

Σακχαρώδης διαβήτης και γυναικείος μαστός

Ε. Γκούβερη
Ν. Παπάνας

Περίληψη

Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τις παθήσεις του μαστού που συσχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Η διαβητική μαστοπάθεια αποτελεί καλοήγη πάθηση που μπορεί να μιμηθεί κακοήθεια. Οι αποτιτανώσεις των αρτηριών του μαστού είναι συχνό εύρημα στη μαστογραφία, χωρίς όμως ιδιαίτερη κλινική σημασία. Η συσχέτιση του ΣΔ τύπου 2 με τον καρκίνο του μαστού παρουσιάζει αυξανόμενο ενδιαφέρον, καθώς οι δύο οντότητες συχνά συνυπάρχουν και έχουν πιθανώς κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς χωρίς ωστόσο αποδεδειγμένη αιτιολογική σχέση. Επιπλέον, η αντιδιαβητική αγωγή επηρεάζει την επίπτωση και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Ο μαστός όμως μπορεί, μέσω του θηλασμού, να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί. Επομένως, ο θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται και ως επιπρόσθετο μέτρο πρόληψης του ΣΔ.

Εισαγωγή

Οι μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) είναι ευρέως γνωστές, όμως και άλλα όργανα υφίστανται χρόνιες βλάβες. Σε αυτά ανήκουν το χέρι¹ και ο μαστός².

Η διαβητική μαστοπάθεια³ και οι αποτιτανώσεις των αρτηριών του μαστού που ανευρίσκονται στη μαστογραφία⁴⁻⁶ αποτελούν καλοήγητες οντότητες που σχετίζονται με την ύπαρξη ΣΔ. Επίσης, τόσο ο ΣΔ όσο και η αντιδιαβητική αγωγή έχουν πιθανή επίδραση στον καρκίνο του μαστού^{2,7}. Από την άλλη μεριά, ο γυναικείος μαστός μπορεί, μέσω του θηλασμού, να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί⁸⁻¹⁰. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τις παθήσεις του μαστού που έχουν συσχετιστεί με τον ΣΔ καθώς και τον ρόλο του θηλασμού στην πρόληψη του ΣΔ.

Διαβητική μαστοπάθεια

Πρόκειται για καλοήγη πάθηση του μαστού που, αν και πρωτοπεριγράφηκε το 1984³, μπορεί ακόμα εύκολα να διαλάθει. Ο επιπολασμός της δεν είναι γνωστός, καθώς η εξέταση των μαστών των διαβητικών γυναικών δεν έχει καθιερωθεί στην κλινική εξέταση ρουτίνας¹¹.

Ως διαβητική μαστοπάθεια περιγράφεται ο πολλαπλασιασμός του ινώδους ιστού του μαστού που μπορεί να μιμηθεί όγκο¹². Αν και αρχικά περιγράφηκε σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μακράς

Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο,
Β' Παθολογική Κλινική,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

διάρκειας ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1), αργότερα φάνηκε ότι εμφανίζεται και σε μεγαλύτερες γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2)¹²⁻¹⁶. Στη χώρα μας έχουν περιγραφεί τέσσερις περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας σε γυναίκες με ΣΔ. Οι τρεις ήταν γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και μία ήταν υπερήλικας με ΣΔ τύπου 2¹⁷.

Οι βλάβες συνήθως περιλαμβάνουν ψηλαφητά, κινητά οζίδια, χωρίς ευαισθησία, ανένδοτα έως σκληρά στη σύσταση. Συνήθως είτε υπάρχει ένας μόνο όζος, είτε οι μαστοί είναι οζώδεις με έναν κυρίαρχο όζο. Οι πολλαπλές αλλοιώσεις μπορεί να είναι ομόπλευρες ή ετερόπλευρες^{18,19} και εδράζονται σε οποιοδήποτε τεταρτημόριο του μαστού^{20,21}.

Η παθογένεια παραμένει άγνωστη, αν και υπάρχουν διάφορες θεωρίες, όπως αυτή της αυτοανοσίας, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις απαντούν σε ασθενείς με ΣΔτ1 και συνυπάρχουσα αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα^{3,18}. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από την παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης στη βιοψία μαστού^{3,22}, τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων που πυροδοτείται από τα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης^{23,24}. Η φλεγμονώδης ή ανοσολογική απάντηση στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης ως αιτία της πάθησης προτάθηκε ως θεωρία, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε²⁵.

Η διάγνωση της οντότητας αυτής αποτελεί πρόκληση τόσο για τον κλινικό ιατρό όσο και για τον ακτινολόγο. Σε περίπτωση που η εξέταση των μαστών αποκάλυψει κάποια αλλοίωση, η απεικόνιση συνήθως περιλαμβάνει τη μαστογραφία και το υπερηχογράφημα μαστών^{13,25}. Στη μαστογραφία, η διαβητική μαστοπάθεια εμφανίζεται με ασύμμετρες πυκνώσεις και παρεγχυματικές ανωμαλίες, ενώ στο υπερηχογράφημα φαίνεται ως ακανόνιστες υποηχοϊκές μάζες με μέτρια έως έντονη ακουστική σκιά^{13,25}. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά και δε βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) με σκιαγραφική ουσία και η μαγνητική φασματομετρία²⁶ θεωρούνται υποβοηθητικές. Όμως καμία απεικόνιση δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει απόλυτα τη διαβητική μαστοπάθεια από την κακοήθεια. Κατά συνέπεια, η ιστολογική βιοψία διά βελόνης ή η χειρουργική βιοψία είναι αναγκαία για την ιστολογική διάγνωση σε υπόνοια κακοήθειας^{20,25,27,28}.

Η αναρρόφηση υλικού για κυτταρολογική εξέταση με λεπτή βελόνη (FNAC) υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη είναι δύσκολο να διεξαχθεί λόγω του δύσκολα προσπελάσιμου ινώδους ιστού και για αυτό προτιμάται η ιστολογική βιοψία διά βελόνης υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη^{27,29}. Οι τυπικές ιστολογικές βλάβες περιλαμβάνουν πυκνή ίνωση τύπου χειλοειδούς, λεμφοκυτταρική διήθηση των

πόρων/λοβιδίων, ατροφία των γαλακτικών λοβιδίων, περιλοβιδιακή και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση^{22,24,30}.

Η διαβητική μαστοπάθεια δεν συσχετίζεται με κακοήθειες του μαστού, ενώ μεμονωμένες περιπτώσεις συνύπαρξης των δύο παθήσεων μπορούν να εξηγηθούν απλά από τον υψηλό επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό τόσο του ΣΔ όσο και του καρκίνου του μαστού³¹.

Συμπερασματικά, στις ασθενείς με ΣΔ, η διαφορική διάγνωση μίας νεοεμφανιζόμενης μάζας στον μαστό θα πρέπει να περιλαμβάνει και τη διαβητική μαστοπάθεια²⁰. Πρόκειται για καλοήγη πάθηση που μπορεί κλινικά να μιμηθεί καρκίνο και ενίοτε η απεικόνιση δεν είναι διαγνωστική, οπότε θα χρειαστεί ιστολογική εξέταση για να αποκλειστεί η κακοήθεια.

