**QUEEN'S
UNIVERSITY
BELFAST**

Diabetes und Krebs: Epidemiologische Zusammenhänge und biologische Mechanismen

Katzke, V. A., Kaaks, R., Kneisel, J., & Kuhn, T. (2020). Diabetes und Krebs: Epidemiologische Zusammenhänge und biologische Mechanismen. *Der Diabetologe*. <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00677-w>

Published in:
Der Diabetologe

Document Version:
Peer reviewed version

Queen's University Belfast - Research Portal:
[Link to publication record in Queen's University Belfast Research Portal](#)

Publisher rights
Copyright 2020 Springer. This work is made available online in accordance with the publisher's policies. Please refer to any applicable terms of use of the publisher.

General rights
Copyright for the publications made accessible via the Queen's University Belfast Research Portal is retained by the author(s) and / or other copyright owners and it is a condition of accessing these publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

Take down policy
The Research Portal is Queen's institutional repository that provides access to Queen's research output. Every effort has been made to ensure that content in the Research Portal does not infringe any person's rights, or applicable UK laws. If you discover content in the Research Portal that you believe breaches copyright or violates any law, please contact openaccess@qub.ac.uk.

1 **Titel und Untertitel**

2 **Diabetes und Krebs**

3 **Epidemiologische Zusammenhänge und Biologische Mechanismen**

4

5 **Autoren:**

6 - Dr. Verena A Katzke

7 - Prof. Dr. Rudolf Kaaks

8 - Dr. Tilman Kühn

9 Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen

10 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

11 Heidelberg

12

13

14 **Korrespondenzadresse:**

15 Dr. Verena Katzke

16 Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen

17 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

18 Im Neuenheimer Feld 581

19 69120 Heidelberg

20 v.katzke@dkfz.de

21

22

23 **Interessenkonflikt:**

24 Es besteht kein Interessenskonflikt (siehe Formular)

25

26 **Zusammenfassung**

27 Experimentelle und epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass Diabetes Risiken für
28 bestimmte gastrointestinale und gynäkologische Tumoren erhöht. Am besten belegt ist dies
29 hinsichtlich des Typ 2 Diabetes, wobei ähnliche Zusammenhänge für Prädiabetes,
30 Gestationsdiabetes und Typ 1 Diabetes beschrieben sind. Mechanistisch sind erhöhte

31 Krebsrisiken unter Diabetikern neben sonstigen mit Adipositas assoziierten
32 Stoffwechselveränderungen auf tumorfördernde Eigenschaften einer hochregulierten
33 Insulin/IGF1-Achse und auf Hyperglykämien zurückzuführen. Daten aus Beobachtungsstudien,
34 die niedrigere Krebsrisiken unter Metformin- vs. Insulintherapie suggerieren, sind mit Vorsicht
35 zu interpretieren. In randomisierten Studien wird derzeit der tertiärpräventive Nutzen von
36 Metformin unter Krebspatienten mit und ohne Diabetes untersucht. Ansonsten dienen
37 Lebensstilinterventionen und eine gute medikamentöse Einstellung in frühen Phasen der
38 Diabetesentstehung auch der Krebsprävention.

39

40 **5 Schlüsselwörter:**

- 41 • Diabetes mellitus
- 42 • Prädiabetes
- 43 • Krebs
- 44 • Metformin
- 45 • Lebensstilinterventionen

46

47 **Title**

48 **Diabetes and Cancer: Epidemiological Associations and Biologic Mechanisms**

49
50 **Abstract**

51 Experimental and epidemiologic studies suggest higher risks for certain gynaecological and
52 gastrointestinal cancers among persons with diabetes. The strongest associations between
53 diabetes and cancer risk have been observed for individuals with type 2 diabetes, while similar
54 tendencies have been reported with respect to prediabetes, gestational diabetes and type 1
55 diabetes. In addition to other obesity-related mechanisms, an upregulated insulin-IGF1 axis
56 and hyperglycaemias may underlie such associations. Data from cohort studies indicating
57 lower cancer risks under metformin vs. insulin therapy have to be interpreted with caution,
58 and randomized trials on potential anti-cancer effects of metformin among cancer patients
59 with and without diabetes are ongoing. Generally, lifestyle interventions and successful drug
60 therapy in early phases of diabetes development are considered as important means of cancer
61 prevention.

62
63 **5 Key Words**

- 64 • Diabetes
- 65 • Prediabetes
- 66 • Cancer
- 67 • Metformin
- 68 • Lifestyle interventions

69

70 **Lernziele**

71 Nach Lektüre dieses Beitrags

- 72 • können Sie Krebsentitäten benennen, für die Diabetes Typ 2 ein etablierter
73 Risikofaktor ist
- 74 • beurteilen Sie die Stärke der unterschiedlichen Zusammenhänge zuverlässig
- 75 • kennen Sie Evidenzen für Prädiabetes, Diabetes Typ 1 sowie Gestationsdiabetes als
76 Krebsrisikofaktoren
- 77 • können Sie Forschungsergebnisse zu Diabetesmedikamenten und Krebsrisiken besser
78 einordnen
- 79 • ziehen Sie Schlüsse für Lebensstilinterventionen bei Prä- und Diabetespatienten in
80 Bezug auf das diabetesinduzierte Krebsrisiko

81

82 **Einleitung**

83 Adipositas gilt als etablierter Risikofaktor für eine Vielzahl von Krebserkrankungen. So sind
84 laut Internationaler Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer,
85 IARC) der Weltgesundheitsorganisation und World Cancer Research Fund (WCRF) bei
86 Adipositas Risiken für mindestens elf Krebsentitäten erhöht [1, 2]. Darüber hinaus deuten
87 epidemiologische Studien auf Diabetes als möglichen zusätzlichen Risikofaktor hin. Als
88 Ursachen werden mit Diabetes assoziierte Stoffwechselveränderungen, vor allem potenziell
89 tumorbegünstigende Eigenschaften von Hyperglykämie sowie Hyperinsulinämie, erörtert.
90 Auch die exogene Insulinzufuhr bei Diabetes wird im Kontext möglicherweise erhöhter
91 Krebsrisiken diskutiert, wobei die Studienlage widersprüchlich ist.
92 In diesem Artikel möchten wir Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Diabetestypen
93 und Krebserkrankungen vorstellen, biologische Mechanismen erläutern, mögliche Effekte der
94 Diabetes-Medikation näher betrachten sowie die aktuellen Leitlinien der Deutschen
95 Gesellschaft für Diabetes vor dem Hintergrund der Krebsprävention diskutieren. Soweit nicht
96 anders erwähnt, ist hierbei von Diabetes mellitus Typ 2 die Rede.

