



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Einfluss des Insulinspiegels auf das Risiko für Mammakarzinom

BACHELORARBEIT

vorgelegt von

Maresa Jarck

2010713

Hamburg

16. September 2013

1. Gutachterin: Prof. Dr. Silya Ottens

2. Gutachterin: Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

Zusammenfassung

Die metabolischen Effekte von Insulin sind seit Langem bekannt und wurden in den vergangenen Jahrzehnten intensiv erforscht. Der Konsums von Mono- und Disacchariden in Deutschland hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. In den Medien wird eine GI/GL-reiche Ernährung wiederholt kritisiert, einen potentiellen Risikofaktor für Tumore darzustellen. Leicht verdauliche Kohlenhydrate erhöhen den postprandialen Glucosespiegel im Serum, der wiederum den Insulinbedarf bestimmt. Mit dem Anspruch Risikobewertungen und Ernährungsempfehlungen nur auf Basis der bestmöglichen Evidenz auszusprechen, wurden in der vorliegenden Arbeit aktuelle und relevante Studien analysiert. Die einbezogenen Kohortenstudien und Meta-Analysen konnten für GI/GL und Serumglucose keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko für Mammakarzinom beobachten. Demgegenüber wurde eine signifikant positive Assoziation für Seruminsulin festgestellt (RR = 2,22, 95 % CI: 1,39-3,53 bei Kabat et al., 2009; RR = 1,46, 95 % CI: 1,00-2,13 bei Gunter et al., 2009). Die Ergebnisse unterstützen frühere Beobachtungen aus experimentellen und epidemiologischen Studien, die Seruminsulin als möglichen Risikofaktor für Mammakarzinom ermittelt haben.

Abstract

The metabolic effects of insulin are known for long and have been studied intensively over the past decades. Due to the increasing consumption of mono- and disaccharides in Germany, GI- and GL-enriched diets are often criticized in the media, as they are suspected to be a potential risk factor for cancer. Highly digestible carbohydrates raise postprandial serum glucose level, which in turn, determines the insulin requirement. Results of recent studies examining this topic have been analyzed in this paper, in order to provide risk assessments and diet recommendations based on the best possible evidence. On the one hand cohort studies and meta-analyses have not shown a significant risk of breast cancer caused by dietary GI/GL and serum glucose. But on the other hand these studies observed that serum insulin is related to cause breast cancer (RR = 2.22, 95 % CI: 1.39-3.53 at Kabat et al., 2009; RR = 1.46, 95 % CI: 1.00-2.13 at Gunter et al., 2009). The results support previous findings from experimental and epidemiological studies, which consider serum insulin as a possible risk factor for breast cancer.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 6 |
| 2 | Grundlagen Insulin, IGF-1 und Mammakarzinom..... | 8 |
| 2.1 | Insulin..... | 8 |
| 2.2 | IGF-1..... | 9 |
| 2.3 | Insulin Rezeptor, IGF-1 Rezeptor und Hybrid Rezeptoren | 11 |
| 2.4 | Anerkannte Insulin/IGF-1 Signalwege | 13 |
| 2.5 | Deregulierte Signalwege | 18 |
| 3 | Zusammenhang zwischen Insulin und IGF-1 | 20 |
| 3.1 | Methodik..... | 20 |
| 3.2 | Ergebnisse | 21 |
| 3.2.1 | Dong und Qin 2011..... | 25 |
| 3.2.2 | Kabat et al. 2009..... | 29 |
| 3.2.3 | Gunter et al. 2009..... | 34 |
| 3.3 | Diskussion | 37 |
| 4 | Zusammenhang zwischen IGF-1 und Risiko für Mammakarzinom | 40 |
| 4.1 | Methodik..... | 40 |
| 4.2 | Ergebnisse | 40 |
| 4.3 | Diskussion | 41 |
| 5 | Fazit | 43 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 45 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: GH vermittelte IGF-1 Regulierung in der Zellphysiologie..... | 9 |
| Abbildung 2: Endokrine Effekte von Somatotropin auf die hepatische IGF-1 Synthese..... | 10 |
| Abbildung 3: Insulin Rezeptor, IGF-1 Rezeptor und Hybrid Rezeptoren | 13 |
| Abbildung 4: Anerkannte Insulin/IGF-1 Signalwege | 17 |
| Abbildung 5: Deregulierung im Zellzyklus und Entwicklung einer Hyperplasie | 18 |
| Abbildung 6: Endokrine, autokrine und parakrine Signalübertragung von Insulin und IGF-1 in Tumorzellen | 19 |
| Abbildung 7: Angeglichene RRs für jede Studie und Relative Gesamtrisiken für die höchsten diätetischen GI/GL-Aufnahmen gegen die niedrigsten | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Relevante Bestandteile der Insulin/IGF-1 Achse und ihre Eigenschaften..... | 14 |
| Tabelle 2: PubMed Suchhistorie zu Insulin und Mammakarzinom | 21 |
| Tabelle 3: PubMed Suchhistorie zu Blutglucose und Mammakarzinom | 22 |
| Tabelle 4: PubMed Suchhistorie zu Ernährung und Mammakarzinom | 22 |
| Tabelle 5: Studienübersicht..... | 23 |
| Tabelle 6: Charakteristika der einbezogenen Kohortenstudien | 27 |
| Tabelle 7: Baseline Charakteristika für Erkrankte und Nicht-Erkrankte | 30 |
| Tabelle 8: Durchschnittswerte für Serumglucose und -insulin zu Beginn sowie nach ein, drei und sechs Jahren Follow up für Erkrankte und Nicht-Erkrankte | 31 |
| Tabelle 9: Angeglichene RRs und 95 % CIs für den Zusammenhang von Baseline Nüchternglucose und -insulin im Serum und dem Risiko für Mammakarzinom | 32 |
| Tabelle 10: Angeglichene RRs und 95 % CIs der zeitabhängigen kovariaten Analyse für Serumglucose und -insulin auf das Risiko für Mammakarzinom'..... | 33 |
| Tabelle 11: Baseline Charakteristika für die Mammakarzinom- und die Kontrollgruppe .. | 35 |
| Tabelle 12: Angeglichene RRs und 95 % CIs der multivariablen Analyse für Insulin, gesamtes und freies IGF-1 sowie Glucose auf das Risiko für Mammakarzinom..... | 36 |
| Tabelle 13: PubMed Suchhistorie zum Zusammenhang von IGF-1 und Mammakarzinom | 41 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|------------------------------------|
| CI | Konfidenzintervall |
| CV | Variationskoeffizient |
| GI | Glykämischer Index |
| GL | Glykämische Last |
| Hybrid-R | Hybrid Rezeptor |
| IGF-1 | Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1 |
| IGF-1R | IGF-1 Rezeptor |
| IGF-2 | Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-2 |
| IGFBP | IGF-Bindungsprotein |
| P | Signifikanzniveau (P-Value) |
| RR | Relatives Risiko |

1 Einleitung

Der Konsum von Mono- und Disacchariden in Deutschland hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (DGE, 2008, S. 2). In der populärwissenschaftlichen Literatur und in Nachrichtenmagazinen stehen diese Saccharide wiederholt in der Kritik einen möglichen Risikofaktor für maligne Tumore darzustellen (Buth, 2013; Borchard-Tuch, 2012). Hierbei wird unter anderem ein Zusammenhang mit Insulin vermutet. Eine hohe Zufuhr von leicht verdaulichen Kohlenhydraten bei einer Mahlzeit ist mit einem starken postprandialen Anstieg der Glucosekonzentration im Blut [hoher Glykämischer Index (GI)] und damit des Insulinspiegels verbunden. „Insulin wiederum ist als Wachstumsfaktor bekannt und wirkt auch auf Krebszellen.“ (Aponet, 2012).

Damit stellt sich die Frage, wie solche Aussagen aus Sicht der evidenzbasierten Medizin zu bewerten sind? Mit dem Anspruch, Risikoabschätzungen und seriöse Ernährungsempfehlungen ausschließlich auf Basis der bestmöglichen aktuellen Evidenz auszusprechen, bedürfen die oben genannten Hypothesen einer Überprüfung durch systematische Auswertung der bestehenden Studien. Hieraus wurde der Bedarf für eine Übersicht zum gegenwärtigen Stand der Kenntnisse abgeleitet.

Bereits im Jahr 1945 stellte Best fest: „We know many interesting effects of insulin but we have much more to learn before the picture is complete.“ (Best, 1945, S. 211). Indessen wurden die metabolischen Effekte von Insulin intensiv erforscht. Seit einigen Jahren geben experimentelle und epidemiologische Studien jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass Insulin auch mitogene Wirkungen hat. „Insulin actually elicits non-metabolic effects [...]. These effects may include regulation of cell growth, survival, and differentiation, and others.“ (Belfoire und Malaguarnera, 2011, S. R130).

Der Lebenszyklus einer Zelle wird maßgeblich durch den Insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) bestimmt (Rotwein, 1991, S. 3; Jones und Clemmons, 1995, S. 3). Insulin wird nachgesagt, einerseits eine aktivierende Wirkung auf das IGF-1 System zu haben und andererseits, über seinen eigenen Rezeptor, ganz ähnlich auf den Zellzyklus einzuwirken (Dumont et al., 2002, S. C3; Pollak, 2008, S. 915).

Seit 2008 wurden neue Studien hinsichtlich des Zusammenhangs von Insulin/IGF-1 und einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom publiziert. Diese Krankheit wird näher be-

trachtet, da sie mit rund 72.000 Neuerkrankungen im Jahr 2008 die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland darstellt. Hinzu kommen noch etwa 6.500 in situ Tumore. Auf Basis der aktuellen Zahlen erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens am Mammakarzinom. Etwa jede vierte betroffene Frau ist bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte noch keine 45 Jahre alt. In 2008 erkrankten etwa doppelt so viele Frauen wie noch 1980, die altersstandardisierte Erkrankungsrate stieg seitdem um etwa 50 %. Die altersstandardisierte Sterberate liegt bei rund 25 von 100.000 Frauen (Baras et al., 2012, S. 64).

Ziel der Arbeit ist es zu herauszufinden, welche Erkenntnisse die derzeitige Studienlage (2008 bis 2013) zur Wirkung von Insulin und IGF-1 auf das Risiko für Mammakarzinom zeigt. Hierfür werden die ausgewählten Studien dargestellt sowie eventuelle Unterschiede aufgezeigt und diskutiert. Die ermittelten Ergebnisse werden, soweit möglich, nach Evidenzklassen bewertet.

Nicht berücksichtigt in der Betrachtung werden metabolische Erkrankungen wie Übergewicht, Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2. Auch Hormone (Estrogen, Progesteron) und korrespondierende Rezeptormodulatoren (Tamoxifen) werden genauso wenig erfasst wie Antidiabetika (Metfomin) oder Insulinanaloga (Insulin glargin). Der Insulinähnliche Wachstumsfaktor-2 (IGF-2) ist ebenfalls eine Komponente im IGF-System (Werner und LeRoith, 2000, S. 932; Fürstenberger et al., 2003, S. 290), wird hier jedoch nicht weiter betrachtet. Außer Acht bleiben zudem Lebensstilfaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus, körperliche Bewegung sowie Art und Menge konsumierter Speisefette. Gleiches gilt für hereditäre Formen des Mammakarzinoms.

2 Grundlagen Insulin, IGF-1 und Mammakarzinom

Dieses Kapitel erläutert die Insulin/IGF-1 vermittelten Mechanismen, die der Entwicklung eines Mammakarzinoms zu Grunde liegen können.

2.1 Insulin

Insulinsekretion ist die Folge des postprandialen Anstiegs der Blutglucose durch Aufnahme von Kohlenhydraten aus der Nahrung (Hauner et al., 2011, S. 140). Bereits 1973 beschrieben Otto et al., dass sich kohlenhydrathaltige Lebensmittel in ihrer Wirkung auf die Blutglucosekonzentration sehr unterscheiden (zit. n. Brönstrup, 2004).

Der GI ist ein Maß für die Blutglucosewirksamkeit nach der Zufuhr von 50 Gramm verwertbaren Kohlenhydraten eines Testlebensmittels im Vergleich zu 50 Gramm Glucose (Jenkins et al., 1981, S. 363). Pro Gramm Kohlenhydrate führen Lebensmittel mit einem hohen GI zu einem schnelleren Anstieg und höheren Maximalwert der Blutglucosekonzentration, als solche mit einem niedrigen GI. Dementsprechend höher ist auch der Insulinbedarf (Strohm, 2013, S. M27). Die Glykämische Last (GL) hingegen ist das Produkt aus dem GI eines Lebensmittels und dessen verwertbaren Menge an Kohlenhydraten (in Gramm) pro Portion. Damit werden sowohl Art und Menge der zugeführten Kohlenhydrate berücksichtigt (Strohm, 2013, S. M35).

Eine GI-reiche Ernährungsweise kann ein Indikator für erhöhte Insulinspiegel im Serum sein (Gnagnarella et al., 2008, S. 1799). Insulin wiederum wirkt als eigenständiger Wachstumsfaktor durch Insulin Rezeptor (IR) vermittelte Signalwege (Gallagher und LeRoith, 2011, S. 2549; Sciacca et al., 2002, S. 8247) und kann die Entstehung eines Mammakarzinoms fördern (Chappell et al., 2001, S. 38028).

Insulin wird auch damit assoziiert IGF-1 zu aktivieren, welches seinerseits mitogene Effekte aufweist (Dinchuk et al., 2010, S. 4131; Igarashi et al., 2000, S. 668; Kaaks und Lukanova, 2001, S. 98). Dabei stimuliert Insulin indirekt die IGF-1 Synthese in der Leber, indem es den Somatotropin Rezeptor (GH-R) hochreguliert (Leung et al., 2000, S. 4719). Andererseits kann Insulin an den IGF-1 Rezeptor (IGF-1R) binden und somit direkten Einfluss auf das IGF-1 System nehmen (Zhang et al., 2007, S. 396). Darüber hinaus steigert Insulin die Bioverfügbarkeit von freiem (aktivem) IGF-1 durch Herabregulierung der IGF-

Bindungsproteine IGFBP-1 und -2. Diese Proteine binden IGF-1 und hemmen dessen physiologische Aktivität (Frystyk, 2004, S. 341; Garzo und Dorrington, 1984, S. 657).

Damit stellen relativ hohe Glucose- und/oder Insulinspiegel im Serum einen möglichen Einflussfaktor in der Ätiologie des Mammakarzinoms dar (Kabat et al., 2009, S. 2709, Gunter et al., 2009, S. 51).

2.2 IGF-1

Die IGF-1 Achse ist ein straff kontrolliertes endokrines System und seit Jahrzehnten bekannt dafür den Zellzyklus zu regulieren (siehe Abbildung 1). Es spielt unter anderem eine zentrale Rolle in der Proliferation, Erneuerung, Differenzierung und im Überleben gesunder Zellen (Zha und Lackner, 2010, S. 2512; Weroha und Haluska, 2012, S. 335). Andererseits begünstigt sie aber auch die Umwandlung in maligne Zellen sowie die Metastasierung (Yuen und Macaulay, 2008, S. 589; Pollak, 2008, S. 915).



Abbildung 1: GH vermittelte IGF-1 Regulierung in der Zellphysiologie

Quelle: Kleinberg et al., 2009, S. 52.

Die IGF-1 Synthese wird durch den Hypothalamus kontrolliert (siehe Abbildung 2). Diverse Stimuli bewirken die Freisetzung von Somatoliberin (GHRH). GHRH wiederum regt die Sekretion von Somatotropin (GH) aus der Adenohypophyse an (Kim et al., 2009, S. E52; Pollak, 2004, S. 84). Durch Bindung des GH an den GH-R in der Leber¹, werden sowohl die

¹ GH hat auch parakrine Effekte auf die IGF-1 Produktion und die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Kleinberg et al., 2009, S. 59 ff).

Synthese als auch die Sekretion von endokrinem IGF-1 stimuliert (Thissen et al., 1994, S. 80; Amiel et al., 1984, S. 1175).

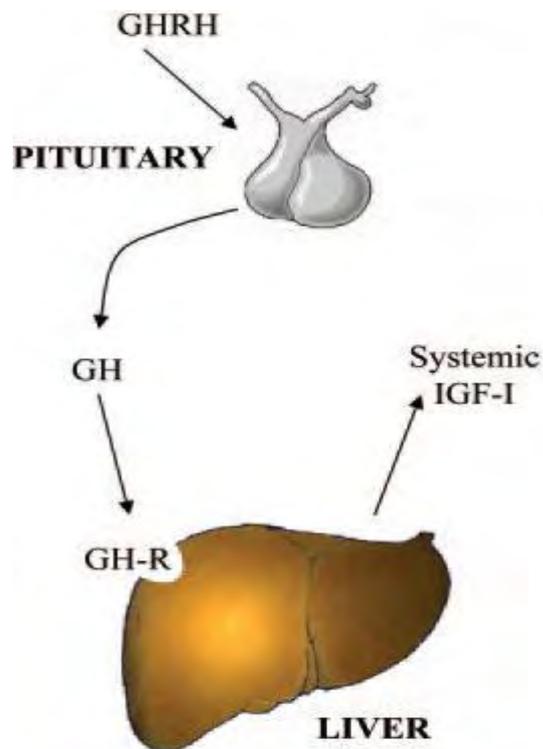


Abbildung 2: Endokrine Effekte von Somatotropin auf die hepatische IGF-1 Synthese

Quelle: Mod. n. Kleinberg et al., 2009, S. 53.