Αποτιτανώσεις των αρτηριών του μαστού και ΣΔ

Οι αποτιτανώσεις των αρτηριών του μαστού αντιπροσωπεύουν εναποθέσεις ασβεστίου στον μέσο χιτώνα των αρτηριολίων. Είναι συχνό εύρημα κατά τον συνήθη έλεγχο με μαστογραφία³² και η συχνότητα εμφάνισής τους αυξάνεται γενικά με την ηλικία⁴. Η παρουσία των αποτιτανώσεων στις αρτηρίες του μαστού σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΣΔ και τη διάρκεια αυτού, ιδίως σε γυναίκες άνω των 59 ετών⁶. Παράλληλα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα χρόνιων επιπλοκών, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η πρωτεϊνουρία και οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων. Επιπλέον, οι αποτιτανώσεις έχουν συσχετιστεί με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ, με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα^{5,33}, και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας (έως και 90% αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας)³⁴.

Σε μεγάλη προοπτική μελέτη, η επίπτωση των αλλοιώσεων αυτών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε γυναίκες με ΣΔ συγκριτικά με μη διαβητικές γυναίκες, και ο κίνδυνος για ΣΔ ήταν 4.5 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες με αποτιτανώσεις στη μαστογραφία ρουτίνας συγκρινόμενες με εκείνες που δεν είχαν το εύρημα αυτό [Odds Ratio (OR): 4.5, 95% Confidence Interval (CI): 3.2-6.1]³⁵.

Σε γυναίκες με ΣΔ, η παρουσία των αποτιτανώσεων στις αρτηρίες του μαστού συνδέεται επίσης με αυξημένη ολική θνησιμότητα [Hazard Ratio (HR): 1.74, 95% CI: 1.19-2.56]³⁶. Μελέτη γυναικών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια έδειξε ότι ο ΣΔ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός

παράγοντας για την παρουσία αποπιτανώσεων και ο κίνδυνος εμφάνισής τους σε γυναίκες με ΣΔ ήταν 58% μεγαλύτερος [Odds Ratio (OR): 1.58, 95% CI: 1.01-2.49]⁴. Σε άλλες μελέτες όμως δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των αποπιτανώσεων αυτών και του ΣΔ^{37,38}, ενώ σε μία μελέτη φάνηκε ότι οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού³⁹.

Συμπερασματικά, οι αποπιτανώσεις των αρτηριών του μαστού δεν συνδέονται μόνο με την παρουσία ΣΔ αλλά και με γενικευμένη καρδιαγγειακή νόσο⁴. Μολονότι λοιπόν είναι ελκυστική η χρησιμοποίησή τους για την ανίχνευση γυναικών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΣΔ ή στεφανιαία νόσο, η διαγνωστική τους αυτή σημασία προς το παρόν μένει να επιβεβαιωθεί. Μέχρι τότε δεν θεωρούνται αξιόλογο εύρημα που πρέπει να αναφέρεται στο πόρισμα της μαστογραφίας².

ΣΔ και καρκίνος του μαστού

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων κακοηθειών και έχει παρατηρηθεί ότι συχνά ο ΣΔ και ο καρκίνος του μαστού συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. Είναι ενδιαφέρον ότι οι δύο οντότητες φαίνεται να έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς^{7,40} και επιπλέον υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τόσο ο ΣΔ όσο και η αντιδιαβητική αγωγή επηρεάζουν την επίπτωση, τη θεραπεία και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού^{7,41}.

Ο ΣΔ αφορά το 7% περίπου του ενήλικου πληθυσμού⁴², ενώ ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες της Ευρώπης και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) καθώς και η πρώτη αιτία θανάτου από κακοήθεια στις γυναίκες στην Ευρώπη και η δεύτερη στις ΗΠΑ^{42,43}. Ο ΣΔ συνυπάρχει στο 18% των ασθενών με καρκίνο του μαστού^{7,40}.

Η συσχέτιση ΣΔ και καρκίνου του μαστού έχει φανεί από μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔτ2, στη Nurses' Health Study, παρατηρήθηκε 16% αύξηση του κινδύνου για κακοήθεια του μαστού συγκριτικά με εκείνες χωρίς ΣΔ (HR: 1.16, 95% CI: 0.98-1.62)⁴⁴. Σε αναδρομική μελέτη που έγινε στον Καναδά, παρατηρήθηκε μικρή αλλά σημαντική αύξηση στη συχνότητα του καρκίνου του μαστού μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ σε σύγκριση με εκείνες χωρίς ΣΔ (HR: 1.08, 95% CI: 1.01-1.16, p=0.01)⁴⁵. Μεταξύ γυναικών άνω των 30 ετών από την Κορέα, εκείνες με ΣΔ παρουσίασαν

50% υψηλότερο κίνδυνο για κακοήθεια μαστού (HR: 1.51, 95% CI: 1.26-1.80)⁴⁶. Σε γυναίκες άνω των 65 ετών στην Αυστρία, η διάγνωση του καρκίνου του μαστού συσχετίστηκε με γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl (HR: 1.62, 9% CI: 1.12-2.34)⁴⁷. Είναι σημαντικό ότι η μετανάλυση 20 μελετών έδειξε 20% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις διαβητικές γυναίκες (RR: 1.20, 95% CI: 1.12-1.28)⁴⁸. Τέλος, σε μεγάλο πληθυσμό γυναικών με ΣΔ, η πιθανότητα συνύπαρξης καρκίνου του μαστού ήταν 10% μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνες χωρίς ΣΔ⁴⁹.

Η παρουσία του ΣΔ φαίνεται όμως ότι εκτός από την επίπτωση του καρκίνου του μαστού, επηρεάζει και την επιβίωση των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Η μετανάλυση 5 μελετών έδειξε αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με ΣΔ (RR: 1.24, 95% CI: 0.95-1.62)⁴⁸. Σε άλλη μετανάλυση 6 μελετών βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου από όλες τις αιτίες σε γυναίκες με ΣΔ και καρκίνο του μαστού συγκριτικά με εκείνες με καρκίνο του μαστού χωρίς ΣΔ (HR: 1.49, 95% CI: 1.35-1.65)⁵⁰, ενώ η ανάλυση στοιχείων από 97 προοπτικές μελέτες ανέδειξε μέτρια συσχέτιση του ΣΔ με τον θάνατο από καρκίνο του μαστού σε σχέση με την απουσία ΣΔ⁵¹.

