1,24; 95% CI: 1,05-1,47) und aus anderem Grund (OR = 1,32; 95% CI: 1,19-1,46) verbunden (Srokowski et al., 2009).

Neben der Chemotherapie hat Diabetes – wie anfangs schon erwähnt – aber auch einen Einfluss auf alle anderen Formen der Mammakarzinomtherapie (Wolf und Rubinek, 2008). Eine prospektive Evaluation von 326 Patientinnen, die sich einer

Brustkrebsoperation unterzogen hatten, beobachtete einen höheren Anteil an postchirurgischen Infektionen bei Diabetespatientinnen im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen (33,3% versus 14,3%; OR = 3,00; 95% CI: 1,11-8,16; P = 0,03) (Witt et al., 2003). Decker et al., die das Risiko von postoperativen Wundkomplikationen bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie untersuchten, zeigten, dass Diabetes (adjusted OR = 1,57; 95% CI: 1,33-1,85; P < 0,0001) in einer multivariablen Analyse neben anderen Faktoren wie beispielsweise Rauchen, Adipositas, Bluthochdruck und Mastektomie zu einem erhöhten Risiko für Wundkomplikationen führt. Die Verabreichung von neoadjuvanter Chemotherapie war nicht mit dem vermehrten Auftreten von Wundkomplikationen nach der Brustkrebsoperation assoziiert (OR = 1,01; 95% CI: 0,78-1,32; p = 0,9) (Decker et al., 2012). Diabetes mellitus kann außerdem leichter zu postoperativen neuropathischen Schmerzen nach einer Brustresektion führen (Wilson et al., 2013). Eine Analyse an der Universität von Michigan an 828 Patientinnen, die mit einer brusterhaltenden Operation und Strahlentherapie behandelt wurden, identifizierte Diabetes mellitus als einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts nach erfolgter Krebstherapie (Jagsi et al., 2007). Die soeben beschriebenen Studienergebnisse bestätigen die Hypothese, dass Diabetes mellitus im Zuge der Krebstherapie das Risiko für einige unerwünschte Wirkungen erhöhen kann.

4.5.4. Häufig verschriebene Arzneistoffe und ihr Einfluss auf das Brustkrebs- und Diabetesrisiko

Einige Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen können zu Veränderungen des Glukosemetabolismus führen und somit zur Erhöhung des Risikos für DM2 beitragen. Zu den diabetogenen Stoffen zählen beispielsweise Glukokortikoide, einige Antihypertensiva, manche Lipidsenker, Antipsychotika, Antidepressiva, antiretrovirale Arzneistoffe und manche Immunsuppressiva (Hinneburg, 2012). Hypertonie und Lipidstoffwechselstörungen stehen im Rahmen des metabolischen Syndroms in engem Zusammenhang mit DM2 (Alberti et al., 2009). Auch psychiatrische Erkrankungen – wie Depressionen oder Schizophrenie – sind mit DM2 assoziiert (Tschoner und Ebenbichler, 2010). Jene Arzneistoffe, die zur Behandlung dieser Erkrankungen verordnet werden, also Antihypertensiva, Lipidsenker wie Statine und Psychopharmaka, zählen zu den meistverkauften Arzneimitteln (IMS Health, 2013). Im folgenden Exkurs soll deshalb die derzeitige Studienlage hinsichtlich des diabetogenen Risikos dieser Substanzklassen diskutiert werden. Außerdem soll die Frage beantwortet werden, ob diese häufig verabreichten Stoffe auch einen Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms haben.

4.5.4.1. Statine

Die Arzneistoffklasse der Statine ist laut aktuellen, internationalen Leitlinien Mittel der ersten Wahl bei Diabetikern mit Lipidstoffwechselstörungen. Das Haupttherapieziel ist dabei die Senkung des LDL-Cholesterinlevels (Wascher et al., 2012; Rydén et al., 2013; American Diabetes Association, 2014). Die folgende Tabelle zeigt die Lipidwerte, die bei dieser Patientengruppe als Therapieziel anzustreben sind (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Therapieziele bei Diabetikern mit Lipidstoffwechselstörungen (basierend auf Wascher et al., 2012; Rydén et al., 2013; American Diabetes Association, 2014)

Österreichische Diabetesgesellschaft	American Diabetes Association	European Society of Cardiology
• LDL-Cholesterin: < 70 mg/dl optimal (> 50% Reduktion ausreichend) • Nicht-HDL-Cholesterin: < 100 mg/dl optimal (< 130 mg/dl ausreichend) • Triglyceride: < 150 mg/dl optimal (150-200 mg/dl ausreichend)	• LDL-Cholesterin (bei Patienten ohne CVD): < 100 mg/dl • LDL-Cholesterin (bei Patienten mit CVD): < 70 mg/dl • Triglyceride: < 150 mg/dl • HDL-Cholesterin: > 40 mg/dl bei Männern bzw. > 50 mg/dl bei Frauen	• LDL-Cholesterin (bei Patienten mit CVD, kardiovaskulären Risikofaktoren, Organschäden, etc.): < 70 mg/dl (zumindest $\geq$ 50% Reduktion) • LDL-Cholesterin (ohne kardiovaskuläre Risiken): < 100 mg/dl • Nicht-HDL-Cholesterin: < 100 mg/dl bei Höchstisikopatienten bzw. < 130 mg/dl bei Hochrisikopatienten

CVD ... Herz-Kreislauf-Erkrankung (cardiovascular disease)

Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) sind eine hoch effektive Substanzklasse von Lipidsenkern und werden zur primären und sekundären Prävention der koronaren Herzkrankheit eingesetzt (McDougall et al., 2013). Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser lipidsenkenden Wirkstoffe und dem Auftreten von Diabetes mellitus (Sattar et al., 2010; Culver et al., 2012).

Laut einer Metaanalyse von Sattar et al. ist die Therapie mit Statinen mit einem um 9% erhöhten Diabetesinzidenzrisiko verbunden (OR = 1,09; 95% CI: 1,02-1,17), wobei diese Assoziation bei Studien mit älteren Patienten am stärksten war (Sattar et al., 2010). Zu dem Ergebnis, dass die Einnahme dieser Lipidsenker mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert sein dürfte, kam auch eine multizentrische US-amerikanische Studie mit 161 808 postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren. Dabei ergab eine multivariate adjustierte Analyse für die Assoziation zwischen dem Statingebrauch zu Studienbeginn (at baseline) und dem erhöhten Diabetesrisiko bei postmenopausalen Frauen eine HR von 1,48 (95% CI: 1,38-1,59). Es konnten ähnlich erhöhte Risiken für niedrigpotente Statine

wie Lovastatin, Fluvastatin und Pravastatin sowie hochpotente Vertreter wie Simvastatin und Atorvastatin beobachtet werden (multivariate-adjusted HR = 1,48 vs. HR = 1,45; 95% CI: 1,36-1,61). Statin-induzierter Diabetes mellitus dürfte also ein Arzneistoffklasseneffekt sein und nicht von der Stärke beziehungsweise dem individuellen Statin abhängen (Culver et al., 2012). Dormuth et al. konnten in einer multizentrischen Kohortenstudie hingegen zeigen, dass die Einnahme von hochpotenten Statinen zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Therapie mit niedrigpotenten Vertretern mit einem moderat erhöhten Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken assoziiert ist. Innerhalb der ersten zwei Jahre der regelmäßigen Statineinnahme konnte eine um 15% höhere Diabetesrate bei den Patienten, die hochpotente Statine verschrieben bekommen hatten, im Vergleich zu jenen, die niedrigpotente Wirkstoffe einnahmen, beobachtet werden (rate ratio = 1,15; 95% CI: 1,05-1,26). Das Risiko dürfte jedoch in den ersten vier Monaten der Statingabe am höchsten sein. Im Zeitraum von ≤ 120 Tagen der Exposition zeigte sich ein um 26% erhöhtes Diabetesrisiko bei der Gabe von hochpotenten Statinen im Vergleich zur Kontrollgruppe (rate ratio = 1,2; 95% CI: 1,07-1,47) (Dormuth et al., 2014). Auch eine Kohortenstudie von Carter et al. zeigte einen Unterschied hinsichtlich des Diabetesrisikos zwischen den unterschiedlich potenten Vertretern der Arzneistoffklasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. Im Vergleich zu Pravastatin konnte bei den hochpotenten Statinen Atorvastatin (adjusted HR = 1,22; 95% CI: 1,15-1,29), Rosuvastatin (1,18; 1,10-1,26) und Simvastatin (1,10; 1,04-1,17) ein erhöhtes Diabetesrisiko gezeigt werden. Das mit Rosuvastatin assoziierte Risiko dürfte aber von der Dosis und der Therapiedauer abhängig sein. Im Gegensatz dazu konnte bei den niedrigpotenten Vertretern Fluvastatin (0,95; 0,81-1,11) und Lovastatin (0,99; 0,86-1,14) kein signifikant erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus beobachtet werden. In einer Subgruppenanalyse wurde kein unterschiedliches Ergebnis hinsichtlich des Einsatzes von Statinen zur primären oder sekundären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen festgestellt (Carter et al., 2013). Im Rahmen der JUPITER-Studie, einer randomisierten Doppelblindstudie, in der die Patienten 20 mg Rosuvastatin zur Primärprävention oder Placebo erhielten, war nur bei jenen Patienten mit zumindest einem vorhandenen Diabetesrisikofaktor die Gabe von Rosuvastatin mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert. Bei allen Patienten überwog der kardiovaskuläre Nutzen der Statintherapie die Gefahr der Diabetesentstehung (Ridker et al., 2012). Laut Sattar et al. ist die Kontrolle einer etwaigen Dysglykämie bei älteren Leuten, die Statine einnehmen, sinnvoll. Diese Metaanalyse kommt auch zu dem Schluss, dass der kardiovaskuläre Nutzen der Statineinnahme größer ist als das Risiko an Diabetes zu erkranken. Die Studienautoren empfehlen, die klinische Anwendung von Statinen bei Patienten

mit moderaten oder hohen kardiovaskulären Risiken oder schon bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen beizubehalten. Das potentiell erhöhte Diabetesrisiko solle aber berücksichtigt werden, wenn bei Patienten mit geringem kardiovaskulären Risiko und Patientengruppen, bei denen der kardiovaskuläre Nutzen der Statintherapie nicht nachgewiesen werden konnte, die Gabe von Statinen erwogen wird (Sattar et al., 2010).

Was den Einfluss von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern auf das Risiko für Brustkrebs anbelangt, sind die Studienergebnisse sehr uneinheitlich (Cauley et al., 2006; Undela et al., 2012; Desai et al., 2013; McDougall et al., 2013). In einer großen Kohortenstudie im Rahmen der Women's Health Initiative, in die 156 351 postmenopausale Frauen miteingeschlossen wurden, ist die Einnahme von Statinen im Allgemeinen nicht signifikant mit einem verringerten Brustkrebsrisiko assoziiert (multivariable-adjusted HR = 0,91; 95% CI: 0,80-1,05, P = 0,20). Der Einsatz von hydrophoben Vertretern wie Simvastatin, Lovastatin und Fluvastatin zeigte hingegen eine statistisch signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos um 18% (HR = 0,82; 95% CI: 0,70-0,97; P = 0,02), während bei den anderen Statinen wie Pravastatin und Atorvastatin keine Auswirkung auf die Brustkrebsinzidenz beobachtet werden konnte (HR = 1,14; 95% CI: 0,92-1,42; P = 0,24) (Cauley et al., 2006). In späteren Daten der Women's Health Initiative gab es zwar keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen als Substanzklasse und dem Risiko für Brustkrebs (multivariable-adjusted HR = 0,94; 95% CI: 0,83-1,06), wobei die Gabe von Simvastatin mit einer marginalen, nicht signifikanten Risikoreduktion assoziiert war (HR = 0,87; 95% CI: 0,70-1,09) (Desai et al., 2013). Auch eine Metaanalyse von Undela et al., die 13 Kohorten- und 11 Fall-Kontroll-Studien involvierte, bestätigte, dass die Substanzklasse der Statine – auch bei Langzeitgabe (RR = 0,99; 95% CI: 0,94-1,04 bzw. RR = 1,03; 95% CI: 0,96-1,11) – keinen Effekt auf das Brustkrebsrisiko habe (Undela et al., 2012). In einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie, die den Zusammenhang zwischen Langzeit-Statin-Gabe und dem Risiko für Brustkrebs untersuchte, hatten Frauen, die jemals Statine ≥ 10 Jahre einnahmen, ein um 72% höheres Risiko für invasive duktale Mammakarzinome (OR = 1,72; 95% CI: 1,10-2,71) und ein um 82% höheres Risiko für invasive lobuläre Karzinome (OR = 1,82; 95% CI: 1,17-2,82) im Vergleich zu jenen Teilnehmerinnen, die diese Substanzklasse niemals einnahmen. Bei Frauen, die aktuell Langzeit-Anwenderinnen von Statinen (≥ 10 Jahre) waren, zeigte sich sogar ein um 83 bzw. 97% höheres Risiko als in der Vergleichsgruppe. Unter Frauen mit Hypercholesterinämie in ihrer Krankengeschichte war die Langzeitgabe von Statinen sogar mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko für die Entwicklung von beiden genannten

Mammakarzinomformen assoziiert (McDougall et al., 2013). Zur eindeutigen Klärung der Assoziation zwischen der Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und dem Risiko für Brustkrebs sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich. Auch hinsichtlich des Einflusses von Statinen auf das Rezidivrisiko von Brustkrebspatienten sind die Studienergebnisse widersprüchlich (Ahern et al., 2011; Nickels et al., 2013). Eine dänische prospektive Kohortenstudie mit Brustkrebspatientinnen, die an invasiven Mammakarzinomen der Stadien I-III erkrankt waren, zeigte, dass die Einnahme von Simvastatin, einem hoch lipophilen Statin, mit einer reduzierten Brustkrebsrezidivrate assoziiert sein dürfte (10-year-adjusted HR = 0,70; 95% CI: 0,57-0,86). Bei jenen Patientinnen, die ausschließlich hydrophile Statine einnahmen, konnte hingegen kein verändertes Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs beobachtet werden (10-year-adjusted HR = 1,2; 95% CI: 0,79-1,7) (Ahern et al., 2011). Eine große deutsche prospektive Kohortenstudie kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Statinen bei Patienten der Tumorstadien I-III mit einer nicht signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos (HR = 0,83; 95% CI: 0,54-1,24) und der brustkrebspezifischen Mortalität (HR = 0,89; 95% CI: 0,52-1,49) assoziiert sein dürfte. Die Analyse aller vier Tumorstadien zeigte hingegen keinen Zusammenhang zwischen der Gabe von Statinen und der brustkrebspezifischen Mortalität (HR = 1,04; 95% CI: 0,67-1,60). Die Brustkrebsrezidivrate wurde nur für die Stadien I-III durchgeführt (Nickels et al., 2013). Es zeigt sich also auch hier, dass die Frage, welchen Effekt die Gabe von Statinen auf das Rezidivrisiko bei Brustkrebspatientinnen habe, aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht eindeutig beantwortet werden kann.

4.5.4.2. Antihypertensiva

Auch hinsichtlich der Blutdruckzielwerte bei Diabetespatienten sind die derzeitigen Studienergebnisse und Leitlinien uneinheitlich (Mancia et al., 2013; American Diabetes Association, 2014). Während die American Diabetes Association bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie einen Blutdruckwert von < 140/< 80 mmHg als Therapieziel angibt (American Diabetes Association, 2014), empfehlen die Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) bei dieser Patientengruppe einen Blutdruckzielwert von < 140/< 85 mmHg (Mancia et al., 2013). Laut den ESH/ESC-Guidelines ist der Beginn einer antihypertensiven medikamentösen Therapie bei Diabetikern ab einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg zwingend, jedoch schon ab einem Wert von ≥ 140 mmHg stark zu empfehlen (Mancia et al., 2013). Die American Diabetes Association empfiehlt bei Blutdruckwerten > 140/80 mmHg neben einer Veränderung des Lebensstils den prompten Beginn und die zeitgerecht folgende Titration einer pharmakologischen Therapie (American Diabetes Association, 2014).

Manche zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – wie Hypertonie – eingesetzten Arzneistoffe dürften jedoch über ein diabetogenes Potenzial verfügen. So belegen zahlreiche Studien, dass die Therapie mit Thiaziddiuretika und β -Blockern mit einem erhöhten Risiko, DM2 zu entwickeln, assoziiert sein dürfte (Taylor et al., 2006; Elliott und Meyer, 2007; Grimm et al., 2010). Eine Metaanalyse von Elliott und Meyer zeigte, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer jene antihypertensiven Substanzklassen darstellen, die die geringste Diabetesinzidenz hervorrufen, gefolgt von Kalziumkanalblockern und Placebo, β -Blockern und Diuretika (siehe Abbildung 19) (Elliott und Meyer, 2007).

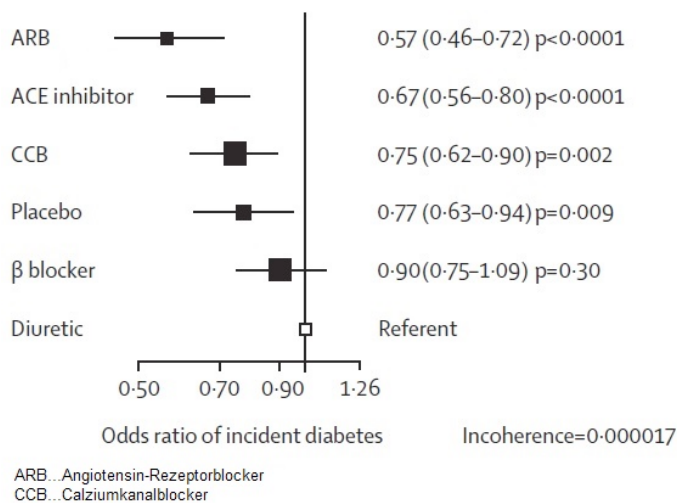


Abbildung 19: Einfluss von Antihypertensiva auf die Diabetesinzidenz, Resultate einer vernetzten Metaanalyse von 22 klinischen Studien (Elliott und Meyer, 2007)

Laut diesen Daten ist also die Gabe von Angiotensin-II-Rezeptorblockern, ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern oder Placebo mit einer signifikant niedrigeren Diabetesfallzahl assoziiert als die Therapie mit Diuretika. Zwischen einem Diuretikum und einem β -Blocker zeigte sich keine unterschiedliche Odds Ratio (0,90; 95% CI: 0,75-1,09). Zog man statt den Diuretika ein Placebo als Referenzsubstanz heran, so blieb die Rangfolge der Antihypertensiva hinsichtlich ihrer Neigung, zur Entwicklung von DM2 zu führen, gleich, wobei jedoch nur die Odds Ratio für Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptorblocker Signifikanz erreichte. Dies könnte an der geringeren statistischen Aussagekraft dieses Vergleichs liegen (Elliott und Meyer, 2007). Eine Untersuchung von Cooper-DeHoff et al. kam zu dem Ergebnis, dass unerwünschte metabolische Effekte wie die Neuerkrankung mit DM2 nach kurzzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Atenolol bei Patienten mit abdomineller Adipositas im Vergleich zu jenen ohne diese Form der Fettleibigkeit verstärkt auftraten (6% vs. 2%) (Cooper-DeHoff et al., 2010). In der Substanzklasse der β -Blocker führen aber nicht alle Vertreter zu diabetogenen Nebenwirkungen (Bakris et al., 2004; Van Bortel, 2010). So konnte im Rahmen einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass

Nebivolol, ein β -Blocker der dritten Generation, mit einer Reduktion des Blutdrucks, einer Verbesserung der Blutglukose- und der LDL-Cholesterin-Werte sowie einer guten Compliance bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus als Komorbidität assoziiert ist. Deshalb scheint Nebivolol bei der genannten Patientengruppe besonders geeignet zu sein (Van Bortel, 2010). Auch Carvedilol dürfte nicht mit dem Auftreten von Hyperglykämie verbunden sein. Die GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives)-Untersuchung, eine multizentrische randomisierte Doppelblindstudie, die die Gabe von Carvedilol versus Metoprolol zusätzlich zu einem Renin-Angiotensin-System-Blocker in Bezug auf ihre metabolischen Effekte untersuchte, zeigte, dass der Vertreter Carvedilol den HbA1c-Wert stabilisierte, die Insulinresistenz verbesserte und die Entwicklung einer Mikroalbuminurie verlangsamte. Metoprolol hingegen erhöhte den HbA1c-Wert, verbesserte die Insulinsensibilität nicht und führte häufiger zum Entstehen einer Mikroalbuminurie. Hinsichtlich der Blutdruckwerte verhielten sich die beiden Gruppen ähnlich (Bakris et al., 2004).