Der Großteil des IGF-1 wird in der Leber gebildet (80 %) und bestimmt die Konzentration von zirkulierendem IGF-1 im Blut (endokrine Funktion). Die restlichen 20 % werden in der Peripherie des Bindegewebes von Skelett-, Muskel-, Knochen- und Knorpelzellen synthetisiert und charakterisieren IGF-1 als Wachstumsfaktor (Yakar et al., 1999, S. 7324; Sjögren et al., 1999, S. 7088). In diesen Bindegeweben kann IGF-1 an die zelleigenen Rezeptoren binden (autokrine Wirkung) und auf benachbarte Zellen in der Umgebung einwirken (parakrine Wirkung). Auch die Interaktion mit anderen, vor Ort gebildeten Faktoren (zum Beispiel Steroiden), ist möglich (Yee und Lee, 2000, S. 107; Yee et al., 1989, S. 509; Rotwein, 1991, S. 3).

Die Wechselwirkungen zwischen IGF-1 und seinen Rezeptoren werden von einer Familie aus sechs hoch affinen IGFBPs (IGFBP-1 bis -6)² moduliert (Baxter, 1993, S. 237). Diese Proteine werden, genau wie IGF-1, sowohl in der Leber als auch in einigen Geweben gebildet (Wang et al., 2006, S. 1149). IGFBPs können die physiologischen Aktivitäten von IGF-1 kontrollieren und haben eine größere Affinität für den Liganden als für seine Rezeptoren (Ritvos et al., 1988, S. 2150; Blum et al., 1989, S. 766). Zum einen wirken sie stimulierend, indem sie mit extrazellulären Proteasen interagieren und IGF-1 vor dem Abbau schützen beziehungsweise seine biologische Halbwertszeit erhöhen. Darüber hinaus unterstützen sie einen Mechanismus, der IGF-1 zu den Zielorganen transportiert und an der Zelloberfläche in der Nähe seiner Rezeptoren freisetzt. Auf der anderen Seite zeigen IGFBPs auch inhibitorische Effekte, indem sie IGF-1 binden und die Verfügbarkeit für seine Rezeptoren vermindern, wie beispielsweise IGFBP-1 und IGFBP-2 (Firth und Baxter, 2002, S. 840; Laursen et al., 2007, S. 1246; Lalou et al., 1996, S. 3206). Insulin hingegen ist nicht in der Lage an IGFBPs zu binden (Jogie-Brahim et al., 2009, S. 362).

2.3 Insulin Rezeptor, IGF-1 Rezeptor und Hybrid Rezeptoren

Es ist allgemein akzeptiert, dass die wachstumsfördernden Effekte von Insulin und IGF-1 nicht durch die Hormone selbst, sondern durch ihre Rezeptoren vermittelt werden (Rosenzweig und Atreya, 2010, S. 1116).

Der IR und IGF-1R sind Heterotetramere aus der Gruppe der Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) und setzen sich aus zwei extrazellulären α -Domänen und zwei transmembranen β -Domänen zusammen, die kovalent miteinander verbunden sind. In der α -Domäne werden die Liganden gebunden, während die β -Domäne katalytisch wirkende Tyrosin Kinase Abschnitte beinhaltet, die über Disulfidbrücken zusammengehalten werden (De Meyts und Whittaker, 2002, S. 769; Ullrich et al., 1986, S. 2503).

Der IR existiert in zwei Isoformen, IR-A und IR-B. Diese sind in ihrer Struktur nahezu identisch, mit der Ausnahme, dass IR-B einen Abschnitt aus zwölf Aminosäuren (Reste 717-

² Die IGFBPs können auch unabhängig von IGF-1 den Zellzyklus regulieren und die Entstehung eines Mammakarzinoms fördern. Perks und Holly diskutieren hierzu die Mechanismen der IGFBPs-1, -2, -3 und -5 (Perks und Holly, 2008, S. 461-463).

728) am Carboxylende seiner α -Domäne besitzt und IR-A nicht. Dieser Unterschied beruht auf dem alternativen DNA-Spleißen einer Gensequenz, die vom Exon 11 kodiert wird (Frasca et al., 1999, S. 3278; Moller et al., 1989, S. 1263; Belfoire et al., 2009, S. 586). Beide Isoformen binden Insulin mit gleich hoher Affinität. Insulin kann auch an den IGF-1R binden, jedoch mit einer deutlich geringeren Affinität. IR-A ist nahezu in allen Geweben vorhanden und wird primär in der fetalen Entwicklung gebildet. Er ist weniger spezifisch³ als IR-B und aktiviert vor allem mitogene Signalwege, die denen des IGF-1R ähneln. IR-B hingegen ist die klassische Form des IR und wird bei Erwachsenen vor allem in der Leber (relative Häufigkeit 100 %), in adipösem Gewebe (80 %) und in Muskeln (50 %) produziert. Er hat eine größere Insulin-Spezifität als IR-A und übt in erster Linie metabolische Funktionen aus, da er die Glukose-Aufnahme in die Zelle signalisiert (Sciacca et al., 2003, S. 2650; Kido et al., 2001, S. 972; Mosthaf et al., 1990, S. 2409).

Die Insulin/IGF-1 Rezeptoren sind sich strukturell sehr ähnlich (60 % Übereinstimmung insgesamt und 84 % im Tyrosin Kinase Abschnitt). Die größten signifikanten Unterschiede liegen in den Regionen, die die Ligandenspezifität bestimmen. Aufgrund ihrer homologen Struktur sind IR und IGF-1R in der Lage Hybrid Rezeptoren (Hybrid-Rs) auszubilden. Jeder „Hemirezeptor“ (Monomer) setzt sich aus einer extrazellulären α - und einer transmembranen β -Domäne des IR-A, IR-B oder IGF-1R zusammen. Die Monomere der IR Isoformen können jeweils mit einem Monomer des IGF-1 hybridisieren und einen Hybrid-R formen. IGF-1 bindet sowohl an den IGF-1R als auch an die IGF-1R/IR-A und IGF-1R/IR-B Hybrid-Rs und aktiviert mitogene Signalwege⁴ (Pandini et al., 2002, S. 39684; Slaaby et al., 2006, S. 25869).

³ IR-A weist neben Insulin eine hohe Affinität für IGF-2 auf (Belfoire et al., 2009, S. 586). Dieser Wachstumsfaktor ist eine Komponente im IGF-System und kann mitogene Signale aktivieren, wird hier aber nicht weiter betrachtet.

⁴ Die Rezeptoren werden hinsichtlich ihrer Ligandenspezifität und Downstream-Signalkaskaden ausführlich diskutiert. Besonders umstritten sind die Ausprägungen der Bindungsaffinitäten zwischen IGF-1 und dem IR-A sowie Insulin und den Hybrid-Rs (Belfoire und Malaguarnera, 2011, S. R128 ff; Frasca et al., 1999, S. 3278; Pandini et al., 2002, S. 39684).

Die Struktur der Rezeptoren und ihre Bindungsaffinitäten mit den Liganden sind in Abbildung 3 dargestellt.

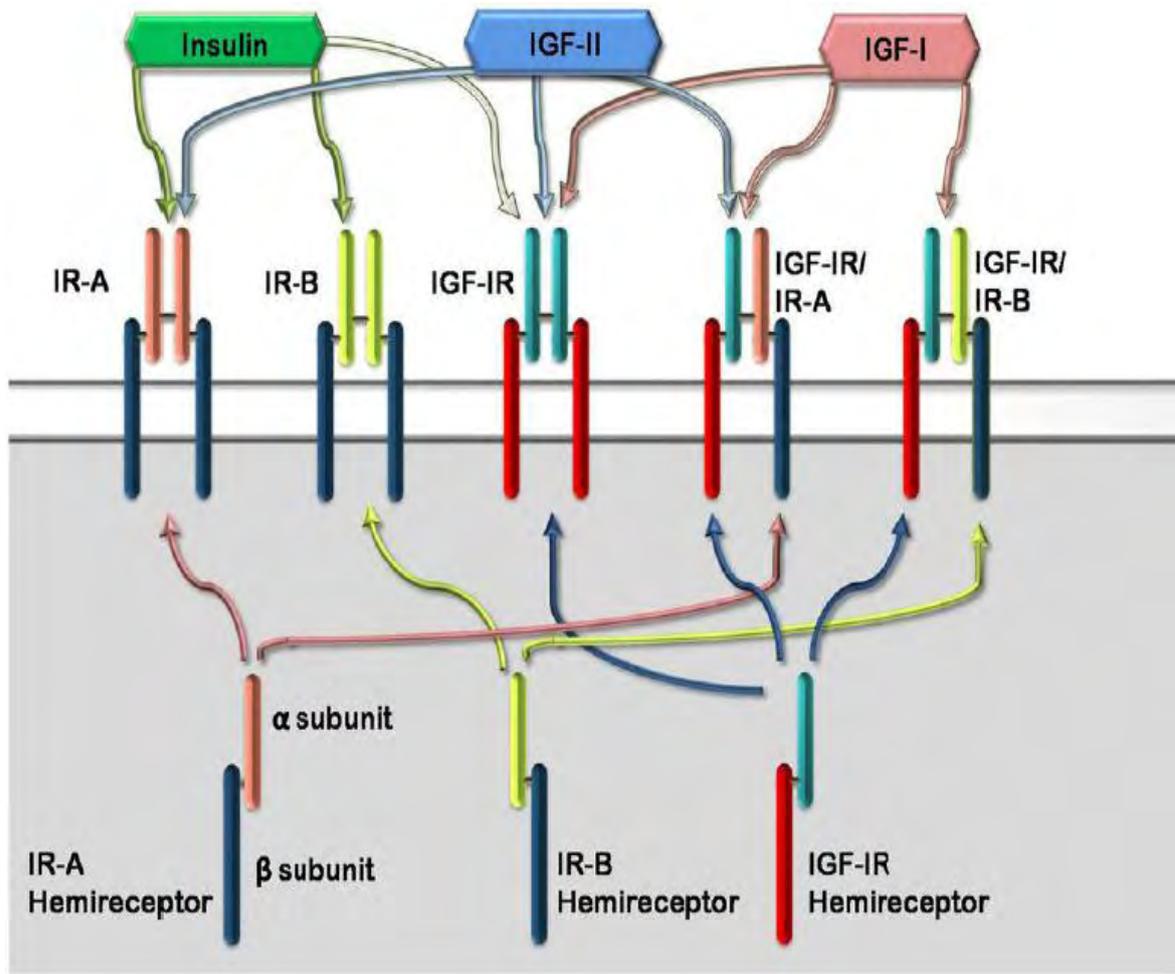


Abbildung 3: Insulin Rezeptor, IGF-1 Rezeptor und Hybrid Rezeptoren⁵

Quelle: Gallagher und LeRoith, 2010, S. 622.

2.4 Anerkannte Insulin/IGF-1 Signalwege

Die IR-A/IGF-1R vermittelten Signalkaskaden sind sich so ähnlich, dass oft von einem gemeinsamen Insulin/IGF-1 System gesprochen wird (Pollak, 2008, S. 915; Belfiore und Malaguarnera, 2011, S. R125). Die wichtigsten Bestandteile der Insulin/IGF-1 Achse und ihre Eigenschaften sind noch einmal in Tabelle 1 zusammengefasst.

⁵ Die Bindungsaffinitäten von IGF-2 sind ebenfalls dargestellt, werden in dieser Arbeit aber nicht weiter berücksichtigt.

Table 1: Relevante Bestandteile der Insulin/IGF-1 Achse und ihre Eigenschaften

Quelle: Mod. n. Arnaldez und Helman, 2012, S. 540.

| Bestandteil | Eigenschaften |
|----------------|--|
| IGF-1 | Bindet an IGF-1R und Hybrid-Rs |
| Insulin | Bindet an IR-A und IGF-1R |
| IGF-1R | Bindet IGF-1 mit hoher Affinität und Insulin mit geringer Affinität |
| IR-A | Splice-Variante des IR (Exon 11 fehlt) Bindet Insulin mit hoher Affinität |
| IGF-1R/IR-A | Hybrid-R Bindet IGF-1 mit hoher Affinität |
| IGF-1R/IR-B | Hybrid-R Bindet IGF-1 mit hoher Affinität |
| IGFBP-1 und -2 | Binden IGF-1 und hemmen dessen biologische Aktivität Werden durch Insulin beeinflusst |

Aktivierung der Rezeptortyrosinkinasen

Durch Bindung der Liganden an die extrazellulären α -Domänen erfahren die Rezeptoren eine Konformationsänderung (Dimerisierung der Monomere). Auf diese Weise kommt es zur heterologen Autophosphorylierung von Tyrosinresten des jeweils anderen Monomers in den cytoplasmatischen β -Domänen. Die Tyrosinphosphorylierung schafft Erkennungsmotive für SH2-Domänen cytoplasmatischer Proteine, wie zum Beispiel Insulin Rezeptor Substrat-1 (IRS-1) und Shc. Nach Assoziation mit der Kinase Domäne werden diese Substrate ebenfalls an Tyrosinresten phosphoryliert. Dadurch werden Signalkaskaden ausgelöst, die den Zellmetabolismus und die Genexpression regulieren (Wagener und Müller, 2009c; Zha und Lackner, 2010, S. 2513; Yang und Yee, 2012, S. 252).

Im Wesentlichen handelt es sich dabei um den PI3K/Akt und den Ras/MAPK Signalweg (siehe Abbildung 4).⁶ Beide Signalwege bestehen aus zahlreichen Aktivatoren, Inhibitoren, Effektoren und Second Messengern. Die Signalwege sind aufgrund ihrer vielen Schleifen

⁶ Neben diesen vergleichsweise gut untersuchten Signalkaskaden werden auch andere Wege diskutiert, die einen möglichen Einfluss auf den Zellzyklus haben (Siddle, 2011, S. R5 f).

und Verzweigungen sehr komplex und bei weitem noch nicht vollständig verstanden. Hier sollen nur die wichtigsten Schritte in vereinfachter Form dargestellt werden.⁷

Der PI3K/Akt Signalweg

Der PI3K/Akt Signalweg beginnt mit der Aktivierung der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K). Die regulierende Untereinheit PI3Kp85 bindet an das aktivierte IRS-1 an der β -Domäne der RTKs und die Untereinheit PI3Kp110 katalysiert die Phosphorylierung von PI3K. Die aktive PI3-Kinase wandert an die Innenseite der Zellmembran und bindet an Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂). PIP₂ ist Bestandteil der Membran und mit seinen beiden Fettsäuren in der Phospholipid-Doppelschicht verankert. Die PI3-Kinase phosphoryliert PIP₂ zu Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PIP₃). PIP₃ kann dann die Protein Kinase B (Akt) mithilfe der Phosphoinositid-abhängigen-Kinase-1 (PDK-1) phosphorylieren.

Die Aktivierung von Akt zieht eine Reihe von Downstream-Signalwegen nach sich. Akt ist ein Proto-Onko-Protein mit vielen Substraten und Wirkungen. Hier sollen nur drei Wirkungen exemplarisch dargestellt werden. Der bekannteste Effekt ist die direkte Blockierung der Apoptose durch Phosphorylierung des pro-apoptischen Proteins BAD (Bcl-2-Antagonist of Cell Death). BAD kann somit nicht mehr an sein apoptose-inhibierendes Protein binden und dieses deaktivieren. Eine weitere wichtige Wirkung von Akt ist die Aktivierung der Translation. Dies geschieht über eine mehrstufige Proteinkaskade. Die Kaskade beginnt mit der Phosphorylierung des GTP-bindenden Proteins Rheb (Ras Homolog Enriched in Brain). Aktiviertes Rheb kann direkt mTor (Mammalian Target of Rapamycin) aktivieren. mTor wiederum aktiviert den Translationsfaktor S6K. Diese Kinase bindet an die große Untereinheit der Ribosomen und aktiviert so die Translation. Weiterhin kann Akt die Konzentration von FOXO (Forkhead Box Protein der Gruppe O) verringern. Dazu phosphoryliert Akt direkt FOXO, welches anschließend mit Ubiquitinpeptiden versehen wird. Das ubiquitinierte FOXO wird dann in einem Proteasom abgebaut. Dadurch verhindert Akt die zellteilungshemmende Wirkung von FOXO (Wagner und Müller, 2009a; Gallagher und LeRoith, 2010, S. 623).

⁷ Weitere Details zu den PI3K/Akt und Ras/MAPK Signalwegen werden unter anderem von Belfiore und Malaguarnera, Gallagher und LeRoith sowie Weroha und Haluska erläutert (Belfiore und Malaguarnera, 2011, S. R 128 ff; Gallagher und LeRoith, 2010, S. 614 f; Weroha und Haluska, 2012, S. 337).

Der Ras/MAPK Signalweg

Der Ras/MAPK Signalweg beginnt mit der Aktivierung von Shc und/oder IRS-1 an der Tyrosinphosphorylierten Kinase Domäne der Rezeptoren. Die aktivierten Substrate können Grb2 (Growth Factor Receptor Bound Protein-2) binden. An dieses wiederum bindet das Protein SOS (Son of Sevenless). SOS kann dann an das membrangebundene Protein Ras (Rat Sacroma) binden und so die Phosphorylierung des Ras-gebundenen GDP zu GTP katalysieren. Im aktivierten Zustand kann Ras an seine Effektoren binden und diese wiederum aktivieren. Ein wichtiges Effektorprotein ist die Kinase Raf (Rat Fibrosarcoma). Aktives Raf phosphoryliert Mek 1/2 (Mitogen Activated Protein Kinase Kinasen 1 und 2), die ihrerseits dann Erk 1/2 (Extracellular Signal Regulated Kinasen 1 und 2) phosphorylieren. Schließlich mündet die Kinasekaskade in der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren aus der Familie der Aktivatorproteine-1 (AP-1). Die bekanntesten AP-1 Proteine sind die Transkriptionsfaktoren c-Jun und c-Fos. Nach ihrer Aktivierung wandern c-Jun und c-Fos in den Nukleus, wo sie als Heterodimer an die komplementäre AP-1 Sequenz der DNA binden. Durch diese Bindung wird die Expression zahlreicher Gene, wie zum Beispiel von Wachstumsfaktoren, Cyclinen und Zytokinen aktiviert. Dies wiederum stimuliert die Zellteilung (Wagener und Müller, 2009b; Gallagher und LeRoith, 2010, S. 623).