Επιπλέον, ο ΣΔ έχει επίδραση και στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι λοιμώξεις του τραύματος μετά από χειρουργική αφαίρεση καρκίνου του μαστού φαίνεται ότι είναι πιο συχνές σε διαβητικά άτομα (OR: 3.0, 95% CI: 1.1-8.16, p=0.03)⁵², ενώ ο ΣΔ δυσχεραίνει και την ανάρρωση έπειτα από ακτινοθεραπεία⁵³. Αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας λόγω τοξικότητας της χημειοθεραπείας παρατηρείται σε συνυπάρχοντα ΣΔ (OR: 1.20, 95% CI: 1.07-1.35)⁵⁴, ενώ ο ΣΔ φάνηκε να προδιαθέτει και σε υπερτριγλυκεριδαμία από τη χρήση ταμοξιφένης⁵⁵.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που, ενδεχομένως, συνδέουν τον ΣΔ με τον καρκίνο του μαστού δεν είναι αποσαφηνισμένοι. Οι κυριότεροι συνοψίζονται στον πίνακα 1⁵⁶⁻⁷³.

Πίνακας 1. Κύριοι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τον καρκίνο του μαστού με τον ΣΔ⁶⁰⁻⁷²

Κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί
Ενεργοποίηση της οδού του insulin-like growth factor (IGF)
Ενεργοποίηση της οδού της ινσουλίνης
Διαταραχή στη ρύθμιση των επιπέδων των ορμονών του φύλου
Διαταραχές στη ρύθμιση των κυτταροκινών από τα λιποκύτταρα
Ενεργοποίηση της αναγωγής της αλδόξης
Η παθολογική HDL των διαβητικών ασθενών

Αντιδιαβητική αγωγή και καρκίνος του μαστού

1) Ινσουλίνη

Ο πιθανός ρόλος της ινσουλίνης στην ανάπτυξη καρκίνου ανέκλυσε όταν οι Hemkens και συν. παρατήρησαν μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη glargine σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανθρώπινη ινσουλίνη ($p < 0.0001$) [HR μετά από προσαρμογή για τη δόση: 1.09 (95% CI 1.00-1.19) για ημερήσια δόση 10 IU, 1.19 (95% CI 1.10-1.30) για ημερήσια δόση 30 IU και 1.31 (95% CI 1.20-1.42) για ημερήσια δόση 50 IU]⁷⁴. Ως πιθανή εξήγηση προτάθηκε η αυξημένη δέσμευση της glargine με τον υποδοχέα του IGF1⁷⁴. Τα δεδομένα όμως αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια. Πράγματι, μια σουηδική μελέτη έδειξε ότι οι διαβητικές γυναίκες που ελάμβαναν μόνο ινσουλίνη glargine είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που ελάμβαναν άλλο τύπο ινσουλίνης [Relative risk (RR): 1.99, 95% CI: 1.31-3.03], αλλά ο κίνδυνος δεν αυξανόταν όταν η glargine συνδυαζόταν με άλλες ινσουλίνες, εύρημα το οποίο έθεσε υπό ερώτηση τη σχέση της glargine με τον καρκίνο του μαστού⁷⁵. Επιπλέον, η Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group ανέφερε ότι η ινσουλίνη glargine γενικά δεν σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (HR: 1.49, 95% CI: 0.79-2.83, $p=0.2$), αν και η χρήση αποκλειστικά της ινσουλίνης αυτής σχετίστηκε με αυξημένο σχετικό κίνδυνο (HR: 3.39, 95% CI: 1.46-7.86, $p=0.004$)⁷⁶. Επίσης, σύμφωνα με μεγάλη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης της εταιρείας παραγωγής, η glargine δεν παρουσίασε συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού⁷⁷. Αρνητική για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη θεραπεία με ινσουλίνη glargine απέβη άλλη μία μελέτη⁷⁸. Πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χρήση της ινσουλίνης glargine δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τα 5 πρώτα χρόνια της χρήσης της, σε σύγκριση πάντα με άλλες ινσουλίνες, αλλά ο κίνδυνος αυξανόταν μετά τα 5 χρόνια (HR: 1.8, 95% CI: 0.7-1.3)⁷⁹. Είναι εντυπωσιακό ότι ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος σε γυναίκες που ελάμβαναν ινσουλίνη και πριν την έναρξη της glargine (HR: 2.7, 95% CI: 1.1-6.5), απομακρύνοντας το ενδεχόμενο ενοχοποίησης της συγκεκριμένης ινσουλίνης και δημιουργώντας ερώτημα για την ασφάλεια της μα-

κροχρόνιας ινσουλινοθεραπείας γενικά⁷⁹. Τέλος, είναι σημαντικό ότι στη μελέτη ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) με μέση παρακολούθηση 6.2 έτη, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του καρκίνου μεταξύ της ομάδας που ελάμβανε βασική ινσουλίνη glargine και της ομάδας συμβατικής θεραπείας (HR: 1.00, 95% CI: 0.88-1.13, $p=0.97$)⁸⁰.

Η αντιδιαβητική αγωγή όμως αναφέρεται ότι, εκτός από την επίπτωση, επηρεάζει και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς με ΣΔτ2 και καρκίνο φάνηκε ότι έχουν διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο συγκριτικά με όσους ελάμβαναν μετφορμίνη (HR: 1.9; 95% CI: 1.5-2.4, $p < 0.0001$), διαφορά που υπονοεί ότι είτε τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, είτε η μετφορμίνη ασκεί προστατευτική δράση⁸¹. Μία αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η χρήση ινσουλίνης ή ινσουλινοεκκριτικών φαρμάκων σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, αλλά ο κίνδυνος μειωνόταν, όταν τα φάρμακα αυτά συνδυάζονταν με μετφορμίνη⁷⁹.

Επομένως, τα στοιχεία είναι ακόμη αντικρουόμενα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να ενοχοποιούν συγκεκριμένη ινσουλίνη. Έτσι η τυχόν συσχέτιση μεταξύ ινσουλίνης και καρκίνου του μαστού πρέπει να διερευνηθεί με μεγάλες προοπτικές μελέτες⁸².

2) Αντιδιαβητικά δισκία

ι) Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι γνωστή για την αποτελεσματικότητά και την ασφάλειά της ως αντιδιαβητικός παράγοντας⁸³, αλλά πρόσφατα έχει διαφανεί και ο ευεργετικός της ρόλος στον καρκίνο του μαστού⁸⁴.

Από μελέτη παρατήρησης ανέκλυσε ότι η μετφορμίνη σχετίζεται γενικά με μειωμένο κίνδυνο κακοήθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2 (HR: 0.63, 95% CI: 0.53-0.75), με πιθανή μάλιστα δοσοεξαρτώμενη δράση της⁸⁵. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, η χρήση μετφορμίνης για περισσότερο από 5 έτη συσχέτισε με 56% μείωση του κινδύνου στις γυναίκες με ΣΔτ2 (OR: 0.44, 95% CI: 0.24-0.82), σε σύγκριση με όσες δεν πήραν ποτέ το φάρμακο αυτό⁸⁶. Σε άλλη μελέτη, γυναίκες με ΣΔτ2 που έλαβαν μετφορμίνη τουλάχιστον για ένα έτος είχαν 19% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού συγκρινόμενες με γυναίκες με ΣΔτ2 που πήραν άλλη αγωγή ή καθόλου αγωγή (OR: 0.81, 95% CI: 0.63-0.96)⁸⁷.