Aufgrund der derzeitigen Studienlage können aber laut den ESH/ESC-Guidelines alle Klassen von Antihypertensiva zur Behandlung von diabetischen Hypertonikern empfohlen werden. Renin-Angiotensin-System-Blocker sind zu bevorzugen, vor allem wenn Proteinurie oder Mikroalbuminurie vorliegen (Mancia et al., 2013). Auch die American Diabetes Association sieht für diese Patientengruppe eine Therapie vor, die entweder einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker beinhaltet. Die Kombinationstherapie aus zwei oder mehr Substanzen ist bei Diabetikern mit Hypertonie meist erforderlich um die gewünschten Blutdruckzielwerte zu erreichen (American Diabetes Association, 2014). Es dürfte also trotz möglicher diabetogener Nebenwirkungen mancher Substanzklassen der Nutzen der antihypertensiven Therapie überwiegen.

Eine neue Fall-Kontroll-Studie mit Frauen im Alter von 55 bis 74 Jahren beobachtete erstmals, dass die Langzeiteinnahme von Kalziumkanalblockern für 10 oder mehr Jahre mit einem erhöhten Risiko für duktalem (OR = 2,4; 95% CI: 1,2-4,9; P = 0,04) und lobulärem (OR = 2,6; 95% CI: 1,3-5,3; P = 0,01) Brustkrebs assoziiert sein dürfte. Das Ergebnis unterschied sich nicht deutlich nach Typ des Kalziumkanalblockers und des Östrogenrezeptorstatus. Bei allen anderen häufig verwendeten antihypertensiven Arzneistoffen konnte in dieser Publikation kein erhöhtes Brustkrebsrisiko – auch nicht bei Langzeitgabe – gezeigt werden (Li et al., 2013). Eine 10 Jahre davor publizierte Fall-Kontroll-Studie von Li et al. mit Frauen im Alter von 65-79 Jahren kam zu dem Schluss, dass die Einnahme von schnell freisetzenden Kalziumkanalblockern, Thiaziddiuretika und

kaliumsparenden Diuretika das Risiko für Mammakarzinome unter älteren Frauen leicht erhöht (Li et al., 2003). Im Unterschied zur aktuellen Publikation von Li et al. (Li et al., 2013) konnte hier aber kein steigendes Brustkrebsrisiko durch die Langzeiteinnahme von Kalziumkanalblockern gezeigt werden (Li et al., 2003). Auch eine weitere große Fall-Kontroll-Studie kam zu dem Ergebnis, dass Frauen, die Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer oder β -Blocker für 5 oder mehr Jahre einnahmen, kein erhöhtes oder verringertes Brustkrebsrisiko aufwiesen (Meier et al., 2000). Einige andere frühere Studien fanden ebenso keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antihypertensiva und der Entwicklung eines Mammakarzinoms (González-Pérez et al., 2004; Fryzek et al., 2006). In einer neueren Publikation, der prospektiven California Teachers Study (CTS), zeigte sich, dass die Langzeiteinnahme von Antihypertensiva (≥ 5 Jahre) zu einem leicht erhöhten Risiko für invasiven Brustkrebs (RR = 1,18; 95% CI: 1,02-1,36) führen kann. Dieser Zusammenhang dürfte aber auf ER-positive Tumorerkrankungen beschränkt sein (RR = 1,21; 95% CI: 1,03-1,43). Außerdem konnte die Assoziation bei jüngeren, also prä- und perimenopausalen Patientinnen (RR = 1,58; 95% CI: 1,11-2,25), nicht jedoch bei postmenopausalen Frauen (RR = 1,10; 95% CI: 0,98-1,24) bestätigt werden (Largent et al., 2010).

Hinsichtlich der Fragestellung, ob manche antihypertensiven Arzneistoffe zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen, bedarf es aufgrund dieser uneinheitlichen Studienlage – wie bei den Statinen – noch weiterer Untersuchungen.

Ein interessanter Aspekt in dieser Thematik betrifft den Zusammenhang zwischen der Einnahme von β -Blockern und einer möglicherweise verbesserten Brustkrebsprognose. So kamen einige Studien zu dem Ergebnis, dass die Gabe von β -Blockern vor der Brustkrebsdiagnose mit einem verringerten Risiko für Metastasen, für Tumorrezidiv sowie einer geringeren Mortalität aufgrund der Brustkrebserkrankung assoziiert ist (Powe et al., 2010; Barron et al., 2011). Im Rahmen einer multivariaten Analyse zeigte sich bei Powe et al. bei Brustkrebspatienten, die schon vor ihrer Krebsdiagnose β -Blocker einnahmen, im Vergleich zu jenen, die nicht mit dieser Substanzklasse behandelt wurden, ein um 71% geringeres Risiko für Sterblichkeit aufgrund der Krebserkrankung (HR = 0,291; 95% CI: 0,119-0,715; $p = 0,007$) sowie ein um 57% verringertes Risiko Metastasen zu entwickeln (HR = 0,430; 95% CI: 0,200-0,926) (Powe et al., 2010). Eine Studie von Barron et al. mit über 5 000 Brustkrebspatientinnen, die im Jahr vor ihrer Krebsdiagnose entweder Propranolol, Atenolol oder keinen β -Blocker einnahmen, zeigte, dass die Einnahme von Propranolol, einem nicht-selektiven β_1 -/ β_2 -Rezeptorblocker, seltener mit einem weit fortgeschrittenen Tumor (T4: OR = 0,24; 95% CI: 0,07-0,85) sowie starkem Lymphknotenbefall und Metastasen (N2/N3/M1: OR = 0,20; 95% CI: 0,04-0,88) zum Zeitpunkt der

Krebsdiagnose assoziiert war. Außerdem hatten jene Patientinnen, die Propranolol einnahmen, im Vergleich zur Kontrollgruppe fünf Jahre nach der Krebsdiagnose ein signifikant geringeres Risiko für brustkrebsspezifische Mortalität (OR = 0,19; 95% CI: 0,06-0,60). Zwischen der Gabe des selektiven β_1 -Blockers Atenolol und diesen Outcomes der Studie konnte hingegen kein Zusammenhang festgestellt werden. Die Blockade des β_2 -Signalwegs dürfte also einen positiven Einfluss auf den Fortschritt der Brustkrebserkrankung und die Mortalität haben (Barron et al., 2011). Ganz et al. konnten hingegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von β -Blockern und den Outcomes Brustkrebsrezidiv, brustkrebsspezifische Mortalität sowie Gesamtsterblichkeit finden. Die Studienautoren führen an, dass in dieser Studie jedoch nur eine kleine Gruppe von Frauen einen nicht-selektiven β -Blocker wie Propranolol (14% der β -Blocker-Gruppe), der auch den β_2 -Signalweg hemmt, einnahmen. Dennoch bestätigen die Studienergebnisse einen Trend hinsichtlich einer Risikoreduktion in Zusammenhang mit der Gabe dieser Substanzklasse (Ganz et al., 2011). Eine große, dänische prospektive Kohortenstudie konnte hingegen die Hypothese, dass die Einnahme von β -Blockern das Risiko für Brustkrebsrezidiv verringere, nicht bestätigen. Im adjustierten Modell zeichnete sich hier sogar ein leicht erhöhtes Rezidivrisiko durch die β -Blocker-Gabe ab (adjusted HR = 1,3; 95% CI: 1,1-1,5) (Sørensen et al., 2013).

4.5.4.3. Antidepressiva und Antipsychotika

Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen oder Schizophrenie sind – wie vorhin schon erwähnt – mit DM2 und dem metabolischen Syndrom assoziiert (Tschoner und Ebenbichler, 2010; Rössler et al., 2011; Abrahamian et al., 2012). So zeigte sich in einer Metaanalyse von Anderson et al., dass Diabetespatienten ein doppelt so hohes Risiko haben, an Depressionen zu erkranken, wie Nicht-Diabetiker (OR = 2,0; 95% CI: 1,8-2,2) (Anderson et al., 2001). Die Assoziation zwischen diesen beiden Erkrankungen ist als bidirektional anzusehen (Abrahamian et al., 2012). Die Diabetesprävalenz bei Patienten, die an Schizophrenie leiden, ist laut De Hert et al. im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in allen Altersgruppen um das vier- bis fünffache höher. Dabei stieg die Differenz der Diabetesprävalenz zwischen Schizophreniepatienten und der Gesamtbevölkerung von 1,5 Prozentpunkten in der Altersgruppe der 15-25-Jährigen linear auf 19,2 Prozentpunkte in der Gruppe der 55-65-Jährigen an (De Hert et al., 2006).

Manche Antidepressiva oder Antipsychotika sind mit metabolischen Nebenwirkungen assoziiert (siehe Tabelle 9). Als wichtigste unerwünschte Effekte sind dabei Gewichtszunahme, eine Erhöhung des Diabetesrisikos und Dyslipidämie zu nennen (American Diabetes Association et al., 2004; Tschoner

und Ebenbichler, 2010; Ress et al., 2011). Die Ätiologie des erhöhten Risikos für diese metabolischen Nebenwirkungen ist nicht genau geklärt. Die medikamenteninduzierte Insulinresistenz dürfte aufgrund der Gewichtszunahme, Veränderungen in der Körperfettverteilung oder durch den direkten Effekt auf das insulinsensitive Zielgewebe ausgelöst werden (American Diabetes Association et al., 2004).

Tabelle 9: Antipsychotika und Antidepressiva, die einen Einfluss auf das Diabetesrisiko haben (Auswahl, modifiziert nach American Diabetes Association et al., 2004; McIntyre et al., 2005)

	Gewichtszunahme	Diabetesrisiko
Antipsychotika		
Clozapin	+++	+
Olanzapin	+++	+
Risperidon	++	?
Quetiapin	++	?
Antidepressiva		
TCA (Amitriptylin, Nortriptylin)	+++	+/-
SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)	+/-	0/-
MAOI (Phenelzin, Tranlylcypromin)	+++	-
Mirtazapin	++	0/+

TCA = trizyklische Antidepressiva

SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

MAOI = Monoaminoxidase-Inhibitoren

Gewichtszunahme: +++ deutliche Gewichtszunahme, ++ geringe Gewichtszunahme,

+/- uneinheitliche Gewichtszunahme/-abnahme

Diabetesrisiko: + zunehmender Effekt, ? inkonklusive Daten, +/- uneinheitliche Plasmaglukose-Änderung, 0/- nicht eindeutig belegter Abfall der Plasmaglukose, - Abfall der Plasmaglukose, 0/+ nicht eindeutig belegter Anstieg der Plasmaglukose

Der Einfluss von Antipsychotika auf die Entstehung von Diabetes mellitus ist je nach eingenommenem Wirkstoff unterschiedlich (American Diabetes Association et al., 2004; Yood et al., 2009). Unter den atypischen Antipsychotika ist laut der Consensus Development Conference der American Diabetes Association aus dem Jahr 2004 vor allem die Therapie mit den Wirkstoffen Clozapin und Olanzapin mit einer erheblichen Gewichtszunahme und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus assoziiert. Risperidon und Quetiapin dürften einen moderaten Effekt auf die Gewichtszunahme haben, wobei die Datenlage hinsichtlich des

Diabetesrisikos nicht eindeutig ist. Die neueren Vertreter Aripiprazol und Ziprasidon sind mit einer geringen oder nicht signifikanten Gewichtszunahme und keinem Effekt auf die Entstehung von Diabetes assoziiert, wobei es zum Zeitpunkt der Consensus Development Conference aufgrund ihrer erst kürzlichen Markteinführung noch zu wenige Langzeitdaten gab (American Diabetes Association et al., 2004). Eine fünf Jahre danach publizierte Studie mit zwei sich überlappenden Kohorten kam zu einem sehr ähnlichen Ergebnis wie die American Diabetes Association. Die Daten dieser Studie wurden in drei US-amerikanischen Prüfzentren erhoben. Die eine Kohorte umfasste alle Patienten, die Antipsychotika einnahmen (simple cohort), in die zweite wurden nur jene miteinbezogen, die neue Anwender dieser Substanzklasse waren (inception cohort). Jene Patienten, die Aripiprazol (a(djusted) HR = 0,93; 95% CI: 0,50-1,76), Quetiapin (aHR = 1,04; 95% CI: 0,67-1,62), Risperidon (aHR = 0,85; 95% CI: 0,54-1,36) und Ziprasidon (aHR = 1,05; 95% CI: 0,54-2,08) einnahmen, hatten im Vergleich zur Einnahme von typischen Antipsychotika ein ähnliches Diabetesrisiko. Olanzapin-Patienten wiesen das größte Diabetesrisiko auf (aHR = 1,71; 95% CI: 1,12-2,61). Clozapin-Anwender zeigten auch einen Trend in Richtung eines erhöhten Diabetesrisikos (aHR = 2,58; 95% CI: 0,76-8,80), wobei dieses Ergebnis aufgrund der geringen Zahl der Events und der Expositionsjahre zu ungenau war. Diese Studie ist die erste, die ausreichend große Zahlen bei Einnahme von Aripiprazol und Ziprasidon mit einem adäquaten Follow-up miteinschloss (Yood et al., 2009). Im Gegensatz dazu steht eine dänische Studie von Kessing et al. Hier ist in der klinischen Praxis sowohl die Behandlung mit Antipsychotika der ersten (typische Antipsychotika, RR = 1,53; 95% CI: 1,49-1,56) als auch mit jenen der zweiten Generation (atypische Antipsychotika, RR = 1,32; 95% CI: 1,22-1,42) im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe mit einem erhöhten Risiko für Diabetesinzidenz in Folge assoziiert. Im Unterschied zu den beiden eben genannten Publikationen wiesen in der dänischen klinischen Praxis Clozapin, Olanzapin und Risperidon die gleiche Diabetesinzidenzrate wie Antipsychotika der ersten Generation (Zuclopenthixol, Perphenazin, Haloperidol) auf (RR ca. zwischen 1,2 und 1,6). Amisulprid, Quetiapin und Aripiprazol waren nicht mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert, während die Einnahme von Ziprasidon (RR = 3,09; 95% CI: 1,54-6,17) und Sertindol (RR = 9,53; 95% CI: 1,34-67,63) zu einer erheblich erhöhten Diabetesinzidenz führte. Mit der Zahl der Verschreibungen und mit dem Auftreten von Polypharmazie, das heißt mit der Anzahl der kombinierten antipsychotischen Wirkstoffe, stieg die Diabetesrate (Kessing et al., 2010). In einer multizentrischen, randomisierten, amerikanischen Kontrollstudie konnte gezeigt werden, dass der Wechsel von einem Antipsychotikum mit hohen metabolischen Risiken wie Olanzapin, Quetiapin,

Risperidon zu Aripiprazol, einem Wirkstoff mit geringerem Risiko, im Rahmen eines engen klinischen Monitorings eine effektive Strategie zur Verbesserung von metabolischen Parametern darstellt. So konnte bei jenen Patienten, die an einem Medikationswechsel zu Aripiprazol teilnahmen, eine größere Gewichtsreduktion (-3,6 vs. -0,7 kg) und eine höhere Netto-reduktion von Serumtriglyceridwerten (-25,7 vs. +7,0 mg/dl) als in jener Patientengruppe, die ihre Medikation beibehielten, festgestellt werden (Stroup et al., 2011).

Aufgrund der erwähnten metabolischen Nebenwirkungen empfiehlt die American Diabetes Association vor Therapiebeginn mit atypischen Antipsychotika ein angemessenes Screening (z.B. Hüftumfang, BMI, Blutdruck, etc.) sowie regelmäßiges fortlaufendes Monitoring während der Behandlung durchzuführen. So sollen die Patienten beispielsweise angehalten werden, ihr Gewicht regelmäßig zu kontrollieren und aufzuzeichnen (American Diabetes Association et al., 2004).

