

Aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum  
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institut für Klinische Diabetologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

Diabetes bei Patienten mit Pankreaskarzinom  
-  
Assoziation von Tumor-Grading und -Stadium  
mit dem Glukosestoffwechsel

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Jan Steffen Böddeker  
2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Karsten Müssig

Zweitgutachter: PD Dr. Volker Burkart

Neben Typ-1- (T1D) und Typ-2-Diabetes (T2D) gewinnen spezifische Formen des Diabetes mellitus zunehmend an Bedeutung. Eine davon ist der Diabetes, welcher mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas assoziiert ist und nach aktueller Nomenklatur als Diabetes des exokrinen Pankreas (DEP) bezeichnet wird. Der DEP geht mit einer exokrinen und einer endokrinen Dysfunktion einher. Diese Studie wurde durchgeführt, um den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Pankreaskarzinomen unter besonderer Berücksichtigung von Tumor-Grading und -Stadium zu untersuchen.

Es wurden 92 Patienten mit potenziell resektabler Pankreasneoplasie rekrutiert (n=53 Patienten ohne Diabetes mellitus (ND), n=19 Patienten mit T2D und n=20 Patienten mit DEP). Es erfolgten Untersuchungen von Alter, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer, HbA1c, Nüchtern-Glukose, Insulin, C-Peptid, Bilirubin, Lipase, Amylase, Pankreas-Amylase und C-reaktives Protein (CRP) sowie die Berechnung von *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* und *Beta-Cell Function* (HOMA-IR und -%B).

Gruppenvergleiche erfolgten mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*. Auf Unterschiede in der prozentualen Verteilung wurde mit dem Fisher's exact test geprüft. Assoziationen zwischen Parametern wurden mithilfe von Korrelationskoeffizienten und den zugehörigen p-Werten dargestellt.

Patienten mit DEP und T2D zeigten höhere Nüchtern-Glukose- ( $p < 0,001$ ), HbA1c- ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR- ( $p < 0,001$ ) und niedrigere HOMA-%B-Werte ( $p < 0,05$ ) als Patienten ohne Diabetes mellitus. Bezüglich des Tumor-Gradings zeigten sich prozentuale Verteilungsunterschiede zwischen den Diabetes-Gruppen DEP und T2D ( $p < 0,05$ ) sowie zwischen DEP und ND ( $p < 0,001$ ). Der Anteil der G3-Tumore war in der Gruppe DEP höher als in T2D und ND (ND: 16 %; T2D: 33 %; DEP: 79 %). Beim Vergleich der Tumor-Grading-Gruppen wies die Gruppe G3 höhere Nüchtern-Glukose- ( $p < 0,01$ ) und HbA1c-Werte ( $p < 0,001$ ) sowie ein höheres Alter ( $p < 0,001$ ) als die Gruppe der nicht malignen Karzinomvorstufen (NM) auf. Im Vergleich zu Gruppe G1/G2 zeigte sich ein höherer HbA1c ( $p < 0,05$ ) und eine geringere Erkrankungsdauer ( $p < 0,05$ ). Gruppe G1/G2 zeigte ein höheres Erkrankungsalter ( $p < 0,01$ ) als die Gruppe NM. Unterschiede bezüglich der Tumorstadien konnten nicht gezeigt werden.

Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung sowie aus früheren Arbeiten stützen die Vermutung, dass die reine Tumorausbreitung nicht der entscheidende Faktor für Effekte auf die Glukosehomöostase ist. Vielmehr scheinen tumorassoziierte Mediatoren die Effekte auf den Glukosestoffwechsel zu vermitteln und sollten in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht werden.

Der DEP findet sich häufig bei Patienten mit Pankreaskarzinom und zeigt eine positive Assoziation mit einem höheren Grad der zellulären Veränderung der Neoplasie.

In addition to type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D), specific forms of diabetes mellitus are becoming increasingly important. One of these is diabetes, which is associated with diseases of the exocrine pancreas and, according to current nomenclature, is called diabetes of the exocrine pancreas (DEP). DEP is associated with exocrine and endocrine dysfunction. This study was performed to investigate glucose metabolism in patients with pancreatic carcinoma, with particular emphasis on tumor grading and stage.

92 patients with potentially resectable pancreatic neoplasia were recruited (n=53 patients without diabetes mellitus (ND), n=19 patients with T2D and n=20 patients with DEP). Age, body mass index (BMI), diabetes duration, HbA1c, fasting glucose, insulin, C-peptide, bilirubin, lipase, amylase, pancreatic amylase and C-reactive protein (CRP) were investigated and homeostatic model assessment of insulin resistance and beta cell function (HOMA-IR and %B) were calculated.

Group comparisons were performed with One-way Analysis of Variance (ANOVA) and Bonferroni's multiple comparisons test. The Fisher's exact test was used to check for differences in the percentage distribution. Associations between parameters were presented using correlation coefficients and the corresponding p-values.

Patients with DEP and T2D showed higher fasting glucose ( $p < 0.001$ ), HbA1c ( $p < 0.001$ ), HOMA-IR ( $p < 0.001$ ) and lower HOMA-%B values ( $p < 0.05$ ) than patients without diabetes mellitus. With regard to tumor grading, percentage distribution differences were found between the diabetes groups DEP and T2D ( $p < 0.05$ ) and between DEP and ND ( $p < 0.001$ ). The proportion of G3 tumors in the DEP group was higher than in T2D and ND (ND: 16 %; T2D: 33 %; DEP: 79 %). When tumor grading groups were compared, group G3 had higher fasting glucose ( $p < 0.01$ ), HbA1c values ( $p < 0.001$ ) and a higher age ( $p < 0.001$ ) than the group of non-malignant neoplastic precursor lesions (NM). Compared to group G1/G2, a higher HbA1c ( $p < 0.05$ ) and a lower duration of disease ( $p < 0.05$ ) were observed. Group G1/G2 showed a higher age ( $p < 0.01$ ) than group NM. Differences in tumor stages could not be shown.