Regulierung der Signalwege

Die Insulin/IGF-1 Achse ist ein streng kontrolliertes System. Die Aktivität der PI3-Kinase wird beispielsweise durch tumorsuppressives PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) reguliert. PTEN dephosphoryliert aktives PI3K und verhindert damit die Aktivierung von Akt und dessen Downstream-Wirkungen. Damit es nicht zur Daueraktivierung des MAPK Signalwegs kommt, bindet GAP (GTPase aktivierendes Protein) an Ras-GTP und steigert die sehr schwache GTPase Funktion des Ras um ein Vielfaches. Dadurch wird das Ras-gebundene GTP zu GDP hydrolysiert. Inaktives Ras kann nicht mehr an Raf binden. Weitere Inhibitoren wie PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B) und PHLPP (PH Domain And Leucine Rich Repeat Protein Phosphatases) verhindern, dass es zu unregulierten Effekten im Zellzyklus kommt (Wagener und Müller, 2009b; Gallagher und LeRoith, 2010, S. 623; Siddle, 2011, S. R3).

2.5 Deregulierte Signalwege

Ein regelmäßig erhöhter Insulinspiegel im Blut⁹ kann zu einer verstärkten Anregung der hepatischen Produktion von IGF-1 sowie Herabregulierung der IGFBPs-1 und -2 führen. Infolgedessen steigt der Spiegel von ungebundenem IGF-1 im Serum. Dieses Überangebot von Liganden (Insulin/IGF-1) steht den Rezeptoren frei zur Verfügung. Die vermehrte Aktivierung der IR-A/IGF-1 und Hybrid Signalwege kann dazu beitragen ein abnormales Wachstum und/oder Überleben und/oder eine aberrante Migration der Mammazellen zu fördern (siehe Abbildung 5) (Belfoire und Malaguarnera, 2011, S. R128; Gallagher und LeRoith, 2010, S. 612; Allen et al., 2005, S. 1283; Hankinson et al., 1998, S. 1393).

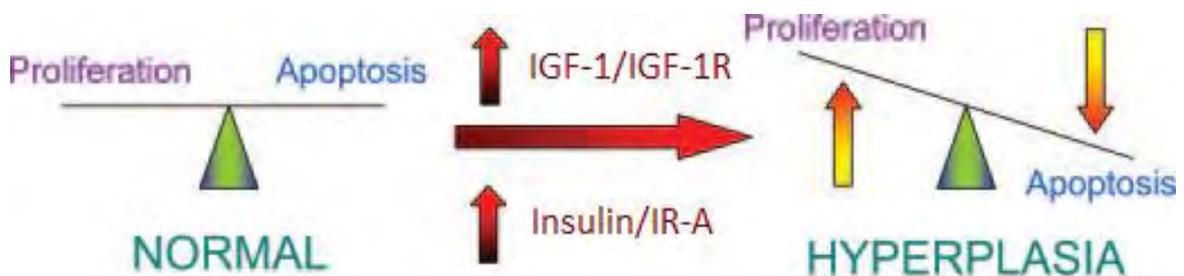


Abbildung 5: Deregulierung im Zellzyklus und Entwicklung einer Hyperplasie

Die anfängliche Entwicklung einer Hyperplasie wird mit einem dramatischen Anstieg der IGF-1/IGF-1R und Insulin/IR-A Konzentrationen assoziiert. Die verstärkten IGF-1/IR-A Signalwege können zu einer Deregulierung im Zellzyklus beitragen.

Quelle: Mod. n. Kleinberg et al., 2009, S. 63.

In Tumorzellen sind darüber hinaus eine Reihe weiterer Parameter im Insulin/IGF-1 System dereguliert. So gerät beispielsweise das Gleichgewicht zwischen den IR Isoformen auseinander. Das verantwortliche Gen generiert vornehmlich den IR-A, der eine gesteigerte Affinität für die IGFs aufweist und mitogene Signalwege aktiviert. Bei rund 80 % der Erkrankten ist eine verstärkte IR-A Expression zu beobachten, teilweise sogar zehnfach

⁹ Hiervon ausgeschlossen sind metabolische Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 mit bestehender Insulinresistenz. Die erhöhten Insulinspiegel beziehen sich lediglich auf eine GI-reiche Ernährungsweise, die einen entsprechend hohen Insulinbedarf hervorruft. Die oben genannten Krankheiten werden derzeit jedoch einzeln und in Kombination als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms diskutiert (Tsugane und Inoue, 2010, S. 1073; Cohen und LeRoith, 2012, S. F27).

höher als bei Durchschnittswerten eines gesunden Mammagewebes. Der IR-A ist zudem überwiegend in neoplastischen Zellen lokalisiert und nicht im umliegenden Stroma oder in entzündeten Zellen (Papa et al., 1990, S. 1503; Sciacca et al., 1999, S. 2471).

Auch eine Überexpression von IGF-1R und Hybrid-Rs ist in Tumorzellen zu beobachten. Es wird angenommen, dass IGF-1R obligatorisch für eine Reihe von zellulären Onkogenen, unter anderem HRAS und EGFR, sowie die neoplastische Transformation von Zellen ist. Der IGF-1R kann auch in Abwesenheit seiner Liganden autophosphorylieren (Baserga et al., 1997, S. 99; Law et al., 2008, S. 10238; Resnik et al., 1998, S. 1159). Schließlich sind Tumorzellen in der Lage sich selbst mit IGF-1 zu versorgen und die weitere Tumorgene anzuregen, indem sie autokrine und/oder parakrine Wege der IGF-1 Synthese nutzen (siehe Abbildung 6) (Pollak, 2007, S. 49; de Ostrovich et al., 2008, S. 824).

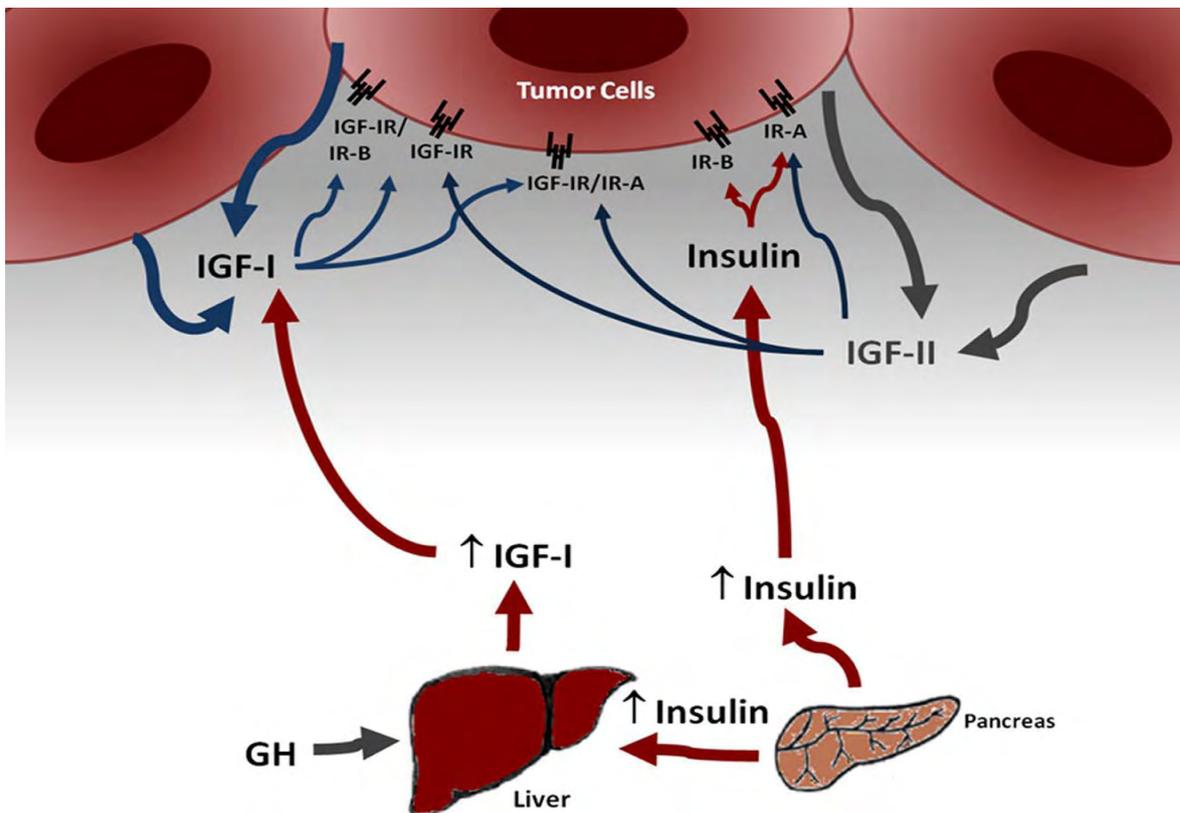


Abbildung 6: Endokrine, autokrine und parakrine Signalübertragung von Insulin und IGF-1 in Tumorzellen¹⁰

Quelle: Mod. n. Gallagher und LeRoith, 2011, S. 2547.

¹⁰ Die parakrine und autokrine Signalübertragung von IGF-2 ist ebenfalls dargestellt, wird hier aber nicht weiter berücksichtigt.

3 Zusammenhang zwischen Insulin und IGF-1

3.1 Methodik

Dieses Kapitel beschreibt detailliert die Literaturrecherche, um dem Anspruch von Transparenz in dieser Arbeit gerecht zu werden. Die verwendeten Studien entstammen der überwiegend englischsprachigen Literaturdatenbank PubMed. Sie ist frei zugänglich und stellt mit der Auswertung von circa 5.500 internationalen biomedizinischen Fachzeitschriften die weltweit umfangreichste Datenbank im Bereich der Medizin dar (Universität Heidelberg, o. J.).

Suchstrategie

Die PubMed Recherche im Juli 2013 wurde mit dem Ziel durchgeführt, relevante Studien ausfindig zu machen, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Insulin und dem IGF-1 beschreiben. Dafür wurden zwei Suchbegriffe eingegeben und mit dem Booleschen Operator „AND“ verknüpft. Der erste Begriff war „breast cancer“ und der zweite entweder „insulin“, „blood glucose“ oder „nutrition“. Die Suchkombination „breast cancer“ und „insulin“ wurde anschließend mit dem Begriff „insulin like growth factor“ verknüpft.

Die Recherche enthielt mehrere Einschränkungen. Mit dem Anspruch den neuesten Stand der Kenntnisse zu ermitteln, wurde der Publikationszeitraum auf die letzten fünf Jahre (2008 bis 2013) eingegrenzt. Zudem wurden ausschließlich „Randomized Controlled Trials“ (RCTs) und „Reviews“ gesucht, um möglichst evidente Studienresultate zu erhalten.

Bei Publikationen, die in PubMed nicht frei zugänglich sind, wurden die Autoren kontaktiert. Andererseits wurden keine Versuche unternommen, nicht veröffentlichte Studien zu dem Thema ausfindig zu machen.

Studienauswahl

Zunächst wurden die Studien anhand des Titels und/oder Abstracts auf ihre Relevanz für das Thema untersucht. Im zweiten Schritt wurden die Publikationen durch Sichtung der Volltexte selektiert. Als geeignet galten Studien dann, wenn sie folgende Kriterien erfüll-

ten: Prospektives Kohortendesign, Messung der Glucose- und/oder Insulin- und/oder IGF-1 Spiegel im Serum sowie Mammakarzinom als Endpunkt.

3.2 Ergebnisse

Die limitierte Suche nach „breast cancer“ und „insulin“ ergab 218 Treffer (siehe Tabelle 2). Davon wurden 217 Ergebnisse nach Durchsicht der Titel/Abstracts wieder ausgeschlossen, da sie nicht relevant für das Thema waren. Somit konnte nur eine geeignete Kohortenstudie (Kabat et al., 2009) ausfindig gemacht werden. Die anschließende Kombination der oben genannten Suche mit dem Begriff „insulin like growth factor“ lieferte 108 Ergebnisse (PubMed Suchhistorie nicht angezeigt), aber keine neuen relevanten Studien.

Tabelle 2: PubMed Suchhistorie zu Insulin und Mammakarzinom

| Search | Add to builder | Query | Items found |
|--------------------|---------------------|--|------------------------|
| #5 | Add | Search (breast cancer) AND insulin Filters: Randomized Controlled Trial; Review; published in the last 5 years | 218 |
| #4 | Add | Search (breast cancer) AND insulin Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 35 |
| #3 | Add | Search (breast cancer) AND insulin Filters: published in the last 5 years | 1017 |
| #2 | Add | Search (breast cancer) AND insulin | 3445 |
| #1 | Add | Search breast cancer | 267282 |

Im zweiten Suchlauf wurde „breast cancer“ mit „blood glucose“ verknüpft. Diese Strategie ergab 33 Ergebnisse (siehe Tabelle 3). Davon mussten 32 wieder ausgeschlossen werden, da sie nicht dem gesuchten Thema entsprachen. Letztlich war nur eine Kohortenstudie geeignet, die jedoch bereits in der ersten Suche ermittelt wurde (siehe oben). Folglich konnte diese Strategie keine neuen relevanten Ergebnisse ausfindig machen.

Tabelle 3: PubMed Suchhistorie zu Blutglucose und Mammakarzinom

| Search | Add to builder | Query | Items found |
|--------------------|---------------------|--|------------------------|
| #5 | Add | Search (breast cancer) AND blood glucose Filters: Randomized Controlled Trial; Review; published in the last 5 years | 33 |
| #4 | Add | Search (breast cancer) AND blood glucose Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 18 |
| #3 | Add | Search (breast cancer) AND blood glucose Filters: published in the last 5 years | 181 |
| #2 | Add | Search (breast cancer) AND blood glucose | 500 |
| #1 | Add | Search breast cancer | 267282 |

Im dritten Durchlauf wurden „breast cancer“ und „nutrition“ miteinander kombiniert und 154 Publikationen gefunden (siehe Tabelle 4). Darin eingeschlossen waren 153 Ergebnisse, die keine Relevanz für das Thema zeigten. Lediglich eine Meta-Analyse wurde als geeignet erachtet. Im Literaturverzeichnis dieser Arbeit (Dong und Qin, 2011, S. 293) konnte eine weitere relevante Studie ermittelt werden (Gunter et al., 2009), die in die Auswertung mit eingegangen ist.

Tabelle 4: PubMed Suchhistorie zu Ernährung und Mammakarzinom

| Search | Add to builder | Query | Items found |
|--------------------|---------------------|--|------------------------|
| #5 | Add | Search (breast cancer) AND nutrition Filters: Randomized Controlled Trial; Review; published in the last 5 years | 154 |
| #4 | Add | Search (breast cancer) AND nutrition Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 27 |
| #3 | Add | Search (breast cancer) AND nutrition Filters: published in the last 5 years | 790 |
| #2 | Add | Search (breast cancer) AND nutrition | 2474 |
| #1 | Add | Search breast cancer | 267282 |

Relevante Studien

Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte der recherchierten Studien hinsichtlich ihrer Problemstellung, Methodik und Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Eine Übersicht mit den wichtigsten Eckdaten und entsprechenden Evidenzklassen ist in Tabelle 5 zu finden.

Tabelle 5: Studienübersicht

| Autoren/Jahr/ Studiendesign | Problem | Methodik | Ergebnis | Evidenz- klasse ¹¹ |
|---|--|--|--|----------------------------------|
| Dong und Qin 2011 Meta-Analyse zu prospektiven Kohortenstudien | Bewertung der Evidenz für den Zusammenhang von diätetischem GI und GL auf das Risiko für Mammakarzinom | 10 prospektive Kohortenstudien 577.538 Teilnehmer, 15.839 diagnostizierte Mammakarzinome Beobachtungszeitraum: 1980-2007, 5-18 Jahre Follow up Täglich eine definierte Aufnahmemenge (variiert je nach Studie) an diätetischem GI und GL Endpunkt: Mammakarzinom | Die höchste diätetische GI-Aufnahme steigert das Risiko für Mammakarzinom um 8 % im Vergleich zur niedrigsten GI-Aufnahme. RR = 1,08, 95 % CI: 1,02-1,14 Zwischen diätetischem GL und dem Risiko für Mammakarzinom besteht keine signifikante Assoziation. | Ila |

(Die Tabelle wird auf der nächsten Seite fortgesetzt.)

¹¹ Quelle: Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009.