Die Studienergebnisse von Derijks et al. zeigen, dass die Einnahme von manchen Antidepressiva auch mit Störungen der Glukosehomöostase einhergehen dürfte. Die Gabe von Antidepressiva war sowohl mit Hyper- (ROR = 1,52; 95% CI: 1,20-1,93) als auch mit Hypoglykämie (ROR = 1,84; 95% CI: 1,40-2,42) assoziiert. Der Zusammenhang mit Hyperglykämie war dabei für Wirkstoffe der Cluster 2 (Amitriptylin, Doxepin, Imipramin; adjusted ROR = 1,91; 95% CI: 1,30-2,81) und Cluster 3 (Maprotilin, Nortriptylin, Mianserin, Mirtazapin; adjusted ROR = 1,93; 95% CI: 1,32-2,83), also jenen Vertretern, die eine Affinität für den 5-HT_{2c}-Rezeptor, den H₁-Rezeptor und den Noradrenalin-Wiederaufnahme-Transporter haben, am stärksten. Eine positive Assoziation mit Hypoglykämie zeigte sich bei antidepressiv wirkenden Stoffen mit einer Affinität für den Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter, nämlich den Substanzen der Cluster 1 (Sertralin, Fluvoxamin, Paroxetin, Venlafaxin, Fluoxetin, Citalopram und Clomipramin; adjusted HR = 2,00; 95% CI: 1,51-2,65) und 2 (adjusted HR = 2,19; 95% CI: 1,44-3,33). Der Vertreter Trazodon (Cluster 4) zeigte weder einen hyper- noch einen hypoglykämischen Effekt (Derijks et al., 2008). In einer später publizierten retrospektiven Kohortenstudie war die Einnahme von Antidepressiva im Vergleich zu Benzodiazepinen mit einem 1,5-fach erhöhten Risiko für DM2 assoziiert. Dieses Ergebnis ergab sich für trizyklische Antidepressiva (TCA), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und andere Antidepressiva, wobei diejenigen, die TCA einnahmen, das höchste Risiko hatten, Diabetes zu entwickeln (Khoza et al., 2012). Die Einnahme von TCA, zu denen Amitriptylin und Nortriptylin gezählt werden, dürfte also mit Gewichtszunahme und einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels assoziiert sein (Ress et al., 2011). Deshalb empfiehlt die

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im Rahmen der S3-Leitlinie für Unipolare Depression, bei Diabetikern mit Depressionen bei der Auswahl der geeigneten Pharmakotherapie metabolische Substanzeffekte wie die mögliche Gewichtszunahme bei sedierenden TCA, Mirtazapin bzw. Mianserin zu berücksichtigen. Im Falle einer diabetischen Neuropathie kann aber unter Beachtung der metabolischen Nebenwirkungen bei depressiven Diabetikern aufgrund ihrer analgetischen Wirkung auf TCA sowie Duloxetine zurückgegriffen werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei Diabetespatienten mit Depressionen, bei denen eine Pharmakotherapie indiziert ist, die Gabe von SSRI, wobei hier der dadurch verringerte Insulinbedarf bedacht werden muss (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde et al., 2012). Innerhalb dieser Substanzklasse konnte beispielsweise ein günstiger Effekt in Bezug auf die glykämische Kontrolle von Diabetikern bei den Vertretern Fluoxetin (Ye et al., 2011) und Escitalopram (Gehlawat et al., 2013) beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei der Auswahl von Psychopharmaka bei diabetischen Patienten bekannte metabolische Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Veränderungen des Blutzuckerspiegels sorgfältig berücksichtigt werden müssen, um weitere Stoffwechselerkrankungen zu vermeiden.

Lange Zeit vertrat man die Hypothese, dass Depressionen zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen (Oerlemans et al., 2007). Eine aktuelle französische Studie von Lemogne et al. konnte jedoch im Rahmen eines 15-jährigen Follow-up keine Assoziation zwischen depressiven Störungen und einem erhöhten Krebsrisiko bestätigen (Lemogne et al., 2013). Allerdings stellt Brustkrebs einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung von affektiven Störungen wie Major Depression, Angststörungen sowie bipolaren Störungen dar (Hung et al., 2013).

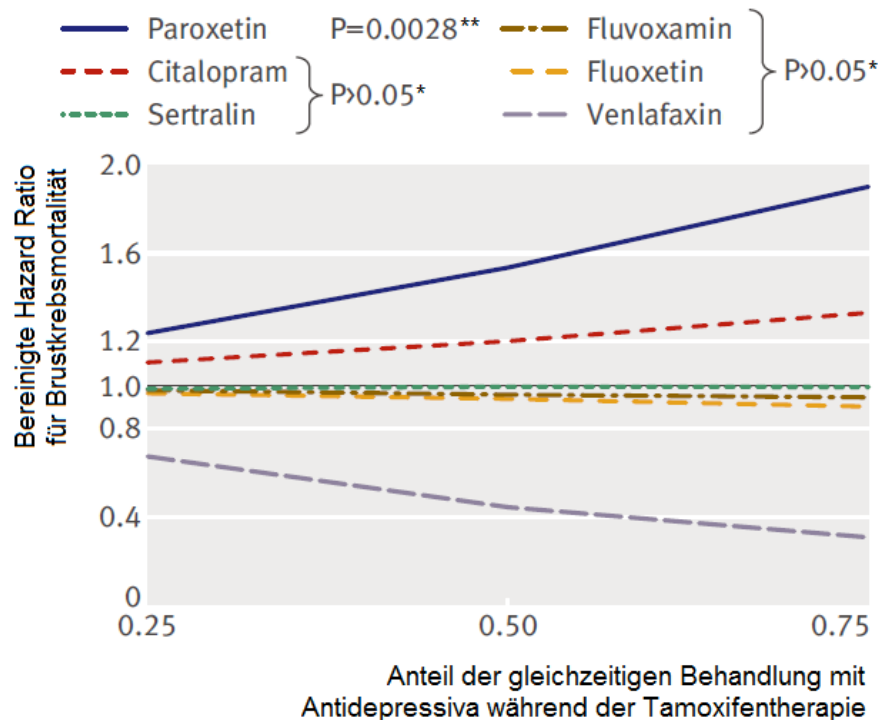
Hyperprolaktinämie ist eine mögliche Nebenwirkung einer Therapie mit typischen sowie einigen atypischen Antipsychotika (Haddad und Wieck, 2004) wie Risperidon (Brunelleschi et al., 2003) und Amisulprid (Lee et al., 2012). Ein hoher Plasmaprolaktinspiegel ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei prä- und postmenopausalen Frauen assoziiert (Tworoger et al., 2007b). Dennoch ist die Assoziation zwischen der Einnahme von Antipsychotika und einem möglichen erhöhten Brustkrebsrisiko aufgrund der derzeitigen Studienlage inkonklusiv (Wang et al., 2002; Azoulay et al., 2011). In einer vor mehr als 10 Jahren publizierten retrospektiven Kohortenstudie zu dieser Fragestellung zeigte sich, dass die Einnahme von antipsychotischen Dopaminantagonisten mit einem mäßigen, aber signifikanten Brustkrebsrisiko assoziiert war (adjusted HR = 1,16; 95% CI: 1,07-1,26), wobei das Risiko mit der Menge der aufgenommenen Dosis korrelierte. Ein

erhöhtes Brustkrebsrisiko konnte auch bei jenen Frauen beobachtet werden, die prolaktinspiegelerhöhende antiemetische Medikamente einnahmen (adjusted HR = 1,11; 95% CI: 1,00-1,22) (Wang et al., 2002). Eine aktuellere retrospektive Kohortenstudie verglich den Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei Gabe von atypischen Antipsychotika im Vergleich zu typischen Vertretern. Es zeigte sich, dass jene Patientinnen, die ausschließlich atypische Antipsychotika einnahmen, im Vergleich zur jenen, die nur typische Antipsychotika bekamen, kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko aufwiesen (RR = 0,81; 95% CI: 0,63-1,05). Dieses Ergebnis blieb auch nach Berücksichtigung von Einnahmedauer und Dosis konsistent. Auch bei Hochrisikogruppen wie postmenopausalen Frauen und jenen Frauen, die Hormonersatztherapie erhielten, konnte kein erhöhtes Krebsrisiko aufgrund der Antipsychotikatherapie beobachtet werden. Außerdem zeigten jene Patientinnen, die mit einer Erhöhung des Prolaktinspiegels assoziierte Antipsychotika einnahmen, kein erhöhtes Risiko (Azoulay et al., 2011).

Hinsichtlich der Frage, ob die Einnahme von Antidepressiva mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist, ist die aktuelle Studienlage auch uneinheitlich (Wernli et al., 2009; Cosgrove et al., 2011). Eine amerikanische, populationsbasierte Fallkontrollstudie zeigte keine Assoziation zwischen der Gabe von Antidepressiva und einem erhöhten Brustkrebsrisiko (OR = 0,89; 95% CI: 0,78-1,01). In einer Analyse der einzelnen antidepressiv wirksamen Substanzklassen konnte bei Patienten, die früher Fluoxetin einnahmen, und jenen, die aktuell mit Paroxetin behandelt wurden, eine Reduktion des Brustkrebsrisikos beobachtet werden. Bei allen anderen Wirkstoffen (z.B. TCA, SSRI, ...) konnte kein Zusammenhang gezeigt werden (Wernli et al., 2009). In einer fünf Jahre danach publizierten, amerikanischen Metaanalyse, die an 61 Studien den Einfluss einer Antidepressivaeinnahme auf die Entstehung von Brust- und Eierstockkrebs untersuchte, konnte in rund 33% (20/61) der epidemiologischen und präklinischen Studien eine positive Assoziation zwischen der Psychopharmakagabe und einem Risiko für diese Krebsarten gezeigt werden. In 67% der inkludierten Studien (41/61) konnten aber keine Assoziation bzw. antiproliferative Effekte beobachtet werden. Die zusammenfassende Odds Ratio dieser Metaanalyse ergab mit einem Wert von 1,11 (95% CI: 1,03-1,20) ein leicht erhöhtes Brust- und Ovarialkrebsrisiko in Zusammenhang mit der Einnahme von Antidepressiva. Ferner zeigte sich in einer Analyse der einzelnen Antidepressivaklassen, dass dieser Effekt bei SSRIs etwas stärker (1,07; 95% CI: 0,99-1,51) als bei TCA (1,04; 95% CI: 0,95-1,13) war. Außerdem ergaben alle Studien – bis auf eine –, die zur SSRI-Analyse herangezogen wurden, eine positive Assoziation, während die Ergebnisse bei den TCA gemischt waren (Cosgrove et al., 2011). Diese widersprüchlichen Aussagen hinsichtlich des Brustkrebsrisikos aufgrund einer

Therapie mit TCA bestätigen zwei kanadische Publikationen (Sharpe et al., 2002; Tamim et al., 2006). Sharpe et al. publizierten im Jahr 2002, dass die Exposition mit hohen Dosen von TCA 11-15 Jahre vor der Brustkrebsdiagnose zu einer Erhöhung des Mammakarzinomrisikos führen dürfte, wobei hier in einer Post-Hoc-Analyse die Gabe von genotoxischen TCA für das erhöhte Risiko verantwortlich gemacht wurde, während keine Assoziation für nicht-genotoxische Vertreter gezeigt werden konnte (Sharpe et al., 2002). Tamim et al. konnten in einer Folgeuntersuchung jedoch keine stützenden Beweise für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Frauen, die einer TCA-Exposition bis zu 20 Jahre in der Vergangenheit ausgesetzt waren, finden (Tamim et al., 2006). Aber auch was die Gabe von SSRIs anbelangt sind in der Literatur widersprüchliche Erkenntnisse hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos zu finden (Cosgrove et al., 2011; Ashbury et al., 2012). Der schon erwähnte, von Cosgrove et al. beschriebene Zusammenhang zwischen der Gabe von SSRIs und dem erhöhten Brustkrebsrisiko (Cosgrove et al., 2011) konnte in einer großen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie von Ashbury et al. nicht bestätigt werden (Ashbury et al., 2012).

Ein interessantes Ergebnis hinsichtlich der SSRI-Therapie bei Brustkrebspatientinnen liefert eine kanadische Kohortenstudie. Diese fand eine erhöhte Brustkrebssterblichkeit bei jenen Frauen, die Paroxetin, einen irreversiblen CYP2D6-Inhibitor, in Kombination mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen einnahmen (Kelly et al., 2010). Tamoxifen ist ein Prodrug, welches in der Leber über das Cytochrom P450 Isoenzym 2D6 (CYP2D6) in seinen aktiven Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird (Desta et al., 2004; Kelly et al., 2010). Wie Abbildung 20 zeigt, stand das erhöhte Brustkrebsmortalitätsrisiko in direktem Zusammenhang mit der Dauer der gleichzeitigen Gabe von Paroxetin und Tamoxifen. Zwischen der Gabe von anderen Vertretern der Substanzklasse der SSRI neben Tamoxifen und einer erhöhten Brustkrebsmortalität konnte keine Assoziation beobachtet werden. Ein nicht-signifikanter Trend in Richtung einer reduzierten Brustkrebsmortalität konnte jedoch bei Patientinnen, die Venlafaxin in Kombination mit Tamoxifen einnahmen, verzeichnet werden. Dieses Ergebnis zeigt also, dass Paroxetin den Nutzen einer Tamoxifentherapie bei Brustkrebspatientinnen reduzieren oder aufheben kann und es deshalb ratsam wäre, in Kombination mit Tamoxifen antidepressive Stoffe zu verabreichen, die zu einer geringeren oder keinen Hemmung von CYP2D6 führen (Kelly et al., 2010).



* Die Gabe von je einem dieser Wirkstoffe gleichzeitig mit Tamoxifen führt zu keiner signifikanten Änderung des Brustkrebsmortalitätsrisikos ($P>0.05$).

** Bei gleichzeitiger Gabe von Paroxetin mit Tamoxifen zeigt sich hingegen ein signifikant erhöhtes Brustkrebsmortalitätsrisiko ($P=0.0028$).

Abbildung 20: Brustkrebsmortalitätsrisiko durch Antidepressivagabe während einer Tamoxifentherapie (modifiziert nach Kelly et al., 2010)

Eine etwa zeitgleich publizierte Fall-Kontrollstudie von Lash et al. zeigte hingegen, dass die Gabe von Citalopram oder anderen Vertretern der SSRI (wie z.B. Paroxetin) in Kombination mit Tamoxifen bei Brustkrebspatientinnen in frühem Stadium, deren Tumorzellen den Östrogenrezeptor exprimieren, nicht mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebsrezidiv assoziiert war (Lash et al., 2010).

Zahlreiche Leitlinien empfehlen aufgrund dieser Datenlage, die Komedikation mit potenten CYP2D6-inhibierenden SSRI wie Paroxetin bei mit Tamoxifen behandelten Patientinnen zu vermeiden. Trotz all dieser Empfehlungen wird in der klinischen Praxis immer noch häufig Paroxetin neben Tamoxifen verordnet. Um das Risiko zu vermindern, dass die Effektivität von Tamoxifen aufgrund der gleichzeitigen Gabe von CYP2D6-Inhibitoren verringert werde, empfehlen Binkhorst et al. deshalb, dass diese Komedikation sowohl von Ärzten als auch von Apothekern aufmerksam überprüft werden sollte (Binkhorst et al., 2013).

Tabelle 10 stellt die Auswirkungen der Einnahme von Statinen, manchen Antihypertensiva, Antidepressiva und Antipsychotika auf das Risiko, DM2 bzw. Brustkrebs zu entwickeln, zusammenfassend dar.

Tabelle 10: Zusammenfassung - Häufig verschriebene Arzneistoffe und ihr Einfluss auf das Diabetes- und Brustkrebsrisiko

		Wichtigste Forschungsergebnisse	Quellen (beispielhaft)
Statine	Diabetesrisiko	↑ DM-Risiko	Sattar et al., 2010
		v.a. bei hochpotenten Vertretern wie z.B. Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin	Carter et al., 2013 Dormuth et al., 2014
		kardiovaskulärer Nutzen überwiegt dennoch	Sattar et al., 2010
	Brustkrebsrisiko	kontroverse Studienlage	Cauley et al., 2006 McDougall et al., 2013
Antihypertensiva	Diabetesrisiko	Thiaziddiuretika und β -Blocker: ↑ DM-Risiko	Elliott und Meyer, 2007
		Ausnahme: Nebivolol, Carvedilol	Van Bortel, 2010 Bakris et al., 2004
		ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptorblocker: geringste Diabetesinzidenz → Mittel der Wahl	Elliott und Meyer, 2007 American Diabetes Association, 2014
	Brustkrebsrisiko	Langzeiteinnahme von Kalziumkanalblockern: ↑ Brustkrebsrisiko	Li et al., 2013
		dennoch uneinheitliche Studienlage	Fryzek et al., 2006 Li et al., 2013 Li et al., 2003
		β -Blocker: möglicherweise Verbesserung der Brustkrebsprognose (v.a. β_2 -Blockade)	Barron et al., 2011 Powe et al., 2010
Antipsychotika	Diabetesrisiko	Clozapin, Olanzapin: ↑ DM-Risiko Risperidon, Quetiapin: uneinheitliche Datenlage Aripiprazol, Ziprasidon: kein Einfluss auf DM-Risiko	American Diabetes Association et al., 2004
	Brustkrebsrisiko	inkonklusive Datenlage, möglicherweise ↑ Brustkrebsrisiko aufgrund von Hyperprolaktinämie	Azoulay et al., 2011 Wang et al., 2002
Antidepressiva	Diabetesrisiko	TCA (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin), Mianserin, Mirtazapin: ↑ DM-Risiko Trazodon: neutral SSRI: Mittel der Wahl bei Diabetikern	Derijks et al., 2008 Dt. Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde et al., 2012
	Brustkrebsrisiko	uneinheitliche Datenlage Effektivität von Tamoxifen möglicherweise durch gleichzeitige Gabe von Paroxetin verringert	Cosgrove et al., 2011 Wernli et al., 2009 Kelly et al., 2010

Einige Vertreter der genannten Arzneistoffklassen weisen also diabetogenes Potenzial auf. Die Einnahme von Statinen, manchen β -Blockern, Thiaziddiuretika sowie Antipsychotika und Antidepressiva, die mit einer Gewichtszunahme einhergehen, ist mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert. Dennoch überwiegt der Nutzen der medikamentösen Therapie von Lipidstoffwechselstörungen, Hypertonie und psychiatrischen Erkrankungen das Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken. Ärzte sollten die diabetogenen Nebenwirkungen jedoch bedenken und bei Risikogruppen für Diabetes mellitus (z.B. Hypertoniker, adipöse Patienten) – wenn möglich – Wirkstoffe zur Therapie auswählen, die mit einem möglichst geringen Risiko für diese Stoffwechselerkrankung assoziiert sind.

Aktuelle Studienergebnisse hinsichtlich des Einflusses der für diese Analyse ausgewählten Arzneistoffklassen auf das Brustkrebsrisiko sind im Allgemeinen sehr widersprüchlich, weshalb es schwierig ist, eine fundierte eindeutige Aussage zu treffen. Dennoch sind Erkenntnisse wie beispielsweise, dass Tamoxifen mit Paroxetin wechselwirken könnte (Kelly et al., 2010), bei der Therapie der Patientinnen nicht außer Acht zu lassen.

5. Die Rolle von Präventionsprogrammen

Bei der Thematisierung von zwei miteinander assoziierten Komorbiditäten, die noch dazu so weit verbreitet sind wie Diabetes mellitus und das Mammakarzinom, stellt sich natürlich auch die Frage, welche Maßnahmen zur Vermeidung dieser Erkrankungen eingesetzt werden können und welche Erfolge damit bisher erzielt wurden.

5.1. Prävention und Betreuung von Diabetes mellitus

Typ 2

Im Zentrum der Prävention von DM2 steht eine Veränderung des Lebensstils. Sie umfasst eine gesunde Ernährung, die Reduktion des Gewichts sowie eine Steigerung der körperlichen Aktivität. Außerdem wird die Erkennung und Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen, wozu Rauchen, Hypertonie und Lipidstoffwechselstörungen zählen (Stadler und Prager, 2012; American Diabetes Association, 2014). Deshalb empfiehlt die American Diabetes Association Risikopatienten die Teilnahme an strukturierten Programmen, die auf Lebensstilmodifikationen wie eine moderate Gewichtsreduktion von 7% des Körpergewichts sowie eine regelmäßige körperliche Betätigung von 150 Minuten/Woche abzielen. Ferner sollen diese Programme Ernährungsstrategien verfolgen, die mit einer Reduktion der Kalorien- und Fettaufnahme einhergehen (American Diabetes Association, 2014).