The results of the current study as well as from earlier studies support the assumption that pure tumor spread is not the decisive factor for effects on glucose homeostasis. Rather, tumor-associated mediators seem to mediate the effects on glucose metabolism and should be further investigated in future work.

The DEP is often found in patients with pancreatic carcinoma and shows a positive association with a higher degree of cellular alteration of the neoplasia.

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
%B	Betazellfunktion
<	kleiner als
°C	Grad Celcius
µl	Mikroliter
µU/ml	Micro-Units pro Milliliter
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AFIP	<i>The Armed Forces Institute of Pathology</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AM	Adrenomedullin
ANOVA	<i>One-way Analysis of Variance</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
C-Pep	C-Peptid
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEP	Diabetes des exokrinen Pankreas
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
FPI	<i>Fasting Plasma Insulin</i>
g	mittlere Erdschwerebeschleunigung
GAD	Glutaminsäure-Decarboxylase
GLP1	<i>Glucagon-like Peptide 1</i>
Gluc	Glukose
HbA1c	Hämoglobin A1 c
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
i.S.	im Serum
i.v.	intravenös
IAPP	<i>Plasma Islet Amyloide Polypeptide</i>
ICA	Inselzell-Antikörper
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
Ins	Insulin
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
IR	Insulinresistenz
KBB	kleines Blutbild
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
KliCh	klinische Chemie
MCN	muzinöse zystische Neoplasie
mg/dl	Milligramm pro Deziliter

ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
mmol/mol	Millimol pro Mol
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
n	Anzahl
ND	Personen ohne Diabetes
NF-κB	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i>
NM	Nicht Maligne
nmol/l	Nanomol pro Liter
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p	statistische Signifikanz
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ProIns	Proinsulin
r	Korrelationskoeffizient
R0-Resektion	Entfernung des Tumors im Gesunden
RR	Relatives Risiko
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SEM	<i>Standard Error of the Mean</i>
SGLT-2	<i>Sodium Dependent Glucose Transporter 2</i>
TNM	Primärtumor, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
U/l	Units pro Liter
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United States of America</i>
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition und Ätiologie	1
1.1.2	Epidemiologie des Diabetes mellitus	2
1.1.3	Typ-1-Diabetes	3
1.1.4	Typ-2-Diabetes	3
1.1.5	Diabetes des exokrinen Pankreas (DEP)	4
1.1.6	Diagnostik des Diabetes mellitus	6
1.1.7	Folgeerkrankungen	7
1.1.8	Therapie des Diabetes mellitus	7
1.2	<b>Pankreasneoplasien</b>	<b>9</b>
1.2.1	Pankreaskarzinom	9
1.2.1.1	Epidemiologie	9
1.2.1.2	Risikofaktoren	9
1.2.1.3	Pathologie	11
1.2.2	Nicht-maligne Pankreasneoplasien	12
1.2.3	Therapie des Pankreaskarzinoms	13
1.3	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
2.1	<b>Material</b>	<b>15</b>
2.1.1	Verbrauchsmaterialien	15
2.1.2	Geräte	16
2.2	<b>Methoden</b>	<b>17</b>
2.2.1	Studienkollektiv	17
2.2.1.1	Ethikvotum	17
2.2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2.1.3	Rekrutierung der Studienteilnehmer	17
2.2.1.4	Klinische Patientencharakteristika	18
2.2.1.5	Nüchtern-Blutentnahme	18
2.2.1.6	Versorgung der Proben – Präanalytik	19
2.2.1.7	Klinisch-chemisches Labor	20
2.2.1.8	<i>Homeostatic Model Assessment</i> (HOMA)	20
2.2.1.9	Klassifikation des Diabetes mellitus	21
2.2.1.10	Klassifikation des Pankreastumors	22
2.2.1.11	Gruppeneinteilung für Auswertung	24

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Charakteristika der Studienteilnehmer</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2</b>	<b>Tumorstadien</b> .....	<b>27</b>
3.2.1	Verteilung der Tumorstadien in den Patientengruppen .....	27
3.2.2	Vergleich von Glukosestoffwechsel-Parametern und klinischen Variablen in den Tumorstadien-Gruppen .....	28
<b>3.3</b>	<b>Tumor-Grading</b> .....	<b>30</b>
3.3.1	Verteilung des Tumor-Gradings in den Patientengruppen .....	30
3.3.2	Verteilung der Patientengruppen in den Tumor-Grading-Gruppen.....	31
3.3.3	Vergleich von Glukosestoffwechsel-Parametern und klinischen Variablen in den Tumor-Grading-Gruppen .....	32
3.3.4	Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading .....	37
3.3.5	Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern in einzelnen Tumor-Grading-Gruppen .....	39
3.3.6	Assoziationen von BMI und Stoffwechselfparametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading .....	41
3.3.7	Assoziationen von BMI und Glukosestoffwechsel-Parametern in einzelnen Tumor- Grading-Gruppen .....	42
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
<b>4.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>43</b>
<b>4.2</b>	<b>Diagnostik des Diabetes des exokrinen Pankreas</b> .....	<b>43</b>
<b>4.3</b>	<b>Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Pankreaskarzinom</b> .....	<b>44</b>
4.3.1	Vergleich des Glukosestoffwechsels der verschiedenen Diabetesformen.....	44
4.3.2	Mechanismus der Hyperglykämie bei Patienten mit DEP .....	46
4.3.3	Beeinflussung der Betazellfunktion .....	46
4.3.4	Beeinflussung der Insulinsensitivität .....	47
4.3.5	Interpretation des Homeostatic model assessment (HOMA).....	48
<b>4.4</b>	<b>Tumorassoziierte Veränderungen des Glukosestoffwechsels</b> .....	<b>49</b>
4.4.1	Auswirkung des Tumor-Stadiums auf den Glukosestoffwechsel .....	49
4.4.2	Assoziation von Tumor-Grading und Veränderungen des Glukosestoffwechsels .	51
<b>5</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>56</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus

### 1.1.1 Definition und Ätiologie

Der Diabetes mellitus umfasst eine heterogene Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, welche sich durch eine chronische Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinwirkung und/oder der Insulinsekretion auszeichnen. Als Folge kommt es zu Langzeitschäden und Funktionsstörungen unterschiedlicher Organe, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, des Nervensystems, der Nieren und der Augen (American Diabetes Association 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; Nauck et al. 2017).