Tabelle 5: Studienübersicht (Fortsetzung)

| Autoren/Jahr/ Studiendesign | Problem | Methodik | Ergebnis | Evidenz- klasse |
|---|---|--|--|--------------------|
| Kabat et al. 2009 Prospektive, ran- domisierte Kohortenstudie | Einfluss von Nüchtern-glucose und -insulin auf das Risiko für postmenopausales Mammakarzinom | Insgesamt 5.450 Frauen aus der WHI Beobachtungszeitraum: 1993-1998 Baseline Messung von Nüchtern-glucose und -insulin im Serum WHI-CT (N = 4.396): Follow up nach 1, 3 und 5 Jahren WHI-OS (N = 1.054): Follow up nach 3 Jahren Endpunkt: Mammakarzinom | Zwischen Seruminsulin (aber nicht Serum-glucose) und dem Risiko für Mam-makarzinom besteht ein signifikant positiver Zu-sammenhang. RR = 2,22, 95 % CI: 1,39-3,53 | IIb |
| Gunter et al. 2009 Prospektive, ran- domisierte und kontrollierte Fall- Kohortenstudie | Einfluss von Nüchterninsulin, -IGF-1 und -glucose auf das Risiko für postmenopausales Mammakarzinom | Insgesamt 1.651 nicht-diabetische Frauen aus der WHI-OS, 2 Gruppen: 835 Erkrankte, 816 Nicht-Erkrankte Beobachtungszeitraum: 2004-2010, durchschnittlich 77 Monate Follow up Baseline Messung von Nüchterninsulin, -IGF-1 und -glucose im Serum | Nüchterninsulin (aber nicht IGF-1 und Glucose) zeigt einen signifikant positiven Risikozusammenhang mit Mammakarzinom. RR = 1,46, 95 % CI: 1,00-2,13 | Ib |

3.2.1 Dong und Qin 2011

Dong und Qin untersuchten in ihrer Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 die Evidenz für einen möglichen Zusammenhang zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom. Insgesamt zehn prospektive Kohortenstudien gingen in die Auswertung ein.

Im letzten Jahrzehnt haben eine Reihe epidemiologischer Studien das Thema untersucht. Die Ergebnisse waren widersprüchlich, wobei die Mehrzahl der Studien keine oder nur eine schwache Assoziation feststellen konnte. Drei Meta-Analysen aus dem Jahr 2008 haben verschiedene Studien hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom zusammenfassend bewertet. Barclay et al. konnten unter Berücksichtigung von sieben Kohortenstudien einen signifikanten Zusammenhang für den GI feststellen (Barclay, 2008, S. 631). Gnagnarella et al. sahen in ihrer Meta-Analyse mit 11 Kohortenstudien hingegen keine signifikante Risikobeziehung, genauso wie Mulholland et al. in ihrer Meta-Analyse mit sechs Kohortenstudien (Gnagnarella, 2008, S. 1799; Mulholland et al., 2008, S. 1171). Der fehlende Zusammenhang resultierte möglicherweise unter anderem aus der kleinen Anzahl verwendeter Studien (niedrige statistische Power), die es erschwerte potentielle Publikationsbias und Heterogenität zwischen den Studien zu bestimmen. Die Ergebnisse der drei Meta-Analysen ließen insgesamt keinen Schluss auf eine gesicherte Evidenz für den Zusammenhang zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom zu.

In den darauffolgenden Jahren sind weitere Kohortenstudien zu dem Thema erschienen, von denen die meisten einen positiven, aber keinen signifikanten, Risikozusammenhang zeigten. Ziel der Arbeit von Dong und Qin war es, mit der aktuellsten verfügbaren Evidenz die Risikobeziehung zwischen GI/GL und Mammakarzinom neu auszuwerten.

Die Meta-Analyse wurde nach den MOOSE-Leitlinien¹² geplant, durchgeführt und dokumentiert. Über die Datenbank PubMed und in den Literaturverzeichnissen der gefundenen Arbeiten wurde systematisch nach prospektiven Kohortenstudien gesucht, die für das Thema relevant sind. Die Recherche wurde nicht eingegrenzt. Außerdem wurden keine Versuche unternommen, nicht veröffentlichte Studien zu dem Thema ausfindig zu ma-

¹² Meta-Analysis Of Observational Studies In Epidemiology

chen. Die gefundenen Studien wurden nach folgenden Kriterien beurteilt und ausgewählt: (1) Prospektives Kohortendesign, (2) Diätetische GI- und GL-Aufnahme, (3) Mammakarzinom als Endpunkt, (4) Relative Risikos (RRs) mit einem 95 % Konfidenzintervall (CI) für die höchsten Aufnahme von GI/GL im Vergleich zu den niedrigsten.

Für die statistische Analyse wurden die RRs der jeweiligen Studien und ihre korrespondierenden Standardfehler (abgeleitet aus den CIs) logarithmiert, um sie zu standardisieren. Die Homogenität der RRs wurde mit dem Cochran Q Test (Signifikanzniveau von $P < 0,10$) und dem I^2 Test ausgewertet. Sowohl das Fixed-Effekt Model als auch das Random-Effekt Model wurden zur Berechnung des Relativen Gesamtrisikos eingesetzt. Auch Subgruppen wurden analysiert [geschichtet nach geographischer Lage, Dauer der Nachbeobachtung (Follow up), Anzahl der Krebserkrankungen und Menopausaler Status bei der Baseline Messung], um den Einfluss dieser Variablen auf das Ergebnis (Outcome) zu bestimmen. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen jeweils eine Studie ausgelassen wurde, um den Einfluss einzelner Studien auf das Relative Gesamtrisiko zu ermitteln. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien, konnte die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom nicht quantifiziert werden. Ein möglicher Publikationsbias wurde mit Begg's Funnel Plot und Egger's Regressionstest (Signifikanzniveau von $P < 0,10$) geprüft. Alle statistischen Analysen wurden mit STATA (Version 10.0, StataCorp, College Station, Texas) und einem Signifikanzniveau von $P < 0,05$ berechnet.

Die zehn ausgewählten Kohortenstudien stammen aus den Jahren 2003 bis 2010, von denen fünf in den USA, drei in Europa, eine in Kanada und eine in China durchgeführt wurden (siehe Tabelle 6). Die Zahl der diagnostizierten Mammakarzinome in den Studien variierte von 289 bis 4.092, mit insgesamt 15.839 Fällen. Die Anzahl der Teilnehmer reichte von 8.959 bis 90.655, mit einer Summe von 577.538. Die Länge der Follow ups umfasste 5 bis 18 Jahre, mit einem Median von 8,5 Jahren. Die Aufnahme von diätetischem GI und GL variierte zwischen den Studien (zum Beispiel reichte die durchschnittliche Aufnahme von diätetischem GI in den höchsten Gruppen von 55 bis 96 Gramm pro Tag).

Tabelle 6: Charakteristika der einbezogenen Kohortenstudien

Quelle: Mod. n. Dong und Qin, 2011, S. 290 f.

| Author | Location, period | Age (years), menopausal status | Follow-up (years) | No. of cases/no. of participants | Comparison for GI, GL (g/day) | RR (95% CI) for GI, GL | Adjustments |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---|
| Cho et al. 2003 | United States, 1991–1999 | 26–46, Premenopause | 8 | 714/90,655 | 82.0 vs. 70.0, 211 vs. 138 | 1.05 (0.83–1.33), 1.06 (0.78–1.45) | Age, smoking, height, parity and age at first birth, BMI, age at menarche, family history of breast cancer, history of benign breast disease, oral contraceptive use, menopausal status, and intake of alcohol, energy, and animal fat |
| Jonas et al. 2003 | United States, 1992–1997 | 40–87, Postmenopause | 5 | 1,442/63,307 | 78.7 vs. 70.4, 127 vs. 101 | 1.03 (0.87–1.22), 0.90 (0.76–1.07) | Age, age at menarche, age at menopause, number of live births, age at first birth, oral contraceptive and HRT use, family history of breast cancer, personal history of breast cysts, education, BMI, adult weight gain, location of body weight gain, height, physical activity, energy, diethylstilbestrol use, alcohol use, race, and smoking status |
| Higginbotham et al. 2004 | United States, 1993–2000 | ≥45, Overall | 6.8 | 946/38,446 | 55.0 vs. 50.0, 143 vs. 92 | 1.03 (0.83–1.27), 1.01 (0.76–1.35) | Age, BMI, alcohol, smoking, age at menarche, age at first pregnancy, number of pregnancies, oral contraceptive and HRT use, family history of breast cancer, physical activity, and intake of total energy, energy-adjusted total fat, fiber, and folate |
| Holmes et al. 2004 | United States, 1980–1998 | 34–59, Overall | 18 | 4,092/88,678 | 81.0 vs. 69.0, 186 vs. 166 | 1.08 (0.97–1.19), 0.99 (0.89–1.10) | Age, BMI, total energy intake, alcohol intake, parity and age at first birth, height, family history of breast cancer, history of benign breast disease, age at menarche in years, HRT use, and menopausal status |
| Silvera et al. 2005 | Canada, 1980–2000 | 40–59, Overall | 16.6 | 2,518/49,111 | >96 vs. <60, >175 vs. <115 | 0.88 (0.63–1.22), 0.95 (0.79–1.14) | Age, BMI, menopausal status, alcohol, use of HRT and oral contraceptives, parity, age at menarche, age at first birth, family breast cancer, history of benign breast disease, and intake of energy and total fiber |
| Sieri et al. 2007 | Italy, 1987–2001 | 34–70, Overall | 11.5 | 289/8,959 | 59.2 vs. 51.9, 151.5 vs. 96.6 | 1.57 (1.04–2.36), 2.53 (1.54–4.16) | Age, height, weight, age at menarche, smoking status, education, oral contraceptive use, parity, and intake of energy, alcohol, fiber, and saturated fat. |
| Lajous et al. 2008 | France, 1993–2002 | 42–72, Postmenopause | 9 | 1,812/62,739 | 65.6 vs. 44.3, 165 vs. 84 | 1.14 (0.99–1.32), 1.11 (0.96–1.29) | Age, region of residence, education, family breast cancer, history of benign breast disease, age at menarche, parity, breastfeeding, oral contraceptives and HRT use, age at menopause, regular mammographic evaluation, height, BMI, vitamin supplement use, total energy intake, folate intake, fiber intake, alcohol intake, and physical activity |
| Larsson et al. 2009 | Sweden, 1987–2007 | 40–74, Overall | 17.4 | 2,952/61,433 | >83.4 vs. <75.8, >200 vs. <164 | 1.08 (0.96–1.21), 1.13 (1.00–1.29) | Age, education, BMI, height, parity, age at first birth, age at menarche, age at menopause, oral contraceptives and HRT use, family history of breast cancer, history of benign breast disease, and intakes of alcohol, coffee, energy-adjusted cereal fiber, and total energy |
| Wen et al. 2009 | China, 1997–2005 | 40–70, Overall | 7.35 | 616/74,942 | 76.8 vs. 63.9, 239.4 vs. 163.8 | 1.03 (0.79–1.34), 1.07 (0.82–1.39) | Age, total energy intake, education, BMI, age at first birth, family history of breast cancer, personal history of benign breast diseases, and physical activity |
| Linos et al. 2010 | United States, 1998–2005 | 34–53, Premenopause | 7.8 | 455/39,268 | 58.4 vs. 51.6, 203 vs. 142 | 1.18 (0.88–1.58), 0.89 (0.66–1.20) | Age, total energy intake, family history of breast cancer, history of benign breast disease, menopausal status, age at menarche, parity, age at first birth, weight gain since age 18 y, BMI, current oral contraceptive, and adult alcohol use |

Die Auswertung der zehn Studien und ihre Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Bezogen auf den GI konnten alle Studien einen positiven, aber nicht signifikanten, Zusammenhang mit dem Risiko für Mammakarzinom feststellen. Nur Sieri et al. erreichten statistisch signifikante Ergebnisse, allerdings war dies auch die Studie mit der geringsten Teilnehmerzahl. Der GI wurde in sechs Studien positiv mit einem Risiko für Mammakarzinom assoziiert, von denen ebenfalls nur Sieri et al. ein signifikantes Ergebnis erzielen konnten. Das Relative Gesamtrisiko für die höchste diätetische GI-Aufnahme im Vergleich zur niedrigsten lag bei 1,08 (95 % CI: 1,02-1,14, Fixed-Effect Model) und wies keine signifikante Heterogenität auf ($P = 0,72$, $I^2 = 0$ %). Für die GL lag das Relative Gesamtrisiko bei 1,04 (95 % CI: 0,95-1,15, Random-Effect Model), jedoch mit einer erheblichen Heterogenität zwischen den Studien ($P = 0,02$, $I^2 = 55,6$ %). Die Subgruppen-Analysen zeigten insgesamt keine signifikanten Abweichungen zu den Ergebnissen der Gesamtanalyse. Die Sensitivitätsanalysen wiederum ergaben, dass die beobachtete Heterogenität bei der GL höchst wahrscheinlich durch Sieri et al. verursacht wurde. Durch Entfernen dieser Studie zeigte sich ein homogenes, wenn auch nicht signifikantes, Ergebnis (RR = 1,02, 95 % CI: 0,97-1,08, $P_{\text{Heterogenität}} = 0,47$, $I^2 = 0$ %). Der Begg's Funnel Plot wies keine substantielle Asymmetrie auf. Egger's Regressionstest deutete ebenfalls nicht auf einen Publikationsbias hin ($P = 0,80$ für GI, $P = 0,37$ für GL).

Die Meta-Analyse hatte einige Stärken: Zunächst beinhaltete sie eine große Anzahl an Teilnehmern und diagnostizierten Mammakarzinomen und verbesserte damit die statistische Power zur Ermittlung signifikanter Zusammenhänge. Zweitens waren alle einbezogenen Arbeiten prospektive Kohortenstudien, was die Wahrscheinlichkeit für Recall- und Selektionsbias deutlich reduzierte. Drittens deutete die Homogenität zwischen den Studien für den GI auf reliable Ergebnisse hin. Schließlich konnte kein Publikationsbias beobachtet werden. Allerdings wies die Meta-Analyse auch Schwächen auf: Trotz der beobachteten Homogenität für den GI, unterschieden sich die Studien in einigen Merkmalen (zum Beispiel im Umfang der diätetischen GI-Aufnahmen für die höchsten und niedrigsten Gruppen). Und obwohl viele mögliche Risikofaktoren für Mammakarzinom in den meisten Studien berücksichtigt wurden, konnten übriggebliebene Confounder (wie zum Beispiel körperliche Aktivität) nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

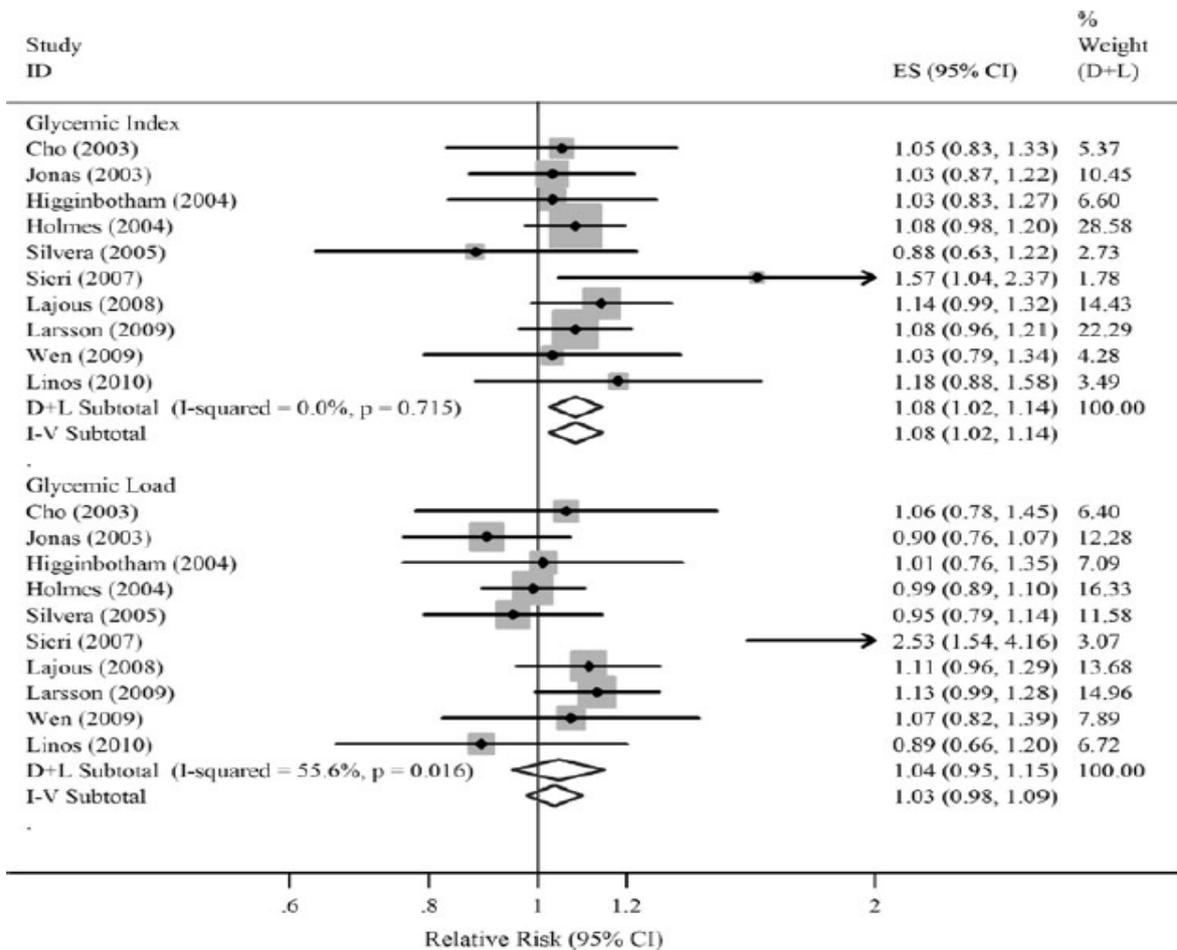


Abbildung 7: Angeglichene RRs für jede Studie und Relative Gesamtrisiken für die höchsten diätetischen GI/GL-Aufnahmen gegen die niedrigsten

D+L: Random-Effect Model, I-V: Fixed-Effect Model

Quelle: Dong und Qin, 2011, S. 292.