Zahlreiche bedeutende internationale Studien untersuchten den Erfolg von Diabetespräventionsprogrammen, die durch Lebensstilinterventionen eine Verringerung des Diabetesrisikos erzielen sollten (Eriksson und Lindgärde, 1991; Tuomilehto et al., 2001; Knowler et al., 2002; Ramachandran et al., 2006; Li et al., 2008) (siehe Tabelle 11).

Die schwedische Malmö-Studie schloss 41 Männer in einem frühen Stadium der DM2-Erkrankung und 181 Männer mit gestörter Glukosetoleranz (IGF) im Alter von 47-49 Jahren mit ein, um die Realisierbarkeit einer Langzeitintervention in Form von Diät und körperlicher Aktivität über einen Therapiezeitraum von 5 Jahren zu untersuchen. Gerade in den ersten 2 Jahren konnte hinsichtlich der Parameter Sauerstoffaufnahme, Körpergewicht, 2h-Glukose- und 2h-Insulin-Werte ein hoher Grad an Verbesserung beobachtet werden. Mit einer Drop-out-Rate von weniger als 10% kam diese Studie also zu dem Ergebnis, dass ein Langzeit-Diabetespräventionsprogramm, das auf eine Lebensstilmodifikation abzielt, auch in großem Maßstab durchgeführt, bei Glukoseintoleranten und diabetischen Patienten eine deutliche metabolische Verbesserung herbeiführen kann (Eriksson und Lindgärde, 1991). Die American Diabetes Association betont, dass bei

Lebensstilinterventionen zur Verringerung des DM2-Risikos eine Follow-up-Beratung der Patienten für den erwünschten Erfolg wichtig ist (American Diabetes Association, 2014).

Die chinesische DaQing-Diabetespräventionsstudie konnte in einem 20-jährigen Follow-up zeigen, dass Lebensstilinterventionen, die über einen Zeitraum von 6 Jahren durchgeführt werden, auch noch 14 Jahre nach der aktiven Intervention zu einer Reduktion der DM2-Inzidenz beitragen können. Zu Beginn der Studie wurden 577 Erwachsene mit gestörter Glukosetoleranz zufällig der Kontrollgruppe oder einer der drei Interventionsgruppen (Diät, körperliche Betätigung oder eine Kombination der beiden) zugeordnet, um den Langzeiteffekt von Lebensstilmodifikationen in Bezug auf eine Risikominimierung von DM2 zu untersuchen. Hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen, wie der Mortalität aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, der Gesamtsterblichkeit und der Rate des ersten kardiovaskulären Events, konnte in dieser Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe verzeichnet werden (Li et al., 2008).

Dass die Durchführung von Lebensstilinterventionen, die bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für DM2 über einen gewissen Zeitraum durchgeführt werden, auch nach Beendigung dieser individuellen Betreuung weiterhin zu einer Reduktion der DM2-Inzidenz führen kann, bestätigen auch die Ergebnisse der Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (Lindström et al., 2006). Diese Studie ordnete randomisiert 522 übergewichtige Patienten (172 Männer und 350 Frauen) mittleren Alters mit gestörter Glukosetoleranz entweder der Kontrollgruppe oder der Interventionsgruppe, in der die Patienten individuelle Beratung erhielten, die auf eine Gewichtsreduktion, Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten und gesteigerte physische Aktivität abzielte, zu (Tuomilehto et al., 2001). Nach einer im Mittel 4 Jahre andauernden aktiven Intervention führten Lindström et al. eine 3-jährige Follow-up-Untersuchung durch (Lindström et al., 2006).

Gemäß den Empfehlungen der American Diabetes Association kann zur Prävention von DM2 bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz (IGT), gestörter Nüchtern glukose (IFG) oder einem HbA1c-Wert von 5,7-6,4%, vor allem bei jenen Patienten mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, einem Alter von < 60 Jahren und Frauen, die während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes litten, auch die Verabreichung des oralen Antidiabetikum Metformin in Erwägung gezogen werden (American Diabetes Association, 2014). Deshalb sollen an dieser Stelle zwei große Diabetespräventionsstudien vorgestellt werden, die neben Lebensstilmodifikationen die Rolle der Metformin-Gabe in der Diabetesprävention untersuchten (Knowler et al., 2002; Ramachandran et al., 2006).

In einer indischen, prospektiven, randomisiert kontrollierten Diabetespräventionsstudie mit 531 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz konnte gezeigt werden, dass bei indischen Asiaten trotz eines relativ geringen BMI und einer hohen Insulinresistenz mittels Lebensstilmodifikationen eine Prävention von DM2 möglich war. Die Studienpopulation wurde in folgende vier Gruppen geteilt: Kontrollgruppe (Gruppe 1), Patienten mit Lebensstilinterventionen (Gruppe 2), Patienten mit Metformin-Gabe (Gruppe 3) und Patienten, die sowohl Lebensstilinterventionen als auch Metformin erhielten (Gruppe 4). Die Interventionen erfolgten über eine Zeitspanne von drei Jahren. Patienten der Gruppen 2 und 4 zeigten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die relative Risikoreduktion von DM2, während jene der dritten Gruppe eine leicht geringere Reduktion des Risikos aufwiesen. Dieses Ergebnis zeigt, dass kein zusätzlicher Vorteil erzielt werden konnte, wenn Metformin zusätzlich zur Modifikation des Lebensstils gegeben wurde. Um das Voranschreiten von gestörter Glukosetoleranz hin zu Diabetes zu vermindern, waren in dieser indischen Präventionsstudie bereits geringe Dosen des Biguanids Metformin (500 mg/Tag) effektiv (Ramachandran et al., 2006).

Die größte hier genannte Diabetespräventionsstudie ist das in den USA durchgeführte Diabetes Prevention Program (DPP). 3234 nicht-diabetische Erwachsene mit erhöhten Nüchternglukose- und Postload-Glukose-Spiegeln aus 27 Prüfzentren wurden randomisiert in drei Gruppen, die entweder Placebo, Metformin oder eine Lebensstilmodifikation erhielten, eingeteilt. Über einen Zeitraum von knapp drei Jahren konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass durch Interventionen des Lebensstils und Metformin im Vergleich zum Placebo das Risiko für die Entwicklung von DM2 reduziert werden kann, wobei sich die Lebensstilmodifikation als effektiver als die Gabe von Metformin erwies (Knowler et al., 2002). Im Vergleich zur indischen Diabetespräventionsstudie (Ramachandran et al., 2006) wurden im Diabetes Prevention Program mit 850 mg zweimal täglich deutlich höhere Metformin-Dosen zur Diabetesprävention verabreicht (Knowler et al., 2002). Auch bei dieser DPP-Kohorte zeigte sich im 10-jährigen Follow-up, der Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), dass Diabetespräventionsmaßnahmen in Form von Lebensstilmodifikationen bzw. Metformin einen positiven Langzeiteffekt in Bezug auf das DM2-Risiko haben (Knowler et al., 2009).

Anhand dieser prominenten Studienergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass Modifikationen des Lebensstils wie Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und vermehrte körperlicher Aktivität sowie die medikamentöse Therapie mit Metformin äußerst effektiv zur Prävention der DM2-Erkrankung eingesetzt werden können.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger Diabetespräventionsstudien (Auswahl, modifiziert nach Alberti et al., 2007)

Studie	Art der Intervention	n	Reduktion des RR bzw. der DM2-Inzidenz vs. Placebo	Dauer (in Jahren)
Malmö (Eriksson et al., 1991)	Lebensstil-modifikation	18 (nur ♂)	63 % (RR)	6
Da Qing (Li et al., 2008)	Lebensstil-modifikation	577	51% (HRR) während der 6-jährigen aktiven Interventionsperiode; 43% (HRR) über die Follow-up-Zeit von 20 Jahren	20 (6 Jahre aktive Intervention, danach 14 Jahre Follow-up)
DPS (Tuomilehto et al., 2001; Lindström et al., 2006)	Lebensstil-modifikation	522	58% (HR) während 3 Jahren aktiver Intervention; 43% (HR) während des gesamten Follow-up von 7 Jahren; 36% (HR) während der Post-Interventions-Follow-up-Zeit	7 (3/4 Jahre aktive Intervention, danach Follow-up)
IDPP-1 (Ramachandran et al., 2006)	Lebensstil-modifikation	531	28,5% (RR)	3
	Lebensstil-modifikation + Metformin	531	28,2% (RR)	3
	Metformin	531	26,4% (RR)	3
DPP (Knowler et al., 2002)	Lebensstil-modifikation	3234	58% (Inzidenz)	3
	Metformin	3234	31% (Inzidenz)	3
DPPOS (Knowler et al., 2009)	Lebensstil-modifikation	2766 (3234)	34% (Inzidenz)	10 (davon 3 Jahre in DPP)
	Metformin	2766 (3234)	18% (Inzidenz)	10 (davon 3 Jahre in DPP)

RR...relatives Risiko

HR...hazard ratio

HRR...hazard ratio rate

DPP...Diabetes Prevention Program

DPPOS...The Diabetes Prevention Program Outcomes Study

DPS...The Finnish Diabetes Prevention Study

IDPP-1...The Indian Diabetes Prevention Programme

Diabetes mellitus stellt aufgrund der großen betroffenen Patientenzahl auch eine gesundheitsökonomische Herausforderung dar. Diabetespräventionsprogramme – wie die soeben vorgestellten – sind sicherlich mit hohen Kosten verbunden.

Dennoch konnte am Beispiel des Diabetes Prevention Program (DPP) und seiner Follow-Up-Untersuchung (DPPOS) gezeigt werden, dass über 10 Jahre gesehen Lebensstilinterventionen und die Gabe von Metformin im Vergleich zum Placebo kostensparend waren. Natürlich ist die Durchführung von Interventionen insbesondere bei einer Metformin-Gabe teuer, aber langfristig gesehen überwiegt durch die in Folge verringerten medizinischen Kosten bei teilnehmenden Patienten auch der finanzielle Nutzen (Herman et al., 2013).

Neben Diabetespräventionsprogrammen gibt es einige Schulungsprogramme und Projekte zur Betreuung von bereits erkrankten DM2-Patienten wie beispielsweise das österreichische Disease-Management-Programm „Therapie aktiv“, das von der steirischen Gebietskrankenkasse entwickelt wurde. Heute wird das Programm in Wien, Niederösterreich, Oberösterreich, Salzburg, der Steiermark und Vorarlberg eingesetzt. „Therapie aktiv“ verfolgt das Ziel, bei Diabetikerinnen das Risiko für Folgeerkrankungen zu minimieren, die Lebensqualität zu verbessern und die Mortalitätsrate zu senken (Nagy, 2013). Aktuell nehmen über 1000 speziell ausgebildete Ärzte und beinahe 40 000 Diabetespatienten an dem Programm teil. Dies entspricht 18,6% der Diabetiker dieser Bundesländer (Steiermärkische Gebietskrankenkasse, 2014). Ergänzt wird „Therapie aktiv“ durch weitere, landeseigene Diabetesprogramme (Nagy, 2013). Eine umfassende Darstellung von Diabetesschulungsprogrammen würde allerdings den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Es liegt nahe, dass die Thematik der Betreuung und Prävention von Diabetespatienten aufgrund der steigenden Prävalenz natürlich auch einen immer bedeutenderen Stellenwert in der pharmazeutischen Praxis der Apotheke spielt. Die European Health Care Foundation führte in deutschen Apotheken eine multizentrische prospektive Studie durch, die ein Betreuungskonzept evaluierte, das darauf abzielt, durch umfassende Beratung in der Apotheke die Eigenverantwortung und das Selbstmanagement von DM2-Patienten zu fördern. Im Rahmen dieser „Diabetes Education Self Management Study“ wurden teilnehmende Apotheker und Apothekenmitarbeiter in speziellen Schulungen zum Diabetes-Coach ausgebildet. Über den Zeitraum von einem halben Jahr wurden dann DM2-Patienten von diesen Apothekern betreut. Das Patientenschulungsprogramm umfasste Gruppensitzungen, Videoschulungen, Arbeitsbücher, etc. Das Konzept wurde sowohl von den Apothekern als auch von den Patienten sehr gut angenommen. Bei rund 71% der Patienten konnte in diesem Betreuungszeitraum eine Verbesserung der HbA1c-Werte um 0,7%-Punkte festgestellt werden (Gänshirt und Harms, 2010). Auch in einigen

österreichischen Apotheken wurde in den Jahren 2011-2012 ein ähnliches Coaching-Projekt, die CAP (Coaching in Austrian Pharmacies)-Studie, durchgeführt (Harms, 2014).

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung und der in den letzten Jahrzehnten stattfindenden Lebensstilveränderungen (Nagy, 2013) werden Diabetespräventionsprogramme sowie Schulungen von bereits manifesten Diabetikern in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen. Die Etablierung und Evaluierung von geeigneten Programmen ist deshalb ein wichtiger Schritt, um mit dieser massiven gesundheitspolitischen Herausforderung fertig zu werden.

5.2. Pro und Contra des Mammographie-Screenings in der Brustkrebsprävention

Eine Beschreibung der derzeit üblichen Screening- bzw. Diagnoseverfahren des Mammakarzinoms erfolgte bereits im Kapitel 2.2.2. Wie dort schon erwähnt ist laut der WHO die Mammographie die derzeit effektivste Brustkrebsscreeningmethode (World Health Organization, 2014b), worüber sich Expertenmeinungen aber uneinig sind (z.B. Miller et al., 2014; Weedon-Fekjær et al., 2014).

Eine erst kürzlich publizierte norwegische prospektive Kohortenstudie untersuchte den Einfluss von modernem Mammographie-Screening auf die Brustkrebssterblichkeit an Frauen im Alter von 50-79 Jahren zwischen 1986 und 2009. Im Zeitraum von 1995-2005 wurde in Norwegen ein nationales Mammographiescreeningprogramm etabliert, das Frauen im Alter von 50-69 alle zwei Jahre zur Untersuchung einlud. Basierend auf den Daten von über 15 Millionen Personenjahren ergab diese Studie, dass jene Frauen, die zum Mammographie-Screening eingeladen wurden, ein um 28% verringertes Risiko hatten, an Brustkrebs zu sterben, als jene, die keine Einladung erhielten (adjusted mortality rate ratio = 0,72; 95% CI: 0,64-0,79). Ferner wurde berechnet, dass 368 Frauen zwischen 50 und 69 alle zwei Jahre zur Mammographie-Untersuchung eingeladen werden müssten, um einen Brustkrebstodesfall zu verhindern. 76% der eingeladenen Frauen nahmen wirklich an der Untersuchung teil, wodurch sich das Mortalitätsrisiko sogar um 37% verringerte (Weedon-Fekjær et al., 2014). Auch zwei niederländische Fall-Kontroll-Studien belegen, dass ein Zusammenhang zwischen der Teilnahme an einem Mammographie-Screening-Programm und der Verringerung des Risikos, an Brustkrebs zu sterben, besteht, wobei beide Untersuchungen zu dem Ergebnis kommen, dass durch das Screening das Brustkrebsmortalitätsrisiko sogar halbiert werden könne (Otto et al., 2012; Paap et al., 2014). Die eben genannten Studienergebnisse belegen also den positiven Effekt der Mammographieuntersuchung.

Andere Forschungsarbeiten stehen diesem Screeningverfahren jedoch sehr kritisch gegenüber (Bleyer und Welch, 2012; Gøtzsche und Jørgensen, 2013; Miller et al., 2014). Eine aktuelle kanadische multizentrische Untersuchung mit beinahe 90 000 Frauen im Alter von 40-59 Jahren zeigte in einem 25-jährigen Follow-up, dass jährliche Mammographieuntersuchungen im Vergleich zu alleiniger klinischer Untersuchung und einer Standardversorgung durch den Hausarzt nicht zu einer Verringerung der Brustkrebssterblichkeit führen. Über den Zeitraum von fünf Jahren erhielten die Frauen im Alter von 40-49 entweder jährlich ein Mammographiescreening sowie eine klinische Untersuchung oder wurden randomisiert der Kontrollgruppe zugeteilt, die keine Mammographie erhielt und weiter durch ihren Hausarzt versorgt wurde. Unter den 50-59-Jährigen bekamen sowohl jene Patientinnen der Mammographie- als auch der Kontrollgruppe eine jährliche klinische Brustuntersuchung. Im 25-jährigen Follow-up konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der kumulativen Mortalität aufgrund von Brustkrebserkrankungen, die während der 5-jährigen Screeningperiode diagnostiziert wurden, kaum ein Unterschied zwischen den Mammographie- und den Kontrollgruppen beobachtet werden konnte (HR = 1,05; 95% CI: 0,85-1,30; P = 0,63). Ferner ergab die Untersuchung, dass 22% (106/480) der durch die Mammographie entdeckten Brustkrebsfälle überdiagnostiziert waren. Dies entspricht einer Überdiagnose bei 424 Frauen, die am Mammographiescreening teilnahmen (Miller et al., 2014). Auch eine Analyse von US-amerikanischen Trenddaten aus den Jahren 1976-2008 stellt den Nutzen des Mammographiescreenings in Frage. Die über 30 Jahre gesammelten Mammographiedaten von Frauen im Alter von 40 Jahren oder älter zeigten in diesem Zeitraum eine Verdoppelung der Inzidenz von Brustkrebserkrankungen im frühen Stadium (duktale Karzinome in situ und lokal begrenzte Erkrankungen) von 112 auf 234 Erkrankungen/100 000 Frauen. Andererseits konnte hinsichtlich Brustkrebserkrankungen im späten Stadium (regionale und metastasierende Erkrankungen) aufgrund der Mammographieuntersuchungen nur eine Verringerung der Inzidenz um 8% von 102 auf 94 Fälle/100 000 Frauen verzeichnet werden. Die Studie geht davon aus, dass im Untersuchungszeitraum von mehr als 30 Jahren bei über 1 Million amerikanischen Frauen Brustkrebs aufgrund der Screeninguntersuchung überdiagnostiziert wurde. Im Jahr 2008 war ungefähr ein Drittel (31%) der Brustkrebsdiagnosen als Überdiagnosen zu bezeichnen. Deshalb meinen Bleyer und Welch, dass der Nutzen des Mammographiescreenings durch Reduktion der Mortalität möglicherweise geringer ist als der aufgrund der Überdiagnosen angerichtete Schaden (Bleyer und Welch, 2012). Auch ein Review der Cochrane Collaboration geht davon aus, dass Mammographiescreening die Brustkrebsmortalität nur um 15% reduzieren könne,

während die Zahl der Überdiagnosen bei 30% liege (Gøtzsche und Jørgensen, 2013).