Die *American Diabetes Association* (ADA) teilt die verschiedenen Subtypen des Diabetes mellitus in vier Hauptgruppen ein, welche wiederum in Untergruppen unterteilt werden können (American Diabetes Association 2014). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über diese Klassifikation.

**Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus**

I.	<b>Diabetes mellitus Typ 1</b> (Betazell-Zerstörung, geht normalerweise mit einem absoluten Insulinmangel einher) A. Immunologisch B. Idiopathisch
II.	<b>Diabetes mellitus Typ 2</b> (von Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz)
III.	<b>Andere spezifische Typen</b> A. Genetische Defekte der Betazellfunktion (z.B. MODY) B. Genetische Defekte der Insulinwirkung C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis, Neoplasien, Zystische Fibrose) D. Endokrinopathie E. Substanz- oder chemisch induziert F. Infektionen G. Seltene Formen des immunologisch vermittelten Diabetes H. Andere genetische Syndrome, die manchmal mit Diabetes assoziiert werden
IV.	<b>Gestationsdiabetes</b>

MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*  
(American Diabetes Association 2014)

## 1.1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Weltweit waren im Jahr 2017 circa 425 Millionen Menschen und davon 58 Millionen Europäer an Diabetes mellitus erkrankt. Bis zum Jahre 2045 wird mit einem weltweiten Anstieg auf bis zu 629 Millionen Diabetesfälle gerechnet. Trotz eines Anstiegs der Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D) um circa 3 % pro Jahr, machen die Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) mit circa 90 %, insbesondere in den Industrienationen, den größten Anteil der weltweiten Diabeteserkrankungen aus (International Diabetes Federation 2017).

Die Bundesrepublik Deutschland gehört im internationalen Vergleich zu den zehn Ländern mit der höchsten Anzahl an Menschen mit Diabetes mellitus. Neue Studien gehen von 7,6 Millionen Betroffenen inklusive einer Dunkelziffer von 2 Millionen aus (Tamayo et al. 2014). Hierbei bildet der T2D, welcher mit höherem Alter, mangelnder körperlicher Aktivität und Übergewicht assoziiert ist, die mit Abstand größte Gruppe. So konnte bei 7 bis 8 % der erwachsenden Bevölkerung ein T2D diagnostiziert werden (Heidemann et al. 2013; Lange et al. 2012; Schipf et al. 2012). Im Jahre 1998 lag dieser Wert noch bei circa 5 % (Bellach et al. 1998). Außerdem steigt die Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr deutlich an und erreicht in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen Werte von über 20 %. Der relative Prävalenzanstieg präsentierte sich bei Männern mit 49 % zudem stärker als bei Frauen mit 30 % (Müller et al. 2015; Wilke et al. 2013).

Bezüglich der Prävalenz zeigen sich auch Unterschiede im regionalen Vergleich. Für die Bundesrepublik Deutschland ließ sich ein Nord/Ost-Süd-Gefälle beobachten, mit besonders hoher Prävalenz in den neuen Bundesländern (Lange et al. 2012; Schipf et al. 2012; Wilke et al. 2013). Als Ursache werden sowohl individuelle als auch regional bedingte sozioökonomische Faktoren diskutiert (Maier et al. 2013).

Formen des T2D zeigen sich zunehmend auch im Kindes- und Jugendalter. Das international steigende Vorkommen des T2D in diesen Altersgruppen, aber auch die steigende Gesamtprävalenz in der Bevölkerung scheint hierbei eng mit dem zunehmenden Übergewicht im Kindes- und Jugendalter assoziiert zu sein (Dabelea et al. 2014; Pinhas-Hamiel & Zeitler 2005).

Obwohl T1D und T2D nach wie vor die größte Bedeutung im Rahmen des Diabetes mellitus zukommt, zeigen neue Studien höhere Häufigkeiten spezifischer Diabetesformen als bisher angenommen (Woodmansey et al. 2017). So konnte für hospitalisierte Patienten mit gleichzeitig auftretendem Diabetes mellitus bei circa 9 % eine pankreatische Ursache nachgewiesen werden (Ewald et al. 2012).

### **1.1.3 Typ-1-Diabetes**

Der T1D macht circa 5 bis 10 % aller Diabeteserkrankungen aus. Zum größten Teil manifestiert sich dieser Diabetestyp im Kindes- und Jugendalter und macht trotz der starken Zunahme des T2D in den letzten Jahren, weiterhin den Großteil der Diabeteserkrankungen in dieser Altersgruppe aus (International Diabetes Federation 2017). Auch bei den Fallzahlen des T1D konnte in den vergangenen Jahren ein stetiger Anstieg gezeigt werden (Patterson et al. 2009). Charakterisiert wird dieser Diabetes-Typ durch die Zerstörung der pankreatischen Betazellen in den Langerhans'schen Inseln, welche einen absoluten Insulinmangel zur Folge hat. Man unterscheidet zwischen einem immunologischen und einem idiopathischen T1D. Der immunologische T1D (Typ 1A) macht den Großteil dieses Diabetes-Typs aus und beruht auf einer zellulär-vermittelten Autoimmunreaktion gegen die Betazellen des Pankreas (Atkinson & Maclaren 1994). Die Erkrankung hat eine starke HLA-Assoziation. Zudem lassen sich einer oder mehrere spezifische Auto-Antikörper gegen bestimmte Strukturen, wie beispielsweise Insel-Zellen und Insulin nachweisen. Der zeitliche Verlauf bis zum absoluten Insulinmangel kann hierbei unterschiedlich ausfallen. Patienten bei denen hingegen keine klare Ätiologie in Form einer Autoimmunerkrankung nachzuweisen ist, werden als idiopathischer T1D (Typ 1B) klassifiziert (American Diabetes Association 2017).