3.2.2 Kabat et al. 2009

In dieser Studie untersuchten **Kabat et al.** den Einfluss der Nüchtern-glucose- und Insulin-spiegel im Serum auf das Risiko für postmenopausales Mammakarzinom.

Die Arbeit ist eine longitudinale, randomisierte und prospektive Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren zwischen Oktober 1993 und Dezember 1998. Hierfür wurden Frauen aus 40 Kliniken in den USA per Post beworben. Die insgesamt 5.450 Teilnehmerinnen stammten alle aus der Women's Health Initiative (WHI). Diese große prospektive Multicenterstudie beinhaltete eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie (WHI-OS) mit 93.676 Teilnehmerinnen und drei randomisierte, kontrollierte

Studien (WHI-CTs) mit 68.132 Teilnehmerinnen. Kabat et al. konnten aus den WHI-CTs eine zufällige Stichprobe von N = 4.396 (6 %) und aus der WHI-OS eine Stichprobe von N = 1.054 (1 %) für ihre Kohortenstudie gewinnen. Voraussetzungen für die Teilnahme waren ein Alter zwischen 50 und 79 Jahren mit abgeschlossener Menopause und die schriftliche Einverständniserklärung der Frauen.

In der WHI-CT Stichprobe wurden zu Beginn sowie nach ein, drei und sechs Jahren Follow up die Nüchternblutglucose- und Insulinspiegel gemessen. Bei der WHI-OS Stichprobe wurden die Daten nur zu Beginn und nach drei Jahren Follow up erhoben. Die Blutproben wurden jeweils bei 4 °C aufbewahrt, bis sich das Serum und Plasma voneinander getrennt hatten. Die Bestandteile wurden anschließend bei -70 °C eingefroren und auf Trockeneis zu zentralen Aufbewahrungsorten transportiert (Fisher BioServices, Rockville, MD). Die Serumglucose wurde mit der Hexokinase-Methode an Hitachi 747 (Boehringer Mannheim Diagnostics, Indianapolis, IN) gemessen. Seruminsulin hingegen wurde schrittweise mit dem Sandwich ELISA-Test an ES 300 (BMD, Indianapolis, IN) bestimmt. Alle Behandlungen und Protokolle wurden von Institutional Review Boards (IRBs) bewilligt.

Zur Ermittlung der RRs für den Zusammenhang zwischen Serumglucose/-insulin und dem Risiko für postmenopausales Mammakarzinom, wurden Cox Proportional Hazards Models mit einem 95 % CI verwendet. In die multivariablen Analysen wurden anerkannte Risikofaktoren und potentielle Confounder einbezogen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Baseline Charakteristika für Erkrankte und Nicht-Erkrankte

Quelle: Kabat et al., 2009, S. 2705.

| | Cases (n = 190) | Noncases (n = 5,260) | p-value |
|--|-----------------|----------------------|---------|
| Age ¹ | 62.7 ± 7.2 | 62.6 ± 6.6 | 0.55 |
| Body mass index (kg/m ²) ¹ | 29.1 ± 5.7 | 29.1 ± 6.1 | 0.86 |
| Height (cm) ¹ | 161.4 ± 6.3 | 161.0 ± 6.7 | 0.77 |
| Waist circumference (cm) ¹ | 88.5 ± 12.9 | 88.6 ± 14.0 | 0.88 |
| Waist-to-hip ratio ¹ | 0.82 ± 0.07 | 0.82 ± 0.08 | 0.48 |
| Parity ¹ | 2.6 ± 1.7 | 2.7 ± 1.7 | 0.26 |
| Age at menopause ¹ | 47.6 ± 6.5 | 46.7 ± 6.8 | 0.14 |
| Alcohol (servings/week) ¹ | 1.6 ± 3.2 | 1.7 ± 4.0 | 0.81 |
| Physical activity (METs/week ²) ¹ | 7.3 ± 10.4 | 10.0 ± 12.9 | 0.0002 |
| Oral contraceptive use (% ever) | 37.1 | 41.7 | 0.19 |
| Hormone therapy use (% ever) | 50.3 | 46.6 | 0.31 |
| Age at menarche (% <12 yrs) | 51.0 | 46.9 | 0.38 |
| Age at first birth (% ≥30 yrs) | 10.1 | 9.0 | 0.27 |
| Breast cancer in a first-degree family member (% yes) | 16.2 | 15.4 | 0.74 |
| Diabetes (% yes) | 9.6 | 8.1 | 0.44 |
| Education (% some post-college) | 27.0 | 23.9 | 0.72 |
| Ethnicity (% non-Hispanic white) | 61.9 | 51.8 | 0.02 |
| Smoking (% current smokers) | 6.7 | 8.4 | 0.65 |

¹Mean (SD). ²METs, metabolic equivalent tasks (defined as caloric need per kilogram of body weight per hour of activity divided by the caloric need per kilogram of body weight per hour at rest) per hour per week.

Die wichtigsten Ergebnisse der Auswertung sind im Folgenden dargestellt: Nach einem Follow up von 8,5 Jahren (Median) waren insgesamt 190 Teilnehmerinnen an Mammakarzinom erkrankt (153 invasiv und 37 *in situ*). Etwa zwei Drittel der Frauen (136 Erkrankte und 3.637 Nicht-Erkrankte) waren weder in einer Interventionsgruppe der WHI-CTS noch in der WHI-OS. Baseline Glucose und Insulin korrelierten mäßig miteinander (Pearson Korrelationskoeffizient 0,31, $P < 0,0001$). Die Mittelwerte der Serumglucose- und Insulin Spiegel waren bei Erkrankten zu Studienbeginn sowie nach ein und drei Jahren höher, als bei Nicht-Erkrankten. Jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Durchschnittswerte für Serumglucose und -insulin zu Beginn sowie nach ein, drei und sechs Jahren Follow up für Erkrankte und Nicht-Erkrankte

Quelle: Mod. n. Kabat et al., 2009, S. 2706.

| Analyte | Year | Cases ¹ | Noncases | p-Value |
|------------------|----------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Glucose (mg/dL) | 0 ² | 104.7 ± 33.1 (n = 190) | 101.5 ± 30.2 (n = 5,260) | 0.15 |
| | 1 | 103.0 ± 31.8 (n = 134) | 101.7 ± 30.3 (n = 3,871) | 0.63 |
| | 3 | 103.3 ± 24.8 (n = 96) | 101.2 ± 29.5 (n = 3,466) | 0.43 |
| | 6 | 103.4 ± 24.4 (n = 43) | 103.5 ± 28.6 (n = 3,172) | 0.98 |
| Insulin (µIU/mL) | 0 ² | 12.9 ± 7.9 (n = 184) | 11.9 ± 9.7 (n = 5,112) | 0.08 |
| | 1 | 14.4 ± 23.3 (n = 132) | 11.9 ± 8.5 (n = 3,765) | 0.21 |
| | 3 | 14.5 ± 8.9 (n = 90) | 13.1 ± 10.9 (n = 3,282) | 0.16 |
| | 6 | 10.2 ± 5.5 (n = 42) | 11.6 ± 34.1 (n = 3,170) | 0.19 |

¹Cases include both invasive and *in situ* breast cancer. Only incident cases diagnosed following blood draw are included. ²Baseline.

Das Relative Gesamtrisiko aller Teilnehmerinnen für das höchste Tertil von Seruminsulin im Vergleich zum niedrigsten betrug 2,22 (95 % CI: 1,39-3,53). Bei Frauen, die nicht in einer Interventionsgruppe der WHI waren, belief sich das RR für das höchste Tertil sogar auf 3,15 (95 % CI: 1,61-6,17). Wenn Insulin und Glucose gleichzeitig in die Analysen einbezogen wurden, blieb das RR für Insulin unverändert, während sich jenes für Glukose auf null verringerte. Serumglucose konnte nicht signifikant mit einem Risiko für Mammakarzinom verbunden werden, weder für Frauen <65 Jahren, noch für solche ≥65 Jahren. Allerdings zeigte Seruminsulin in beiden Gruppen einen signifikanten Zusammenhang mit

dem Risiko für Mammakarzinom (RRs für das höchste gegen das niedrigste Tertil = 2,12, 95 % CI: 1,24-3,61 beziehungsweise 2,06, 95 % CI: 1,06-4,05). Die RRs und 95 % CIs sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Angeglichene RRs und 95 % CIs für den Zusammenhang von Baseline Nüchtern-glucose und -insulin im Serum und dem Risiko für Mammakarzinom¹³

Quelle: Kabat et al., 2009, S. 2706.

| Analyte | All trial arms | | | No intervention | | |
|---------------------------|--|--|---|---|---|--|
| | All cases (N = 190) Age-adjusted HR (95% CI) | All cases (N = 190) MV-adjusted ^{1,2} HR (95% CI) | Invasive cases (N = 157) MV-adjusted ^{1,2} HR (95% CI) | All cases (N = 99) Age-adjusted HR (95% CI) | All cases (N = 99) MV-adjusted ¹ HR (95% CI) | Invasive cases (N = 79) MV-adjusted ¹ HR (95% CI) |
| Baseline glucose | | | | | | |
| <89.5 mg/dL | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (95% CI) |
| 89.5–<99.5 mg/dL | 1.41 (0.98–2.02) | 1.31 (0.88–1.94) | 1.27 (0.81–1.97) | 1.24 (0.76–2.03) | 1.21 (0.73–1.99) | 1.07 (0.58–1.95) |
| ≥99.5 mg/dL | 1.37 (0.94–1.98) | 1.41 (0.90–2.22) | 1.41 (0.85–2.33) | 1.26 (0.75–2.10) | 1.14 (0.60–2.16) | 1.28 (0.61–2.66) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.11 | 0.12 | 0.17 | 0.38 | 0.61 | 0.53 |
| Baseline insulin | | | | | | |
| <7.95 µIU/mL | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) |
| 7.95–<12.55 µIU/mL | 1.50 (1.03–2.20) | 1.76 (1.15–2.70) | 1.80 (1.12–2.88) | 1.91 (1.09–3.35) | 2.33 (1.26–4.32) | 2.39 (1.21–4.73) |
| ≥12.55 µIU/mL | 1.71 (1.18–2.48) | 2.22 (1.39–3.53) | 2.07 (1.23–3.47) | 2.47 (1.43–4.26) | 3.15 (1.61–6.17) | 2.74 (1.29–5.83) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.005 | 0.0008 | 0.004 | 0.001 | 0.0008 | 0.009 |
| Baseline HOMA-IR | | | | | | |
| <32.9 | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) |
| 32.9–<56.06 | 1.47 (1.00–2.12) | 1.57 (1.03–2.39) | 1.76 (1.10–2.81) | 2.08 (1.19–3.62) | 2.33 (1.31–4.13) | 2.88 (1.44–5.75) |
| ≥56.06 | 1.62 (1.12–2.34) | 2.03 (1.26–3.25) | 1.89 (1.11–3.24) | 2.38 (1.37–4.11) | 2.99 (1.56–5.73) | 2.86 (1.28–6.39) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.01 | 0.003 | 0.02 | 0.002 | 0.0008 | 0.008 |

¹Adjusted for the following variables: age (continuous), education (5 levels), ethnicity (3 levels), body mass index (kg/m²—continuous), waist circumference (cm—continuous), oral contraceptive use (ever/never), hormone therapy (ever/never), age at menarche (3 levels), age at first birth (4 levels), age at menopause (3 levels), alcohol (servings per week—continuous), total energy intake (kcal—continuous), family history of breast cancer (yes/no), history of breast biopsy (ever/never), diabetes (yes/no), and physical activity (METs).²Adjusted additionally for randomization status in hormone therapy, calcium plus vitamin D and dietary modification trials.

Die zeitabhängige kovariante Analyse unterstützte weitgehend die Ergebnisse der Baseline Messungen. Die Daten der letzten Messung (mit Ausnahme derer, die innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose erhoben wurden) und jene aus drei verschiedenen Zeitfenstern vor der Diagnose (ein bis drei Jahre, zwei bis vier Jahre und drei bis fünf Jahre) lieferten Ergebnisse, die sich in einer ähnlichen Größenordnung bewegten, wie die der Ausgangsdaten (siehe Tabelle 10).

¹³ In der Tabelle ist ebenfalls der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und dem Risiko für Mammakarzinom dargestellt. Dieser wurde mit dem Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Index ermittelt {[Nüchterninsulin (µIU/mL) x Nüchtern-glucose (mg/dL)]/22,5}. Der HOMA-IR wird in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet.

Tabelle 10: Angeglichene RRs und 95 % CIs der zeitabhängigen kovariaten Analyse für Serumglucose und -insulin auf das Risiko für Mammakarzinom^{14, 15}

Quelle: Mod. n. Kabat et al., 2009, S. 2708.

| Analyte ^{1,2} | Most recent measurement | | Measurement 1–3 years prior | | Average of all measurements | |
|---------------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| | All participants | No intervention | All participants | No intervention | All participants | No intervention |
| N cases | (179) | (90) | (116) | (50) | (179) | (90) |
| | HR (95% CI) ³ | HR (95% CI) | HR (95% CI) ³ | HR (95% CI) | HR (95% CI) ³ | HR (95% CI) |
| Glucose | | | | | | |
| <89.5 mg/dL | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) |
| 89.5–<99.5 mg/dL | 1.57 (1.09–2.27) | 1.25 (0.74–2.09) | 1.68 (1.08–2.63) | 1.54 (0.77–3.08) | 1.44 (0.99–2.10) | 1.23 (0.73–2.07) |
| ≥99.5 mg/dL | 1.50 (1.00–2.25) | 1.37 (0.77–2.44) | 1.48 (0.90–2.45) | 1.58 (0.73–3.43) | 1.66 (1.10–2.52) | 1.29 (0.71–2.37) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.08 | 0.31 | 0.19 | 0.29 | 0.02 | 0.43 |
| Insulin | | | | | | |
| <7.95 µIU/mL | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) |
| 7.95–<12.55 µIU/mL | 1.91 (1.30–2.82) | 2.32 (1.31–4.12) | 2.04 (1.25–3.33) | 2.27 (1.03–5.04) | 2.29 (1.52–3.46) | 3.50 (1.87–6.54) |
| ≥12.55 µIU/mL | 2.08 (1.36–3.18) | 2.74 (1.47–5.10) | 2.23 (1.30–3.82) | 2.96 (1.27–6.92) | 2.78 (1.75–4.40) | 4.34 (2.19–8.62) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.003 | 0.004 | 0.01 | 0.02 | 0.0001 | 0.0001 |
| HOMA-IR | | | | | | |
| <32.9 | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) | 1.00 (ref.) |
| 32.9–<56.06 | 2.21 (1.48–3.29) | 2.63 (1.48–4.68) | 2.29 (1.38–3.80) | 3.22 (1.40–7.44) | 2.11 (1.39–3.20) | 2.78 (1.52–5.10) |
| ≥56.06 | 2.49 (1.59–3.90) | 2.64 (1.36–5.11) | 2.56 (1.45–4.52) | 3.28 (1.29–8.37) | 3.02 (1.89–4.83) | 3.75 (1.89–7.41) |
| <i>P</i> _{trend} | 0.0006 | 0.02 | 0.006 | 0.05 | <0.0001 | 0.0006 |

¹Adjusted for the following variables: age (continuous), education (5 levels), ethnicity (3 levels), body mass index (kg/m²—continuous), waist circumference (cm—continuous), oral contraceptive use (ever/never), hormone therapy (ever/never), age at menarche (3 levels), age at first birth (4 levels), age at menopause (3 levels), alcohol (servings per week—continuous), total energy intake (kcal—continuous), family history of breast cancer (yes/no), diabetes (yes/no) and physical activity (METs).²All breast cancer cases (invasive and *in situ* combined).³Adjusted additionally for randomization status in hormone therapy, calcium plus vitamin D and dietary modification trials.

Obwohl die Studie sorgfältig geplant und durchgeführt wurde, hat sie auch Grenzen. Zum einen war die Zahl der Erkrankten relativ klein, was sich negativ auf die statistische Power auswirkte. Weiterhin war es möglich, dass die Interventionen in den WHI-CTs die Postbaseline Messungen für Serumglucose und -insulin beeinflusst haben. Daher wurde der Interventionsstatus in der Analyse mit berücksichtigt. Auch wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die sich ausschließlich auf Frauen ohne Intervention beschränkte. Die beobachtete Assoziation zwischen Insulin und dem Risiko für Mammakarzinom war in dieser Gruppe stärker, als in der gesamten Stichprobe. Dies deutete darauf hin, dass die schwächeren Gesamteffekte von den Interventionen beeinflusst sein konnten.

¹⁴ Die Tabelle zeigt ebenfalls den Zusammenhang zwischen HOMA-IR und dem Risiko für Mammakarzinom, der hier aber nicht weiter berücksichtigt wird.

¹⁵ In der Tabelle sind nur die Daten für das erste Zeitfenster (ein bis drei Jahre) dargestellt.

3.2.3 Gunter et al. 2009

Die Studie von **Gunter et al.** analysierte die Risikobeziehung zwischen Insulin-, IGF-1- und Glucosespiegeln im Serum und postmenopausalem Mammakarzinom.