97

98 **Diabetes Typ 2 und Assoziationen mit Krebsinzidenz und -mortalität**

99 **Krebsneuerkrankungen (Inzidenz)**

100 Bis heute wurde eine außerordentlich große Zahl an prospektiven Studien sowie
101 Metaanalysen veröffentlicht, die Zusammenhänge zwischen Diabetes und Risiken für Krebs
102 insgesamt aber auch entitätsspezifisch untersuchten; darunter Leber, Pankreas,
103 Endometrium, Kolorektum, Brust, Blase und Prostata. Die letzte umfangreiche Metaanalyse
104 aus dem Jahre 2014 von Tsilidis und Kollegen [3], sowie ein vergleichbares aber aktuelleres
105 Review von 2018 [4], fasste alle bis dato veröffentlichten entitätsspezifischen Metaanalysen
106 zusammen und ermöglicht daher einen recht guten Überblick zu Assoziationen von Diabetes
107 mit dem Krebsrisiko (20 Entitäten) sowie mit der Krebsmortalität (sieben Entitäten). Eine
108 Auswahl der Ergebnisse der Metanalyse von Tsilidis et al. gibt **Abbildung 1** wieder.

Abbildung 1: Assoziation von Diabetes mit inzidenten Krebserkrankungen, nach Tsilidis et al. [3]

Blaue Quadrate geben den Effektschätzer wieder, schwarze Linien das dazugehörige 95% Konfidenzintervall, die gestrichelte Linien das statistisch korrigierte Intervall. Effekte sind statistisch signifikant, wenn das Intervall die **1 ausschließt**. *intrahepatisch

109

110 Diabetes war mit einem erhöhten Risiko für fast alle untersuchten inzidenten
 111 Krebserkrankungen verbunden, mit Ausnahme einer inversen Assoziation mit Prostatakrebs.
 112 Die stärksten Zusammenhänge von einem etwa verdoppelten Risiko (1,6 – 2,3) lagen dabei für
 113 Karzinome der Gallenwege (intra-, als auch extrahepatisch), des Pankreas, des Endometriums
 114 sowie der Leber vor. Da nur 70% der Einzelstudien in der Tsilidis Metaanalyse neben Alter und
 115 Geschlecht für weitere Störfaktoren adjustierten, am Bedeutendsten wäre hier Übergewicht,
 116 kann der Einfluss von z.B. Übergewicht auf die Zusammenhänge nicht ausgeschlossen werden.
 117 Nach statistischer Korrektur für u.a. kleine Studiengröße oder divergente Ergebnisse bezüglich
 118 einer Entität und über Studien hinweg, und einem angepassten Signifikanzniveau auf $p < 0,001$,
 119 verblieben allerdings nur noch vier Entitäten, mit denen Diabetes signifikant in einer
 120 Risikoassoziation stand, namentlich Brust, Darm, intrahepatische Gallenwege, und
 121 Endometrium. Die Autoren schlossen aber nicht aus, dass Diabetes mit weiteren
 122 Krebsentitäten assoziiert sein kann. Um dies zu Belegen wären weitere Studien mit
 123 detaillierteren Informationen zur Diabetesdiagnose oder –medikation, die bis dato fehlen, und

124 einer ausreichenden statistischen Adjustierung von Störfaktoren zusätzlich zu Geschlecht,
125 Alter und Übergewicht nötig [3]. Interessanterweise gibt es erste Hinweise auf einen
126 möglichen Geschlechterunterschied bzgl. der Inzidenz als auch der Mortalität, wobei Frauen
127 mit Diabetes unabhängig von der untersuchten Entität ein etwas höheres Krebsrisiko (absolut
128 8% in Bezug auf Krebs gesamt) als Männer zu haben scheinen [5]. Ob diese Unterschiede auf
129 eine Interaktion von Alter mit Geschlecht zurückzuführen sind – die Lebenserwartung bei
130 Frauen ist um einige Jahre höher und die Lebenszeit unter Krebsrisiko dementsprechend
131 länger – ist noch unklar.

132 In Bezug auf die konsistenten und erstaunlicherweise inversen Assoziationen zwischen
133 Diabetes und Prostatakrebs besteht Unklarheit hinsichtlich des Differenzierungsgrades der
134 Tumore. Während die einen Untersuchungen darauf hindeuten, dass Diabetes besonders mit
135 wenig differenzierten (Gleason Score 2-6) aber nicht mit hochgradig differenzierten Tumoren
136 (Gleason Score 7-10) invers im Zusammenhang steht, zeigen anderen Studien genau das
137 Gegenteil. Beiden gemein ist ein offensichtlich niedrigerer PSA-Spiegel bei Diabetikern,
138 weitergehende Untersuchungen stehen aber noch aus [6, 7].

139

140 **Krebssterbefälle (Mortalität)**

141 In Bezug auf die Krebsmortalität ist die Datenlage weniger gut und Studien sind
142 möglicherweise stärker von Störfaktoren beeinflusst (siehe unten). Laut Tsilidis und Kollegen
143 lagen die Risikoschätzer für die Mortalität hinsichtlich der untersuchten Entitäten zumeist in
144 einem ähnlichen Bereich wie die für die Inzidenz, z.B. Inzidenz vs. Mortalität bei Krebs gesamt
145 1,10 vs. 1,16, bei Brustkrebs 1,20 vs. 1,24, bei Darmkrebs 1,27 vs. 1,20 oder bei Leberkrebs
146 2,31 vs. 2,43. Größere aber nicht signifikante Diskrepanzen sahen Tsilidis et al. bei Nierenkrebs
147 (1,38 vs. 1,16) oder Endometriumkrebs (1,97 vs. 1,23). Nach statistischer Korrektur verblieben
148 allerdings keine der untersuchten Assoziationen zwischen Diabetes und entitätsspezifischer
149 Mortalität im statistisch signifikanten Bereich. Es gilt jedoch zu beachten, dass die
150 Mortalitätsstudien in ihren Auswertungen zum größten Teil das Krebsstadium zum Zeitpunkt
151 der Diagnose sowie die verordneten Krebstherapien/-medikamente nicht berücksichtigten. In
152 diesem Kontext ist sowohl hinlänglich bekannt, dass Diabetes vor allem mit Krebs als Folge in
153 einem stärker fortgeschrittenen Stadium assoziiert ist, als auch, dass Onkologen oftmals eine
154 Krebstherapie vor dem Hinblick der nachteiligen Effekte oder Komplikationen mit einer
155 begleitenden Diabeteserkrankung modifizieren [8].