### **1.1.4 Typ-2-Diabetes**

Diabetes mellitus vom Typ 2 macht etwa 90 bis 95 % aller Diabeteserkrankungen aus. Die Prävalenz dieser Diabetesform ist in den letzten Jahrzehnten massiv gestiegen (Engelgau et al. 2004; Zheng et al. 2018), was zum Großteil mit stark zunehmender Adipositas infolge einer abnehmenden körperlichen Aktivität und einer hyperkalorischen Ernährung der heutigen Gesellschaften in Verbindung gebracht wird (Sullivan et al. 2005).

Der T2D hat eine komplexe Pathogenese, die durch verschiedene Faktoren bedingt wird. Die Patienten weisen eine Kombination aus unterschiedlichen Graden einer Insulinresistenz und einer Beeinträchtigung der Insulinsekretion auf, die in ihrem Zusammenspiel zur Erkrankung des T2D führt (Bennett et al. 2007; Kahn 1994; Robertson 1995). Die Insulinresistenz scheint dabei einen bedeutenden Einfluss bei der Entstehung des T2D zu haben. Sie tritt mit höherem Alter und Gewicht häufiger auf und kann unter diesen Bedingungen eine bereits vorhandene aber noch symptomlose Störung der Insulinsekretion demaskieren (Beck-Nielsen & Groop 1994; Kahn 1994).

Für die Entstehung des T2D wird ein Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren angenommen. So unterscheidet sich die Prävalenz der Erkrankung bei gleichen Umweltbedingungen sehr deutlich in verschiedenen ethnischen Gruppen (Carter et al. 1996; Harris et al. 1998). Zudem zeigte sich bei 39 % der Patienten mit T2D in der Anamnese mindestens ein Elternteil mit dieser Erkrankung (Klein et al. 1996). Das Risiko für

Personen mit erstgradig Verwandten, bei denen ein T2D diagnostiziert wurde, ebenfalls diese Erkrankung zu entwickeln, liegt 5- bis 10-mal höher als bei Personen ohne positive Familienanamnese (Shah 2011). Bei der Suche nach Genen, die an der Krankheitsentwicklung beteiligt sein könnten, fiel der Fokus auf solche, die an der Kodierung von Proteinen für die Entwicklung des Pankreas, Insulinsynthese und -sekretion beteiligt sind (Staiger et al. 2009).

Trotz der wichtigen genetischen Komponente scheinen für die letztendliche Entstehung des T2D Umwelteinflüsse die bedeutende Rolle zu spielen. So zeigten sich bei bestimmten indigenen Volksgruppen, die sowohl in Mexiko, als auch in den USA leben, ein Prävalenzunterschied von 7 % zu 38 % (Schulz et al. 2006). Zunehmendes Übergewicht infolge mangelnder körperlicher Bewegung und eine hyperkalorische Ernährung scheinen für den starken Anstieg der Fallzahlen des T2D und damit insbesondere in den westlichen Industrienationen in den letzten 10 bis 20 Jahren eine entscheidende Bedeutung zu haben (Engelgau et al. 2004). Für das zunehmende Körpergewicht konnte gezeigt werden, dass hierdurch die insulinabhängige periphere Glukoseaufnahme reduziert wird, sowie die Sensibilität der Betazellen auf Glukose abnimmt (DeFronzo & Ferrannini 1991; Friedman et al. 1992; Henry et al. 1985). Der hierfür zuständige Mechanismus ist bis heute nicht abschließend geklärt. Jedoch stellen viele Studien inflammatorische Prozesse als Bindeglied zwischen zunehmendem Körperfettanteil und der Abnahme der Glukosetoleranz, beziehungsweise der Entwicklung eines T2D in den Vordergrund (Shoelson et al. 2006; Vandanmagsar et al. 2011).

Zunehmend werden auch Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Schadstoffe (Meo et al. 2015) und der sozioökonomische Status der Patienten mit der Entwicklung des Krankheitsbildes sowie seines Verlaufes in Verbindung gebracht (Rabi et al. 2006; Yang et al. 2017).

### **1.1.5 Diabetes des exokrinen Pankreas (DEP)**

Neben den bekannteren Diabetesformen T1D und T2D rücken zunehmend auch andere spezifische Diabetestypen in den Fokus der Wissenschaft. Eine dieser spezifischen Formen ist der Diabetes, welcher mit einer Erkrankung des exokrinen Pankreasgewebes assoziiert ist. Wurde diese Art des Diabetes in früheren Klassifikationen noch als Typ 3C, oder sekundärer pankreatischer Diabetes bezeichnet, ist die aktuell empfohlene Nomenklatur für diese Erkrankung „Diabetes des exokrinen Pankreas“ (Petrov 2017). Ursächlich ist ein Prozess, der in Form einer Entzündung, einer Neoplasie, oder aufgrund chirurgischer Resektion, die globale Architektur oder Physiologie des Pankreas stört und damit zu einer exokrinen, sowie endokrinen Dysfunktion führt (Hart et al. 2016; Lankisch et al. 1993). Die Insulinproduktion wird hierbei auf Dauer reduziert.

Die ursächliche Betazell-Dysfunktion ist auf inflammatorische Prozesse, einen absoluten Betazell-Verlust, oder auf tumorassoziierte Mediatoren zurückzuführen, welche mitunter auch eine periphere Insulinresistenz bedingen können (Aggarwal et al. 2012b; Chari et al. 2001; Jethwa et al. 2006; Permert et al. 1994; Sasikala et al. 2012). Durch den Verlust von pankreatischen Polypeptiden, welche Einfluss auf die Insulin-Rezeptor-Expression in der Leber haben, kann es in Folge auch zu einer hepatischen Insulinresistenz kommen. Dies stellt einen Unterschied zur Pathologie des T1D dar (Brunicardi et al. 1996). Der Funktionsverlust der pankreatischen Alpha-Zellen und die damit einhergehende verminderte Produktion von Glukagon begünstigen das Auftreten von Hypoglykämien unter einer Insulintherapie (Knop et al. 2010; Merlob et al. 1991).