Für die prospektive, randomisierte und kontrollierte Fall-Kohortenstudie wurden rund 1.651 nicht-diabetische Frauen aus der WHI-OS¹⁶ rekrutiert. Die Untersuchungen begannen im Februar 2004 und wurden mit einem durchschnittlichen Follow up von 77 Monaten (knapp 6,5 Jahren) durchgeführt. Während der Nachbeobachtungszeit sind 1,6 % der Frauen ausgeschieden (Loss of Follow up) und 4,7 % verstorben.

Rund 1800 Teilnehmerinnen hatten zu Beginn der Studie kein Mammakarzinom und erkrankten nach über einem Jahr Follow up. Von diesen Frauen wurden 900 zufällig ausgewählt. Nach Ausschluss der Diabetes-Patientinnen (N = 65), blieben noch 835 Erkrankte übrig (davon zehn mit in situ Tumoren). In der Kontrollgruppe waren 816 Frauen, die nach dem Zufallsprinzip aus der WHI-OS ausgesucht wurden und dieselben Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllten, wie die Frauen mit diagnostiziertem Mammakarzinom.

Die Baseline Nüchternblutproben wurden bei 1300 g zentrifugiert und die getrennten Seren bei -70 °C aufbewahrt. Die Insulin- und Glucosespiegel wurden von Medical Research Laboratories (Highland Heights, KY) mit einer Test-Sensitivität von 0,26 µIU/mL beziehungsweise 0,5 mg/dL gemessen. Die Konzentrationen des gesamten und freien IGF-1 wurden mit dem ELISA-Test (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX) und einer Sensitivität von 0,01 ng/mL respektive 0,015 ng/mL bestimmt. Alle Tests wurden zweimal durchgeführt und der Mittelwert jedes Duplikats für die Analysen verwendet. Testpaare, die einen Variationskoeffizienten (CV) größer als 10 % aufwiesen, wurden wiederholt. Für die Messung des freien IGF-1 Spiegels lag die akzeptierte Grenze des CV bei 20 %, da die Konzentration von freiem IGF-1 allgemein niedrig ist. Das Esoterix Center for Clinical Trials hat zudem eigene Qualitätstests durchgeführt und alle Proben wiederholt, bei denen der CV über 20 % lag. Auch Gunter et al. haben ungefähr 5 % einer randomisierten, verblindeten Stichprobe der WHI-OS nachgetestet und fanden heraus, dass die Tester-

¹⁶ Das Studiendesign und die Teilnahmebedingungen der WHI/WHI-OS sind in Kapitel 3.2.2 (Kabat et al., 2009) dargestellt.

gebnisse der Replikate stark mit den ursprünglichen Werten korrelierten (Pearson r -Werte: gesamt IGF-1 = 0,96, freies IGF-1 = 0,90, Insulin = 0,98, Glucose = 0,95). Die CVs der Replikate sahen wie folgt aus: gesamt IGF-1 = 8,2 %, freies IGF-1 = 11,2 %, Insulin = 3,4 % und Glucose = 4,2 %.

Unterschiede in den Baseline Charakteristika der untersuchten Gruppen wurden mit dem Wilcoxon Rank Sum-Test (für kontinuierliche Daten) und dem Pearson χ^2 -Test (für diskrete Daten) verglichen. Alle serologischen Variablen wurden in Quartilen oder Tertilen angegeben. Um den Zusammenhang zwischen den Blut-Parametern und dem Risiko für Mammakarzinom zu bestimmen, wurden RRs mithilfe der Cox Proportional Hazard Regression Models und einem 95 % CI berechnet. Alle Signifikanztests wurden beidseitig durchgeführt und der P-Wert lag bei 0,05. In die Analysen wurden anerkannte Risikofaktoren und mögliche Confounder für Mammakarzinom einbezogen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Baseline Charakteristika für die Mammakarzinom- und die Kontrollgruppe

Quelle: Mod. n. Gunter et al., 2009, S. 52.

| Variable | Case subjects† (n = 841) | Subcohort members (n = 810) | P‡ |
|--|--------------------------|-----------------------------|------|
| Median age, y (IQR) * | 64.0 (54.0–74.0) | 63.0 (51.0–75.0) | .01 |
| Race/ethnicity, No. (%) | | | .28 |
| White | 737 (87.6) | 695 (85.8) | |
| Black | 56 (6.7) | 51 (6.3) | |
| Hispanic | 25 (3.0) | 32 (4.0) | |
| Asian/other | 19 (2.3) | 29 (3.6) | |
| Missing | 4 (0.4) | 3 (0.3) | |
| Median weight, kg (IQR) | 68.6 (49.6–87.6) | 68.4 (51.5–85.3) | .36 |
| Median body mass index, kg/m ² (IQR) | 25.8 (18.8–32.8) | 26.0 (19.8–32.3) | .83 |
| Median waist circumference, cm (IQR) | 82.0 (65.0–99.0) | 82.0 (65.1–98.9) | .23 |
| Median waist-to-hip ratio (IQR) | 0.8 (0.7–0.9) | 0.8 (0.7–0.9) | .28 |
| Age at menarche in y, No. (%) | | | .62 |
| ≤10 | 66 (7.8) | 55 (6.8) | |
| 11–12 | 347 (41.3) | 328 (40.5) | |
| ≥13 | 424 (50.4) | 423 (52.2) | |
| Missing | 4 (0.5) | 4 (0.5) | |
| Age at menopause in y, No. (%) | | | .001 |
| ≤42 | 122 (14.5) | 175 (21.6) | |
| 43–48 | 182 (21.6) | 192 (23.7) | |
| 49–51 | 206 (24.5) | 177 (21.9) | |
| ≥52 | 253 (30.1) | 200 (24.7) | |
| Missing | 78 (9.3) | 66 (8.1) | |
| Parity, No. (%) | | | .48 |
| 0 | 120 (14.3) | 119 (14.7) | |
| 1 | 62 (7.4) | 72 (8.9) | |
| ≥2 | 655 (77.9) | 613 (75.7) | |
| Missing | 4 (0.4) | 6 (0.7) | |
| Age at first child's birth in y, No. (%) | | | .03 |
| <20 | 78 (9.3) | 78 (9.6) | |
| 20–24 | 278 (33.1) | 308 (38.0) | |
| 25–29 | 228 (27.1) | 171 (21.1) | |
| ≥30 | 71 (8.4) | 65 (8.0) | |
| Nulliparous/missing | 186 (22.1) | 188 (23.3) | |
| Ever use of oral contraceptives, No. (%) | 345 (41.0) | 328 (40.5) | .83 |
| Current use of hormone therapy, No. (%) | | | .003 |
| Currently using unopposed estrogen therapy | 214 (25.9) | 187 (23.1) | |
| Currently using combined estrogen + progestin therapy | 228 (27.6) | 181 (22.4) | |
| Currently not using hormone therapy | 380 (45.5) | 436 (53.8) | |
| Missing | 13 (1.0) | 6 (0.7) | |
| Current NSAID use, No. (%) | 357 (42.5) | 293 (36.2) | .01 |
| First-degree relative with breast cancer, No. (%) | 209 (25.0) | 155 (19.0) | .02 |
| Smoking status, No. (%) | | | .003 |
| Never | 405 (48.2) | 435 (53.7) | |
| Former | 387 (46.0) | 311 (38.4) | |
| Current | 37 (4.4) | 53 (6.5) | |
| Missing | 12 (1.4) | 11 (1.4) | |
| Highest education level, No. (%) | | | .07 |
| High school or less | 209 (24.9) | 253 (31.2) | |
| College | 348 (41.4) | 306 (37.8) | |
| Postgraduate education | 268 (31.9) | 244 (30.1) | |
| Missing | 16 (1.9) | 7 (0.9) | |
| Median alcohol consumption, servings per week (IQR) | 0.7 (0–4.5) | 0.4 (0–3.1) | .02 |
| Median physical activity, METs·h ⁻¹ ·wk ⁻¹ (IQR) | 10.50 (0–27) | 10.00 (0–26.3) | .99 |
| Estrogen receptor status, No. (%) | | | NA |
| Positive | 533 (63) | NA* | |
| Negative | 243 (29) | NA | |
| Missing | 65 (8) | NA | |

* IQR = interquartile range; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; METs = metabolic equivalent tasks (defined as the caloric need per kilogram of body weight per hour of activity divided by the caloric need per kilogram of body weight per hour at rest); NA = not applicable.

† Includes the six cases of breast cancer that arose in the subcohort.

‡ P values derived from the Wilcoxon rank sum test for continuous data or the Pearson chi-square test for categorical data.

Die statistische Auswertung der Daten lieferte folgende Ergebnisse: Nüchterninsulin wies einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom auf (RR für das höchste Insulin Quartil gegen das niedrigste = 1,46, 95 % CI: 1,00-2,13, $P_{\text{Trend}} = 0,02$). Die Mammakarzinom-Inzidenz lag bei Frauen ohne Hormontherapie im höchsten Quartil 2,4-fach höher als im niedrigsten Quartil. Diese Assoziation bestand sogar dann, wenn freies IGF-1 und anerkannte Risikofaktoren in die Analyse mit einbezogen wurden. Für die Nüchternspiegel vom gesamten und freien IGF-1 sowie Glucose konnte diese Assoziation nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Angereicherte RRs und 95 % CIs der multivariablen Analyse für Insulin, gesamtes und freies IGF-1 sowie Glucose auf das Risiko für Mammakarzinom

Quelle: Mod. n. Gunter et al., 2009, S. 54.

| Factor | Quantile 1 | Quantile 2 | Quantile 3 | Quantile 4 | $P_{\text{Trend}}^{\dagger}$ |
|--|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Insulin | | | | | |
| Quartile cut points, $\mu\text{U/mL}$ | <3.6 | 3.6 to <5.7 | 5.7 to <9.5 | ≥ 9.5 | |
| No. case subjects/No. subcohort members [*] | 185/197 | 184/190 | 236/205 | 222/202 | |
| Age-adjusted HR (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.04 (0.78 to 1.39) | 1.24 (0.94 to 1.65) | 1.21 (0.92 to 1.61) | .10 |
| Multivariable-adjusted HR [‡] (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.14 (0.81 to 1.59) | 1.55 (1.09 to 2.20) | 1.46 (1.00 to 2.13) | .02 |
| Total IGF-I | | | | | |
| Quartile cut points, ng/mL | <94.2 | 94.2 to <119.6 | 119.6 to <151.0 | ≥ 151.0 | |
| No. case subjects/No. subcohort members | 211/202 | 259/204 | 176/202 | 192/202 | |
| Age-adjusted HR (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.22 (0.93 to 1.60) | 0.86 (0.65 to 1.15) | 0.94 (0.71 to 1.25) | .25 |
| Multivariable-adjusted HR [‡] (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.30 (0.95 to 1.77) | 0.92 (0.65 to 1.28) | 1.21 (0.85 to 1.72) | .92 |
| Free IGF-I | | | | | |
| Quartile cut points, ng/mL | <0.21 | 0.21 to <0.36 | 0.36 to <0.55 | ≥ 0.55 | |
| No. case subjects/No. subcohort members | 192/195 | 238/195 | 210/195 | 166/195 | |
| Age-adjusted HR (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.24 (0.93 to 1.65) | 1.11 (0.83 to 1.47) | 0.86 (0.64 to 1.15) | .23 |
| Multivariable-adjusted HR [‡] (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.33 (0.96 to 1.85) | 1.30 (0.93 to 1.81) | 1.09 (0.77 to 1.54) | .67 |
| Glucose | | | | | |
| Quartile cut points, mg/dL | <86.0 | 86.0 to <91.5 | 91.5 to <100 | ≥ 100 | |
| No. case subjects/No. subcohort members | 206/198 | 233/209 | 196/194 | 201/205 | |
| Age-adjusted HR (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.06 (0.80 to 1.40) | 0.95 (0.72 to 1.26) | 0.92 (0.69 to 1.21) | .40 |
| Multivariable-adjusted HR [‡] (95% CI) | 1.00 (referent) | 1.14 (0.82 to 1.59) | 0.99 (0.70 to 1.38) | 0.92 (0.65 to 1.29) | 0.50 |

^{*} The total numbers of case subjects and subcohort members vary for each serologic variable due to assay failure for some serum specimens.

[†] Statistical tests for trend (two-sided) were calculated using ordinal quantile variables (1–4 for quartiles and 1–3 for tertiles) entered into the model as a single continuous variable.

[‡] Multivariable model adjusted for age, race, alcohol consumption, smoking, family history of breast cancer, parity, age at menopause, age at menarche, age at first child's birth, use of oral contraceptives, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, use of estrogen replacement therapy, use of hormone replacement therapy (estrogen and progestin), educational attainment, endogenous estradiol levels (in nonusers of HT) parameterized as described in the text, BMI, and physical activity.

Allerdings wurde unter den Frauen, die nicht mit Hormonen behandelt wurden, ein kurvilinear erhöhter Risikozusammenhang zwischen freiem IGF-1 und Mammakarzinom ermittelt (RR für Quartil zwei gegen Quartil eins = 1,83, 95 % CI: 1,11-3,02; RR für Quartil drei gegen Quartil eins = 1,82, 95 % CI: 1,09-3,04; RR für Quartil vier gegen Quartil eins = 1,24; 95 % CI: 0,73-2,10). Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant und schwächte sich wieder ab, wenn der Insulinspiegel in die multivariable Analyse mit einbezogen wurde (RR für Quartil zwei gegen Quartil eins = 1,55, 95 % CI: 0,94-2,57; RR für Quartil drei gegen Quartil eins = 1,50, 95 % CI: 0,91-2,49).

Die Stabilität des positiven Risikozusammenhangs zwischen Insulin und Mammakarzinom, wurde von den Autoren als Stärke erachtet. Allerdings hatte die Studie auch Grenzen. Der bedeutendste Schwachpunkt lag in der ausschließlichen Bewertung von Baseline Messungen. Durch die Beobachtung der serologischen Faktoren über eine längere Zeit, hätten die Teilnehmerinnen diesbezüglich genauer klassifiziert werden können. Darüber hinaus konnte nicht ausgeschlossen werden, dass einige Frauen aus der Kontrollgruppe (Nicht-Erkrankte) bereits zu Beginn der Studie von subklinischem Mammakarzinom betroffen waren. Die beobachteten Zusammenhänge konnten somit durch eine umgekehrte Kausalität hervorgerufen sein. Das Risiko für diese potentielle Verzerrung wurde dadurch minimiert, dass in die Gruppe der Erkrankten nur Frauen aufgenommen wurden, die frühestens nach einem Jahr Follow up ein Mammakarzinom entwickelten.

3.3 Diskussion

Die PubMed-Recherche zum Einfluss von Insulin auf den IGF-1 hat trotz verschiedener Suchstrategien und vieler Treffer nur sehr wenige relevante Studien hervorgebracht. Die meisten Suchergebnisse waren Reviews oder Studien mit Ansätzen, die für die Beantwortung der Fragestellung in dieser Arbeit keine Bedeutung haben (zum Beispiel Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Insulinresistenz, Lebensstilfaktoren, Hormontherapie, Medikamente und hereditäre Formen des Mammakarzinoms). Auch konnte keine Studie ausfindig gemacht werden, die explizit den Einfluss von Seruminsulin auf das IGF-1 System untersucht hat. Daher musste in dieser Arbeit auf Studien zurückgegriffen werden, die ledig-

lich den Risikozusammenhang von diätetischem GI/GL oder Glucose- und/oder Insulin- und/oder IGF-1 Spiegel auf Mammakarzinom analysiert haben.

Die Parameter GI/GL und Blutglucose wurden in die Auswertung einbezogen, da sie einerseits hoch mit der Kohlenhydratzufuhr beziehungsweise der Ernährungsweise korrelieren. Andererseits beeinflussen GI und GL die Konzentration von zirkulierender Blutglucose, die ihrerseits maßgeblich die Insulinsekretion und damit den Insulinspiegel im Serum reguliert. Im Gegensatz zu den meisten vorhergehenden Studien und Meta-Analysen, konnten Dong und Qin in ihrer Übersichtsarbeit einen positiven, aber nicht signifikanten, Effekt für den GI auf das Risiko für Mammakarzinom feststellen. Demgegenüber haben Kabat et al. und Gunter et al. keine Risikoassoziation zwischen Serumglucose (die postprandiale Antwort auf GI/GL) und Mammakarzinom entdecken können. Die Ergebnisse ihrer Kohortenstudien unterstützen eher die Beobachtungen von Mulholland et al. und Gnagnarella et al. (siehe Kapitel 3.2.1).¹⁷ Die Studienlage im Vorfeld der Meta-Analyse von Dong und Qin ließ keinen Rückschluss auf eine wahrscheinliche oder überzeugende Evidenz für den Risikozusammenhang zwischen GI/GL und Mammakarzinom zu. Die einzelne Arbeit von Dong und Qin konnte die bestehende Evidenz auch nicht maßgeblich aufwerten. Hierfür existieren zu wenige gut angelegte Kohortenstudien und Meta-Analysen, die einen positiven Zusammenhang zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom unterstützen.

Kabat et al. und Gunter et al. haben in ihren Kohortenstudien ermittelt, dass Seruminsulin das Risiko für Mammakarzinom signifikant erhöht. Die Ergebnisse bekräftigen bisherige Beobachtungen aus experimentellen Tierstudien und epidemiologischen Studien, die eine tumorfördernde Wirkung von Insulin ausgemacht haben (Ish-Shalom et al., 1997, S. S25; Shafie und Grantham, 1981, S. 51; Irwin et al., 2011, S. 47). Die dargestellten Kohortenstudien lassen einen möglichen Einfluss von Insulin auf das Risiko für Mamma-

¹⁷ Die Meta-Analysen aus dem Jahr 2008 (Mulholland et al, 2008; Gnagnarella et al., 2008 und auch Barclay et al., 2008) wurden in dieser Arbeit nicht einzeln dargestellt, da sie lediglich den Zusammenhang zwischen GI/GL und dem Risiko für Mammakarzinom untersucht haben. Diese Parameter beeinflussen zwar den Insulinspiegel im Serum, sind in Bezug auf das Hormon aber nicht so aussagekräftig wie Studien, die den Insulinspiegel direkt gemessen haben. Daher wurde hier nur die aktuellste Übersichtsarbeit von Dong und Qin vorgestellt.

karzinom erkennen. Doch für eine wahrscheinliche oder überzeugende Evidenz sind weitere, größere Studien nötig, die diese Beobachtungen bestätigen.