Trotz dieser kontroversen Studienlage dürfte dennoch der Nutzen von Mammographieuntersuchungen das damit verbundene Risiko überragen, da in zahlreichen international anerkannten Leitlinien die Mammographie als Methode der Wahl zur Früherkennung von Mammakarzinomen postuliert wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2012; American Cancer Society, 2014).

In Österreich startete am 1.1.2014 ein österreichweites, qualitätsgesichertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm, wodurch Frauen zwischen 45 und 69 Jahren automatisch alle zwei Jahre persönlich zur Mammographie eingeladen werden. Auch Frauen zwischen 40 und 44 bzw. ≥ 70 Jahren können an dem Programm teilnehmen wenn sie sich dazu anmelden (Wiener Gebietskrankenkasse, 2014).

Bei der Diskussion von Früherkennungsmöglichkeiten wie der Mammographieuntersuchung stellt sich natürlich auch die Frage, welche Maßnahmen zur Prävention des Mammakarzinoms eine Rolle spielen.

Die American Cancer Society empfiehlt zur Vorbeugung von Krebserkrankungen das Erreichen oder Beibehalten eines gesunden Körpergewichts, die Einhaltung eines körperlich aktiven Lebensstils, eine gesunde Ernährung mit einem Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten sowie die Limitierung des Alkoholkonsums (Kushi et al., 2012).

Hier schließt sich also wieder der Kreis, denn diese Präventionsmaßnahmen stimmen mit denen von DM2 überein.

5.3. Brustkrebscreening bei Diabetikerinnen

Ein vor dem Hintergrund, dass Diabetikerinnen ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs und schlechtere Krebsprognosen haben, wichtiges Ergebnis liefert eine erst kürzlich publizierte kanadische retrospektive Kohortenstudie. Diese Untersuchung von Chan et al., die Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren miteinbezog, zeigt, dass Diabetikerinnen im Zeitraum von 36 Monaten im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen um 14% seltener ein Mammogramm anfertigen ließen (adjusted OR = 0,86; 95% CI: 0,85-0,87). Dabei war die Mammographierate bei diabetischen Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen sozioökonomischen Gruppen, sogar in jener mit dem höchsten sozioökonomischen Status, niedriger (siehe Abbildung 21). Frauen im Quintil des niedrigsten sozioökonomischen Status zeigten unter den Diabetikerinnen die geringste Mammographierate (55,9%), während jene mit dem höchsten sozioökonomischen Status die höchste Rate aufwiesen (71,8%). Ein geringer sozioökonomischer Status dürfte ein weiterer

unabhängiger Risikofaktor für einen selteneren Besuch einer Mammographieuntersuchung sein (Chan et al., 2014b).

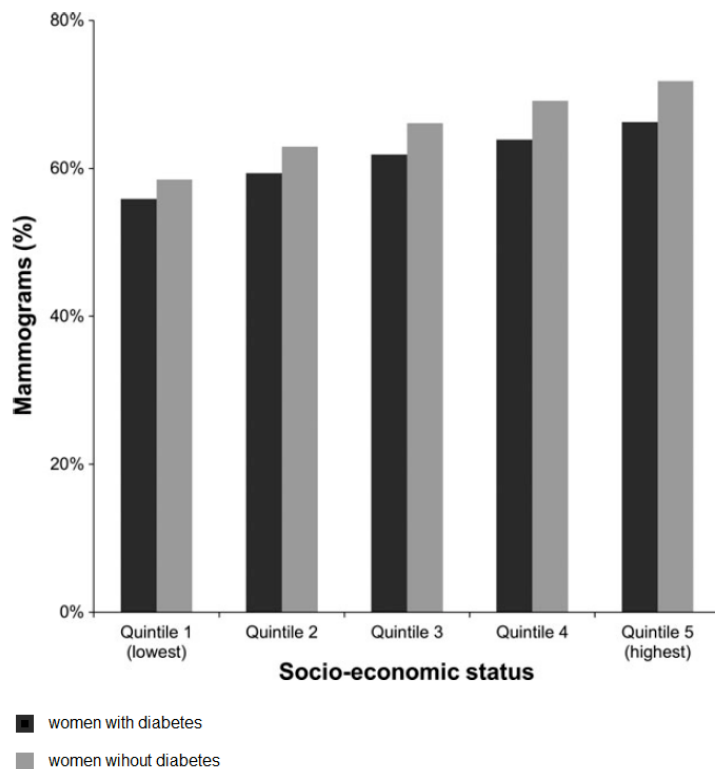


Abbildung 21: Mammographierate bei Diabetikerinnen und Nicht-Diabetikerinnen nach sozioökonomischem Status (Chan et al., 2014b)

Auch frühere Studienergebnisse bestätigen, dass Diabetikerinnen seltener zur Mammographie gehen als gesunde Frauen (Beckman et al., 2001; Lipscombe et al., 2005). Das veränderte Mammographieverhalten bei Diabetikerinnen könnte möglicherweise daran liegen, dass diese Patientinnen aufgrund ihrer Stoffwechselerkrankung im Vergleich zu gesunden Menschen ohnehin schon häufiger zum Arzt gehen müssen und sich auf die Einstellung der DM2-Erkrankung konzentrieren, sodass sie Routineuntersuchungen wie das regelmäßige Brustkrebsscreening vernachlässigen (Lipscombe et al., 2005).

Gerade weil Diabetikerinnen eine Risikogruppe für die Entwicklung einer Brustkrebserkrankung darstellen, ist die Förderung von Mammographieuntersuchungen in dieser Patientengruppe besonders essentiell.

6. Schlussfolgerungen

Die Analyse des derzeitigen Forschungsstandes zur Komorbidität von Diabetes mellitus und Brustkrebs zeigt aufgrund der Aktualität und Fülle an Studien, dass dieses Thema gegenwärtig von großem wissenschaftlichen Interesse ist. Dennoch besteht in manchen Punkten noch weiterer Forschungsbedarf, da die Frage nach dem Grund für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte. Aufgrund der vielschichtigen Verflechtungen der zwei Krankheitsbilder darf – wie die vorliegende Arbeit demonstriert – nicht von einer einzigen Ursache ausgegangen werden; vielmehr beeinflussen zahlreiche Faktoren die Entstehung.

Da der Zusammenhang zwischen DM2 und Brustkrebs durch zahlreiche Studien bestätigt wurde (z.B. Boyle et al., 2012), ist die Ausarbeitung von Leitlinien, die auf die Behandlung dieser Komorbidität abzielen, anzustreben. Sie sollten vor allem auf die veränderte Brustkrebstherapie bei Diabetikerinnen, sowie die speziell durch den Diabetes entstehenden Komplikationen und Nebenwirkungen einer Chemotherapie eingehen. Somit wird auch der fachliche Austausch, der zwischen den verschiedenen Disziplinen bei der Therapie dieser Komorbidität notwendig ist, erleichtert.

Die pharmakotherapeutische Untersuchung der gegenwärtigen Studienlage zeigt, welch vielseitigen Arzneistoff das Biguanid Metformin darstellt. Neben seiner blutzuckersenkenden Wirkung dürfte es auch zu einer Verringerung des Brustkrebsrisikos führen (Chlebowski et al., 2012; Zhang et al., 2013). Außerdem könnte es die Effektivität mancher zur Mammakarzinomtherapie eingesetzten Chemotherapeutika steigern, weshalb verringerte Dosen der Antitumormedikamente notwendig wären (Iliopoulos et al., 2011). Ferner wird auch ein positiver Effekt von Metformin bei durch Chemotherapie ausgelöster Neuropathie diskutiert (Mao-Ying et al., 2014). Es ist daher von hohem Interesse, für welche Indikationen sich dieser Arzneistoff, der in der oralen Diabetestherapie als Mittel der ersten Wahl eingesetzt wird, in Zukunft etablieren wird. Auch in der Tumorthherapie könnte Metformin Bedeutung erlangen.

Im Gegensatz zu DM2 wird DM1 viel seltener in Studien thematisiert, was unterschiedliche Gründe haben könnte. Erstens konnte bisher kein Zusammenhang zwischen DM1 und einem erhöhten Brustkrebsrisiko gezeigt werden (Boyle et al., 2012). Außerdem ist DM1 aufgrund seiner immunologisch vermittelten Entstehung weniger beeinflussbar, tritt relativ selten auf, betrifft

jüngere Patienten und ist mit geringeren metabolischen Komorbiditäten assoziiert. DM2 stellt hingegen als Volkskrankheit nicht nur eine starke Beeinträchtigung vieler Patienten, sondern auch eine massive Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Deshalb wird auf die Vermeidung von Risikofaktoren wie Adipositas, schlechte Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsmangel und Rauchen aufgrund der steigenden Patientenzahlen in Zukunft ein Hauptaugenmerk gerichtet werden müssen. Nur so kann man mit der extremen gesundheitsökonomischen Belastung aufgrund von Diabetes fertig werden. Dazu ist die Etablierung von flächendeckenden Präventionsprogrammen notwendig, um die Kosten, die durch Spätfolgen der Stoffwechselstörung entstehen, in Schach halten zu können.

Um das Problem der Komorbidität von Diabetes mellitus und Brustkrebs in den Griff zu bekommen, ist außerdem die engmaschige Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen verschiedenen Fachärzten (Gynäkologen, Onkologen, Internisten, ...) und anderen therapeutischen Einrichtungen essentiell.

Wie erwähnt, gehen Diabetikerinnen seltener zur Mammographie (Chan et al., 2014b). Hier sollten Fachärzte für Innere Medizin, bei denen die Diabetespatientinnen in Therapie sind, die Teilnahme an der Brustkrebspräventionsmaßnahme forcieren. Diese Situation könnte sich langfristig durch das neue Mammographiescreeningprogramm in Österreich verbessern.

Die Tatsache, dass diabetische Brustkrebspatientinnen häufig nach der Krebsdiagnose ihre Diabetestherapie vernachlässigen (Calip et al., 2014), erfordert die gezielte Kooperation zwischen Onkologen und Diabetologen.

Ferner ist es auch erstrebenswert, die Zusammenarbeit zwischen Pharmazeuten und Ärzten gerade bei diesen meist multimorbiden Patientinnen auszubauen. So können Wechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise das diabetogene Potenzial von manchen β -Blockern (Grimm et al., 2010) oder Psychopharmaka (American Diabetes Association et al., 2004), minimiert und die für die Patientin geeignete Pharmakotherapie ausgewählt werden.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit untersucht anhand der aktuellen Studienlage die Komorbidität von Diabetes mellitus und dem Mammakarzinom. Im Zuge dieser wird vor allem auf pharmakologisch relevante Gesichtspunkte wie Pathomechanismen, gemeinsame Risikofaktoren und den Einfluss der medikamentösen Therapie der beiden Krankheitsbilder eingegangen. Ferner wird die Rolle von Präventionsmaßnahmen diskutiert.

Aufgrund der immer stärker steigenden Patientenzahlen stellen die beiden Erkrankungen eine besondere Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Zahlreiche Studien belegen zudem, dass sich Diabetes mellitus Typ 2 und Brustkrebs gegenseitig beeinflussen.

Diese Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass trotz der Fülle an Forschungsarbeiten die Ursachen für diesen Zusammenhang bisher nicht eindeutig geklärt werden konnten. Dennoch wird hier ein Überblick über die bekannten biologischen Mechanismen und negativen Einflussfaktoren gegeben.

Ferner wurde die Wirkung der medikamentösen Diabetestherapie auf die Entstehung eines Mammakarzinoms anhand zahlreicher Studien untersucht. Hier ist ganz besonders Metformin zu erwähnen, das wahrscheinlich zu einer Verringerung des Brustkrebsrisikos führt. Deshalb wird sogar der Einsatz dieser Substanz in der Tumorthherapie in Erwägung gezogen.

Die pharmakotherapeutische Diskussion dieser Arbeit zeigt, dass aufgrund von Diabetes häufig eine veränderte Brustkrebstherapie gewählt wird, allerdings fehlen hierfür einheitliche Richtlinien. Bei gleichzeitiger Diabeteserkrankung treten außerdem vermehrt Nebenwirkungen im Zuge der Tumorthherapie auf. Auch die Vernachlässigung der Diabetestherapie stellt bei Brustkrebspatientinnen häufig ein Problem dar.

Zur Auswahl einer aufeinander abgestimmten medikamentösen Behandlung der beiden Erkrankungen ist daher eine intensive Zusammenarbeit von Fachärzten und den Einrichtungen des Gesundheitssystems notwendig. Zudem kann durch die Entwicklung von Leitlinien, die sich speziell dieser Komorbidität widmen, die Behandlung der betroffenen Patientinnen verbessert werden.

Um die immer stärker steigenden Patientenzahlen in den Griff zu bekommen, ist auch die Etablierung von Präventionsprogrammen – wie zahlreiche Studien belegen – notwendig. Besonders bei Diabetespatientinnen ist dabei eine regelmäßige Mammographieuntersuchung zu forcieren.

8. Abstract

This thesis examines the comorbidity of diabetes mellitus and breast cancer on the basis of current studies. Focus is on the discussion of pharmacologically relevant aspects such as pathological mechanisms, common risk factors and the influence of the drug treatment of both diseases. Furthermore, the role of prevention programs is reviewed.

Due to the increasing number of patients the two diseases present a particular challenge for the health system. Several studies demonstrate that type 2 diabetes and breast cancer influence each other.

This work comes to the conclusion that despite the wealth of research, the causes of this relationship have not been sufficiently clarified. Nevertheless, this thesis gives an overview of the known biological mechanisms and risk factors involved.

Furthermore, the effect of diabetes drug treatment on the development of breast cancer was investigated by several studies. In particular, metformin probably leads to a reduction in risk of breast cancer so that the use of this substance in tumour therapy is considered.

The pharmacotherapeutic discussion of this work shows that because of diabetes an altered breast cancer therapy is frequently chosen – despite missing uniform guidelines for this approach. Concomitant diabetes patients also experience increased side effects during tumour therapy. The non-adherence to diabetes therapy by breast cancer patients often poses an additional problem.

Therefore, to select a coordinated drug treatment for both diseases intensive cooperation of medical specialists and other key healthcare system stakeholders is required. Through the development of common guidelines that specifically address this comorbidity treatment of affected patients can be further improved.

To contain the increasing numbers of patients, establishing prevention programs – as well-known studies show – is also necessary. In particular, increased focus on regular mammography examination is required for diabetes patients.

9. Verzeichnisse

9.1. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer.....	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
BMI.....	body mass index
CHMP.....	Committee for Medicinal Products for Human Use, Ausschuss für Humanarzneimittel
CI.....	Konfidenzintervall
DM1.....	Diabetes mellitus Typ 1
DM2.....	Diabetes mellitus Typ 2
EMA	European Medicines Agency
ER.....	Östrogenrezeptor
FDA.....	US Food and Drug Administration
GI	glykämischer Index
GL	glykämische Last
HDL.....	High density lipoproteine
HMG-CoA.....	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HR.....	Hazard Ratio
HRT.....	Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IGF	Insulin-like growth factor
LDL.....	Low density lipoproteine
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
ÖDG.....	Österreichische Diabetesgesellschaft
OR.....	Odds Ratio
PR.....	Progesteronrezeptor
ROR.....	reporting odds ratio
RR.....	Relatives Risiko
RS	Relatives Überleben (relative survival)
SMR.....	Standardised mortality ratio
SRR.....	Summary relative risk
SSRI.....	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TCA.....	trizyklische Antidepressiva
UI.....	uncertainty interval
WHO	World Health Organization

9.2. Literaturverzeichnis

Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, Toplak H (2012) Positionspapier: Psychische Erkrankungen und Diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 107-114

Adami HO, Trichopoulos D (2003) Obesity and Mortality from Cancer. N Engl J Med 348: 1623-1624

Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, Sørensen HT, Lash TL (2011) Statin Prescriptions and Breast Cancer Recurrence Risk: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. J Natl Cancer Inst 103: 1461-1468

Ahmadi H, Azar ST (2013) Type 2 Diabetes Mellitus, Oral Diabetic Medications, Insulin Therapy, and Overall Breast Cancer Risk. ISRN Endocrinol 2013: 181240

Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS (2000) Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc 32 [Suppl.]: S498-S516

Aktories K, Unger C (2009) Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, 10. Aufl.) Urban & Fischer 929-984

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2007) International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med 24: 451-463

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC (2009) Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 120: 1640-1645

Alsaker MDK, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR (2013) Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. Br J Cancer 109: 1310-1317

American Cancer Society (2011) Cancer Facts & Figures.
accessed via:

<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf> (22.01.2014)

American Cancer Society (2014) Breast Cancer Early Detection.

accessed via: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>
(23.07.2014)

American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity (2004) Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 27: 596-601

American Diabetes Association (2014) Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care 37 [Suppl 1]: S14-80

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ (2001) The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes - A meta-analysis. Diabetes Care 24: 1069-1078

- Arany I, Safirstein RL (2003) Cisplatin Nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23: 460-464
- Arnold U, Mailahn M, Vettin J, Wilck A, Red. (2012) *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch* 2013. (264. Aufl.) De Gruyter
- Ashbury JE, Lévesque LE, Beck PA, Aronson KJ (2012) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast cancer. *Front Oncol* 2: 177
- Astrup A, Finer N (2000) Redefining Type 2 diabetes: 'Diabesity' or 'Obesity Dependent Diabetes Mellitus'? *Obes Rev* 1: 57-59
- Atzori F, Tabernero J, Cervantes A, Prudkin L, Andreu J, Rodríguez-Braun E, Domingo A, Guijarro J, Gamez C, Rodon J, Di Cosimo S, Brown H, Clark J, Hardwick JS, Beckman RA, Hanley WD, Hsu K, Calvo E, Roselló S, Langdon RB, Baselga J (2011) A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Dalotuzumab (MK-0646), an Anti-Insulin-like Growth Factor-1 Receptor Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 17: 6304-6312
- Azoulay L, Yin H, Renoux C, Suissa S (2011) The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 129: 541-548
- Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, Suissa S (2012) The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 344: e3645
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Jr., Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS, for the GEMINI Investigators (2004) Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 292: 2227-2236
- Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J (2009) Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 2123-2132
- Bange J, Pechtl D, Cheburkin Y, Specht K, Harbeck N, Schmitt M, Knyazeva T, Muller S, Gärtner S, Sures I, Wang H, Imyanitov E, Haring HU, Knayzev P, Iacobelli S, Höfler H, Ullrich A (2002) Cancer Progression and Tumor Cell Motility Are Associated with the FGFR4 Arg 388 Allele. *Cancer Res* 62: 840-847
- Banks E, Beral V, Bull D, Reeves G, for the Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419-427
- Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K (2011) Beta Blockers and Breast Cancer Mortality: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 29: 2635-2644
- Bartsch R, Steger G (2011) Mammakarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 123: 95-112
- Beckman TJ, Cuddihy RM, Scheitel SM, Naessens JM, Killian JM, Pankratz VS (2001) Screening Mammogram Utilization in Women With Diabetes. *Diabetes Care* 24: 2049-2053
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773-1779
- Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, for the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 360: 187-195