Ging man bisher davon aus, dass diese spezifischen Diabetesformen eine deutlich untergeordnete Rolle spielen, vermitteln neue Studien ein anderes Bild der Erkrankungshäufigkeit. So wird nach neuesten Erkenntnissen davon ausgegangen, dass bei 9 % der hospitalisierten Patienten, die an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, eine Erkrankung des exokrinen Pankreas zugrunde liegt (Ewald et al. 2012). In einer 2017 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie aus England, bei der die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes im Erwachsenenalter untersucht wurde, zeigte sich der Diabetes mellitus mit pankreatischer Ursache häufiger als der T1D. Außerdem waren hier nur circa 3 % der Patienten mit Diabetes des exokrinen Pankreas auch als solche diagnostiziert, wohingegen circa 88 % dieser Gruppe zuvor als T2D eingestuft waren (Woodmansey et al. 2017). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass circa 40 % der hospitalisierten Patienten mit Diabetes des exokrinen Pankreas fälschlicherweise als T2D diagnostiziert werden (Ewald et al. 2012).

Auch bei Patienten mit T2D kommt es auf Dauer zu einer Funktionsminderung der pankreatischen Betazellen. Allerdings tritt diese beim Diabetes des exokrinen Pankreas deutlich früher in den Vordergrund (Chang-Chen et al. 2008).

Die häufige Fehldiagnostik des DEP als T2D kann aufgrund der pathophysiologischen Unterschiede auch therapeutisch problematisch sein. Während Patienten mit pankreatischer Ursache des Diabetes mellitus deutlich früher mit Insulin behandelt werden müssten, erhalten Patienten mit neudiagnostiziertem T2D nur in seltenen Fällen Insulin als *First-Line*-Therapie (Sharma et al. 2016).

### 1.1.6 Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Diagnosekriterien für den Diabetes mellitus gehen auf Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA), der WHO und weiteren internationalen Experten-Gremien zurück (World Health Organization & International Diabetes Federation 2006). So erstellte die ADA im Jahre 1997 Diagnosekriterien, die in den Jahren 2003 und 2010 weiter ergänzt wurden (American Diabetes Association 2010; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997; Genuth et al. 2003). Ursprünglich beruhen diese Kriterien auf dem Zusammenhang zwischen Blutglukosewerten und dem Risiko für die Entstehung einer Retinopathie. Im Jahre 2009 schlug ein internationales Expertenkomitee zudem vor, den Gebrauch von HbA1c-Werten  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) zur Diagnose des Diabetes mellitus einzuführen, welches später von ADA, WHO, *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) übernommen wurde (Nathan et al. 2009). Den folgenden Kategorien zur Diagnostik des Diabetes mellitus liegen die aktuellsten Empfehlungen der ADA zu Grunde (American Diabetes Association 2017; Nathan et al. 2007).

Personen mit normaler Glukosetoleranz:

- Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert  $<100$  mg/dl (5,6 mmol/l)
- 2h-Plasma-Glukose-oraler Glukosetoleranztest (oGTT)-Wert  $<140$  mg/dl (7,8 mmol/l)

Erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus:

- Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert von 100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l) (*Impaired Fasting Glucose* (IFG))
- 2h-Plasma-Glukose-oGTT-Wert von 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l) (*Impaired Glucose Tolerance* (IGT))
- HbA1c von 5,7 - 6,4 % (39 - 46 mmol/mol)

Diabetes mellitus:

Zeigt ein Patient klassische Symptome einer Hyperglykämie, wie Polydipsie, Polyurie, Glukosurie, Gewichtsverlust und weist zusätzlich eine Gelegenheits-Plasma-Glukose von  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) auf, so kann ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Bei asymptomatischen Individuen, kann die Diagnose Diabetes mellitus durch eines der folgenden Kriterien gestellt werden:

- Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l)
- 2h-Plasma-Glukose-oGTT-Wert  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)
- HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol)

### **1.1.7 Folgeerkrankungen**

Eine chronische Hyperglykämie hat vor allem Auswirkungen auf das Gefäßsystem der Patienten mit Diabetes mellitus und ist hauptverantwortlich für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung. Im Allgemeinen wird hierbei zwischen mikroangiopathischen und makroangiopathischen Folgeschäden, deren Übergänge allerdings fließend verlaufen, unterschieden.

Als bedeutende mikroangiopathische Krankheitsfolgen sind die diabetische Nephropathie, Neuropathie und die diabetische Retinopathie zu nennen (Fowler 2008). So wird allein in den USA die diabetische Retinopathie für circa 10.000 neue Erblindungsfälle pro Jahr verantwortlich gemacht (Fong et al. 2004). Die diabetische Neuropathie, die die häufigste Ursache des diabetischen Fußsyndroms darstellt, verursacht eine Vielzahl der heute auftretenden Amputationsfälle (Boulton et al. 2005).

Die diabetische Makroangiopathie führt über artherosklerotische Prozesse zu Folgeschäden wie koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). So stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Haupttodesursache bei Patienten mit T1D und T2D dar (Laing et al. 2003; Paterson et al. 2007). In Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen Herzinfarkt bei Patienten mit Diabetes mellitus, vergleichbar mit Patienten ohne Diabeteserkrankung, aber bereits vorhergegangenen Infarkt ist (Haffner et al. 1998).

Neben dem oben genannten Risiko aufgrund einer pankreatischen Grunderkrankung an einem Diabetes mellitus zu erkranken, beschreibt eine Vielzahl von Studien den Diabetes mellitus zugleich als Risikofaktor für die Entwicklung von Pankreasneoplasien. Besonders bei Patienten mit einem seit vielen Jahren bestehenden T2D konnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms nachgewiesen werden (Everhart 1995). Neben den dargestellten individuellen Folgen für den einzelnen Patienten mit Diabetes mellitus, haben die Spätkomplikationen und Folgeschäden dieser Erkrankung auch immer stärker werdende volkswirtschaftliche Auswirkungen für die betroffenen Gesundheitssysteme (Liebl et al. 2002).