Η αντικαρκινική δράση της μετρορμίνης φαίνεται ότι επιτελείται, όπως άλλωστε και η αντιδιαβητική της δράση, μέσω ενεργοποίησης της εξαρτώμενης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK)⁸⁴. Η τελευταία εμποδίζει την κυτταρική πρωτεϊνοσύνθεση και την κυτταρική ανάπτυξη μέσω αναστολής του mTOR (mammalian target of rapamycin)⁸⁸⁻⁹⁰. Εναλλακτικές υποθέσεις περιλαμβάνουν την εκλεκτική τοξική δράση της μετρορμίνης στα αρχέγονα καρκινικά κύτταρα⁹¹, όπως επίσης την αντιφλεγμονώδη δράση της^{92,93}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο δυνητικός ρόλος της μετρορμίνης στη θεραπεία του καρκίνου^{94,95}, καθώς υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο. Σε ασθενείς με ΣΔτ2, η μετρορμίνη σχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα από καρκίνο (HR: 0.43, 95% CI: 0.23-0.80)⁹⁶, ενώ σε μεγάλη αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι η θνησιμότητα από καρκίνο ήταν κατά 13% αυξημένη σε άτομα που ελάμβαναν μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς μάρτυρες, ενώ ήταν μειωμένη σε άτομα με ΣΔ υπό μονοθεραπεία με μετρορμίνη (HR: 0.85, 95% CI: 0.78-0.93)⁹⁷.

Οι Hirsch και συν.⁹¹ έδειξαν ότι όταν οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες συνδυάζονται με μετρορμίνη, βελτιώνεται το αποτέλεσμα. Σε άλλη πάλι μελέτη φάνηκε ότι ασθενείς που λαμβάνουν μετρορμίνη μαζί με την προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία συγκριτικά με όσους δεν λαμβάνουν μετρορμίνη⁹⁸.

Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση γυναικών αρχικού σταδίου καρκίνου του μαστού χωρίς ΣΔ⁹⁹, ενώ έχει προταθεί η χρήση της μετρορμίνης ως δυνητικός επιπρόσθετος παράγοντας στη χημειοθεραπεία ασθενών με καρκίνο ακόμη και χωρίς ΣΔτ2¹⁰⁰. Τα αποτελέσματα αυτά, σε συνδυασμό με την ασφάλεια και το χαμηλό κόστος, καθιστούν τη μετρορμίνη ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο⁸⁴. Αναμένονται πλέον τα αποτελέσματα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που ήδη είναι σε εξέλιξη, ώστε να διασαφηνίσουν τον πιθανό ρόλο της μετρορμίνης στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού¹⁰¹.

ii) Σουλφονουλουρίες

Σε σύγκριση με τη μετρορμίνη, η λήψη σουλφονουλουριών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο (HR: 1.3, 95% CI: 1.1-1.6, p=0.012)⁷⁸, ο οποίος είναι υψηλότερος με τη γλι-

βενκλαμίδη σε σύγκριση με τη γλικλαζίδη (OR: 3.6, 95% CI: 1.1-11.9, p<0.05)¹⁰². Από άλλη μελέτη προέκυψε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο μειώνεται με τη χρήση γλικλαζίδης, ενώ η χρήση της γλιβενκλαμίδης για περισσότερο από 36 μήνες συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (HR: 3.47, 95% CI: 0.95-12.7)¹⁰³. Η μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία φάνηκε να παρουσιάζει 36% αύξηση του κινδύνου για όλους τους καρκίνους σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με μετρορμίνη, ενώ ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο⁷⁹. Ειδικότερα για τον καρκίνο του μαστού όμως, ο κίνδυνος δεν φάνηκε να επηρεάζεται από κάποιον υπογλυκαιμικό παράγοντα⁷⁹. Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για τη σχέση των σουλφονουλουριών με τον καρκίνο του μαστού.

iii) Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) είναι αγωνιστές των υποδοχέων PPARγ (peroxisome proliferators-activated receptors gamma), οι οποίοι εκφράζονται όχι μόνο στον λιπώδη ιστό μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, εμποδίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Προκλινικές μελέτες πιθανολόγησαν την αντικαρκινική δράση των TZDs¹⁰⁷, αλλά οι κλινικές μελέτες είναι λίγες και τα αποτελέσματα αντιφατικά. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετανάλυση των Monami και συν.¹⁰⁸ έδειξε μικρότερη αθροιστική επίπτωση καρκίνου στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (OR: 0.23, CI: 0.19-0.26 έναντι OR: 0.44, 95% CI: 0.34-0.58 περιπτώσεις / 100 ασθενείς-έτη, p<0.05). Σε μελέτη των Ferrara και συν. δεν διαπιστώθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ πιογλιταζόνης και κακοήθειας¹⁰⁹ με εξαίρεση την αύξηση του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης μετά από 2 έτη χορήγησης πιογλιταζόνης¹¹⁰. Η συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης πιογλιταζόνης και καρκίνου της ουροδόχου κύστεως επιβεβαιώθηκε σε πρόσφατη μετανάλυση¹¹¹.

Ειδικότερα για τον καρκίνο του μαστού, οι TZDs δεν φάνηκε να μειώνουν τον σχετικό κίνδυνο, σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη¹¹². Αντίθετα, στη μελέτη PROactive παρατηρήθηκαν λιγότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με εκείνη του εικονικού φαρμάκου¹¹³. Επιπλέον, μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η έγκαιρη χορήγηση TZDs σε υπερινσουλιναίμια ή ΣΔτ2 σχετίστηκε με μείωση της νοσηρό-

τητας και θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού¹¹⁴. Δεν είναι λοιπόν ακόμη σαφής η επίδραση των φαρμάκων αυτών στον καρκίνο του μαστού.

Σακχαρώδης διαβήτης και θηλασμός

Η έναρξη και η διάρκεια του θηλασμού επηρεάζεται από την παρουσία του ΣΔ. Γυναίκες με ΣΔτ1 θηλάζουν σε μικρότερο ποσοστό τα παιδιά τους σε σύγκριση με τις μη διαβητικές μητέρες¹¹⁵⁻¹¹⁷, καθώς ο ΣΔτ1 έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα πρόωρου τοκετού, καισαρικής, μικρότερης ηλικίας της μητέρας και χαμηλότερης μόρφωσης^{117,118}. Επίσης, η έναρξη του θηλασμού μπορεί να καθυστερήσει σε γυναίκες με διαβήτη κύησης ή ΣΔτ2, καθώς αυτές οι καταστάσεις συσχετίζονται με υψηλά ποσοστά επιπλοκών της εγκυμοσύνης και περιγεννητικών επιπλοκών, οι οποίες μπορεί να χωρίσουν το νεογνό από τη μητέρα του επί αρκετές ημέρες^{119,120}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η κακή γλυκαιμική ρύθμιση της μητέρας μπορεί να καθυστερήσει την παραγωγή γάλακτος¹²¹⁻¹²³. Επιπλέον, δεν επιτυγχάνεται εύκολα η γλυκαιμική ρύθμιση στις γυναίκες με ΣΔτ1 που θηλάζουν¹²⁴, διότι απαιτείται λιγότερη ινσουλίνη κατά τον θηλασμό^{125,126}, ενώ χρειάζεται ιδιαίτερη μέριμνα για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας της μητέρας¹²⁷.