156

157 **Mögliche Mechanismen**

158 In experimentellen Arbeiten und Human-Studien ist gut belegt worden, dass eine endogene
159 Hyperinsulinämie mit dem Wachstum bestimmter Tumore und Risiken für verschiedene
160 Krebserkrankungen zusammenhängt [9, 10]. Auch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF)
161 und deren Bindungsproteine sind mit höheren Krebsrisiken assoziiert, wobei Versuche das
162 Tumorwachstum pharmakologisch per Blockade der Rezeptoren für Insulin und IGF-1 zu
163 unterbinden in klinischen Studien bislang wenig vielversprechend verliefen [9, 10, 11]. Eine
164 Bedeutung der Hyperglykämie als zusätzlichem Risikofaktor wird anhand des erhöhten
165 Glukose-Umsatzes vieler Tumoren, der u.a. per PET-CT nachzuweisen ist, deutlich. Während
166 Effekte der Glukose nicht leicht von denen des Insulins abzugrenzen sind, deuten einige
167 experimentelle Studien u.a. auf eine erhöhte Zellproliferation aber auch auf eine erhöhte
168 Produktion von „advanced glycation end products“ (AGEs) und damit verbundenem
169 oxidativen Stress durch Hyperglykämien hin [9, 12].

170 Weitere mechanistische Bindeglieder zwischen Diabetes und Krebs sind die mit viszeraler
171 Adipositas vergesellschaftete basale Entzündung, erhöhte Östrogenproduktion sowie
172 möglicherweise eine fehlregulierte Adipokin-Ausschüttung, bei erhöhten Leptin- und
173 reduzierten Adiponektin-Spiegeln [10]. Bezüglich einiger Krebserkrankungen wird zudem
174 diskutiert, dass Dyslipidämien auf Grund des erhöhten Lipidumsatzes von Tumorzellen die
175 Karzinogenese begünstigen könnten, wobei Daten aus Humanstudien widersprüchlich sind
176 [10, 13]. Gegenstand der Grundlagenforschung sind darüber hinaus Veränderungen des
177 Darmmikrobioms unter Adipösen und Diabetikern, die zu einem Überschuss an potenziell
178 karzinogenen Metaboliten bzw. zu veränderten hormonellen Signalwegen führen könnten
179 [10].

180 Zu beachten ist, dass Effekte von Adipositas vs. Diabetes bzw. deren pathophysiologischer
181 Konsequenzen auf die Karzinogenese schwer auseinanderzuhalten sind. Dies hat auch damit
182 zu tun, dass Stoffwechselveränderungen, die mit beiden Erkrankungen, wenn auch z.T. in
183 unterschiedlicher Ausprägung, einhergehen, als Krebsfördernd gelten, und zwar mitunter in
184 Synergie [10].

185 **Cave!** Pathophysiologische Mechanismen die Adipositas und Krebsrisiko verbinden sind
186 oftmals nicht klar von Diabetes-assoziierten Mechanismen zu unterscheiden, weil
187 metabolische Veränderungen unter Adipösen, die zu Typ 2 Diabetes führen, progredient sind.

188

189 **Kausalität (z.B. Mendel'sche Randomisierung)**

190 Eine epidemiologische Methode, um potenziell distinkte Effekte von Adipositas und Diabetes
191 auf die Krebsentstehung auseinander zu halten, ist die Mendel'sche Randomisierung (MR).
192 Dabei werden Genvarianten, die für Adipositas bzw. Diabetes oder auch für erhöhte
193 Blutzucker- und Insulinspiegel prädisponieren, als instrumentelle Variablen verwendet. Eine
194 MR zu Pankreaskrebs deutete nicht auf einen risikoerhöhenden Effekt von Genvarianten, die
195 für Diabetes Typ 2 prädisponieren, hin. Allerdings waren sowohl ein genetisch erhöhter BMI
196 als auch erhöhte präprandiale Insulinspiegel mit einem höheren Risiko für Pankreaskarzinom
197 assoziiert [14]. MR-Studien zu Endometrium- und Brustkrebs lieferten sehr ähnliche
198 Ergebnisse, wobei bez. des Brustkrebs zusätzlich eine genetisch erhöhte Nüchtern glukose mit
199 dem Erkrankungsrisiko assoziiert war, während sich für den BMI inverse Zusammenhänge
200 zeigten [15, 16]. Große MR-Studien zu sonstigen Krebsentitäten fehlen derzeit. Allerdings
201 sollte berücksichtigt werden, dass dieses Studiendesign auf bestimmten Annahmen basiert
202 (bspw. dem Ausbleiben pleiotroper Effekte der genetischen Polymorphismen).
203 Zusammengefasst sind Ergebnisse aus MR-Studien bis dato in Bezug auf über Adipositas
204 hinausgehende Diabetes-assoziierte Krebsrisiken nicht eindeutig, auch wenn sie mit
205 experimentellen Befunden zu risikofördernden Eigenschaften von erhöhtem Nüchtern-Zucker
206 und -Insulin konsistent sind.

207 Eine weitere Möglichkeit Kausalzusammenhänge festzustellen, wäre die Prüfung der
208 sogenannten Bradford Hill Kriterien. Laut einer Übersichtarbeit von Sacerdote und Ricceri
209 wären vor allem für Darmkrebs mehrere dieser Kriterien erfüllt: (1) Biologische Plausibilität
210 der Ergebnisse, (2) eindeutiger zeitlicher Zusammenhang von Risikofaktor und Erkrankung, (3)
211 Konsistenz von Studien und (4) Analogie der Befunde [4]. Das Phänomen einer sogenannten
212 umgekehrten Kausalität kann für die meisten Krebsentitäten ausgeschlossen werden,
213 abgesehen von Pankreas- (siehe unten unter Diabetes Typ 3c) und evtl. Leberkrebs, da beide
214 die Insulinsekretion beeinträchtigen können [17].

215 **Wichtig! Diabetes Typ 2 ist mit einer Vielzahl an inzidenten Krebserkrankungen assoziiert; die**
216 **prominentesten Entitäten sind Leber, Pankreas, Endometrium, Darm, Brust, Gallenblase und**
217 **Prostata. Ob diese Zusammenhänge von kausaler Natur sind, ist noch nicht abschließend**
218 **geklärt.**

219

220 **Prädiabetes, Diabetes Typ 1, Gestationsdiabetes und Diabetes Typ 3c**

221 **Prädiabetes**

222 Vor dem Hintergrund der metabolischen Diabetesentwicklung und späteren Diagnostik
223 anhand des Blutglukosespiegels stellt sich die Frage, ob schon leicht erhöhte Glukosespiegel
224 im Blut das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen oder sogar zu einer gesteigerten
225 krebsbedingten Mortalität führen können. Epidemiologische Studien in diesem Bereich
226 deuten tatsächlich darauf hin, dass Nüchtern-Blutglukosespiegel ab 5,6 mmol/L nicht nur das
227 Gesamtkrebsrisiko, sondern auch das Risiko für Magen-, Darm-, Leber-, Pankreas-, Brust- und
228 Endometriumkrebs erhöhen können [18]. Interessanterweise liegt dieser Wert unter der
229 gängigen Definitionsgrenze einer abnormen Nüchternglukose (impaired fasting glucose, IFG)
230 von 6,1 mmol/L und damit deutlich unter dem Bereich einer gestörten Glukosetoleranz
231 (impaired glucose tolerance, IGT), wobei die untere Grenze einer IFG von einigen
232 Diabetesorganisationen (wie z.B. der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA oder der
233 Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG) in der Vergangenheit bereits weiter nach unten zu den
234 besagten 5,6 mmol/L verschoben wurde [19].