Beral V, Bull D, Pirie K, Reeves G, Peto R, for the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2012) Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 13: 1141-1151

Beulens JWJ, van der Schouw YT, Bergmann MM, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, Grobbee DE, Arriola L, Cauchi S, Tormo MJ, Allen NE, van der A DL, Balkau B, Boeing H, Clavel-Chapelon F, de Lauzon-Guillan B, Franks P, Froguel P, Gonzales C, Halkjær J, Huerta JM, Kaaks R, Key TJ, Khaw KT, Krogh V, Molina-Montes E, Nilsson P, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Ronaldsson O, Romieu I, Romaguera D, Sacerdote C, Sánchez MJ, Spijkerman AMW, Teucher B, Tjønneland A, Tumino R, Sharp S, Forouhi NG, Langenberg C, Feskens EJM, Riboli E, Wareham NJ, The InterAct Consortium (2012) Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 272: 358-370

Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, Bannink M, Jager A, Wiemer EA, van Gelder T (2013) Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 139: 923-929

Bleyer A, Welch HG (2012) Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. *N Engl J Med* 367: 1998-2005

Bobrow KL, Quigley MA, Green J, Reeves GK, Beral V, for the Million Women Study Collaborators (2013) Persistent effects of women's parity and breastfeeding patterns on their body mass index: results from the Million Women Study. *Int J Obes* 37: 712-717

Bordeleau L, Lipscombe L, Lubinski J, Ghadirian P, Foulkes WD, Neuhausen S, Ainsworth P, Pollak M, Sun P, Narod SA, Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group (2011) Diabetes and Breast Cancer Among Women With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Cancer* 117: 1812-1818

Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M, Smans M, Curado MP, Mullie P, Gandini S, Bota M, Bolli GB, Rosenstock J, Autier P (2012) Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 107: 1608-1617

Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, Kerlikowske K, Kroenke CH, Sweeney C, Habel L, Castillo A, Weltzien E, Caan B (2012) Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 136: 521-533

Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D (2014) High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* 4: e104

Brunelleschi S, Zeppengo P, Risso F, Cattaneo CI, Torre E (2003) Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res* 48: 405-409

Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Lujan-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A, Bueno-de-Mesquita HB, Bvan Duijnhoven FJ, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McCormack V, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Amiano P, Barricarte A, Rodríguez L, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Hjartåker A, Skeie G, Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Riboli E (2013) Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 132: 2918-2927

Bundesministerium für Gesundheit (2014) Mutter-Kind-Pass: Maßnahmen des Mutter-Kind-Pass-Programms.

accessed via:

http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass

(12.06.2014)

Burki TK (2012) FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 379: 507

Calip GS, Hubbard RA, Stergachis A, Malone KE, Gralow JR, Boudreau DM (2014) Adherence to oral diabetes medications and glycemic control during and following breast cancer treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*: [Epub ahead of print]

Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM (2012) Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults. *Diabetes Care* 35: 1835-1844

Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, Khaw KT (2005) Cigarette Smoking and Fat Distribution in 21,828 British Men and Women: A Population-based Study. *Obes Res* 13: 1466-1475

Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM (2013) Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 346: f2610

Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, Paskett ED, Vitolins MZ, Furberg CD, Chlebowski RT, for the Women's Health Initiative Research Group (2006) Statin Use and Breast Cancer: Prospective Results From the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 98: 700-707

Cavalieri E, Frenkel K, Liehr JG, Rogan E, Roy D (2000) Chapter 4: Estrogens as Endogenous Genotoxic Agents-DNA Adducts and Mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 75-93

Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T (2014a) Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 00: 1-14

Chan W, Yun L, Austin PC, Jaakkimainen RL, Booth GL, Hux J, Rochon PA, Lipscombe LL (2014b) Impact of socio-economic status on breast cancer screening in women with diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 31: 806-812

Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM (2012) Oral Insulin Secretagogues, Insulin, and Cancer Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1170-E1175

Chen F, Wilkens LR, Monroe KR, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA (2011a) No Association of Risk Variants for Diabetes and Obesity with Breast Cancer: The Multiethnic Cohort and PAGE Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 1039-1042

Chen HF, Liu MD, Chen P, Chen LH, Chang YH, Wen PC, Li CY (2013a) Risks of Breast and Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 8: e67420

Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC (2011b) Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk. *JAMA* 306: 1884-1890

Chen X, Lu W, Gu K, Chen Z, Zheng Y, Zheng W, Shu XO (2011c) Weight Change and Its Correlates Among Breast Cancer Survivors. *Nutr Cancer* 63: 538-548

Chen YL, Cheng KC, Lai SW, Tsai IJ, Lin CC, Sung FC, Lin CC, Chen PC (2013b) Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer* 16: 389-396

Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki AK, Rohan T, Ipp E, Kaklamani VG, Vitamins M, Wallace R, Gunter M, Phillips LS, Strickler H, Margolis K, Euhus DM (2012) Diabetes, Metformin, and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *J Clin Oncol* 30: 2844-2852

Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG (2011) Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 7: 11-24

Clodi M, Abrahamian H, Drexel H, Fasching P, Hoppichler F, Kautzky-Willer A, Lechleitner M, Ludvik B, Prager R, Roden M, Saely C, Scherthaner G, Schober E, Toplak H, Wascher T, Weitgasser R (2012) Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 - Grundsatz Statement. In: *Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis* (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 10-16

Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE (1995) Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann Intern Med* 122: 481-486

Cooper AJ, Sharp SJ, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG (2012) A Prospective Study of the Association Between Quantity and Variety of Fruit and Vegetable Intake and Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 35: 1293-1300

Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, Gong Y, Hall K, Parekh V, Chapman AB, Boerwinkle E, Johnson JA (2010) Impact of Abdominal Obesity on Incidence of Adverse Metabolic Effects Associated With Antihypertensive Medications. *Hypertension* 55: 61-68

Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, Anaya-McKivergan M, Myers JA, Huybrechts KF (2011) Antidepressants and Breast and Ovarian Cancer Risk: A Review of the Literature and Researchers' Financial Associations with Industry. *PLoS One* 4: e18210

Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao YX, Liu SM, Merriam PA, Rahilly-Tiery C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma YS (2012) Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 172: 144-152

Currie CJ, Poole CD, Gale EAM (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766-1777

Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EAM, Johnson JA, Morgan CL (2012) Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes - Impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 35: 299-304

Cutuli B, Le-Nir CCS, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, De Lafontan B, Zoubir M, Maingon P, Mignotte H, de Lara CT, Edeline J, Penault-Llorca F, Romestaing P, Delva C, Comet B, Belkacemi Y (2010) Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hemat* 73: 246-254

Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS (2005) Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort - Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 28: 579-584

Dawson SI (2004) Long-Term Risk of Malignant Neoplasm Associated with Gestational Glucose Intolerance. *Cancer* 100: 149-155

Dawson SI, Willis J, Florkowski CM, Scott RS (2008) Cause-specific mortality in insulin-treated diabetic patients: A 20-year follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 16-23

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R, Eurocare 5 Working Group (2014) Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 15: 23-34

De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J (2006) Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2: 14

de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Clavel-Chapelon F (2009) Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52: 2092-2100

Decker MR, Greenblatt DY, Havlena J, Wilke LG, Greenberg CC, Neuman HB (2012) Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 152: 382-388

Derijks HJ, Meyboom RHB, Heerdink ER, De Koning FHP, Janknegt R, Lindquist M, Egberts ACG (2008) The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 531-538

DeRoo LA, Cummings P, Mueller BA (2011) Smoking Before the First Pregnancy and the Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 174: 390-402

Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JAE, Wu CY, Martin LW, Jay A, Bock C, Cote M, Petrucelli N, Rosenberg CA, Peters U, Agalliu I, Budrys N, Abdul-Hussein M, Lane D, Luo JH, Park HL, Thomas F, Wactawski-Wende J, Simon MS (2013) Prospective Analysis of Association between Statin Use and Breast Cancer Risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22: 1868-1876

Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA (2004) Comprehensive Evaluation of Tamoxifen Sequential Biotransformation by the Human Cytochrome P450 System in Vitro: Prominent Roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 310: 1062-1075

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker, Bundespsychotherapeutenkammer, Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2012) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression - Langfassung, Version 1.3. accessed via: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf (30.06.2014)

Ding EL, Song YQ, Malik VS, Liu SM (2006) Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 295: 1288-1299

Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Rahme E, Tamim H, Lipscombe L, for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators (2014) Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 348: g3244

Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Chang-Claude J, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, Sarantopoulou M, Palli D, Berrino F, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJB, Bakker MF, Peeters PHM, Weiderpass E, Bjerkaas E, Braaten T, Menéndez V,

Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Tormo MJ, Barricarte A, Butt S, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Travis RC, Rinaldi S, McCormack V, Romieu I, Cox DG, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F (2014) Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 134: 1871-1888

Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A (2010) Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer. *Diabetes Care* 33: 55-60

El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006) The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 369-380

Elliott WJ, Meyer PM (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369: 201-207

Elmadfa I, Hasenegger V, Wagner K, Putz P, Weidl N-M, Wottawa D, Kuen T, Seiringer G, Meyer AL, Sturtzel B, Kiefer I, Zilberszac A, Sgarabottolo V, Meidlinger B, Rieder A (2012) Österreichischer Ernährungsbericht 2012.

accessed via:

<http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/4/5/3/CH1048/CMS1348749794860/oeb12.pdf>

(21.05.2014)

Eriksson K-F, Lindgärde F (1991) Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise - The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 34: 891-898

European Medicines Agency (2012a) EPAR summary for the public: Forxiga (dapagliflozin).

accessed via: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf)

[Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf) (16.06.2014)

European Medicines Agency (2012b) Press release: European Medicines Agency recommends authorisation of novel treatment for type 2 diabetes.

accessed via:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125707.p](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125707.pdf)
[df](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125707.pdf) (17.06.2014)

European Medicines Agency (2013) EPAR summary for the public: Invokana (canagliflozin).

accessed via: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf)

[Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf) (16.06.2014)

European Medicines Agency (2014) Summary of opinion (initial authorisation): Jardiance (empagliflozin).

accessed via: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002677/WC500163556.pdf)

[Initial_authorisation/human/002677/WC500163556.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002677/WC500163556.pdf) (16.06.2014)

Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A (2001) Risk Factors for Male Breast Cancer - A Case-Control Study from Scandinavia. *Acta Oncol* 40: 467-471

Ezzat S, Zheng L, Florez JC, Stefan N, Mayr T, Hliang MM, Jablonski K, Harden M, Stancáková A, Laakso M, Haring HU, Ullrich A, Asa SL (2013) The Cancer-Associated FGFR4-G388R Polymorphism Enhances Pancreatic Insulin Secretion and Modifies the Risk of Diabetes. *Cell Metab* 17: 929-940

Ferguson RD, Gallagher EJ, Cohen D, Tobin-Hess A, Alikhani N, Novosyadlyy R, Haddad N, Yakar S, LeRoith D (2013) Hyperinsulinemia promotes metastasis to the lung in a mouse model of Her2-mediated breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 20: 391-401

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. (Hrsg. International Agency for Research on Cancer) accessed via: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (08.01.2014)

Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Touillaud M, Kaaks R, von Rüsten A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Benetou V, Grioni S, Panico S, Masala G, Tumino R, Polidoro S, Bakker MF, van Gils CH, Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Krum-Hansen S, Engeset D, Skeie G, Pilar A, Sánchez MJ, Buckland G, Ardanaz E, Chirlaque D, Rodriguez L, Travis R, Key T, Khaw KT, Wareham NJ, Sund M, Lenner P, Slimani N, Norat T, Aune D, Riboli E, Romieu I (2013) Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* 97: 344-353

Feskens EJ, Sluik D, van Woudenberg GJ (2013) Meat Consumption, Diabetes, and Its Complications. *Curr Diab Rep* 13: 298-306

Fischer U (2014) Nicht bildgebende Diagnostik. In: Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms (Hrsg. Fischer U, Baum F) Georg Thieme Verlag 48-54

Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson KD (1999) A Comprehensive Prognostic Index to Predict Survival Based on Multiple Comorbidities - A Focus on Breast Cancer. *Med Care* 37: 601-614

Frei Bonel K (2008) Bildgebende Diagnostik. In: Brustkrebs - Lehrbuch für Breast Care Nurses, Pflegende und Gesundheitsberufe (Hrsg. Eicher M, Marquard S, 1. Aufl.) Hans Huber 117-126

Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365-1374

Fryzek JP, Poulsen AH, Lipworth L, Pedersen L, Nørgaard M, McLaughlin JK, Friis S (2006) A cohort study of antihypertensive medication use and breast cancer among Danish women. *Breast Cancer Res Treat* 97: 231-236

Fujita Y, Inagaki N (2014) Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Invest* 5: 265-275

Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I (2004) Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Metabolic Profile, and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 96: 1152-1160

Gallagher EJ, LeRoith D (2013) Epidemiology and Molecular Mechanisms Tying Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome With Cancer. *Diabetes Care* 36 [Suppl. 2]: 233-239

Gallagher EJ, Alikhani N, Tobin-Hess A, Blank J, Buffin NJ, Zelenko Z, Tennagels N, Werner U, LeRoith D (2013) Insulin Receptor Phosphorylation by Endogenous Insulin or the Insulin Analog AspB10 Promotes Mammary Tumor Growth Independent of the IGF-I Receptor. *Diabetes* 62: 3553-3560

Gänshirt D, Harms F (2010) Konzept zur kontinuierlichen Selbstmanagement-Betreuung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. *Monitor Versorgungsforschung* 02: 33-37
accessed via: <http://sigi.sfu.ac.at/wp-content/uploads/2014/03/MVF-DESS-Maerz-2010.pdf> (21.07.2014)

Ganz PA, Habel LA, Weltzien EK, Caan BJ, Cole SW (2011) Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort. *Breast Cancer Res Treat* 129: 549-556

Gautier A, Roussel R, Ducluzeau PH, Lange C, Vol S, Balkau B, Bonnet F, Group ftDS (2010) Increases in Waist Circumference and Weight As Predictors of Type 2 Diabetes in Individuals With Impaired Fasting Glucose: Influence of Baseline BMI: Data from the DESIR study. *Diabetes Care* 33: 1850-1852

Gehlawat P, Gupta R, Rajput R, Gahlan D, Gehlawat VK (2013) Diabetes with comorbid depression: Role of SSRI in better glycemic control. *Asian J Psychiatr* 6: 364-368

Gerber M (1997) Re: "Body size and breast cancer risk among women under age 45 years". *Am J Epidemiol* 145: 669

Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S, for the ORIGIN Trial Investigators (2012) Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328

Gilbert CA, Slingerland JM (2013) Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression. *Annu Rev Med* 64: 45-57

Giovannucci E (2001) Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr* 131: 3109S-3120S

Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D (2010) Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA Cancer J Clin* 60: 207-221

Glaus A (2008) Sekundärprävention und Früherfassung von Brustkrebs. In: *Brustkrebs - Lehrbuch für Breast Care Nurses, Pflegende und Gesundheitsberufe* (Hrsg. Eicher M, Marquard S, 1. Aufl.) Hans Huber 104-115

Gold HT, Makarem N, Nicholson JM, Parekh N (2014) Treatment and outcomes in diabetic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 143: 551-570

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24: 2206-2223

González-Pérez A, Ronquist G, Rodríguez LAG (2004) Breast cancer incidence and use of antihypertensive medication in women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13: 581-585

Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, Trudeau M, Hood N, Redwood S (1999) Adjuvant Treatment and Onset of Menopause Predict Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol* 17: 120-129

Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS (2013) Epidemiological evidence of a relationship between Type-1 diabetes mellitus and cancer: A review of the existing literature. *Int J Cancer* 132: 501-508

Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (2013) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD001877

Griffiths RI, Lindquist KJ, O'Malley CD, Gleeson ML, Duryea JL, Valderas JM, Danese MD (2014) Undiagnosed Diabetes in Breast, Colorectal, Lung, and Prostate Cancer: Incidence and Risk Factors. *ISRN Oncol* 2014: 607850

Grimm C, Köberlein J, Wiosna W, Kresimon J, Kiencke P, Rychlik R (2010) Diabetesneuentstehung unter antihypertensiver Therapie - HTA-Bericht, Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 99. (Hrsg. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI))

accessed via: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta258_bericht_de.pdf (13.07.2014)

Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia: Mechanisms, Clinical Features and Management. *Drugs* 64: 2291-2314

Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo JP, MacRae KD (2005) Diabetes and the Risk of Lung Cancer. *Diabetes Care* 28: 590-594

Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD (2012) Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 19: 793-803

Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Luben R, Welsh A, Wareham NJ (2004) Dietary Fat and the Risk of Clinical Type 2 Diabetes - The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 159: 73-82

Harms F (2014) Diabetes: Eine Herausforderung für alle Bereiche unseres Gesundheitswesens; CAP-Studie in Österreich. Vortrag bei der 47. Wissenschaftlichen Fortbildungswoche in Schladming.

accessed via:

[http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newsprese.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/1ef0bcafdc0470eec1257b2b0037933c/\\$FILE/Harms.pdf](http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newsprese.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/1ef0bcafdc0470eec1257b2b0037933c/$FILE/Harms.pdf) (17.08.2014)

Hauner H (2010a) Diabetes und Metabolisches Syndrom. In: *Das Metabolische Syndrom* (Hrsg. Wirth A, Hauner H, 2. Aufl.) Urban & Vogel 108-126

Hauner H (2010b) Ernährungstherapie des Metabolischen Syndroms. In: *Das Metabolische Syndrom* (Hrsg. Wirth A, Hauner H, 2. Aufl.) Urban & Vogel 194-209

He X, Esteva FJ, Ensor J, Hortobagyi GN, Lee MH, Yeung SC (2012) Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer. *Ann Oncol* 23: 1771-1780

Herman WH, Edelstein SL, Ratner RE, Montez MG, Ackermann RT, Orchard TJ, Foulkes MA, Zhang P, Saudek CD, Brown MB, The Diabetes Prevention Program Research Group (2013) Effectiveness and Cost-Effectiveness of Diabetes Prevention among Adherent Participants. *Am J Manag Care* 19: 194-202

Hershey DS, Tipton J, Given B, Davis E (2012) Perceived Impact of Cancer Treatment on Diabetes Self-Management. *Diabetes Educ* 38: 779-790

Hickish T, Astras G, Thomas P, Penfold S, Purandare L, Hickish TF, Kerr D (2009) Glucose Intolerance During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 537

Hinneburg I (2012) Glucosetoleranzstörung: Nebenwirkung Diabetes. *Pharmazeutische Zeitung Online* 18/2012

accessed via: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=41783> (09.08.2014)

Hou N, Zheng Y, Gamazon ER, Ogundiran TO, Adebamowo C, Nathanson KL, Domchek SM, Rebbeck TR, Simon MS, John EM, Hennis A, Nemesure B, Wu SY, Leske MC, Ambis S, Niu Q, Zhang J, Pierce B, Cox NJ, Olopade OI, Huo D (2012) Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Breast Cancer Risk in Women of European and African Ancestry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 552-556