A) Θηλασμός και ΣΔ – Οφέλη για τη μητέρα

Οι μητέρες που θηλάζουν φαίνεται ότι προστατεύονται τόσο από την εμφάνιση ΣΔτ2, μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακών παθήσεων και προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού^{10,128}. Τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα του θηλασμού ενισχύονται με την αύξηση της διάρκειας θηλασμού¹²⁸⁻¹³¹.

Προστασία από ΣΔτ2

Μεγάλες μελέτες έχουν δείξει τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού έναντι της εμφάνισης ΣΔτ2, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου¹³²⁻¹³⁶. Συγκεκριμένα, η Shanghai Women's Health Study έδειξε ότι οι γυναίκες που θήλασαν τα παιδιά τους είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2 (RR: 0.88, 95% CI: 0.76-1.02, p=0.08)¹³³. Επιπλέον, η συνολική διάρκεια θηλασμού > 23 μήνες σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΣΔτ2 συγκρινόμενη με την έλλειψη θηλασμού στη μελέτη Nurses' Health Study (NHS) (HR: 0.88, 95% CI: 0.78-1.00, p=0.02) και στην NHS II (HR: 0.67, 95% CI: 0.54-0.84, p<0.001)¹³².

Ομοίως, στη μελέτη Women's Health Initiative, διάρκεια θηλασμού > 12 μήνες σχετίστηκε με 20% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔτ2¹³⁴. Επιπλέον, οι γυναίκες που γέννησαν και δεν θήλασαν κινδυνεύουν κατά 50% περισσότερο από τις γυναίκες που δεν γέννησαν να αναπτύξουν στο μέλλον ΣΔτ2 (OR: 1.48, 95% CI: 1.26-1.73, p<0.001), ενώ θηλασμός έστω για 3 μήνες μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο¹³⁵.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη RRISK (Reproductive Risk factors for Incontinence Study at Kaiser)¹³⁶, όπου φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 σε μητέρες που δεν θήλασαν ποτέ είναι σχεδόν διπλάσιος αυτού που παρατηρείται σε γυναίκες που δεν γέννησαν ποτέ (OR: 1.92, 95% CI: 1.14-3.27)¹³⁶, ενώ οι μητέρες που θήλασαν για τουλάχιστον 1 μήνα έχουν τον ίδιο κίνδυνο με τις γυναίκες που δεν γέννησαν¹³⁶. Επίσης, μητέρες που θηλάζουν τα παιδιά τους αλλά συγχρόνως τους δίνουν και αγελαδινό γάλα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 συγκρινόμενες με τις μητέρες που ανατρέφουν τα παιδιά τους αποκλειστικά με μητρικό γάλα για 1-3 μήνες (OR: 1.52, 95% CI: 1.11-2.10)¹³⁶.

Διαβήτη κύησης: προστατεύει ο θηλασμός από ΣΔτ2;

Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης ΣΔτ2^{132,137,138}. Το ερώτημα αν ο θηλασμός προστατεύει τις γυναίκες με διαβήτη κύησης από τη μελλοντική εμφάνιση ΣΔτ2 δεν έχει ακόμη απαντηθεί, καθώς τα στοιχεία μέχρι τώρα είναι ελλιπή και αντικρουόμενα^{132,139-144}.

Οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης που θηλάζουν τα παιδιά τους φαίνεται ότι βελτιώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, τα επίπεδα λιπιδίων¹⁴⁰ και την ανοχή στη γλυκόζη κατά την αρχική περίοδο μετά τον τοκετό¹⁴¹. Σε μελέτη όπου έγινε μέτρηση γλυκόζης, λιπιδίων και καμπύλη γλυκόζης (OGTT) 4-12 εβδομάδες μετά τον τοκετό, ο επιπολασμός του ΣΔτ2 ήταν πάνω από διπλάσιος στις γυναίκες που δεν θήλαζαν σε σύγκριση με τις μητέρες που θήλαζαν τα παιδιά τους (9.4% έναντι 4.2%, p=0.01)¹⁴⁰. Μελέτη γυναικών με αρνητικά αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος, στις οποίες μετρήθηκαν επίπεδα γλυκόζης και έγινε καμπύλη σακχάρου κατά την κύηση και 6 μήνες μετά τον τοκετό, έδειξε ότι οι μητέρες που εμφάνισαν ΣΔ είχαν μικρότερη πιθανότητα να θηλάζουν τα παιδιά τους σε σύγκριση με τις μητέρες που είχαν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (42% έναντι 71%, p=0.03)¹⁴².

Στη μελέτη SWIFT (Study of Women, Infant Feeding, and Type 2 Diabetes), οι μητέρες με ιστο-

ρικό διαβήτη κύησης που ανέτρεφαν τα παιδιά τους αποκλειστικά ή σχεδόν αποκλειστικά με μητρικό γάλα, εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό ΣΔ στις 6-9 εβδομάδες μετά τον τοκετό ($p=0.02$)¹⁴³. Επιπλέον, στη μελέτη Atlantic DIP (Diabetes In Pregnancy), οι μητέρες με διαβήτη κύησης που θήλαζαν είχαν σε μικρότερο ποσοστό υπεργλυκαιμία που επέμενε μετά τον τοκετό συγκρινόμενες με τις μητέρες που δεν θήλαζαν (8.2% έναντι 18.4%, $p<0.001$)¹⁴⁴.

Αντιθέτως, από την αναδρομική ανάλυση των στοιχείων της μελέτης NHS II, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ότι ο θηλασμός μειώνει την εμφάνιση ΣΔτ2 στις γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης¹³².

B) Θηλασμός και ΣΔ – Οφέλη για το παιδί

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα παιδιά που δεν τρέφονται με μητρικό γάλα πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 ή 2¹³⁰. Βέβαια, είναι δύσκολο να αποδειχθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ στέρησης μητρικού γάλακτος και μελλοντικής εμφάνισης ΣΔ στα παιδιά, καθώς θα ήταν αντιδεοντολογικό να υπάρξουν ομάδες ελέγχου στις οποίες θα συσταθεί να μην θηλάζουν¹⁴¹ και επομένως όλα τα στοιχεία προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης.

1) Θηλασμός και ΣΔτ1

Η βραχεία διάρκεια θηλασμού έχει συσχετιστεί με εμφάνιση ΣΔτ1 στα παιδιά. Θηλασμός που διαρκεί λιγότερο από 3 μήνες σχετίζεται με 1.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔτ1 συγκριτικά με άτομα που θήλασαν για μεγαλύτερο διάστημα^{145,146}. Σύμφωνα με μία μελέτη, στα νεογνά που έχουν γενετική προδιάθεση να αναπτύξουν ΣΔτ1, η βραχεία διάρκεια του θηλασμού καθώς και η πρόωρη έναρξη σίτισης με αγελαδινό γάλα οδηγεί σε αυτοανοσία του β-κυττάρου¹⁴⁷, ενώ σε άλλη μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε αυτό¹⁴⁸.