235 Erste eigene Arbeiten zu Pankreaskrebs in der multizentrischen europäischen EPIC Kohorte
236 bestätigten den risikoerhöhenden Zusammenhang mit ansteigenden HbA1c Werten
237 (Langzeitglukosemarker) ab einem Wert von 5,8% (Prädiabetes) und zeigten relative Risiken
238 zwischen 1,7 und 2,6 für inzidenten Pankreaskrebs [20]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in
239 zwei weiteren Auswertung aus fünf US-Kohorten [21] sowie aus einer britischen Kohorte [22]
240 erzielt. Auch das Krebsrisiko für Kolorektum, Magen, respiratorische Organe und
241 Endometrium scheint bereits im prädiabetischen Bereich (HbA1c < 6,5%) erhöht und für
242 Prostata möglicherweise erniedrigt zu sein [23, 24].

243 Diese Ergebnisse deuten mit Blick auf das Krebsrisiko auf ein präventives Potential einer
244 frühzeitigen Diagnose und raschen Behandlung nicht nur von Diabetes sondern bereits von
245 Prädiabetes hin. In diesem Zusammenhang spielt die Lebensstilintervention als
246 „Basistherapie“ eine entscheidende Rolle. Laut DDG stellt diese die erste Stufe der
247 Behandlung eines Typ 2 Diabetes dar und umfasst alle lebensstilmodifizierenden,
248 nichtmedikamentösen Maßnahmen, einschließlich Ernährungstherapie, Steigerung der
249 körperlichen Aktivität und Raucher-Entwöhnung [25].

250

251 **Diabetes Typ 1**

252 Die meisten Beobachtungsstudien zur Assoziation von Diabetes mit Krebs beziehen sich auf
253 einen im Erwachsenenalter diagnostizierten Diabetes, der in den meisten Fällen wohl einem

254 Typ 2 Diabetes entspricht. Unsicherheiten diesbezüglich können für die meisten
255 epidemiologischen Studien nicht ausgeräumt werden, da Diabetes Typ 2 dort zum
256 überwiegenden Teil durch Selbstangaben der Teilnehmer erhoben und nicht klinisch validiert
257 wurde. Ergebnisse aus diesen Studien können aus mehreren Gründen schwerlich auf Typ 1
258 Diabetes übertragen werden: (1) Typ 2 Diabetiker sind zumeist übergewichtig und älter als
259 Typ 1 Diabetiker, (2) Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sind bei Typ 2 Diabetes deutlich
260 ausgeprägter als bei Typ 1 Diabetes und (3) Typ 2 Diabetiker sind im Vergleich zu Typ 1
261 Diabetikern weniger häufig bzw. kürzer einer exogenen Insulinzufuhr ausgesetzt. Das
262 Risikoprofil eines Typ 1 Diabetikers unterscheidet sich demnach von einem Typ 2 Diabetiker
263 und damit möglicherweise auch das mit dem jeweiligen Diabetes Typ verbundene Krebsrisiko.
264 Eine kürzlich erschienene Metaanalyse über 15 Studien konnte eindrucksvoll belegen, dass ein
265 Diabetes des Typs 1 mit einem durchschnittlich 30% erhöhten Risiko für Gesamtkrebs und
266 darüber hinaus mit einer Vielzahl an Einzelentitäten assoziiert ist [26]. Darunter fallen zumeist
267 die gleichen Entitäten, die auch mit Typ 2 Diabetes assoziiert sind (Speiseröhre, Pankreas,
268 Leber, Ovar, Endometrium, Niere) aber auch weitere Entitäten (Schilddrüse, Lunge, Magen).
269 Typ 1 Diabetes scheint bis dato nicht mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko (Kolonrektum)
270 einherzugehen, anders als Typ 2, allerdings flossen auch nur zwei Studien in die aktuellste
271 verfügbare Metaanalyse [26] ein. Erstaunlicherweise war Typ 1 Diabetes mit einem leicht
272 erniedrigten Brustkrebsrisiko verbunden (-9%, neun Studien) während vorherige
273 Auswertungen zu Typ 2 Diabetes und dem Brustkrebsrisiko in die andere Richtung zeigten
274 (+27%, 40 Studien) [27].

275 Da die Zahl der Studien zum Diabetes Typ 1 und einzelnen Krebsentitäten wie schon erwähnt
276 limitiert ist und in vielen dieser Studien abgesehen von Alter und Geschlecht nicht für weitere
277 Störfaktoren wie z.B. Übergewicht kontrolliert werden konnten, ist ein Fazit in Bezug auf
278 diesen Diabetes Typ nur eingeschränkt möglich. Zudem besteht in prospektiven
279 Beobachtungsstudien die Gefahr der Fehlklassifikation von Diabetes, sprich von Typ 2 zu Typ
280 1, und der dadurch möglichen Überschätzung des Zusammenhangs von Diabetes Typ 1 mit
281 Krebs.

282 Zu den möglichen biologischen Mechanismen, die pathologisch die Zusammenhänge zwischen
283 Diabetes Typ 1 und Krebs erklären könnten, zählen Hyperglykämie und evtl. exogen
284 zugeführtes Insulin. Für einzelne Krebsentitäten werden weitere Mechanismen postuliert, wie
285 durch Langzeitinsulin bedingtes Übergewicht und Magenkrebs oder erhöhtes IGF-1 und
286 Lungenkrebs [26].