### **1.1.8 Therapie des Diabetes mellitus**

Die nichtmedikamentöse Basistherapie des T2D beinhaltet zunächst eine Lebensstilmodifikation der betroffenen Patienten. Hierzu gehören Maßnahmen, wie gezielte Patientenschulungen zum Umgang mit Diabetes mellitus, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Tabakentwöhnung, sowie Stressbewältigungsstrategien (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; Landgraf et al. 2017).

Neben diesen Maßnahmen, welche auf allen Ebenen der Diabetestherapie fortgesetzt werden sollten, empfiehlt sich bei vielen Patienten mit T2D bereits eine initiale pharmakologische Monotherapie mit dem oralen Biguanid Metformin. Aufgrund seines positiven Einflusses auf

Stoffwechseleinstellung und kardiovaskuläres Risiko gilt es als Antidiabetikum der ersten Wahl. Kann das angestrebte HbA1c-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht werden, kommt eine Erweiterung des Therapieschemas um ein zusätzliches orales Antidiabetikum, zum Beispiel aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, der DPP-4-Inhibitoren, oder der SGLT-2-Inhibitoren in Frage. Zudem können individuell GLP1-Rezeptor-Agonisten, oder Basalinsulin eingesetzt werden. Zeigt auch die Dualtherapie im Verlauf keinen ausreichenden Effekt, kann auf eine Dreifach-Therapie, beziehungsweise eine kombinierte Insulintherapie umgestellt werden. Je nach HbA1c-Wert bei Diagnose der Erkrankung, ist auch ein direkter Beginn mit einem erweiterten Therapieschema möglich. Für die Prävention von Folgeerkrankungen empfiehlt sich für Patienten mit T2D generell ein Zielbereich des HbA1c von 6,5 % (47,5 mmol/mol) bis 7,5 % (58,0 mmol/mol). Allerdings sollte immer ein individuelles Therapieziel unter Berücksichtigung aller spezifischen Aspekte, wie Alter, Komorbiditäten, Risiko und Nutzen, sowie die persönliche Präferenz, gemeinsam mit dem Patienten vereinbart werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; Landgraf et al. 2017).

Auch bei Patienten mit T1D steht ein individualisiertes Therapieziel im Vordergrund, welches die Prävention von Folgeerkrankungen, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie Präferenzen des Patienten umfassen sollte. Der HbA1c-Zielwert liegt im Allgemeinen bei < 7,5 % (58,0 mmol/mol), sollte aber stets ein Kompromiss aus voraussichtlicher Risikoreduktion diabetesassoziierter Folgeschäden und möglichen Hypoglykämien sein. Wie bei der Behandlung des T2D stellen Patientenschulungen, Ernährungstherapie und psychosoziale Betreuung wichtige Grundpfeiler der Therapie dar. Allerdings steht aufgrund der anderen Pathologie, eine initiale Insulintherapie beim T1D im Vordergrund. Die Standardbehandlung ist die intensivierete konventionelle Insulintherapie, die eine Substitution des basalen Insulins mit langwirksamen Insulinen, sowie kurzwirksame Normalinsuline für den prandialen Bedarf beinhaltet. Je nach Krankheitsverlauf und Patientenpräferenz stehen weitere Behandlungsschemata, wie die konventionelle Insulintherapie oder die Insulinpumpentherapie zur Verfügung (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2018).

Bei anderen Diabetesformen kommen je nach ursächlicher Pathologie unterschiedliche Therapieansätze in Betracht. So sollte bei Diabetesformen, deren Pathologie eine frühe Beeinflussung der pankreatischen Betazellen und Insulinsekretion umfasst, auch eine frühzeitige Insulinsubstitution, ähnlich der Therapie des T1D, eingeleitet werden (Sharma et al. 2016).

## **1.2 Pankreasneoplasien**

### **1.2.1 Pankreaskarzinom**

#### **1.2.1.1 Epidemiologie**

Das Pankreaskarzinom macht weltweit die achthäufigste Krebstodesursache bei Männern mit 138.100 Todesfällen pro Jahr und die neunthäufigste Krebstodesursache bei Frauen mit 127.900 Todesfällen pro Jahr aus (Jemal et al. 2011). Insgesamt zeigt sich die Erkrankung häufiger bei Patienten in Industrienationen. In den USA wird jährlich bei circa 54.000 Patienten ein Pankreaskarzinom diagnostiziert. Dabei muss bei fast jedem dieser Patienten von einem vorzeitigen Tod durch diese Erkrankung ausgegangen werden (Siegel et al. 2018). So stellt die Erkrankung in den USA die vierthäufigste Krebstodesursache sowohl bei Männern als auch bei Frauen dar.

In Deutschland erkrankten 2013 circa 8500 Frauen und 8700 Männer an einem Pankreaskarzinom. Gleichzeitig starben 16601 Personen an dieser Erkrankung. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag für beide Geschlechter bei circa 9 %. Durch die niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt sich die 5-Jahres-Prävalenz auf ähnlichem Niveau wie die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (Barnes 2016).

Das Pankreaskarzinom tritt nur selten vor dem 45. Lebensjahr auf, danach nimmt das Auftreten allerdings stark zu. Die Inzidenz und die Sterberate scheinen je nach Geschlecht und Ethnie zu variieren. So trat die Erkrankung in einigen Studien bei Männern insgesamt häufiger auf als bei Frauen und bei schwarzen häufiger als bei weißen Bevölkerungsgruppen (Zhang et al. 2008). Die genauen Ursachen für diese Unterschiede, sowie Veränderungen der Inzidenzen in den einzelnen Gruppen und über die letzten Jahrzehnte bleibt Bestandteil aktueller Forschung (Ma et al. 2013).