Νεογνά που θήλασαν για περισσότερο από 5 μήνες είχαν 29% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔτ1 συγκρινόμενα με αυτά που θήλασαν για λιγότερο από 2 μήνες (OR=0.71, 95% CI: 0.54-0.93, $p=0.012$)¹⁴⁹. Υπολογίστηκε ότι 19% των νέων περιπτώσεων ΣΔτ1 που θήλασαν για λιγότερο από 5 μήνες, θα μπορούσε να είχε προληφθεί¹⁴⁹. Ομοίως, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού προστατεύει από την εμφάνιση ΣΔτ1 καθώς τα παιδιά που εμφάνισαν ΣΔτ1 είχαν θηλάσει για μικρότερο χρονικό διάστημα συγκρινόμενα με τα μη διαβητικά αδέρφια τους (3.3 έναντι 4.6 μηνών, $p<0.001$)¹⁵⁰.

2) Θηλασμός και ΣΔτ2

Ο θηλασμός κατά τους πρώτους δύο μήνες της ζωής μειώνει την πιθανότητα για μελλοντικό ΣΔτ2 κατά 59% (OR: 0.41, 95% CI: 0.18-0.93) σε σύγκριση με το γάλα φόρμουλα¹⁵¹, ενώ σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι διάρκεια θηλασμού μεγαλύτερη από 12 μήνες προστατεύει από την εμφάνιση διαβήτη (OR: 0.24, 95% CI: 0.13-0.99) και οι συγγραφείς πρότειναν την προαγωγή του θηλασμού ως μέτρο πρόληψης του ΣΔτ2¹⁵². Από μετανάλυση προέκυψε ότι τα άτομα που θήλασαν είχαν 39% μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔτ2 συγκρινόμενα με άτομα που δεν θήλασαν (OR: 0.61, 95% CI: 0.44-0.85, $p=0.003$)¹⁵³, αλλά δεν υπήρχαν πληροφορίες για πιθανό δόσοεξαρτώμενο όφελος. Όμως τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών σε χώρες με χαμηλό και μέσο εισόδημα, δεν επιβεβαίωσαν την αντίστροφη σχέση μεταξύ μεγαλύτερης διάρκειας θηλασμού και μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη¹⁵⁴. Τέλος, ο παρατηρούμενος θηλασμός φάνηκε να προστατεύει τα παιδιά από την εμφάνιση παθολογικής καμπύλης σακχάρου (στην ηλικία των 9.5 ετών¹⁵⁵).

3) Τα παιδιά των μητέρων με διαβήτη κύησης

Τα παιδιά των μητέρων με διαβήτη κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένο βάρος, αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔτ2 κατά την παιδική και νεαρή ηλικία¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ και ο θηλασμός έχει προταθεί ότι μπορεί να τα προφυλάσσει από την εμφάνιση παχυσαρκίας και ΣΔτ2, όμως τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα. Σε πληθυσμό των Ινδιάνων Pima τα παιδιά των μητέρων με διαβήτη κύησης που θήλασαν εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό ΣΔτ2 σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν θήλασαν (30.1% έναντι 43.6%), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική¹⁵⁸. Επίσης, μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε καναδικό πληθυσμό έδειξε ότι τα παιδιά που θήλασαν ≥ 12 μήνες είχαν 76% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔτ2 πριν από την ηλικία των 18 ετών σε σύγκριση με αυτά που δεν θήλασαν (OR: 0.24, 95% CI: 0.13-0.84)¹⁵⁹. Τέλος, στη μελέτη SEARCH φάνηκε ο προστατευτικός ρόλος της μεγαλύτερης διάρκειας θηλασμού στην εμφάνιση ΣΔτ2 σε νεαρά άτομα ηλικίας 10-21 ετών (OR: 0.43, 95% CI: 0.19-0.99)¹⁶⁰.

Συμπεράσματα

Ο ΣΔ σχετίζεται με αρκετές παθήσεις του μαστού. Η διαβητική μαστοπάθεια οφείλεται σε καλοήγη πολλαπλασιασμό του ινώδους ιστού, αλλά ενίοτε μπορεί να προκύψει η ανάγκη διαφορικής

διάγνωσης από κακοήθεια¹⁷. Οι αποπιτανώσεις των αρτηριών του μαστού δεν αποτελούν ειδικό εύρημα, αλλά η ύπαρξή τους εγείρει και την υπόνοια αδιάγνωστου ΣΔ³³. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση του ΣΔτ2 με τον καρκίνο του μαστού^{7,40,48}. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή είναι περίπλοκη και δεν μπορεί να θεωρηθεί αιτιολογική. Εξίσου ενδιαφέρουσα είναι και η πιθανή επίδραση της αντιδιαβητικής αγωγής στον καρκίνο του μαστού, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με τον ρόλο της μετφορμίνης⁸⁴. Τέλος, υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι ο θηλασμός μπορεί να προστατεύσει τόσο τις μητέρες που θηλάζουν όσο και τα παιδιά τους από τη μελλοντική εμφάνιση ΣΔ^{161,162}, αλλά χρειάζονται προοπτικές μελέτες για επιβεβαίωση.

Abstract

Gouveri E, Papanas N. Diabetes and the female breast. Hellenic Diabetol Chron 2012; 4: 204-215.

The present review outlines breast pathology in diabetes mellitus (DM). Diabetic mastopathy is a benign lesion that might mimic malignancy. Breast arterial calcifications are frequently detected on mammograms but have no particular clinical importance. Interestingly, DM has been associated with breast cancer. Both entities frequently co-exist and seem to share common pathways, although a causal relationship has not been established. Furthermore, antidiabetic treatment may influence both the incidence and prognosis of breast cancer. Conversely, breastfeeding might also have a protective role against the development of DM in both mother and child. Therefore, breastfeeding should be encouraged as an additional preventive measure from future DM.