287

288 **Gestationsdiabetes mellitus (GDM)**

289 Mit einem etwa siebenfach erhöhten Risiko scheint GDM der stärkste Risikofaktor für
290 Pankreaskrebs zu sein – mit nur fünf bzw. neun ist die Zahl der Pankreaskrebsfälle in diesen
291 Studien allerdings sehr klein [28, 29]. In der Tat mehren sich die epidemiologischen Studien,
292 die einen Zusammenhang zwischen GDM und einem später auftretenden Krebs der Mutter
293 untersuchen, wenngleich die Zahl der Studien immer noch verschwindend gering ist und die
294 Assoziationen oftmals nicht signifikant sind [30]. Am häufigsten wurde in der Vergangenheit
295 der Zusammenhang von GDM mit Brustkrebs untersucht, mit recht widersprüchlichen
296 Signifikanzen und Risikoschätzern. Während Park et al. z.B. nur einen mehrfach
297 diagnostizierten GDM über mehrere Schwangerschaften mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko
298 assoziieren konnten (HR = 1,7) [31], fanden Powe et al. in der Nurses` Health Study (NHS) einen
299 unerwartet inversen, statistisch signifikanten Zusammenhang (HR = 0,7) [32]. Möglicherweise
300 schützt das hormonelle Milieu eines GDM die Brust vor einem zukünftigen bösartigen Tumor
301 oder aber metabolisch ähnliche Krankheitsbilder sind ursächlich für die Zusammenhänge und
302 verzerren so das Ergebnis. Ein Fazit kann bis dato nicht eindeutig formuliert werden, da die
303 Datenlage spärlich ist, doch Tendenzen zu einem erhöhten Krebsrisiko in Folge eines GDM
304 zeichnen sich langsam ab.

305

306 **Diabetes Typ 3c**

307 Bereits in den 1950ern beobachteten Bell und weitere Kliniker eine Häufung von Diabetes bei
308 Pankreaskrebspatienten [33]. Everhart und Wright (1995 [34]), Huxley (2005 [35]) und zuletzt
309 Ben und Kollegen [36] fassten 2011 eine Vielzahl dieser Studien zusammen und kamen zu dem
310 Schluss, dass Diabetes ein Risikofaktor für Pankreaskrebs sei, allerdings mit einer
311 Besonderheit: die Risikoschätzer waren in Abhängigkeit der Nachbeobachtungszeit
312 unterschiedlich stark – je kürzer diese war, desto stärker war der Zusammenhang. Dies
313 deutete zum einen auf Diabetes als Risikofaktor hin aber auch auf Diabetes als frühes Zeichen
314 eines Pankreaskarzinoms, sprich als mögliche Folge desselbigen. In der Zwischenzeit gilt es als
315 gesichert, dass Diabetes beides, sowohl ein Risikofaktor (Diabetes Typ 1 und Typ 2) als auch
316 eine Konsequenz (Typ 3c, pankreatogener Diabetes) eines Pankreaskarzinoms sein kann [37].
317 Alternativ wird auch diskutiert, ob nicht eine niedrigschwellige Entzündung im Pankreas
318 sowohl einen Diabetes Typ 2 als auch ein Karzinom verursachen könnte, und die beiden
319 Erkrankungen dadurch unabhängig voneinander entstehen und auch zeitlich versetzt

320 diagnostiziert werden. Um unter anderem dieser Frage auf den Grund zu gehen, wurde 2015
321 ein Konsortium (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic
322 Cancer, CPDPC) gegründet [38].

323 **Wichtig! Auch Diabetes Typ 1 sowie GDM sind mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden,**
324 **wobei sie auf Bevölkerungsebene weniger häufig als Prädiabetes und Typ 2 Diabetes sind.**
325 **Lebensstilinterventionen, die zu einer Verbesserung von Insulinsensitivität und Glykämie**
326 **unter Prädiabetikern, nicht-insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern und GDM Patientinnen**
327 **führen, spielen eine wichtige Rolle in der Krebsprävention**

328

329 **Antidiabetika und Krebsrisiken**

330 Metformin ist das Antidiabetikum der ersten Wahl bei einer Pharmako-Monotherapie des Typ
331 2 Diabetes [25, 39] und das am häufigsten untersuchte Diabetes-Medikament in klinischen
332 und epidemiologischen Studien mit der Zielgröße Krebs, wobei in den letzten Jahren vermehrt
333 auch weitere Diabetes-Medikamente untersucht wurden. In Hinblick auf Zusammenhänge
334 zwischen Diabetes-Medikation und Krebsrisiken zeigt sich je nach Krebsentität ein
335 heterogenes Bild [40]. Tendenziell ist eine Insulinbehandlung in epidemiologischen Studien
336 mit erhöhten Risiken für gastrointestinale Tumoren assoziiert, während Risiken für diese
337 Tumoren unter Metformin-Nutzern reduziert sind. Die Nutzung von Sulfonylharnstoffen und
338 Glitazonen könnte zu einem erhöhten Risiko für Pankreaskarzinome führen, jedoch eventuell
339 vor Lungenkrebs schützen, wobei die Datenlage zu beiden Wirkstoffgruppen insgesamt
340 eingeschränkt ist [40].

341 Zu bedenken ist bei der Betrachtung der beschriebenen Assoziationen, dass die
342 entsprechenden Medikamente oftmals nicht im direkten, randomisierten Vergleich
343 untersucht wurden und dass sich Dosierung und Anwendungsdauer in Studien unterschieden.
344 Daneben sind abweichende Charakteristika der jeweiligen Nutzergruppen zu beachten, wie
345 der Überhang älterer Typ 2 Diabetiker in schlechterem Gesamtzustand unter Insulintherapie
346 (sogenanntes „confounding by indication“) [40]. Ein weiteres Phänomen, das zu einer
347 Überschätzung der Effekte von Medikamenten führen kann, ist die sogenannte „immortal
348 time bias“, also ein statistischer Fehlschluss, der entstehen kann, wenn in einem Zeitraum das
349 zu beobachtende Ereignis (z.B. Tod, Diabetes, Krebs) nicht auftreten kann. In pharmako-
350 epidemiologischen Studien wäre dies zum Beispiel der Fall, wenn der Startzeitpunkt einer
351 Therapie für die Vergleichsgruppen unterschiedlich ist und dieser Zeitfaktor in Auswertungen
352 nicht berücksichtigt werden würde [41]. Diese und weitere methodologische Probleme mögen

353 die Heterogenität von Studienergebnissen erklären, die gerade im Bereich der mutmaßlich
354 das Krebsrisiko erhöhenden Insulin-Analoga kontrovers und nicht abschließend diskutiert
355 wurden [42].

356 Ungeachtet der methodologischen Einschränkungen bisheriger Studien gibt es bezüglich der
357 Metformin-Nutzung Hoffnungen auf einen möglichen präventiven Nutzen. Letzterer könnte
358 auf Wirkungen von Metformin zurückgehen, die über die Insulinsensitivität hinausgehen und
359 mögliche entzündungs- und proliferationshemmende sowie Apoptose-induzierende Effekte
360 umfassen [43, 44, 45]. Dementsprechend werden verschiedene Interventionsstudien unter
361 Krebspatienten durchgeführt, um Einflüsse von Metformin auf die Prognose zu überprüfen
362 [44].