Hou NQ, Hong SS, Wang WL, Olopade OI, Dignam JJ, Huo DZ (2013) Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer: Heterogeneous Risks by Race, Weight, and Breast Density. *J Natl Cancer Inst* 105: 1365-1372

Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI (2006) Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 332: 1064-1069

Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J (2004) Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Normal or Impaired Glucose Regulation. *Arch Intern Med* 164: 892-896

Hung YP, Liu CJ, Tsai CF, Hung MH, Tzeng CH, Liu CY, Chen TJ (2013) Incidence and risk of mood disorders in patients with breast cancers in Taiwan: a nationwide population-based study. *Psychooncology* 22: 2227-2234

Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de González AB, Barzi F, Woodward M (2005) Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076-2083

Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K (2011) Metformin Decreases the Dose of Chemotherapy for Prolonging Tumor Remission in Mouse Xenografts Involving Multiple Cancer Cell Types. *Cancer Res* 71: 3196-3201

IMS Health (2013) Top Medicines by Non-Discounted Spending (U.S.).
accessed via: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/PressRoom/2012_U.S/Top_Meds_Non-Discounted_Spending_U.S.2012.pdf (24.06.2014)

International Agency for Research on Cancer (2014) About EPIC.
accessed via: <http://epic.iarc.fr/about.php> (21.05.2014)

International Diabetes Federation (2013) IDF Diabetes Atlas. Sixth edition.
accessed via: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf (08.01.2014)

Jackson KC, Gidlund EK, Norrbom J, Valencia AP, Thomson DM, Schuh RA, Neuffer PD, Spangenburg EE (2014) BRCA1 is a Novel Regulator of Metabolic Function in Skeletal Muscle. *J Lipid Res* 55: 668-680

Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ (2007) Rates of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease and Risk Factors in Patients Treated With Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Cancer* 109: 650-657

Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AKL, Gans ROB, de Vries EGE (2010) Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 46: 2369-2380

Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M (2012) Systematic Review and Meta-analysis of Insulin Therapy and Risk of Cancer. *Horm Cancer* 3: 137-146

Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV (1981) Glycemic index of foods - a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366

Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM (2007) Physical Activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 30: 744-752

Ji GY, Jin LB, Wang RJ, Bai Y, Yao ZX, Lu LJ, Huang JB, Liu SC, Li HY, Wang ZW, Ren GS, Wu KN, Kong LQ (2013) Incidences of diabetes and prediabetes among female adult breast cancer patients after systemic treatment. *Med Oncol* 30: 687

Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, Hsu L, Hung MC, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM (2009) Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27: 3297-3302

Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH (2013) Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 24: 2506-2514

Johnson JA, Bowker SL (2011) Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 54: 25-31

Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA (2011) Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 54: 2263-2271

Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG, on behalf of the Diabetes and Cancer Research Consortium (2012) Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 55: 1607-1618

Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-1754

Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PHM, Biessy C, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw KTG, Allen NE, Bueno-De-Mesquita HB, van Gils CH, Grobbee D, Boeing H, Lahmann PH, Nagel G, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Thiébaud A, González CA, Quirós JR, Tormo MJ, Ardanaz E, Amiano P, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Trichopoulou A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Ferrari P, Norat T, Saracci R, Riboli E (2005) Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 12: 1071-1082

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E (2003) Glycemic Effects of Postmenopausal Hormone Therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 138: 1-9

Kaplan MA, Pekkolay Z, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Ertugrul H, Akdogan R, Firat U, Yildiz I, Isikdogan A (2012) Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol* 29: 1576-1580

Kasper JS, Giovannucci E (2006) A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2056-2062

Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G (2006) Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol* 24: 1940-1949

Kautzky-Willer A, Hörl W (2011) Orale Antidiabetika bei Typ 2-Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz. *Nephro-News* (Forum für Nephrologie und Hypertensiologie) 5: 14-18
accessed via: http://www.medicom.cc/medicom-media/docs/pdfs/PDF-NephroNews/PDF-NN-A/NN_A_5_11.pdf (22.01.2014)

Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R (2012) Gestationsdiabetes (GDM). In: *Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis* (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien *Klin Wochenschr* 124 [Suppl 2]: 58-65

Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF (2010) Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 340: c693

Kerner W, Brückel J (2012) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Supplement - Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Hrsg. Kellerer M, Matthaei S, im Auftrag der DDG). *Diabetol Stoffwechs* 7 [Suppl. 2]: S84-S87
accessed via: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kerner-Brueckel_S84-87.pdf (05.08.2014)

Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK (2010) Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 197: 266-271

Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, Davies DS, Elliott P (2006) Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 17: 759-770

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, for the Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2013) Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 14: 1009-1019

Khoza S, Barner JC, Bohman TM, Rascati K, Lawson K, Wilson JP (2012) Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 68: 1295-1302

Klimont J, Kytir J, Leitner B (2007) Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. (Hrsg. Statistik Austria)
accessed via: http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=50766&dDocName=030197 (08.01.2014)

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, for the Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403

Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM, for the Diabetes Prevention Program Research Group (2009) 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 374: 1677-1686

Körner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, Kelesidis I, Williams CJ, Kaprara A, Bullen J, Neuwirth A, Tseleni S, Mitsiades N, Kiess W, Mantzoros CS (2007) Total and High-Molecular-Weight Adiponectin in Breast Cancer: In Vitro and in Vivo Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1041-1048

Koro C, Barrett S, Qizilbash N (2007) Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 485-492

Kroenke CH, Kwan ML, Sweeney C, Castillo A, Caan BJ (2013) High- and Low-Fat Dairy Intake, Recurrence, and Mortality After Breast Cancer Diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 105: 616-623

Kurzrock R, Patnaik A, Aisner J, Warren T, Leong S, Benjamin R, Eckhardt SG, Eid JE, Greig G, Habben K, McCarthy CD, Gore L (2010) A Phase I Study of Weekly R1507, A Human Monoclonal Antibody Insulin-like Growth Factor-I Receptor Antagonist, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 16: 2458-2465

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T, The American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2012) American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention - Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 62: 30-67

Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, Marshall SF, Neuhausen S, Reynolds P, Ursin G, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H (2010) Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 21: 1615-1624

Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005) Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 1679-1687

Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A (2006) Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 49: 2819-2823

Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 856-862

Larsson SC, Wolk A (2011) Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 54: 1013-1018

Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, Hamilton-Dutoit S, Garne JP, Ewertz M, Sørensen HT, Pedersen L (2010) Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. *Acta Oncol* 49: 305-312

Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S (2004) Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British women's heart and health study. *Cancer Causes Control* 15: 267-275

Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P, Hoppichler F, Kautzky-Willer A, Scherthaner G, Prager R, Wascher TC (2012) Insulintherapie bei Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis* (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 17-22

Lee BH, Kang SG, Kim TW, Lee HJ, Yoon HK, Park YM (2012) Hyperprolactinemia induced by low-dosage amisulpride in Korean psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 66: 69-73

Leitlinienprogramm Onkologie (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 3.0.

accessed via:

http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf

(23.07.2014)

Lemogne C, Consoli SM, Melchior M, Nabi H, Coeuret-Pellicer M, Limosin F, Goldberg M, Zins M (2013) Depression and the Risk of Cancer: A 15-year Follow-up Study of the GAZEL Cohort. *Am J Epidemiol* 178: 1712-1720

Li CI, Malone KE, Weiss NS, Boudreau DM, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2003) Relation between Use of Antihypertensive Medications and Risk of Breast Carcinoma among Women Ages 65-79 Years. *Cancer* 98: 1504-1513

Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, Lessin L, O'Sullivan MJ, Wactawski-Wende J, Yasmeeen S, Prentice R (2010) Alcohol Consumption and Risk of Postmenopausal Breast Cancer by Subtype: The Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst* 102: 1422-1431

Li CI, Daling JR, Tang MTC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE (2013) Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years. *JAMA Intern Med* 173: 1629-1637

Li DH, Tang HW, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT (2011) Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 22: 189-197

Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2008) The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371: 1783-1789

Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, Chen WY, Salinardi T, Chen H, Adloff K, Keshaviah A, Winer EP (2008) Impact of a Mixed Strength and Endurance Exercise Intervention on Insulin Levels in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 26: 907-912

Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, Haimsohn M, Ferber S, Karasik A, Kaufman B, Rubinek T (2012) The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 132: 449-461

Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673-1679

Lipscombe LL, Hux JE, Booth GL (2005) Reduced Screening Mammography Among Women With Diabetes. *Arch Intern Med* 165: 2090-2095

Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE (2006) Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 98: 303-309

Lipscombe LL, Fischer HD, Yun LS, Gruneir A, Austin P, Paszat L, Anderson GM, Rochon PA (2012) Association Between Tamoxifen Treatment and Diabetes - A Population-Based Study. *Cancer* 118: 2615-2622

Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA (2013) Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. *Diabetologia* 56: 476-483

Liu LY, Wang M, Ma ZB, Yu LX, Zhang Q, Gao DZ, Wang F, Yu ZG (2013) The Role of Adiponectin in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 8: e73183

Liu XD, Ji JG, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K (2012) The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cancer-Specific Survival - A Follow-Up Study in Sweden. *Cancer* 118: 1353-1361

Liu XO, Huang YB, Gao Y, Chen C, Yan Y, Dai HJ, Song FJ, Wang YG, Wang PS, Chen KX (2014) Association between Dietary Factors and Breast Cancer Risk among Chinese Females: Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 1291-1298

Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G (2012) Insulin glargine use and short-term incidence of breast cancer - a four-year population-based observation. *Acta Oncol* 51: 400-402

Lu LJ, Wang RJ, Ran L, Gan L, Bai Y, Jin LB, Yao ZX, Liu SC, Ren GS, Wu KN, Li HY, Kong LQ (2014) On the Status and Comparison of Glucose Intolerance in Female Breast Cancer Patients at Initial Diagnosis and during Chemotherapy through an Oral Glucose Tolerance Test. *PLoS One* 9: e93630

Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F (2012) Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 14: 1307-1312

Macis D, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Magni P, Ruscica M, Lazzeroni M, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Feroce I, Pizzamiglio M, Sandri MT, Gulisano M, Bonanni B, DeCensi A (2012) Prognostic Effect of Circulating Adiponectin in a Randomized 2 x 2 Trial of Low-Dose Tamoxifen and Fenretinide in Premenopausal Women at Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30: 151-157

MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, Schned A, Karagas MR (2011) Diabetes and Risk of Bladder Cancer - Evidence from a Case-Control Study in New England. *Cancer* 117: 1552-1556

Mamtani R, Haynes K, Bilker WB, Vaughn DJ, Strom BL, Glanz K, Lewis JD (2012) Association Between Longer Therapy With Thiazolidinediones and Risk of Bladder Cancer: A Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 104: 1411-1421

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31: 1281-1357

Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, Huo XJ, Zhou W, Price TJ, Cleeland C, Heijnen CJ (2014) The Anti-Diabetic Drug Metformin Protects against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in a Mouse Model. *PLoS One* 9: e100701

Masala G, Assedi M, Bendinelli B, Ermini I, Sieri S, Grioni S, Sacerdote C, Ricceri F, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Berrino F, Saieva C, Palli D (2012) Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat* 132: 1127-1136

Masur K (2008) Janus Face of Glucose and Glucose-Regulating Hormones. In: *Diabetes and Cancer. Epidemiological Evidence and Molecular Links*. Front Diabetes. Vol. 19 (Hrsg. Masur K, Thévenod F, Zänker KS) Karger 44-58

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA (2005) Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188-194

McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI (2013) Long-Term Statin Use and Risk of Ductal and Lobular Breast Cancer among Women 55 to 74 Years of Age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22: 1529-1537

McIntyre RS, Mancini DA, Pearce MM, Silverstone P, Chue P, Misener VL, Konarski JZ (2005) Mood and Psychotic Disorders and Type 2 Diabetes: A Metabolic Triad. *Can J Diabetes* 29: 122-132

McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J (2003) Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 290: 1331-1336

Meier CR, Derby LE, Jick SS, Jick H (2000) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Channel Blockers, and Breast Cancer. *Arch Intern Med* 160: 349-353

Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE (2003) Type 2 Diabetes and Subsequent Incidence of Breast Cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26: 1752-1758

Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA (2014) Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 348: g366

Mitri J, Castillo J, Pittas AG (2008) Diabetes and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31: 2391-2397

Moorman PG, Terry PD (2004) Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 80: 5-14

Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S, for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan (2014) Soy Intake and Breast Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 44: 282-295

Nagy H (2013) Disease-Management-Programm (DMP) "Therapie Aktiv". In: Zivilisationskrankheit Diabetes: Ausprägungen - Lösungsansätze - Herausforderungen. Österreichischer Diabetesbericht 2013. Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg. Griebler R, Geißler W, Winkler P) 46-49
accessed via: http://www.oedg.org/pdf/diabetesbericht_2013.pdf (07.08.2014)

Naska A, Trichopoulou A (2014) Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 216-219

Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, Grundy SM, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA (2012) Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. *JAMA* 308: 1150-1159

Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H (2012) Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55: 1953-1962

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang SX, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E (2014a) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*: [Epub ahead of print]

Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E (2014b) Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. *JAMA* 311: 183-192

Nickels S, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2013) Mortality and Recurrence Risk in Relation to the Use of Lipid-Lowering Drugs in a Prospective Breast Cancer Patient Cohort. *PLoS One* 8: e75088

Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, Carboni JM, Gottardis MM, Pennisi PA, Molinolo AA, Kurshan N, Mejia W, Santopietro S, Yakar S, Wood TL, LeRoith D (2010) Insulin-Mediated Acceleration of Breast Cancer Development and Progression in a Nonobese Model of Type 2 Diabetes. *Cancer Res* 70: 741-751

Nunez NP, Oh WJ, Rozenberg J, Perella C, Anver M, Barrett JC, Perkins SN, Berrigan D, Moitra J, Varticovski L, Hursting SD, Vinson C (2006) Accelerated Tumor Formation in a Fatless Mouse with Type 2 Diabetes and Inflammation. *Cancer Res* 66: 5469-5476

O'Connor LM, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG (2014) Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia* 57: 909-917

Oerlemans ME, van den Akker M, Schuurman AG, Kellen E, Buntinx F (2007) A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3: 29

Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, Broeders MJ, de Koning HJ, for the National Evaluation Team for Breast Cancer Screening (2012) Mammography Screening and Risk of Breast Cancer Death: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 66-73

Paap E, Verbeek AL, Botterweck AA, van Doorne-Nagtegaal HJ, Imhof-Tas M, de Koning HJ, Otto SJ, de Munck L, van der Steen A, Holland R, den Heeten GJ, Broeders MJ (2014) Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: A case-referent study. *Breast* 23: 439-444

Pan B, Ren H, He YB, Lv XF, Ma YJ, Li J, Huang L, Yu BQ, Kong J, Niu CG, Zhang YY, Sun WB, Zheng LM (2012) HDL of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Elevates the Capability of Promoting Breast Cancer Metastasis. *Clin Cancer Res* 18: 1246-1256

Patel PS, Bingham SA, Sharp SJ, Wareham NJ, Luben RN, Forouhi NG, Khaw KT (2009) Association Between Type of Dietary Fish and Seafood Intake and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk cohort study. *Diabetes Care* 32: 1857-1863

Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, Brancati FL, Wolff AC (2011) Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 29: 40-46

Perera FP, Estabrook A, Hewer A, Channing K, Rundle A, Mooney LA, Whyatt R, Phillips DH (1995) Carcinogen-DNA Adducts in Human Breast Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4: 233-238

Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Paltiel O, Harlap S (2008) Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. *Breast Cancer Res Treat* 108: 129-135

Pierce JP, Patterson RE, Senger CM, Flatt SW, Caan BJ, Natarajan L, Nechuta SJ, Poole EM, Shu XO, Chen WY (2014) Lifetime Cigarette Smoking and Breast Cancer Prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *J Natl Cancer Inst* 106: djt359

Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH (2007) Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25: 3808-3815

Pollak M (2012) The Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Family as a Therapeutic Target in Oncology. *Clin Cancer Res* 18: 40-50

Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, Entschladen F (2010) Beta-Blocker Drug Therapy Reduces Secondary Cancer Formation in Breast Cancer and Improves Cancer Specific Survival. *Oncotarget* 1: 628-638

Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS (2009) Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Women and Men With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 119: 1728-1735

Psarakis H (2006) Clinical Challenges in Caring for Patients With Diabetes and Cancer. *Diabetes Spectr* 19: 157-162

Qin R, Chen T, Lou QQ, Yu DH (2013) Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 167: 342-350

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) (2006) The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49: 289-297

Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB (2007) Adiposity Compared With Physical Inactivity and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* 30: 53-58

Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G (2003) High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46: 182-189

Redaniel MTM, Jeffreys M, May MT, Ben-Shlomo Y, Martin RM (2012) Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes Control* 23: 1785-1795

Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A (2009) Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 373: 1789-1797

Renahan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M (2004) Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363: 1346-1353

Renahan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A (2006) Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17: 328-336

Renahan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EAM, Møller H, on behalf of the Diabetes and Cancer Research Consortium (2012) Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 55: 1619-1632

Ress C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler CF (2011) Psychopharma und Diabetes. *Wien Med Wochenschr* 161/21-22: 531-542

Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 380: 565-571

Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, Overvad TF, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Fagherazzi G, Rohrmann S, Teucher B, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Quirós JR, Buckland G, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sund M, Lenner P, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Peeters PH, Krum-Hansen S, Gram IT, Lund E, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Key TJ, Romieu I, Rinaldi S, Siddiq A, Cox D, Riboli E, Kaaks R (2012) Adiposity,

hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 14: R76

Rizos CV, Elisaf MS (2013) Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol* 705: 96-108

Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing AW, Lacey JV, Helzlsouer K, Rinaldi S, Riboli E, Kaaks R, Janssen JAMJL, Wildhagen MF, Schröder FH, Platz EA, Pollak M, Giovannucci E, Schaefer C, Quesenberry CP, Vogelmann JH, Severi G, English DR, Giles GG, Stattin P, Hallmans G, Johansson M, Chan JM, Gann P, Oliver SE, Holly JM, Donovan J, Meyer F, Bairati I, Galan P (2008) Insulin-like Growth Factors, Their Binding Proteins, and Prostate Cancer Risk: Analysis of Individual Patient Data from 12 Prospective Studies. *Ann Intern Med* 149: 461-471

Roden M (2012) Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose. In: *Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis* (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien *Klin Wochenschr* 124 [Suppl 2]: 1-3

Romaguera D, Guevara M, Norat T, Langenberg C, Forouhi NG, Sharp S, Slimani N, Schulze MB, Buijsse B, Buckland G, Molina-Montes E, Sánchez MJ, Moreno-Iribas MC, Bendinelli B, Grioni S, van der Schouw YT, Arriola L, Beulens JW, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Cottet V, Crowe FL, de Lauzon-Guillan B, Franks PW, Gonzalez C, Hallmans G, Kaaks R, Key TJ, Khaw K, Nilsson P, Overvad K, Palla L, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Romieu I, Sacerdote C, Spijkerman AMW, Teucher B, Tjonneland A, Tormo MJ, Tumino R, van der ADL, Feskens EJM, Riboli E, Wareham NJ, for the InterAct Consortium (2011) Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: The InterAct project. *Diabetes Care* 34: 1913-1918

Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Lajous M, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Trichopoulou A, Naska A, Vasilopoulou E, Sacerdote C, Tumino R, Masala G, Sieri S, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Van-der AD, van Gils CH, Peeters PH, Lund E, Skeie G, Asli LA, Rodriguez L, Navarro C, Amiano P, Sanchez MJ, Barricarte A, Buckland G, Sonestedt E, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham NJ, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F (2012) Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 96: 345-355

Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, Negri E, La Vecchia C (2011) Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 22: 2687-2692

Russo J, Hu YF, Silva IDC, Russo IH (2001) Cancer Risk Related to Mammary Gland Structure and Development. *Microsc Res Tech* 52: 204-223

Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34: 3035-3087

Sabatino SA, Thompson TD, Wu XC, Fleming ST, Kimmick GG, Trentham-Dietz A, Cress R, Anderson RT (2014) The influence of diabetes severity on receipt of guideline-concordant treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 146: 199-209

Sachdev D, Yee D (2006) Inhibitors of Insulin-like Growth Factor Signaling: A Therapeutic Approach for Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 11: 27-39

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, Seshasai SRK, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375: 735-742

Schatz H (2013) Pioglitazon mit Exzess-Risiko für Blasenkrebs assoziiert. In: Neues aus Endokrinologie & Diabetologie. Die offiziellen Pressemitteilungen und Kurznachrichten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg. Schatz H) Georg Thieme Verlag S. 42

Schernhammer ES, Holly JM, Hunter DJ, Pollak MN, Hankinson SE (2006) Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr Relat Cancer* 13: 583-592

Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H (2006) Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 84: 427-433

Schindler K, Ludvik B (2012) Ernährungsempfehlungen bei Diabetes mellitus. In: Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 79-83

Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2004) Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA* 292: 927-934

Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ (2010) Cause-Specific Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes* 59: 3216-3222

Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S (2012) Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 23: 897-902

Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M (2013) Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast* 22: 634-638

Sharpe CR, Collet JP, Belzile E, Hanley JA, Boivin JF (2002) The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk. *Br J Cancer* 86: 92-97

Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, DePinho RA, Montminy M, Cantley LC (2005) The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin. *Science* 310: 1642-1646

Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K (2010) Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med* 27: 791-797

Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Naska A, Lagiou P, Panico S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Lund E, Kumle M, Skeie G, González CA, Ardanaz E, Amiano P, Tormo MJ, Martínez-García C, Quirós JR, Berglund G, Gullberg B, Hallmans G, Lenner P, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Peeters PH, van Gils CH, Key TJ, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E (2008) Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 88: 1304-1312

- Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, Benetou V, Vasilopoulou E, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Amiano P, Quirós JR, Ardanaz E, Buckland G, Masala G, Panico S, Grioni S, Sacerdote C, Tumino R, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Kranen HJ, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Wareham NJ, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Sonestedt E, Wirfält E, Sund M, Andersson A, Chajes V, Rinaldi S, Romieu I, Weiderpass E, Skeie G, Dagrun E, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, Merritt MA, Cox D, Riboli E, Krogh V (2014) Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 106: dju068
- Sluijs I, van der Schouw YT, van der A DL, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, Beulens JW (2010) Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *Am J Clin Nutr* 92: 905-911
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Østergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castaño JM, Gallo V, Boeing H, Nöthlings U (2012) Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 172: 1285-1295
- Sørensen GV, Ganz PA, Cole SW, Pedersen LA, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Christiansen PM, Lash TL, Ahern TP (2013) Use of β -Blockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Risk of Breast Cancer Recurrence: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 31: 2265-2272
- Sørensen LT, Hørby J, Friis E, Pilsgaard B, Jørgensen T (2002) Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 28: 815-820
- Srokowski TP, Fang SY, Hortobagyi GN, Giordano SH (2009) Impact of Diabetes Mellitus on Complications and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27: 2170-2176
- Stadler M, Prager R (2012) Typ 2 Diabetes Mellitus - Screening und Prävention. In: *Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis* (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 4-6
- Staiger H, Schleicher E (2011) Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis* (Hrsg. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, 6. Aufl.) Georg Thieme Verlag 2-50
- Statistik Austria (2013) Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2012.
accessed via: http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idxplg?IdxService=GET_NATIVE_FILE&dID=154349&dDocName=074409 (08.01.2014)
- Stefan N, Fritsche A, Häring H-U (2012) Diabetes und Krebsrisiko. *Dtsch Med Wochenschr* 137: 1003-1006
- Steiermärkische Gebietskrankenkasse (2014) Therapie Aktiv - Diabetes im Griff: Umsetzungsstand in Österreich.
accessed via: <http://diabetes.therapie-aktiv.at/portal27/portal/diabetesportal/content/contentWindow?contentid=10007.682250&action=2&viewmode=content> (22.07.2014)
- Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concini H, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P (2009) Blood Glucose and Risk of Incident and Fatal Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Analysis of Six Prospective Cohorts. *PLoS Med* 6: e1000201

Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA, for the Schizophrenia Trials Network (2011) A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching From Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 168: 947-956

Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M (2011) Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 54: 2254-2262

Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Waugh NR, Morris AD, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Keen H (2005) Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 92: 2070-2075

Tamim H, Boivin JF, Hanley J, Stang M, Collet JP (2006) Risk of breast cancer in association with exposure to two different groups of tricyclic antidepressants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15: 689-697

Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Bio* 7: 85-96

Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE (2007) Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 96: 1139-1146

Taylor EN, Hu FB, Curhan GC (2006) Antihypertensive Medications and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1065-1070

Tian T, Zhang LQ, Ma XH, Zhou JN, Shen J (2012) Diabetes Mellitus and Incidence and Mortality of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120: 217-223

Titze S, Ring-Dimitriou S, Schober PH, Halbwachs C, Samitz G, Miko HC, Lercher P, Stein KV, Gäbler C, Bauer R, Gollner E, Windhaber J, Bachl N, Dorner TE, Arbeitsgruppe Körperliche Aktivität/Bewegung/Sport der Österreichischen Gesellschaft für Public Health (2012) Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung (Wissen 8). (Hrsg. GÖG/FGÖ. Gesundheit Österreich GmbH/Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich) accessed via: <http://www.fgoe.org/presse-publikationen/downloads/wissen/bewegungsempfehlungen/2012-10-17.1163525626> (04.05.2014)

Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D (2009) Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 338: b2337

Tschoner A, Ebenbichler C (2010) Medikamente und Diabetes. *Diabetologe* 6: 37-43

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350

Turner EL, Lane JA, Donovan JL, Davis MJ, Metcalfe C, Neal DE, Hamdy FC, Martin RM (2011) Association of diabetes mellitus with prostate cancer: nested case-control study (Prostate testing for cancer and Treatment study). *Int J Cancer* 128: 440-446

Twoogor SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE (2007a) Plasma Adiponectin Concentrations and Risk of Incident Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1510-1516

Twoogor SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE (2007b) A Prospective Study of Plasma Prolactin Concentrations and Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25: 1482-1488

Ullrich A, Gray A, Tam AW, Yang-Feng T, Tsubokawa M, Collins C, Henzel W, Le Bon T, Kathuria S, Chen E, Jacobs S, Francke U, Ramachandran J, Fujita-Yamaguchi Y (1986) Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J* 5: 2503-2512

Undela K, Srikanth V, Bansal D (2012) Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat* 135: 261-269

US Food & Drug Administration (2011) EMDAC Background Document: Dapagliflozin.
accessed via:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf> (17.06.2014)

US Food & Drug Administration (2013a) EMDAC Background Document: Dapagliflozin.
accessed via:

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf> (17.06.2014)

US Food & Drug Administration (2013b) FDA Briefing Document: NDA 204042 - Invokana (canagliflozin) Tablets.
accessed via:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf> (17.06.2014)

US Food & Drug Administration (2014) FDA News Release: FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes.
accessed via: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm> (17.06.2014)

Van Bortel LM (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14: 749-758

van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Dercksen MW, Coebergh JW, Haak HR (2007) Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: A large population based analysis. *Int J Cancer* 120: 1986-1992

van den Bent MJ (2005) Prevention of Chemotherapy-Induced Neuropathy: Leukemia Inhibitory Factor. *Clin Cancer Res* 11: 1691-1693

van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Kesse E, Sieri S, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Gonzalez CA, Ardanaz E, Sánchez MJ, Amiano P, Navarro C, Quirós JR, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Bingham SA, Psaltopoulou T, Koliva M, Trichopoulou A, Nagel G, Linseisen J, Boeing H, Berglund G, Wirfält E, Hallmans G, Lenner P, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Lund E, Engeset D, Alsaker E, Norat T, Kaaks R, Slimani N, Riboli E (2005) Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 293: 183-193

Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R (2009) Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103-1123

Wang P, Kang DH, Cao W, Wang Y, Liu ZW (2012) Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28: 109-122

Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J (2002) Dopamine Antagonists and the Development of Breast Cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59: 1147-1154

Warburg O (1956) On Respiratory Impairment in Cancer Cells. *Science* 124: 269-270

Wascher TC, Paulweber B, Toplak H, Saely C, Drexel H (2012) Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. In: Diabetes mellitus - Anleitungen für die Praxis (Hrsg. Österreichische Diabetes Gesellschaft) Wien Klin Wochenschr 124 [Suppl 2]: 28-30

Weedon-Fekjær H, Romundstad PR, Vatten LJ (2014) Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. BMJ 348: g3701

Wellen KE, Hotamisligil GS (2005) Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 115: 1111-1119

Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA (2009) Antidepressant medication use and breast cancer risk. Pharmacoepidemiol Drug Saf 18: 284-290

Wiedemann R (2008) Biopsie. In: Brustkrebs - Lehrbuch für Breast Care Nurses, Pflegende und Gesundheitsberufe (Hrsg. Eicher M, Marquard S, 1. Aufl.) Hans Huber 127-133

Wiener Gebietskrankenkasse (2014) früh erkennen - Österreichisches Brustkrebsfrüherkennungsprogramm: Information.
accessed via: <http://www.frueh-erkennen.at/Information.html> (23.07.2014)

Wilson GC, Quillin RC, Hanseman DJ, Lewis JD, Edwards MJ, Shaughnessy EA (2013) Incidence and Predictors of Neuropathic Pain Following Breast Surgery. Ann Surg Oncol 20: 3330-3334

Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Strohmer H, Kubista E (2003) Preoperative Core Needle Biopsy as an Independent Risk Factor for Wound Infection After Breast Surgery. Obstet Gynecol 101: 745-750

Wittekind C, Meyer H-J, Hrsg. (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. (7. Aufl.) WILEY-VCH Verlag

Wolf I, Seger R (2002) The Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Cascade: From Bench to Bedside. Isr Med Assoc J 4: 641-647

Wolf I, Rubinek T (2008) Diabetes Mellitus and Breast Cancer. In: Diabetes and Cancer. Epidemiological Evidence and Molecular Links. Front Diabetes. Vol. 19 (Hrsg. Masur K, Thévenod F, Zänker KS) Karger 97-113

World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation (WHO Technical Report Series 894).
accessed via: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part1).pdf) (21.01.2014)

World Health Organization (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation (WHO Technical Report Series 916).
accessed via: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf (23.05.2014)

World Health Organization (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation.
accessed via: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=1 (01.08.2014)

World Health Organization (2011) Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation.
accessed via: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (01.08.2014)

World Health Organization (2014a) About diabetes: Complications of diabetes.
accessed via: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index3.html (20.01.2014)

World Health Organization (2014b) Breast cancer: prevention and control.
accessed via: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/> (20.01.2014)

World Health Organization (2014c) Physical Inactivity: A Global Public Health Problem. accessed via: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/ (03.06.2014)

Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, Yu JC, Sun CA (2010) Relationships between critical period of estrogen exposure and circulating levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in breast cancer: evidence from a case-control study. *Int J Cancer* 126: 508-514

Xi B, Li SS, Liu ZL, Tian H, Yin XX, Huai PC, Tang WH, Zhou DH, Steffen LM (2014) Intake of Fruit Juice and Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 9: e93471

Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB (2011) Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer. *Arch Intern Med* 171: 125-133

Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM (2007) Systemic Effects of Smoking. *Chest* 131: 1557-1566

Ye Z, Chen L, Yang Z, Li Q, Huang Y, He M, Zhang S, Zhang Z, Wang X, Zhao W, Hu J, Liu C, Qu S, Hu R (2011) Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One* 6: e21551

Yeh HC, Platz EA, Wang NY, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL (2012) A Prospective Study of the Associations Between Treated Diabetes and Cancer Outcomes. *Diabetes Care* 35: 113-118

Yood MU, deLorenze G, Quesenberry CP, Oliveria SA, Tsai AL, Willey VJ, McQuade R, Newcomer J, L'Italien G (2009) The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent-results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18: 791-799

Zendejdel K, Nyrén O, Östenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye WM (2003) Cancer Incidence in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 95: 1797-1800

Zhang LX, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP (2011) Association Between Passive and Active Smoking and Incident Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* 34: 892-897

Zhang PP, Li H, Tan XH, Chen LL, Wang SM (2013) Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 37: 207-218

Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D (2013) Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* 346: f3706

9.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien von Prädiabetes und manifestem Diabetes mellitus.....	10
Tabelle 2:	UICC-Stadieneinteilung und vereinfachte Darstellung der TNM-Klassifikation.....	14
Tabelle 3:	Brusttumorsubtypen und ihre Therapiemöglichkeiten	15
Tabelle 4:	Assoziation zwischen Diabetes und Krebsrisiko: aus Metaanalysen	22
Tabelle 5:	Vergleich von tumorspezifischen Hazard Ratios: Mortalität bei Krebspatienten mit Diabetes Typ 2 gegenüber Krebspatienten ohne Diabetes	24
Tabelle 6:	Zusammenhang zwischen Ernährung und den verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms.....	47
Tabelle 7:	Zusammenfassung – Einfluss der medikamentösen Diabetestherapie auf das Brustkrebsrisiko.....	68
Tabelle 8:	Vergleich der Therapieziele bei Diabetikern mit Lipidstoffwechselstörungen	79
Tabelle 9:	Antipsychotika und Antidepressiva, die einen Einfluss auf das Diabetesrisiko haben	87
Tabelle 10:	Zusammenfassung - Häufig verschriebene Arzneistoffe und ihr Einfluss auf das Diabetes- und Brustkrebsrisiko	94
Tabelle 11:	Zusammenfassung der Ergebnisse wichtiger Diabetespräventionsstudien	99

„Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.“

9.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Diabetiker weltweit im Jahr 2013.....	12
Abbildung 2: Häufigste Tumorlokalisationen bei Krebsneuerkrankungen 2011 nach Geschlecht, basierend auf Daten des Österreichischen Krebsregisters	18
Abbildung 3: Altersstandardisiertes relatives 5-Jahres-Überleben für Brustkrebspatientinnen 1999-2001, 2002-2004 und 2005-2007	19
Abbildung 4: Diabetesinzidenz seit Studienbeginn bei Brustkrebsüberlebenden im Vergleich zu gesunden Frauen.....	29
Abbildung 5: Gegenseitig beeinflussende Mechanismen von Diabetes Typ 2 und Brustkrebs	32
Abbildung 6: Aktivierung der Insulin-IGF-Achse	33
Abbildung 7: Prävalenz von Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen (18-64 Jahre)	42
Abbildung 8: Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Krebssterblichkeit in den USA, basierend auf Daten der Cancer Prevention Study II, 1982-1998.....	43
Abbildung 9: Anteil der Raucherinnen und Raucher in der Bevölkerung ab 16 Jahren, basierend auf den Daten der Österreichischen Gesundheitsbefragung 2006/2007	55
Abbildung 10: Inzidenz der Glukoseintoleranz 15 Jahre nach Studienbeginn in Zusammenhang mit Tabakkonsum	56
Abbildung 11: Brustkrebsmortalität und -rezidiv in Zusammenhang mit Tabakkonsum.....	58
Abbildung 12: Therapie des Diabetes mellitus 2 nach ÖDG-Leitlinie.....	60
Abbildung 13: Progressionsrate von soliden Tumoren bei Diabetikern mit unterschiedlicher glukosesenkender Medikation	62
Abbildung 14: Diabetesrisiko bei Brustkrebspatientinnen mit und ohne adjuvante Chemotherapie	69
Abbildung 15: Glukoseintoleranz in der weiblichen Normalbevölkerung sowie bei Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und während der Chemotherapie	70
Abbildung 16: Einhaltung der oralen Diabetesmedikation vor und nach der Brustkrebsdiagnose und -behandlung	73
Abbildung 17: Glykämische Kontrolle vor und nach Brustkrebsdiagnose und -behandlung.....	74
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Alter und leitlinienkonformer locoregionaler Behandlung je nach Diabetesstärke	76
Abbildung 19: Einfluss von Antihypertensiva auf die Diabetesinzidenz, Resultate einer vernetzten Metaanalyse von 22 klinischen Studien.....	83
Abbildung 20: Brustkrebsmortalitätsrisiko durch Antidepressivagabe während einer Tamoxifentherapie	93
Abbildung 21: Mammographierate bei Diabetikerinnen und Nicht-Diabetikerinnen nach sozioökonomischem Status	104

10. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Verfassens dieser Diplomarbeit und während der gesamten Studienzeit begleitet und unterstützt haben.

An erster Stelle gilt der Dank meiner Diplomarbeitsbetreuerin Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die umfassende Begleitung, die zahlreichen fachlichen Anregungen und die stets rasche Beantwortung aller Fragen, die ich mir während des Verfassens dieser Arbeit gestellt habe. Von ihr stammt auch der Vorschlag, das Thema Diabetes und Brustkrebs zu bearbeiten, was sich für mich als besonders interessant erwiesen hat.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern und all meinen Freunden möchte ich für die Unterstützung während des ganzen Studiums danken. Besonders erwähnen möchte ich meine Mutter Katharina Pumberger, die mich mit ihren Gesprächen während des Schreibens dieser Arbeit motiviert hat. Meine Schwägerin Heike Pumberger hat mich als Apothekerin dazu ermutigt, mit dem Pharmaziestudium zu beginnen. Barbara Haider und Katrin Pummer, meine Studienkolleginnen und Freundinnen, standen mir in allen Höhen und Tiefen der Studienzeit stets zur Seite.

Meinem Freund Alexander Haber danke ich für die Geduld in zahlreichen Diskussionen während des gesamten Studiums. Er hat mich - nicht nur in computertechnischen Fragen - beim Verfassen dieser Arbeit stets unterstützt.

11. Lebenslauf

Name: Klara Pumberger

Schulbildung: 1994-1998 Volksschule, Reisnerstraße 43, 1030 Wien

1998-2006 Gymnasium, Hagenmüllergasse 30, 1030 Wien

Schulabschluss: Juni 2006 Matura mit Auszeichnung

Studium: WS 2006-SS 2008 Diplomstudium Pädagogik,
Universität Wien

WS 2008-SS 2014 Diplomstudium Pharmazie,
Universität Wien