Die Arbeit von Gunter et al. war die einzige, die auch den IGF-1 Spiegel in ihren Messungen berücksichtigt hat. Dabei konnte lediglich ein kleiner positiver Zusammenhang zwischen der Menge an freiem (nicht gebundenem) IGF-1 und dem Risiko für Mammakarzinom unter den Frauen ausgemacht werden, die nicht mit Hormonen therapiert wurden. Die Assoziation wäre möglicherweise stärker ausgefallen, wenn Gunter et al. nicht nur Baseline Messungen in ihren Analysen berücksichtigt hätten. Freies IGF-1 ist wahrscheinlich die wichtigste bioaktive Komponente von zirkulierendem IGF-1 (Juul et al., 1997, S. 2497). In zwei früheren Studien wurde der Gehalt an freiem IGF-1 stärker mit dem Risiko für postmenopausales Mammakarzinom assoziiert als die Höhe des gesamten IGF-1 (Muti et al., 2002, S. 1361; Li et al., 2001, S. 736). Der beobachtete schwache Zusammenhang von Gunter et al. wurde gedämpft, wenn Insulin in die Auswertung einbezogen wurde. Dies könnte darauf hindeuten, dass die starke Beziehung zwischen dem Insulinspiegel und Mammakarzinom letztlich auf dem Einfluss des IGF-1 beruht. Aufgrund des Mangels an prospektiven Daten über das Risikoverhältnis zwischen freiem IGF-1 und Mammakarzinom, sollte diese These jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

4 Zusammenhang zwischen IGF-1 und Risiko für Mammakarzinom

4.1 Methodik

Wie in Kapitel 3.1 wird hier die Literaturrecherche ausführlich beschrieben. Die verwendeten Studien entstammen ebenfalls der Literaturlistenbank PubMed.

Suchstrategie

Ziel der PubMed-Recherche im Juli 2013 war es, relevante Studien ausfindig zu machen, die einen Zusammenhang zwischen IGF-1 und dem Risiko für Mammakarzinom beschreiben. Dafür wurden die Suchbegriffe „breast cancer“ und „insulin like growth factor“ eingegeben und mit dem Booleschen Operator „AND“ verknüpft.

Die Recherche enthielt dieselben Einschränkungen wie in Kapitel 3.1 dargelegt. Publikationen, die in PubMed nicht frei zugänglich sind, wurden über die Autoren erworben. Der aktuelle Kenntnisstand sollte möglichst umfassend recherchiert werden. Darum wurden ebenfalls die Literaturlisten der ausgewählten Arbeiten sowie häufig zitierte Autoren und Fachzeitschriften durchsucht.

Studienauswahl

Im ersten Schritt wurden die Studien anhand des Titels und/oder Abstracts auf ihre Relevanz für das Thema geprüft. Durch Lesen der Volltexte wurden die Arbeiten erneut ausgesiebt. Als geeignet galten Studien dann, wenn sie den Einfluss und die Mechanismen des IGF-1 Systems auf das Risiko für Mammakarzinom erläuterten.

4.2 Ergebnisse

Die Recherche nach „breast cancer“ und „insulin like growth factor“ ergab 110 Treffer (siehe Tabelle 13). Davon wurden 99 Ergebnisse nach Durchsicht der Titel/Abstracts wieder ausgeschlossen, da sie keine Relevanz für das Thema zeigten. Somit konnten elf ge-

eignete Reviews¹⁸ auffindig gemacht werden. Die Recherche in den Literaturverzeichnissen der verwendeten Arbeiten lieferte drei weitere Ergebnisse¹⁹. Auch in häufig zitierten Fachzeitschriften wurden drei relevante Studien²⁰ ermittelt. Die wesentlichen Erkenntnisse der verwendeten Reviews sind in Kapitel 2 beschrieben.

Tabelle 13: PubMed Suchhistorie zum Zusammenhang von IGF-1 und Mammakarzinom

| Search | Add to builder | Query | Items found |
|--------------------|---------------------|---|------------------------|
| #5 | Add | Search (breast cancer) AND insulin like growth factor Filters: Randomized Controlled Trial; Review; published in the last 5 years | 110 |
| #4 | Add | Search (breast cancer) AND insulin like growth factor Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years | 19 |
| #3 | Add | Search (breast cancer) AND insulin like growth factor Filters: published in the last 5 years | 633 |
| #2 | Add | Search (breast cancer) AND insulin like growth factor | 2289 |
| #1 | Add | Search breast cancer | 267282 |

4.3 Diskussion

Während der Recherche zum Einfluss von IGF-1 auf das Risiko für Mammakarzinom wurde deutlich, dass PubMed reichlich Literatur zu dem Thema bereit hält. Auch die erweiterte Suche über Literaturverzeichnisse, Fachzeitschriften und Autoren lieferte einige relevante Arbeiten. Bei den meisten Ergebnissen handelte es sich um Reviews und viele Studien überprüften Aspekte, die in dieser Arbeit bewusst außer Acht gelassen werden (siehe Kapitel 3.3).

Allerdings konnte mit diesen Suchstrategien keine prospektive Kohortenstudie gefunden werden, die explizit den Einfluss von IGF-1 auf das Risiko für Mammakarzinom untersuchte. Die Studie von Gunter et al. war die einzige, die diesen Gesichtspunkt berücksichtigt hat (siehe Kapitel 3.2.3), jedoch im Literaturverzeichnis von Dong und Qin gefunden wur-

¹⁸ Yang und Yee, 2012; Weroha und Haluska, 2012; Boone und Lee, 2012; Karamouzis und Papavassiliou, 2012; Mohanraj und Oh, 2011; Rosenzweig und Atreya, 2010; Werner und Bruchim, 2009; Kleinberg et al., 2009; Perks und Holly, 2008; Lann und LeRoith, 2008; Jones und Moorehead, 2008.

¹⁹ Belfiore und Malaguarnera, 2011; Gallagher und LeRoith, 2011; Gallagher und LeRoith, 2010.

²⁰ Arnaldez und Helman, 2012; Siddle, 2011; Zha und Lackner, 2010.

de. Ansonsten konnten ausschließlich Reviews ermittelt werden, die den Mechanismus des IGF-1 Systems in der Entwicklung von Mammakarzinom erläutern. Hierbei wurden zahlreiche experimentelle in vitro und in vivo Studien herangezogen, die beispielsweise eine Überexpression der Hormone (Insulin, IGF-1) und ihrer Rezeptoren (IR-A, IGF-1R, Hybrid-Rs) in neoplastischen Zellen beobachtet haben (Zhang et al., 2010, S. 2517; Zhang et al., 2007, S. 391; Dinchuk et al., 2010, S. 4123). Auch systematische Reviews und Meta-Analysen epidemiologischer Studien wurden in diesem Zusammenhang zitiert (Chen et al., 2009, S. 1668; Renehan et al., 2004, S. 1346).

Das proliferative und karzinogene Potential von IGF-1 wird seit Jahrzehnten untersucht und ist in Fachkreisen allgemein anerkannt. Die wesentlichen Komponenten des IGF-1 Systems, seine cytoplasmatischen Downstream-Signalwege und physiologischen Aktivitäten wurden in den verwendeten Reviews überwiegend einheitlich dargestellt.

5 Fazit

Die Entwicklung von Mammakarzinom ist ein multifaktorielles Geschehen und aufgrund seiner vielfältigen Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Die Ernährung stellt einen der zahlreichen Risikofaktoren dar.

Der Einfluss des IGF-1 Systems ist seit langem bekannt und relativ gut erforscht, doch gibt es auch hier noch Lücken im Verständnis (Kleinberg et al., 2009, S. 65; Wagener und Müller, 2009b). Während Insulin in der Vergangenheit überwiegend wegen seiner metabolischen Funktionen untersucht und diskutiert wurde, deuten Ergebnisse aus neueren experimentellen und epidemiologischen Studien darauf hin, dass Insulin auch als Wachstumsfaktor fungiert. Der bisherige Kenntnisstand liefert vielversprechende Ansätze und auch die, in dieser Arbeit untersuchten, Studien unterstützen die Hypothese. Jedoch sind die genauen Mechanismen zum Einfluss von Insulin auf das IGF-1 System und die Karzinogenese bisher weitgehend ungeklärt (Gallagher und LeRoith, 2011, S. 2549; Belfoire und Malaguarnera, 2011, S. R139). Für eine wahrscheinliche oder überzeugende Evidenz sind weitere gut angelegte Kohortenstudien und RCTs notwendig, die IGF-1 und/oder Mammakarzinom als Endpunkt haben. Des Weiteren können chronisch erhöhte Insulinspiegel im Serum zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 führen, die ihrerseits signifikant mit einem erhöhten Risiko für Mammakarzinom assoziiert werden (Grote et al., 2010, S. 4; Tsugane und Inoue, 2010, S. 1073; Cohen und LeRoith, 2012, S. F27). Daher erscheint es sinnvoll, Insulin nicht nur als isolierten Risikofaktor zu betrachten.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wirkt die populärwissenschaftliche Annahme, dass eine GI/GL-reiche Ernährungsweise das Risiko für Mammakarzinom erhöht, als zu vereinfachend. Die neueren Resultate aus Meta-Analysen zu prospektiven Kohortenstudien sind widersprüchlich. Im Hinblick auf den Anspruch Ernährungsempfehlungen nur auf Basis der bestehenden Evidenz auszusprechen, fehlen insbesondere Interventionsstudien mit entsprechender Aussagekraft, die Blutglucose-/Insulinspiegel und Mammakarzinom als Endpunkt haben. Für die Empfehlung einer GI/GL-reduzierten Ernährungsweise, ist die hier ermittelte Evidenz nicht ausreichend.

Die vorliegende Arbeit hat Grenzen, da sie keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Hinsichtlich der Thematik von Insulin/IGF-1 und dem Risiko für Mammakarzinom existiert

eine Vielzahl weiterer Arbeiten. Darüber hinaus kann allein auf Basis der hier verwendeten Meta-Analysen und Kohortenstudien kein ursächlicher Zusammenhang zwischen GI/GL, Blutglucose, Insulin und IGF-1 auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms begründet werden. Hierfür sind experimentelle und gut angelegte Interventionsstudien notwendig. Außerdem wurden die Ergebnisse der verwendeten Studien nicht ausschöpfend bewertet. Manche Einzelstudien wurden nur ergänzend hinzugezogen, sodass eine abschließende Gesamtbeurteilung der Evidenz im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist.

Dennoch scheint Insulin, als möglicher Einflussfaktor auf das Risiko für Mammakarzinom, die Aussage von Best im Jahr 1945 zu bestätigen: „We know many interesting effects of insulin but we have much more to learn before the picture is complete.“ (Best, 1945, S. 211).

6 Literaturverzeichnis

Allen, N. E., Roddam, A. W., Allen, D. S., Fentiman, I. S., Dos Santos Silva, I., Peto, J., Holly, J. M., Key, T. J. (2005). A prospective study of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-2, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk., in: *British Journal of Cancer*, 92. Jg., Nr. 7, S. 1283-1287.

Amiel, S. A., Sherwin, R. S., Hintz, R. L., Gertner, J. M., Press, C. M., Tamborlane, W. V. (1984). Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type 1 diabetes., in: *Diabetes*, 33. Jg., Nr. 12, S. 1175-1179.

Aponet Offizielles Gesundheitsportal der deutschen ApothekerInnen (2012). Schnelle Zucker erhöhen das Krebsrisiko. Aponet Offizielles Gesundheitsportal der deutschen ApothekerInnen. <http://www.aponet.de/aktuelles/ihr-apotheker-informiert/2012-01-schnelle-zucker-erhoehen-das-krebsrisiko.html>. Stand 20.08.2013.

Arnaldez, F. I., Helmann, L. J. (2012). Targeting the Insulin Growth Factor Receptor 1, in: *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26. Jg., Nr. 3, S. 527-542.

Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., Wolf, U. (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, in: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Berlin.

Barclay, A. W., Petocz, P., McMillan-Price, J., Flood, V. M., Prvan, T., Mitchell, P., Brand-Miller, J. C. (2008). Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk - a meta-analysis of observational studies., in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87. Jg., Nr. 3, S. 627-637.

Baserga, R., Resnicoff, M., Dews, M. (1997). The IGF-I receptor and cancer., in: *Endocrine*, 7. Jg., Nr. 1, S. 99-102.

Baxter, R. C. (1993). IGF binding protein-3 and the acid-labile subunit: formation of the ternary complex in vitro and in vivo., in: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 343. Jg., S. 237-244.

Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L., Vigneri, R. (2009). Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease., in: *Endocrine Reviews*, 30. Jg., Nr. 6, S. 586-623.

Belfiore, A., Malaguarnera, R. (2011). Insulin receptor and cancer, in: *Endocrine-related Cancer*, 18. Jg., Nr. 4, S. R125-R147.

Best, C. H. (1945). Insulin and Diabetes - In Retrospect and in Prospect: The Banting Memorial Lecture, in: *Canadian Medical Association Journal*, 53. Jg., Nr. 3, S. 204-212.

Blum, W. F., Jenne, E. W., Reppin, F., Kietzmann, K., Ranke, M. B., Bierich, J. R. (1989). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-binding protein complex is a better mitogen than free IGF-1., in: *Endocrinology*, 125. Jg., Nr. 2, S. 766-772.

Boone, D. N., Lee, A. V. (2012). Targeting the Insulin-like Growth Factor Receptor: Developing Biomarkers from Gene Expression Profiling, in: *Critical ReviewsTM in Oncogenesis*, 17. Jg., Nr. 2, S. 161-173.

Borchard-Tuch, C. (2012). Lassen sich Krebszellen aushungern? Spektrum der Wissenschaft Online. <http://www.spektrum.de/alias/krebszellen-lieben-zucker-patienten-brauchen-fett/lassen-sich-krebszellen-aushungern/1155258>. Stand 20.08.2013.

Brönstrup, A. (2004). DGEInfo - Glykämischer Index und glykämische Last. Ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept? <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=423>. Stand 26.08.2013.

Buth, C. (2013). Zuckersüchtiger Krebs. Das Erste Online. <http://www.daserste.de/information/wissen-kultur/w-wie-wissen/sendung/krebs-zucker-100.html>. Stand 20.08.2013.

Chappell, J., Leitner, J. W., Solomon, S., Golovchenko, I., Goalstone, M. L., Draznin, B. (2001). Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. Direct and potentiating influence., in: *The Journal of Biological Chemistry*, 276. Jg., Nr. 41, S. 38023-38028.

Chen, W., Wang, S., Tian, T., Bai, J., Hu, Z., Xu, Y., Dong, J., Chen, F., Wang, X., Shen, H. (2009). Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies., in: *European Journal of Human Genetics*, 17. Jg, Nr. 12, S. 1668-1675.

Cohen, D. H., LeRoith, D. (2012). Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection., in: *Endocrine-Related Cancer*, 19. Jg., Nr. 5, S. F27-F45.

De Meyts, P., Whittaker, J. (2002). Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design., in: *Nature Reviews Drug Discovery*, 1. Jg., Nr. 10, S. 769-783.

DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2008). Trends im Lebensmittelverbrauch in Deutschland - Ergebnisse des DGE-Ernährungsberichts 2008. DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. http://www.dge.de/pdf/presse/2008/aktuell/DGE-Pressemeldung-aktuell-14-2008_Trends-im-LMVerbrauch.pdf. Stand 20.08.2013.

Dinchuk, J. E., Cao, C., Huang, F., Reeves, K. A., Wang, J., Myers, F., Cantor, G. H., Zhou, X., Attar, R. M., Gottardis, M., Carboni, J. M. (2010). Insulin receptor (IR) pathway hyperactivity in IGF-1R null cells and suppression of downstream growth signaling using the dual IGF-1R/IR inhibitor, BMS-754807., in: *Endocrinology*, 151. Jg., Nr. 9, S. 4123-4132.

Dong, J. Y., Qin, L. Q. (2011). Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies., in: *Breast Cancer Research and Treatment*, 126. Jg., Nr. 2, S. 287-294.

Dumont, J. E., Dremier, S., Pirson, I., Maenhaut, C. (2002). Cross signaling, cell specificity, and physiology., in: *Cell Physiology - American Journal of Physiology*, 283. Jg., Nr. 1, S. C2-C28.

Firth, S. M., Baxter, R. C. (2002). Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins., in: *Endocrine Reviews*, 23. Jg., Nr. 6, S. 824-854.

Frasca, F., Pandini, G., Scalia, P., Sciacca, L., Mineo, R., Costantino, A., Goldfine, I. D., Belfiore, A., Vigneri, R. (1999). Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-

affinity insulin-like growth factor 2 receptor in fetal and cancer cells., in: *Molecular and Cellular Biology*, 19. Jg., Nr. 5, S. 3278-3288.

Frystyk, J. (2004). Free insulin-like growth factors – measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis, in: *Growth Hormone & IGF Research*, 14. Jg., Nr. 5, S. 337-375.