363 Nennenswerte Phase III –Studien zu Metformin laufen derzeit in Nordamerika unter
364 Diabetikern mit Prostatakarzinom (MAST-Studie, registriert unter Ziffer NCT01864096 auf
365 clinicaltrials.gov) und unter Nicht-Diabetikerinnen mit Brustkrebs (MA.32 Studie,
366 NCT01101438). Weitere Phase III-Studien zu Metformin unter Patienten mit Darm-, Leber-
367 oder Kopf-Hals-Tumoren sind registriert.

368 Diese Studien sind unter anderem durch vielversprechende Daten aus einigen
369 vorangegangenen Phase II –Studien, die wünschenswerte Veränderungen prognostischer
370 Biomarker ergeben, motiviert. Dazu zeigen Ergebnisse aus Phase III –Studien unter Patienten
371 mit kolorektalen Adenomen ein signifikant reduziertes Auftreten an weiteren Polypen und
372 Adenomen bzw. aberranten Kryptenfoci unter Metformin [44]. Inwieweit Metformin in
373 Zukunft unter Nicht-Diabetikern und Personen ohne manifeste Krebserkrankung präventiv
374 eingesetzt werden könnte, ist derzeit trotz interessanter experimenteller Befunde nicht zu
375 beantworten, auch weil Ergebnisse epidemiologischer Studien unter Diabetikern bei
376 Berücksichtigung der oben aufgeführten methodologischen Probleme weniger stark
377 erscheinen als zunächst gedacht [44].

378

379 Leitlinien zur Behandlung von Diabetes

380 Die oben aufgeführten methodologischen Aspekte pharmako-epidemiologischer Studien
381 mögen unter anderem ein Grund dafür sein, warum das Thema Krebs weder in der letzten
382 Nationalen Versorgungs-Leitlinie zur Therapie des Typ 2 Diabetes der DDG aus dem Jahre 2014
383 noch in der aktuellen S3-Leitlinie GDM behandelt wird [25, 46]. Auch im Positionspapier der
384 ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft von 2015 findet sich wenig zum
385 krebsindizierten oder –präventiven Potential der Antidiabetika in der Behandlung von Typ 2

386 Diabetikern, mit einer knappen Erwähnung des vormals möglichen, nun aber
387 ausgeschlossenen Blasenkrebsrisikos unter Einnahme von Pioglitazonen [39].

388 **Cave!** Daten aus Kohortenstudien, die auf niedrigere Krebsrisiken unter Metformin- bei
389 höheren Krebsrisiken unter Insulintherapie hindeuten, könnten zumindest teilweise auf
390 andere Charakteristika der jeweiligen Nutzergruppen zurückgehen.

391

392 **Fazit/Ausblick**

393 Prädiabetes und Diabetes könnten insbesondere Risiken für gastrointestinale und
394 gynäkologische Krebserkrankungen erhöhen. Bezüglich des Typ 2 Diabetes erscheinen bereits
395 frühe pathophysiologische Veränderungen vor Manifestation und Diagnose mit höheren
396 Krebsrisiken zusammenzuhängen. Inwieweit sich die Diabetesmedikation auf Krebsrisiken
397 niederschlägt, ist angesichts methodologischer Probleme von Langzeitstudien derzeit schwer
398 zu sagen. Dies gilt auch hinsichtlich des möglichen präventiven Nutzens von Metformin, der
399 in angelaufenen Interventionsstudien untersucht wird. In Anbetracht der Reversibilität früher
400 Stoffwechselveränderungen in der Entstehung von Typ 2 Diabetes sind Interventionen, die auf
401 deren Umkehrung abzielen, ein wichtiger Schlüssel für die Krebsprävention.

402

403 **Fazit für die Praxis**

- 404 • Kohortenstudien deuten auf erhöhte Krebsrisiken, speziell für gastrointestinale und
405 gynäkologische Tumoren, unter Typ 2 Diabetikern hin.
- 406 • Stark erhöhte Risiken zeigen sich für Karzinome der Gallenwege, Leber,
407 Bauchspeicheldrüse und Gebärmutter Schleimhaut.
- 408 • Risikoerhöhungen für Kolorektal- und Brustkrebs sind schwächer, aber durchaus
409 konsistent.
- 410 • Tendenziell ähnliche Risikozusammenhänge gibt es unter Prä- und Typ 1 – Diabetikern,
411 während die für GDM noch unklar sind.
- 412 • Ob Metformin Krebsrisiken senkt ist umstritten, da Nutzer im Vergleich zu
413 insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern, deren Krebsrisiken höher sein könnten, oft einen
414 günstigeren metabolischen Status aufweisen. Interventionsstudien zum präventiven
415 Nutzen von Metformin müssen daher abgewartet werden.
- 416 • Lebensstilinterventionen in frühen Stadien der Diabetesentstehung und eine
417 erfolgreiche medikamentöse Einstellung sind wichtig, da krebsinduzierende

418 Mechanismen wie Hyperglykämie und Hyperinsulinämie lange reversibel bzw.
419 kontrollierbar sind.

420

421 **10 CME-Fragen**

422 1. Welche der folgenden Krebsentitäten sind am stärksten mit einem Diabetes Typ 2
423 assoziiert:

- 424 a. Brust, Ovar, Prostata
- 425 b. Pankreas, Endometrium, Leber
- 426 c. Speiseröhre, Magen, Darm
- 427 d. Blase, Niere, Lunge
- 428 e. Schilddrüse, Lymphom

429

430 2. Welche der folgenden Krebsentitäten sind am verlässlichsten mit einem Diabetes Typ
431 2 assoziiert:

- 432 a. Brust, Darm, intrahepatische Gallenwege, Endometrium
- 433 b. Prostata, Lunge, Magen
- 434 c. Schilddrüse, Ovar, Lymphom
- 435 d. Speiseröhre, Blase, Niere
- 436 e. Pankreas, Leber

437

438 3. Ist ein Diabetes Typ 2 mit erhöhter Krebsmortalität assoziiert?

- 439 a. Dies wurde bis jetzt nicht untersucht, da die Laufzeit der Studien noch zu kurz
440 ist.
- 441 b. Nur wenn die Diabetiker auch medikamentös behandelt wurden
- 442 c. Ja, und zwar in ähnlichem Maße wie die Krebsinzidenz.
- 443 d. Nur für hochaggressive Tumorentitäten wie Pankreas oder Lunge
- 444 e. Ja, aber die Risikoschätzer waren grundsätzlich kleiner im Vergleich zur
445 Inzidenz.

446

447 4. Wie kann ein kausaler Zusammenhang z.B. zwischen Diabetes und Krebs,
448 nachgewiesen werden?

- 449 a. Es reicht, wenn ein biologischer Mechanismus als Erklärung vorliegt.