Βιβλιογραφία

- Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? J Diabetes Complications 2010; 24: 154-62.
- Gouveri E, Papanas N, Maltezos E. The female breast and diabetes. Breast 2011; 20: 205-11.
- Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type 1 diabetes mellitus. Lancet 1984; 1: 193-5.
- Mass AH, van der Schouw YT, Mali WP, van der Graaf Y. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2004; 94: 655-9.
- Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. Diabetologia 1988; 31: 16-23.
- Cetin M, Cetin R, Tamer N, Kelekci S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. J Diabetes Complications 2004; 18: 363-6.
- Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. J Surg Res 2002; 105: 53-7.
- Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. Breastfeeding and diabetes. Curr Diabetes Rev 2011; 7: 135-42.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005; 115: 496-506.
- Stuebe AM, Schwarz EB. The risks and benefits of infant feeding practices for women and their children. J Perinatol 2010; 30: 155-62.
- Boullu S, Andrac L, Piana L, Darmon P, Dutour A, Oliver C. Diabetic mastopathy, complication of type 1 diabetes mellitus: report of two cases and a review of the literature. Diabetes Metab 1998; 24: 448-54.
- Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. Am J Clin Pathol 2000; 113: 541-5.
- Murakami R, Kumita S, Yamagushi K, Ueda T. Diabetic mastopathy mimicking breast cancer. Clin Imaging 2009; 33: 234-6.
- Kojima T, Kammori M, Hashimoto MY, et al. Diabetic mastopathy in an advanced elderly woman with insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. Breast Cancer. 2003; 10: 374-7.
- Honda M, Mori Y, Nishi T, Mizugushi K, Ishibashi M. Diabetic mastopathy of bilateral breasts in an elderly Japanese woman with 2 diabetes: a case report and a review of the literature in Japan. Intern Med 2007; 46: 1573-6.
- Sotome K, Ohnishi T, Miyoshi R, et al. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. Breast Cancer 2006; 13: 205-9.
- Καρομύτσος Δ, Ηλιάδης Φ, Ζαντίδης Α, Διδάγγελος Τ. Τέσσερις περιπτώσεις ινώδους διαβητικής μαστοπάθειας. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2008; 21: 301-4.
- Kudva YC, Reynolds CA, O'Brien T, Crotty TB. Mastopathy and diabetes. Curr Diab Rep 2003; 3: 56-9.
- Utada Y, Watanabe T, Kajiwaru T, et al. A case of diabetic mastopathy with multiple lesions mimicking breast cancer. Breast Cancer 2003; 10: 371-3.
- Thanarajasingam U, Chen B, Tortorelli CL, Jakub JW, Ghosh K. Diabetic mastopathy as a radiographically occult palpable breast mass. Case Report Med 2011; 2011: 162350.
- Perret WL, Malara FA, Hill PA, Cawson JN. Painful diabetic mastopathy as a reason for mastectomy. Breast J 2006; 12: 559-62.
- Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. "Diabetic mastopathy", or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 121-6.
- Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol 1992; 23: 780-6.
- Seidman JD, Schnaper LA, Phillips LE. Mastopathy in insulin-requiring diabetes mellitus. Hum Pathol 1994; 25: 819-24.
- Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. Breast J 2007; 13: 607-13.
- Balan P, Turnbull LW. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in diabetic mastopathy. Breast 2005; 14: 68-70.

27. *Pereira MA, de Magalhães AV, da Motta LD, et al.* Fibrous mastopathy: clinical, imaging, and histopathologic findings of 31 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 326-35.
28. *Zhang YN, Zhong DR, Sun Q, Zhou YD, Guan JH.* Diabetic mastopathy mimicking breast cancer: two case reports. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 409-12.
29. *Camuto PM, Zetrenne E, Ponn T.* Diabetic mastopathy: a report of 5 cases and a review of the literature. *Arch Surg* 2000; 135: 1190-3.
30. *Fong D, Lann MA, Finlayson C, Page DL, Singh M.* Diabetic (lymphocytic) mastopathy with exuberant lymphohistiocytic and granulomatous response: a case report with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1330-6.
31. *Neetu G, Pathmanathan R, Weng NK.* Diabetic mastopathy: a case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2010; 3: 245-51.
32. *Nielsen BB, Holm NW.* Calcification in breast arteries. The frequency and severity of arterial calcification in female breast tissue without malignant changes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1985; 93: 13-6.
33. *Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, O'Sullivan DM.* Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause* 2008; 15: 276-81.
34. *Kemmeren JM, Beijerinck D, van Noord PA, et al.* Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. Work in progress. *Radiology* 1996; 201: 75-8.
35. *Dale PS, Mascarenhas CR, Richards M, Mackie G.* Mammography as a screening tool for diabetes. *J Surg Res* 2010; 159: 528-31.
36. *Kemmeren JM, van Noord PA, Beijerinck D, Fracheboud J, Banga JD, van der Graaf Y.* Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: The DOM Project. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 333-41.
37. *Kataoka M, Warren R, Luben R, et al.* How predictive is breast arterial calcification on cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 73-80.
38. *Maas AH, van der Schouw YT, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y.* Arterial calcium on mammograms is not associated with inflammatory markers for heart disease risk. *Heart* 2006; 92: 541-2.
39. *Wada H, Kitada M, Sato K, Sasajima T, Miyokawa N, Kuroda T.* Prevalence of breast arterial calcification by mammography contributes to breast cancer. *Breast Cancer* 2011 Jun 4 [Epub ahead of print].
40. *Nicolucci A.* Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 87-95.
41. *Unwin N, Gan D, Whiting D.* The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 2-3.
42. *Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.* Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
43. *Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E.* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-81.
44. *Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al.* Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1752-8.
45. *Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE.* Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 349-56.
46. *Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM.* Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
47. *Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al.* Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006; 49: 945-52.
48. *Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A.* Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856-62.
49. *Li C, Balluz LS, Ford ES, Okoro CA, Tsai J, Zhao G.* Association between diagnosed diabetes and self-reported cancer among U.S. adults: findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care* 2011; 34:1365-8.
50. *Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al.* Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 40-6.
51. *Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptose S, et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-41.
52. *Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Strohmmer H, Kubista E.* Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 745-50.
53. *Albino FP, Koltz PF, Ling MN, Langstein HN.* Irradiated autologous breast reconstructions: effects of patient factors and treatment variables. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 12-6.
54. *Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH.* Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2170-6.
55. *Milionis HJ, Liberopoulos EN, Elisaf MS.* Tamoxifen-induced hypertriglyceridemia in association with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001; 27: 160-3.
56. *Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al.* Diabetes and Cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 207-21.
57. *Hou N, Zheng Y, Gamazon ER, et al.* Genetic susceptibility to type 2 diabetes and breast cancer risk in women of European and African ancestry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 552-6.
58. *Bordeleau L, Lipscombe L, Lubinski J, et al.* Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Diabetes and breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2011; 117: 181-8.
59. *Pisani P.* Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 63-70.
60. *Ferguson RD, Novosyadlyy R, Fierz Y, et al.* Hyperinsulinemia enhances c-Myc-mediated mammary tumor development and advances metastatic progression to the lung in a mouse model of type 2 diabetes. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R8.
61. *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al.* Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 530-42.