Fürstenberger, G., Morant, R., Senn, H. J. (2003). Insulin-like growth factors and breast cancer., in: *Onkologie*, 26. Jg., Nr. 3, S. 290-294.

Gallagher, E. J., LeRoith, D. (2010). The Proliferating Role of Insulin and Insulin-Like Growth Factors in Cancer, in: *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21. Jg., Nr. 10, S. 610-624.

Gallagher, E. J., LeRoith, D. (2011). Minireview: IGF, Insulin, and Cancer, in: *Endocrinology*, 152. Jg., Nr. 7, S. 2546-2551.

Garzo, V. G., Dorrington, J. H. (1984). Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin., in: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 148. Jg., Nr. 5, S. 657-662.

Gnagnarella, P., Gandini, S., La Vecchia, C., Maisonneuve, P. (2008). Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis, in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87. Jg., Nr. 6, S. 1793-1801.

Grote, V. A., Becker, S., Kaaks, R. (2010). Diabetes mellitus type 2 - an independent risk factor for cancer?. in: *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 118. Jg., Nr. 1, S. 4-8.

Gunter, M. J., Hoover, D. R., Yu, H., Wassertheil-Smoller, S., Rohan, T. E., Manson, J. E., Li, J., Ho, G. Y., Xue, X., Anderson, G. L., Kaplan, R. C., Harris, T. G., Howard, B. V., Wylie-Rosett, J., Burk, R. D., Strickler, H. D. (2009). Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women., in: *Journal of the National Cancer Institute*, 101. Jg., Nr. 1, S. 48-60.

Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Michaud, D. S., Deroo, B., Rosner, B., Speizer, F. E., Pollak, M. (1998). Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer., in: *The Lancet*, 351. Jg., Nr. 9113, S. 1393-1396.

Hauner, H., Bechthold, A., Boeing, H., Brönstrup, A., Buyken, A., Leschik-Bonnet, E., Linselsen, J., Schulze, M., Strohm, D., Wolfram, G. (2011). Evidenzbasierte Leitlinie – Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsbedingter Krankheiten, in: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg.), Bonn.

Igarashi, M., Yamaguchi, H., Hirata, A., Daimon, M., Tominaga, M., Kato, T. (2000). Insulin activates p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase via a MAP kinase kinase (MKK) 3/MKK 6 pathway in vascular smooth muscle cells., in: *European Journal of Clinical Investigation*, 30. Jg., Nr. 8, S. 668-677.

Irwin, M. L., Duggan, C., Wang, C. Y., Smith, A. W., McTiernan, A., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., Bernstein, L., Ballard-Barbash, R. (2011). Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study., in: *Journal of Clinical Oncology*, 29. Jg., Nr. 1, S. 47-53.

Ish-Shalom, D., Christoffersen, C. T., Vorwerk, P., Sacerdoti-Sierra, N., Shymko, R. M., Naor, D., De Meyts, P. (1997). Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor., in: *Diabetologia*, 40. Jg., Nr. 2, S. S25-S31.

Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., Bowling, A. C., Newman, H. C., Jenkins, A. L., Goff, D. V. (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange., in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34. Jg., Nr. 3, S. 362-366.

Jogie-Brahim, S., Feldman, D., Oh, Y. (2009). Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease., in: *Endocrine Reviews*, 30. Jg., Nr. 3, S. 362-366.

Jones, J. I., Clemmons, D. R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions., in: *Endocrine Reviews*, Jg. 16, Nr. 1, S. 3-34.

Jones, R. A., Moorehead, R. A. (2008). The impact of transgenic IGF-1R overexpression on

mammary development and tumorigenesis., in *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 13. Jg., Nr. 4, S. 407-413.

Juul, A., Holm, K., Kastrup, K. W., Pedersen, S. A., Michaelsen, K. F., Scheike, T., Rasmussen, S., Müller, J., Skakkebaek, N. E. (1997). Free insulin-like growth factor 1 serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency., in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82. Jg., Nr. 8, S. 2497-2502.

Kaaks, R., Lukanova, A. (2001). Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-1, in: *Proceedings of the Nutrition Society*, 60. Jg., Nr. 1, S. 91-106.

Kabat, G. C., Kim, M., Caan, B. J., Chlebowski, R. T., Gunter, M. J., Ho, G. Y. F., Rodriguez, B. L., Shikany, J. M., Strickler, H. D., Vitolins M. Z., Rohan, T. E. (2009). Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer, in: *International Journal of Cancer*, 125. Jg., Nr. 11, S. 2704-2710.

Karamouzis, M. V., Papavassiliou, A. G. (2012). Targeting insulin-like growth factor in breast cancer therapeutics, in: *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 84. Jg., Nr. 1, S. 8-17.

Kido, Y., Nakae, J., Accili, D. (2001). Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets., in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86. Jg., Nr. 3, S. 972-979.

Kim, S. Y., Wan, X., Helman, L. J. (2009). Targeting IGF-1R in the treatment of sarcomas: past, present and future., in: *Bull Cancer*, 96. Jg., Nr. 7, S. E52-E60.

Kleinberg, D. L., Wood, T. L., Furth, P. A., Lee, A. V. (2009). Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 in the Transition from Normal Mammary Development to Preneoplastic Mammary Lesions, in: *Endocrine Reviews*, 30. Jg., Nr. 1, S. 51-74.

Lalou, C., Lassarre, C., Binoux, M. (1996). A proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 that fails to bind IGFs inhibits the mitogenic effects of IGF-1 and insulin., in: *Endocrinology*, 137. Jg., Nr. 8, S. 3206-3212.

Lann, D., LeRoith, D. (2008). The Role of Endocrine Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin in Breast Cancer, in: *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 13. Jg., Nr. 4, S. 371-379.

Laursen, L. S., Kjaer-Sorensen, K., Andersen, M. H., Oxvig, C. (2007). Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5., in: *Molecular Endocrinology*, 21. Jg., Nr. 5, S. 1246-1257.

Law, J. H., Habibi, G., Hu, K., Masoudi, H., Wang, M. Y., Stratford, A. L., Park, E., Gee, J. M., Finlay, P., Jones, H. E., Nicholson, R. I., Carboni, J., Gottardis, M., Pollak, M., Dunn, S. E. (2008). Phosphorylated insulin-like growth factor-1/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival., in: *Cancer Research*, 68. Jg., Nr. 24, S. 10238-10246.

Leung, K. C., Doyle, N., Ballesteros, M., Waters, M. J., Ho, K. K. (2000). Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation., in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85. Jg., Nr. 12, S. 4712-4720.

Li, B. D., Khosravi, M. J., Berkel, H. J., Diamandi, A., Dayton, M. A., Smith, M., Yu, H. (2001). Free insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk., in: *International Journal of Cancer*, 91. Jg., Nr. 5, S. 736-739.

Mohanraj, L., Oh, Y. (2011). Targeting IGF-1, IGF1Ps and IGF-1 Receptor System in Cancer: The Current and Future in Breast Cancer Therapy, in: *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 6. Jg., Nr. 2, S. 166-177.

Moller, D. E., Yokota, A., Caro, J. F., Flier, J. S. (1989). Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man., in: *Molecular Endocrinology*, 3. Jg., Nr. 8, S. 1263-1269.

Mosthaf, L., Grako, K., Dull, T. J., Coussens, L., Ullrich, A., McClain, D. A. (1990). Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing., in: *The EMBO Journal*, 9. Jg., Nr. 8, S. 2409-2413.

Mulholland, H. G., Murray, L. J., Cardwell, C. R., Cantwell, M. M. (2008). Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis., in: *British Journal of Cancer*, 99. Jg., Nr. 7, S. 1170-1175.

Muti, P., Quattrin, T., Grant, B. J., Krogh, V., Micheli, A., Schünemann, H. J., Ram, M., Freudenheim, J. L., Sieri, S., Trevisan, M., Berrino, F. (2002). Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study., in: *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11. Jg., Nr. 11, S. 1361-1368.

de Ostrovich, K. K., Lambertz, I., Colby, J. K., Tian, J., Rundhaug, J. E., Johnston, D., Conti, C. J., DiGiovanni, J., Fuchs-Young, R. (2008). Paracrine overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances mammary tumorigenesis in vivo., *American Journal of Pathology*, 173. Jg., Nr. 3., S. 824-834.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009). Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. <http://www.cebm.net/?o=1025>. Stand 10.09.2013.

Pandini, G., Frasca, F., Mineo, R., Sciacca, L., Vigneri, R., Belfiore, A. (2002). Insulin/Insulin-like growth factor 1 hybrid receptors have different biological characteristics depending on the Insulin receptor isoform involved., in: *The Journal of Biological Chemistry*, 277. Jg., Nr. 42, S. 39684-39695.

Papa, V., Pezzino, V., Costantino, A., Belfiore, A., Giuffrida, D., Frittitta, L., Vannelli, G. B., Brand, R., Goldfine, I. D., Vigneri, R. (1990). Elevated insulin receptor content in human breast cancer., in: *Journal of Clinical Investigation*, 86. Jg., Nr. 5, S. 1503-1510.

Perks, C. M., Holly, J. M. P. (2008). IGF Binding Proteins (IGFBPs) and Regulation of Breast Cancer Biology, in: *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 13. Jg., Nr. 4, S. 455-469.

Pollak, M. (2007). Insulin-like growth factor-related signaling and cancer development., in: *Recent Results in Cancer Research*, 147. Jg., S. 49-53.

Pollak, M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia., in: *Nature Reviews Cancer*, 8. Jg., Nr. 12, S. 915-928.

Pollak, M. N. (2004). Insulin-like growth factors and neoplasia., in: Novartis Foundation Symposia, 262. Jg., S. 84-107.

Renehan, A. G., Zwahlen, M., Minder, C., O'Dwyer, S. T., Shalet, S. M., Egger, M. (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis., in: The Lancet, 363. Jg., Nr. 9418, S. 1346-1353.

Resnik, J. L., Reichart, D. B., Huey, K., Webster, N. J., Seely, B. L. (1998). Elevated insulin-like growth factor 1 receptor autophosphorylation and kinase activity in human breast cancer., in: Cancer Research, 58. Jg., Nr. 6, S. 1159-1164.

Ritvos, O., Ranta, T., Jalkanen, J., Suikkari, A. M., Voutilainen, R., Bohn, H., Rutanen, E. M. (1988). Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-1 in cultured choriocarcinoma cells., in: Endocrinology, 122. Jg., Nr. 5, S. 2150-2157.

Rosenzweig, S. A., Atreya, H. S. (2010). Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer, in: Biochemical Pharmacology, 80. Jg., Nr. 8, S. 1115-1124.

Rotwein, P. (1991). Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors 1 and 2., in: Growth Factors, 5. Jg., Nr. 1, S. 3-18.

Sciacca, L., Costantino, A., Pandini, G., Mineo, R., Frasca, F., Scalia, P., Sbraccia, P., Goldfine, I. D., Vigneri, R., Belfiore, A. (1999). Insulin receptor activation by IGF-2 in breast cancers: evidence for a new autocrine/paracrine mechanism., in: Oncogene, 18. Jg., Nr. 15, S. 2471-2479.

Sciacca, L., Mineo, R., Pandini, G., Murabito, A., Vigneri, R., Belfiore, A. (2002). In IGF-1 receptor-deficient leiomyosarcoma cells autocrine IGF-2 induces cell invasion and protection from apoptosis via the insulin receptor isoform A., in: Oncogene, 21. Jg., Nr. 54, S. 8240-8250.

Sciacca, L., Prisco, M., Wu, A., Belfiore, A., Vigneri, R., Baserga, R. (2003). Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1., in: Endocrinology, 144. Jg., Nr. 6, S. 2650-2658.

Shafie, S. M., Grantham, F. H. (1981). Role of hormones in the growth and regression of human breast cancer cells (MCF-7) transplanted into athymic nude mice., in: Journal of the National Cancer Institute, 67. Jg., Nr. 1, S. 51-56.

Siddle, K. (2011). Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players., in: Journal of Molecular Endocrinology, 47. Jg., Nr. 1, S. R1-R10.

Sjögren, K., Liu, J. L., Blad, K., Skrtic, S., Vidal, O., Wallenius, V., LeRoith, D., Törnell, J., Isaksson, O. G., Jansson, J. O., Ohlsson, C. (1999). Liver-derived insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is the principal source of IGF-1 in blood but is not required for postnatal body growth in mice., in: Proceedings of the National Academy of Sciences, 96. Jg., Nr. 1, S. 7088-7092.

Slaaby, R., Schäffer, L., Lautrup-Larsen, I., Andersen, A. S., Shaw, A. C., Mathiasen, I. S., Brandt, J. (2006). Hybrid receptors formed by insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) have low insulin and high IGF-1 affinity irrespective of the IR splice variant., in: The Journal of Biological Chemistry, 281. Jg., Nr. 36, S. 25869-25874.

Strohm, D. (2013). Glykämischer Index und glykämische Last – ein für die Ernährungspraxis des Gesunden relevantes Konzept?, in: Ernährungsumschau, 60. Jg., Nr. 1, S. M27-M38.

Thissen, J. P., Ketelslegers, J. M., Underwood, L. E. (1994). Nutritional regulation of the insulin-like growth factors., in: Endocrine Reviews, 15. Jg., Nr. 1, S. 80-101.

Tsugane, S., Inoue, M. (2010). Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence., in: Cancer Science, 101. Jg., Nr. 5, S. 1073-1079.

Ullrich, A., Gray, A., Tam, A. W., Yang-Feng, T., Tsubokawa, M., Collins, C., Henzel, W., Le Bon, T., Kathuria, S., Chen, E., Jacobs, S., Francke, U., Ramachandranand, J., Fujita-

Yamaguchi, Y. (1986). Insulin-like growth factor 1 receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity., in: The EMBO Journal, 5. Jg., Nr. 10, S. 2503-2512.

Universität Heidelberg (o. J.). Suche nach Aufsätzen in der Datenbank PubMed. Universität Heidelberg. <http://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/emedien/pubmed.html>. Stand 05.09.2013.

Wagener, C., Müller, O. (2009). Der MAPK Signalweg in der normalen Zelle. Onkovie – Videos zur molekularen Onkologie. <http://www.onkovie.com/de/das-buch/signalwege-der-tumorentsstehung/der-pi3k-akt-signalweg.html>. Stand 04.09.2013. (a)

Wagener, C., Müller, O. (2009). Der PI3K/Akt Signalweg. Onkovie – Videos zur molekularen Onkologie. <http://www.onkovie.com/de/das-buch/signalwege-der-tumorentsstehung/der-pi3k-akt-signalweg.html>. Stand 04.09.2013. (b)

Wagener, C., Müller, O. (2009). Onkogene Aktivierung von Rezeptortyrosinkinasen. Onkovie – Videos zur molekularen Onkologie. <http://www.onkovie.com/de/das-buch/signalwege-der-tumorentsstehung/onkogene-aktivierung-von-rezeptortyrosinkinasen.html>. Stand 04.09.2013. (c)

Wang, H., Rosen, D. G., Wang, H., Fuller, G. N., Zhang, W., Liu, J. (2006). Insulin-like growth factor-binding protein 2 and 5 are differentially regulated in ovarian cancer of different histologic types., in: *Modern Pathology-Nature*, 19. Jg., Nr. 9, S. 1149-1156.

Werner, H., Bruchim, I. (2009). The insulin-like growth factor-1 receptor as an oncogene, in: *Archives of Physiology and Biochemistry*, 115. Jg., Nr. 2, S. 58-71.

Werner, H., LeRoith, D. (2000). New concepts in regulation and function of the insulin-like growth factors: implications for understanding normal growth and neoplasia, in: *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57. Jg., Nr. 6, S. 932-942.

Weroha, S. J., Haluska, P. (2012). IGF System in Cancer, in: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41. Jg., Nr. 2, S. 335-350.

Yakar, S., Liu, J. L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B., LeRoith, D. (1999). Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor 1., in: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96. Jg., Nr. 13, S. 7324-7329.

Yang, Y., Yee, D. (2012). Targeting Insulin and Insulin-Like Growth Factor Signaling in Breast Cancer, in: *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 17. Jg., Nr. 3-4, S. 251-261.

Yee, D., Lee, A. V. (2000). Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer., in: *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 5. Jg., Nr. 1, S. 107-115.

Yee, D., Paik, S., Lebovic, G. S., Marcus, R. R., Favoni, R. E., Cullen, K. J., Lippman, M. E., Rosen, N. (1989). Analysis of insulin-like growth factor 1 gene expression in malignancy: evidence for a paracrine role in human breast cancer., in: *Molecular Endocrinology*, 3. Jg., Nr. 3, S. 509-517.

Yuen, J. S., Macaulay, V. M. (2008). Targeting the type 1 insulin-like growth factor receptor as a treatment for cancer., in: *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 12. Jg., Nr. 5, S. 589-603.

Zha, J., Lackner, M. R. (2010). Targeting the Insulin-like Growth Factor Receptor-1R Pathway for Cancer Therapy, in: *Clinical Cancer Research*, 16. Jg., Nr. 9, S. 2512-2517.

Zhang, H., Fagan, D. H., Zeng, X., Freeman, K. T., Sachdev, D., Yee, D. (2010). Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation., in: *Oncogene*, 29. Jg., Nr. 17, S. 2517-2527.

Zhang, H., Pelzer, A. M., Kiang, D. T., Yee, D. (2007). Down-regulation of type 1 insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin., in: *Cancer Research*, 67. Jg., Nr. 1, S. 391-397.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem im Ausgabeantrag formulierten Thema ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Wörtliche oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Hamburg, 16.09.2013

Unterschrift Studentin

Jarck