- 450 b. Eine Mendel'schen Randomisierungsstudie (MR) ist fehlerfrei und daher das
451 einzig probate Mittel.
- 452 c. Dies ist in epidemiologischen Studien nicht möglich.
- 453 d. Dies ist auf Grund der guten Datenlage nicht nötig.
- 454 e. Mit Hilfe von MR Studien oder/und der Erfüllung der Bradford Hill Kriterien.
- 455
- 456 5. Das Krebsrisiko ist schon bei Prädiabetes erhöht.
- 457 a. Diese Fragestellung wurde bis jetzt nur für den Bereich einer gestörten
458 Glukosetoleranz untersucht, nicht auch darunter.
- 459 b. Der prädiabetische Bereich ist in epidemiologischen Studien nicht erfassbar.
- 460 c. Dies gilt für alle Krebsentitäten, mit denen Diabetes Typ 2 assoziiert ist.
- 461 d. Für Gastrointestinale und gynäkologische Tumore wurde dies schon gezeigt.
- 462 e. Diese Aussage ist irrelevant, da erst ein manifester Diabetes
463 behandlungsbedürftig ist.
- 464
- 465 6. Welche Aussage zu den Assoziationen von Diabetes Typ 1 und Krebs trifft zu?
- 466 a. Typ 1 ist mit einer Vielzahl an Entitäten assoziiert, wenngleich nicht 100%
467 überlappend und nicht so überzeugend und eindeutig wie Typ 2.
- 468 b. Es gibt so gut wie keine Langzeitstudien zum Endpunkt Krebs, da die Prävalenz
469 von Typ 1 Diabetes zu gering ist um verlässliche Auswertungen durchzuführen.
- 470 c. Ergebnisse aus Studien zum Typ 2 sind eins zu eins auf den Typ 1 übertragbar
- 471 d. Typ 1 Diabetes ist wie Typ 2 auch mit Darmkrebs assoziiert.
- 472 e. Das Risikoprofil ist zu dem des Typ 2 Diabetikers identisch.
- 473
- 474 7. GDM spielt als Risikofaktor für Krebs keine Rolle.
- 475 a. Richtig, denn die Dauer eines GDM ist zu kurz um auf das Krebsrisiko einwirken
476 zu können.
- 477 b. Richtig, denn das hormonelle Milieu eines GDM schützt eindeutig alle
478 weiblichen Sexualorgane vor einem zukünftigen Tumor.
- 479 c. Falsch, denn einige wenige Studien z. B. zu Pankreas- oder Brustkrebs konnten
480 wohl einen Zusammenhang zeigen.
- 481 d. Falsch, denn eine ausreichend große Zahl an Studien konnte Zusammenhänge
482 mit den identischen Entitäten wie für Typ 2 Diabetes zeigen.

483 e. Da es noch keine Langzeitstudien gibt, kann diese Aussage nicht kommentiert
484 werden.
485

486 8. Welcher der folgenden Aussagen in Bezug auf die krebsfördernden Mechanismen
487 eines Diabetes stimmen Sie zu?

488 a. Effekte von Diabetes und deren Konsequenzen auf die Tumorentstehung sind
489 eindeutig von Effekten einer Adipositas abgrenzbar.

490 b. Nur Insulin und IGF kommen als mögliche metabolische Bindeglieder zwischen
491 Diabetes und Krebs in Betracht.

492 c. Das Darmmikrobiom spielt bei Diabetikern in Bezug auf die Krebsentstehung
493 eine untergeordnete Rolle.

494 d. Multifaktorielle Mechanismen werden diskutiert, u.a. Entzündungsprozesse,
495 hormonelle und Wachstums-Faktoren oder oxidativer Stress durch
496 Hyperglykämie.

497 e. Fettgewebshormone wie Adipokin und Leptin spielen nur eine Rolle bei
498 Abwesenheit einer Adipositas.
499

500 9. Können behandelnde Ärzte durch Verschreibung bestimmter Antidiabetika eindeutig
501 das Krebsrisiko ihrer Patienten reduzieren?

502 a. Ja eindeutig. Wenn überhaupt dann schützen alle Diabetesmedikamente vor
503 einem Krebs.

504 b. Nein, wobei die Metformineinnahme unter Diabetikern zumindest in
505 epidemiologischen Studien mit einem reduzierten Krebsrisiko assoziiert ist.

506 c. Nein, denn Glitazone erhöhen nachweislich das Risiko für Pankreas- und
507 Lungenkrebs.

508 d. Ja, Metformin hat belegte günstige Effekte und sollte auch präventiv bei
509 Nichtdiabetikern eingesetzt werden.

510 e. Ja, eine Gabe von Insulinanaloga verzögert die Tumorproliferation.
511

512 10. Lebensstilintervention, d.h. Ernährungsumstellung, verstärkte körperliche Aktivität
513 und Rauchstopp, sind unter Prädiabetikern ein probates Mittel zu Krebsprävention

514 a. Nein, diese Maßnahmen haben – wenn überhaupt – Konsequenzen hinsichtlich
515 des Diabetes.

- 516 b. Ja, denn sie können vorrangig das Auftreten von Mikroangiopathien
517 beeinflussen
- 518 c. Ja, denn sie können nachhaltig das Auftreten von Hyperglykämien und
519 Hyperinsulinämien beeinflussen
- 520 d. Nein, diese Maßnahmen haben keinen Einfluss auf basale Entzündung und
521 Insulinsensitivität.
- 522 e. Nein, denn die Beeinflussung der Metastasierung gelingt nur unter
523 Insulintherapie.
- 524