#### **1.2.1.2 Risikofaktoren**

Das Pankreaskarzinom tritt in einigen Familien gehäuft auf. Von den Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben 5 bis 10 % eine positive Familienanamnese (Klein et al. 2001; Olson & Kurtz 2013). Hierbei werden zwei Risikogruppen unterschieden. Zum einen weisen Patienten mit bestimmten erblichen Syndromen, wie der hereditären Pankreatitis oder dem Peutz-Jeghers-Syndrom, ein erhöhtes Risiko auf, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Zum anderen werden spezifische familiäre Risikofaktoren diskutiert, dessen genaue Ursachen bisher noch nicht abschließend geklärt sind.

Als nicht-hereditärer Risikofaktor führt das Rauchen von Zigaretten nachweislich zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos (Lowenfels et al. 2000; Rebours et al. 2012) und scheint alleine für 25 % aller Krankheitsfälle verantwortlich zu sein (Lowenfels & Maisonneuve 2006).

In verschiedenen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien konnte bei Rauchern ein relatives Risiko von 1,5 im Vergleich zu Nicht-Rauchern gezeigt werden (Bosetti et al. 2012; Duell et al. 2002; Farrow & Davis 1990; Ghadirian et al. 1991; Lynch et al. 2009; Mack et al. 1986; Nöthlings et al. 2005; Silverman et al. 1994). Gleichzeitig konnte eine Steigerung des Risikos mit zunehmendem Zigarettenkonsum beobachtet werden (Bosetti et al. 2012; Lynch et al. 2009; Nöthlings et al. 2005). In einer großen prospektiven Studie lag das relative Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms bei aktuellem Rauchkonsum bei 2,5. Mit Beendigung des Rauchkonsums sank das Risiko nach zwei Jahren hingegen um 48 %. Nach 10 bis 15 Jahren befand sich das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, sogar wieder auf dem Niveau der Nichtraucher (Fuchs et al. 1996).

Neben Rauchen stellt auch die nicht-hereditäre chronische Pankreatitis einen Risikofaktor für die Entstehung von Pankreastumoren dar (Bang et al. 2014; Duell et al. 2012; Ekblom et al. 1994; Lowenfels et al. 1993). In einem Bericht der International Pancreatitis Study Group zeigte sich ein kumulatives Risiko von 1,8 % innerhalb von 10 Jahren und ein Risiko von 4 % in 20 Jahren (Lowenfels et al. 1993).

Des Weiteren suggerieren zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpergewicht, einem Mangel an körperlicher Bewegung und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms (Arslan et al. 2010; Aune et al. 2012; Carreras-Torres et al. 2017; Lauby-Secretan et al. 2016; Li et al. 2009; Luo et al. 2008; Michaud et al. 2001; O'Rourke et al. 2010; Stolzenberg-Solomon et al. 2008). So konnte basierend auf Daten der Health Professionals Follow-up Study und der Nurses Health Study bei einem BMI von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu 23 kg/m<sup>2</sup> ein Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms gezeigt werden (Relatives Risiko (RR) 1,81) (Michaud et al. 2001).

Verschiedene Studien zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms (Aggarwal et al. 2013; Batabyal et al. 2014; Calle et al. 1998; Huxley et al. 2005; Inoue et al. 2006; Jee et al. 2005). Es zeigte sich ein relatives Risiko von 2,08 für ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit T2D im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus (Batabyal et al. 2014). Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch unklar, allerdings werden Zusammenhänge mit reduzierten Adiponectin-Spiegeln bei Patienten mit Diabetes mellitus diskutiert, ein Hormon welches normalerweise eine Insulin-stimulierende und anti-inflammatorische Wirkung zeigt (Bao et al. 2013).

Demgegenüber steht der Diabetes mellitus, welcher sich auf Grundlage eines Pankreaskarzinoms entwickelt. Der Zusammenhang zwischen Auftreten des Pankreaskarzinoms und Veränderungen des Glukosestoffwechsels ist in zahlreichen Studien beschrieben (Aggarwal et al. 2012a; Chari et al. 2008; Gullo et al. 1994; Pannala et al. 2008).

### 1.2.1.3 Pathologie

Das Pankreasgewebe ist möglicher Ausgangspunkt für verschiedene maligne, sowie benigne Neoplasien. Histologisch lassen sich diese auf exokrine Pankreasgang- und Azinuszellen, auf endokrine Inselzellen, oder auf pankreatische Stammzellen zurückführen. Der allgemeine Begriff des Pankreaskarzinoms bezieht sich jedoch auf das duktales Adenokarzinom, welches zur Gruppe der exokrinen Pankreasneoplasien gehört. Aus dieser Gruppe gehen mehr als 95 % der malignen Pankreasneoplasien hervor. Demgegenüber machen Neoplasien mit endokrinem Ursprung lediglich 5 % aller Pankreastumoren aus (Klimstra 2007).

Die aktuellen Nomenklaturen der WHO und der AFIP (*The Armed Forces Institute of Pathology*), welche auf histologischen und morphologischen Merkmalen beruhen, teilen die exokrinen Pankreasneoplasien in benigne, prä-maligne und maligne Läsionen auf (Hruban et al. 2007). Können benigne Pankreasläsionen, wie das seröse Zystadenom durch alleinige chirurgische Resektion therapiert werden, weisen prä-maligne Neoplasien ein Potenzial zur malignen Entartung auf. Aktuell teilt man diese Gruppe anhand ihres histopathologischen Dysplasiegrad in *low-grade* oder *high-grade* Läsionen ein (Basturk et al. 2015).

Zu den malignen exokrinen Pankreasneoplasien gehört eine Vielzahl von Läsionen, wie das duktales Adenokarzinom, das Siegelringzellkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das undifferenzierte anaplastische Karzinom. In dieser Gruppe stellt das duktales Adenokarzinom mit circa 85 % den mit Abstand größten Anteil dar. Im Vergleich zu Körper und Schwanz des Pankreas finden sich duktales Adenokarzinome mit einem Verhältnis von circa 3:1 vorwiegend im Pankreaskopf. Die Bezeichnung duktal basiert auf histologischen Gesichtspunkten und impliziert nicht automatisch den Pankreashauptgang oder dessen größere Ableger als Ursprung des Karzinoms. Insgesamt zeigen viele Adenokarzinome ihren Ursprung vielmehr in kleineren, weiter peripher gelegenen Pankreasgängen (Bosman 2010; Hruban et al. 2007; Wilentz & Hruban 1998).