62. Chappell J, Leitner JW, Solomon S, Golovchenko I, Goalstone ML, Draznin B. Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells: Direct and potentiating influence. *J Biol Chem* 2001; 276: 38023-8.
63. van der Burg B, Rutteman GR, Blankenstein MA, de Laat SW, van Zoelen EJ. Mitogenic stimulation of human breast cancer cells in a growth factor-defined medium: synergistic action of insulin and estrogen. *J Cell Physiol* 1988; 134: 101-8.
64. Papa V, Pezzino V, Costantino A, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest* 1990; 86: 1503-10.
65. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 193-204.
66. Nyholm H, Djursing H, Hagen C, Agner T, Bennett P, Svenstrup B. Androgens and estrogens in postmenopausal insulin-treated diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 946-9.
67. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-16.
68. Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. *Int J Oncol* 2006; 28: 985-93.
69. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8: 395-408.
70. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5699-704.
71. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1102-7.
72. Ramunno A, Cosconati S, Sartini S, et al. Progresses in the pursuit of aldose reductase inhibitors: The structure-based lead optimization step. *Eur J Med Chem* 2012 Mar 5 [Epub ahead of print].
73. Pan B, Ren H, He Y, et al. HDL of patients with type 2 diabetes mellitus elevates the capability of promoting breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1246-56.
74. Hemkens LG, Grouwen U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-44.
75. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-54.
76. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755-65.
77. Home PD, Lagarenne P. Combined randomized controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52: 2499-506.
78. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-77.
79. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011; 54: 2254-62.
80. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012 [Epub ahead of print].
81. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254-8.
82. Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers? *JAMA* 2010; 303: 446-7.
83. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin: diamonds are forever. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2395-7.
84. Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and cancer: Licence to heal? *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 913-7.
85. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Evans JM. New users of metformin are at low risk for incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-5.
86. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 1304-8.
87. Bosco JL, Antonsen S, Sørensen HT, Pedersen L, Lash TL. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 101-11.
88. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
89. Hadad SM, Fleming S, Thompson AM. Targeting AMPK: A new therapeutic opportunity in the breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 1-7.
90. Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3271-3.
91. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009; 69: 7507-11.
92. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 631-41.
93. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3437-44.
94. Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8: 909-15.
95. Oliveras-Ferreros C, Vazquez-Martin A, Menendez JA. Genome-wide inhibitory impact of the AMPK activator metformin on kinesins, tubulins, histones, auroras and polo-like kinases M-phase cell cycle genes in human breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 1633-6.
96. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33: 322-6.

97. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012; 35: 299-304.
98. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297-302.
99. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42-51.
100. Grenader T, Goldberg A, Shavit L. Metformin as an addition to conventional chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: e259.
101. clinicaltrials.gov/ct2/results?term=metformin+breast+cancer.
102. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulfonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479-84.
103. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulfonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009; 46: 279-84.
104. Lee LD, Sabourin CL, Liu HM, Smith PJ, Seewaldt V, Kniss DA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation in human breast cancer. *Int J Oncol* 1999; 15: 967-73.
105. Mueller E, Sarraf P, Tontonoz PM, et al. Terminal differentiation of human breast cancer through PPAR gamma. *Mol Cell* 1998; 1: 465-70.
106. Lee LD, Guo Y, Bradbury J, Suster S, Clinton SK, Seewaldt VL. The antiproliferative effects of PPARgamma ligands in normal human mammary epithelial cells. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 179-92.
107. Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2170-7.
108. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2008; 31: 1455-60.
109. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-9.
110. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
111. Kermodie-Scott B. Meta-analysis confirms raised risk of bladder cancer from pioglitazone. *BMJ* 2012; 345: e4541.
112. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risk in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 485-92.
113. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PROactive investigators. *Drug Saf* 2009; 32: 187-202.
114. Hatton JL, Yee LD. Clinical use of PPARgamma Ligands in Cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 159415.
115. Hummel S, Winkler C, Schoen S, et al. Breastfeeding habits in families with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 671-6.
116. Schoen S, Sichert-Hellert W, Hummel S, Ziegler AG, Kersting M. Breastfeeding duration in families with type 1 diabetes compared to non-affected families: results from BABYDIAB and DONALD studies in Germany. *Breastfeed Med* 2008; 3: 171-5.
117. Sorkio S, Cuthbertson D, Bärlund S, et al. Breastfeeding patterns of mothers with type 1 diabetes: results from an infant feeding trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 206-11.
118. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819-23.
119. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 320-6.
120. Sparud-Lundin C, Wennergren M, Elfvin A, Berg M. Breastfeeding in Women With Type 1 Diabetes: Exploration of predictive factors. *Diabetes Care* 2011; 34: 296-301.
121. Neubauer SH, Ferris AM, Chase CG, et al. Delayed lactogenesis in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 54-60.
122. Ostrom KM, Ferris AM. Prolactin concentrations in serum and milk of mothers with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 49-53.
123. Ferris AM, Dalidowicz CK, Ingardia CM, et al. Lactation outcome in insulin-dependent diabetic women. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 317-22.
124. Murtaugh MA, Ferris AM, Capacchione CM, Reece EA. Energy intake and glycemia in lactating women with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 642-8.
125. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S61-78.
126. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract* 2009; 15: 187-93.
127. Anonymous. Preparing pregnant women with diabetes for special breast-feeding challenges. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 648.
128. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 222-31.
129. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 81-7.
130. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1364-71.
131. Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction on middle-to-late adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 138.e1-8.
132. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 2601-10.
133. Villegas R, Gao YT, Yang G, et al. Duration of breastfeeding and the incidence of type 2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study. *Diabetologia* 2008; 51: 258-66.
134. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, et al. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 974-82.

135. Liu B, Jorm L, Banks E. Parity, breastfeeding, and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1239-41.
136. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, et al. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Am J Med* 2010; 123: 863.e1-6.
137. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:131-5.
138. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.
139. Gunderson EP. Breast-feeding and diabetes: long-term impact on mothers and their infants. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 279-86.
140. Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR Jr. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 451-5.
141. Gunderson EP. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy: subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S161-8.
142. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, et al. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 1998; 47: 1302-10.
143. Gunderson EP, Hedderston MM, Chiang V, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 2012; 35: 50-6.
144. O'Reilly MW, Avalos G, Dennedy MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breastfeeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 953-9.
145. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-9.
146. Norris JM, Scott FW. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 1996; 7: 87-92.
147. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia* 2001; 44: 63-9.
148. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1512-21.
149. Rosenbauer J, Herzig P, Gianì G. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus – a nationwide population-based case-control study in pre-school children. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 211-22.
150. Alves JG, Figueiroa JN, Meneses J, Ales GV. Breastfeeding protects against type 1 diabetes mellitus: a case-sibling study. *Breastfeed Med* 2012; 7: 25-8.
151. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1997; 350: 166-8.
152. Young TK, Martens PJ, Taback SP, et al. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 651-5.
153. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1043-54.
154. Fall CH, Borja JB, Osmond C, et al. The COHORTS group. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 47-62.
155. Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Hill JC, Karat SC, Fall CH. Glucose tolerance and insulin resistance in Indian children: relationship to infant feeding pattern. *Diabetologia* 2011; 54: 2533-7.
156. Chertok IR, Zimmerman DR. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 166-9.
157. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 1845-9.
158. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B138-41.
159. Young TK, Martens PJ, Taback SP, et al. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 651-5.
160. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, et al. Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31: 470-5.
161. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S251-60.
162. James DC, Lessen R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: promoting and supporting breastfeeding. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1926-42.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Μαστός
Καρκίνος του μαστού
Αντιδιαβητική αγωγή
Θηλασμός

Key-words:

Diabetes mellitus
Breast
Cancer
Antidiabetic treatment
Lactation