525 Literatur

- 526 1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. (2016) Body Fatness and Cancer--
527 Viewpoint of the IARC Working Group. The New England journal of medicine
528 375:794-798
- 529 2. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Continuous
530 Update Project Expert Report 2018. Body fatness and weight gain and the risk of
531 cancer. Verfügbar unter dietandcancerreport.org. In:
- 532 3. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS et al. (2015) Type 2 diabetes and cancer: umbrella
533 review of meta-analyses of observational studies. BMJ 350:g7607
- 534 4. Sacerdote C, Ricceri F (2018) Epidemiological dimensions of the association between
535 type 2 diabetes and cancer: A review of observational studies. Diabetes Res Clin Pract
536 143:369-377
- 537 5. Ohkuma T, Peters SaE, Woodward M (2018) Sex differences in the association
538 between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts
539 including 20 million individuals and one million events. Diabetologia 61:2140-2154
- 540 6. Chen M, Luo Y, Yang S et al. (2018) Association of diabetes mellitus with prostate
541 cancer grade and prostate-specific antigen in Chinese biopsy population. Diabetes
542 Res Clin Pract 141:80-87
- 543 7. Dankner R, Boffetta P, Keinan-Boker L et al. (2016) Diabetes, prostate cancer
544 screening and risk of low- and high-grade prostate cancer: an 11 year historical
545 population follow-up study of more than 1 million men. Diabetologia 59:1683-1691
- 546 8. Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA et al. (2012) Diabetes and cancer (2): evaluating the
547 impact of diabetes on mortality in patients with cancer. Diabetologia 55:1619-1632
- 548 9. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I et al. (2018) Diabetes and cancer: Pathophysiological
549 fundamentals of a 'dangerous affair'. Diabetes research and clinical practice 143:378-
550 388
- 551 10. Gallagher EJ, Leroith D (2013) Epidemiology and Molecular Mechanisms Tying
552 Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome With Cancer. 36:S233-S239
- 553 11. Kang C, Leroith D, Gallagher EJ (2018) Diabetes, Obesity, and Breast Cancer.
554 Endocrinology 159:3801-3812
- 555 12. Ramteke P, Deb A, Shepal V et al. (2019) Hyperglycemia Associated Metabolic and
556 Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. 11:1402
- 557 13. Katzke VA, Sookthai D, Johnson T et al. (2017) Blood lipids and lipoproteins in relation
558 to incidence and mortality risks for CVD and cancer in the prospective EPIC-
559 Heidelberg cohort. BMC medicine 15:218

- 560 14. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V et al. (2017) The Role of Obesity, Type 2
561 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization
562 Study. *J Natl Cancer Inst* 109
- 563 15. Shu X, Wu L, Khankari NK et al. (2019) Associations of obesity and circulating insulin
564 and glucose with breast cancer risk: a Mendelian randomization analysis.
565 *International journal of epidemiology* 48:795-806
- 566 16. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ et al. (2015) Evidence of a Causal Association
567 Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis.
568 *J Natl Cancer Inst* 107
- 569 17. Johnson JA, Carstensen B, Witte D et al. (2012) Diabetes and cancer (1): evaluating
570 the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence.
571 *Diabetologia* 55:1607-1618
- 572 18. Huang Y, Cai X, Qiu M et al. (2014) Prediabetes and the risk of cancer: a meta-
573 analysis. *Diabetologia* 57:2261-2269
- 574 19. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. (2003) Follow-up report on the diagnosis of
575 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167
- 576 20. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A et al. (2011) Diabetes mellitus, glycated
577 haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within
578 the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort.
579 *Diabetologia* 54:3037-3046
- 580 21. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR et al. (2013) Hyperglycemia, insulin resistance, impaired
581 pancreatic beta-cell function, and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*
582 105:1027-1035
- 583 22. Lu Y, Garcia Rodriguez LA, Malgerud L et al. (2015) New-onset type 2 diabetes,
584 elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*
585 113:1607-1614
- 586 23. De Beer JC, Liebenberg L (2014) Does cancer risk increase with HbA1c, independent
587 of diabetes? *Br J Cancer* 110:2361-2368
- 588 24. Hope C, Robertshaw A, Cheung KL et al. (2016) Relationship between HbA1c and
589 cancer in people with or without diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 33:1013-
590 1025
- 591 25. Bundesärztekammer BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV,
592 Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
593 AWMF Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1.
594 Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from:
595 www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 07.11.2019]; DOI:
596 10.6101/AZQ/000215. In:
- 597 26. Sona MF, Myung SK, Park K et al. (2018) Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a
598 meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol* 48:426-433
- 599 27. Boyle P, Boniol M, Koechlin A et al. (2012) Diabetes and breast cancer risk: a meta-
600 analysis. *Br J Cancer* 107:1608-1617
- 601 28. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K et al. (2007) Gestational diabetes as a risk factor for
602 pancreatic cancer: a prospective cohort study. *BMC Med* 5:25
- 603 29. Sella T, Chodick G, Barchana M et al. (2011) Gestational diabetes and risk of incident
604 primary cancer: a large historical cohort study in Israel. *Cancer Causes Control*
605 22:1513-1520
- 606 30. Tong GX, Cheng J, Chai J et al. (2014) Association between gestational diabetes
607 mellitus and subsequent risk of cancer: a systematic review of epidemiological
608 studies. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 15:4265-4269

609 31. Park YM, O'brien KM, Zhao S et al. (2017) Gestational diabetes mellitus may be
610 associated with increased risk of breast cancer. *Br J Cancer* 116:960-963

611 32. Powe CE, Tobias DK, Michels KB et al. (2017) History of Gestational Diabetes Mellitus
612 and Risk of Incident Invasive Breast Cancer among Parous Women in the Nurses'
613 Health Study II Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26:321-327

614 33. Bell ET (1957) Carcinoma of the pancreas. I. A clinical and pathologic study of 609
615 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus.
616 *Am J Pathol* 33:499-523

617 34. Everhart J, Wright D (1995) Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A
618 meta-analysis. *JAMA* 273:1605-1609

619 35. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington De González A et al. (2005) Type-II
620 diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92:2076-
621 2083

622 36. Ben Q, Xu M, Ning X et al. (2011) Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A
623 meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 47:1928-1937

624 37. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. (2016) Type 3c (pancreatogenic) diabetes
625 mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet*
626 *Gastroenterol Hepatol* 1:226-237

627 38. Pandol SJ, Forsmark CE, Hart PA et al. (2016) Acceleration of our understanding of
628 recurrent acute and chronic pancreatitis. *Pancreatology* 16:692-693

629 39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. (2015) Management of hyperglycemia in
630 type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement
631 of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of
632 Diabetes. *Diabetes Care* 38:140-149

633 40. Garcia-Jimenez C, Gutierrez-Salmeron M, Chocarro-Calvo A et al. (2016) From obesity
634 to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*
635 114:716-722

636 41. Suissa S, Azoulay L (2012) Metformin and the Risk of Cancer. Time-related biases in
637 observational studies 35:2665-2673

638 42. Vigneri R, Goldfine ID, Frittitta LJOEI (2016) Insulin, insulin receptors, and cancer.
639 39:1365-1376

640 43. Aljofan M, Riethmacher D (2019) Anticancer activity of metformin: a systematic
641 review of the literature. *Future science OA* 5:Fso410

642 44. Heckman-Stoddard BM, Decensi A, Sahasrabuddhe VV et al. (2017) Repurposing
643 metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. 60:1639-1647

644 45. Rena G, Hardie DG, Pearson ER (2017) The mechanisms of action of metformin.
645 *Diabetologia* 60:1577-1585

646 46. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft Für Gynäkologie Und
647 Geburtshilfe DGG S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik,
648 Therapie und Nachsorge, 2. Auflage 2018, Available from [https://www.deutsche-](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html)
649 [diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html) [cited 13.11.2019]

650 In:

651