Die lokale Ausbreitung des Adenokarzinoms umfasst typischerweise den Befall umliegender Strukturen wie das Duodenum, die Portalvene oder die Arteria mesenterica superior. Außerdem zeigt das Karzinom eine Tendenz zur perineuralen Infiltration, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Organs, so zum Beispiel in das Retroperitoneum (Gil et al. 2010). Bei fortschreitender Ausbreitung können Milz, Nebennieren, Wirbelsäule, Colon transversum oder Magen betroffen sein. Eine Resektion des Tumors ist bei solchen Ausbreitungszuständen in den meisten Fällen aber nicht mehr möglich. Metastasen zeigen sich häufig früh in den regionalen peripankreatischen Lymphknoten. Später zeigen sich Metastasen des Pankreaskarzinoms vor allem in Leber, Abdomen und Lunge (Ryan et al. 2014).

## 1.2.2 Nicht-maligne Pankreasneoplasien

Neben eindeutig malignen exokrinen Pankreasläsionen, wie dem duktalem Adenokarzinom gibt es zahlreiche weitere Pankreasneoplasien. Ein Teil dieser Läsionen gehört zu den zystischen Pankreasneoplasien, die sowohl untereinander als auch von nicht-neoplastischen zystischen Pankreasläsionen, wie den pankreatischen Pseudozysten unterschieden werden müssen. Die häufigste benigne Pankreasneoplasie ist das seröse Zystadenom, welches bei Erwachsenen jeden Alters vorkommen kann, sich aber besonders bei älteren Frauen zeigt und ab einer Läsionsgröße von über 4 cm häufiger symptomatisch wird.

Als sogenannte prä-maligne Pankreasneoplasien, also Läsionen mit Potenzial zur malignen Entartung, sind vor allem die pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN), die muzinöse zystische Neoplasie (MCN) und die intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie (IPMN) zu nennen. Letztere gehören gleichzeitig zu den zystischen Pankreasneoplasien. Das duktales Adenokarzinom entsteht vor allem aus diesen drei Vorläuferläsionen.

PanIN beschreiben kleine intraduktale, nicht-invasive Läsionen auf Grundlage des pankreatischen Gangepithels. (Basturk et al. 2015; Hruban et al. 2001; Hruban et al. 2004). Wurden die Läsionen ursprünglich in drei Dysplasiegrade eingeteilt, wird heutzutage die Verwendung von *low-grade* und *high-grade* PanIN als Nomenklatur empfohlen. Ein Teil der Läsionen geht im Verlauf von einem *low-grade* in ein *high-grade* PanIN und schließlich in ein duktales Adenokarzinom über. Zudem finden sich die Läsionen häufiger und mit höherem Dysplasiegrad bei Patienten mit positiver Familienanamnese für ein Pankreaskarzinom (Shi et al. 2009). Die MCN stellen sich als scharf abgrenzbare zystische Läsion dar, welche mit deutlicher Mehrheit in Körper und Schwanz des Pankreas vorkommen. Im Vergleich zu IPMN und dem duktalem Adenokarzinom ist das mittlere Erkrankungsalter mit 40 Jahren deutlich niedriger. Auch kommen diese Neoplasien vornehmlich bei Frauen vor und sind insgesamt seltener als IPMN (Klimstra et al. 2009). Die MCN werden abhängig von epithelialeem Dysplasiegrad und Nomenklatur in *low-grade* und *high-grade* unterteilt, wobei ein *low-grade* MCN in ein *high-grade* MCN und dieses in ein duktales Adenokarzinom übergehen kann (Basturk et al. 2015).

Die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) sind ebenfalls präkanzeröse Läsionen, die eine gut beschriebene Adenom-Karzinom-Sequenz aufweisen. Diese Neoplasien gehen vom pankreatischen Gangsystem aus und können je nach Ursprung von Haupt- oder Nebengang des Pankreas, in *main duct (MD)-type* und *branch duct (BD)-type* unterschieden werden (Kobari et al. 1999; Terris et al. 2000). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei circa 65 Jahren in beiden Geschlechtern. Charakteristisch für diese Neoplasie ist die diffuse oder segmentale Dilatation des Pankreasganges, sowie eine intraduktale Erweiterung muzinproduzierender Zellen. Histologisch können IPMN zudem in 5 verschiedene Subtypen (intestinaler, pankreatobiliärer, onkozytischer, gastrischer und tubulärer Typ) unterschieden

werden, welche je nach Typ unterschiedlich hohe Potenziale zur Dysplasie und Malignität aufweisen (Grützmann et al. 2010; Hruban et al. 2007). Bezüglich des Grades der zellulären Dysplasie und der Architektur ihres Epithels werden auch IPMN in *low-grade* und *high-grade* klassifiziert. Das AFIP formuliert in diesem Zusammenhang, dass *low-grade* IPMN in *high-grade* IPMN übergehen können, welche potenziell invasiv werden (Hruban et al. 2007). Insgesamt lassen sich 30 bis 35 % der IPMN mit einem späteren invasiven Geschehen in Verbindung bringen, wobei neuere Studien diesen Anteil etwas niedriger einschätzen (Klibansky et al. 2012).

Neben dem beschriebenen Zusammenhang von Auftreten eines duktales Adenokarzinoms und Veränderungen des Glukosestoffwechsels zeigten sich in einigen Studien bereits bei diesen Vorläuferläsionen Veränderungen der Glukosehomöostase, beziehungsweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Leal et al. 2015; Morales-Oyarvide et al. 2017; Wiesenauer et al. 2003).

### **1.2.3 Therapie des Pankreaskarzinoms**

Voraussetzung für die kurative Behandlung des Pankreaskarzinoms ist die chirurgische Resektion. Allerdings stellen sich nur 15 bis 20 % der Patienten als potenzielle Kandidaten für eine Pankreatektomie dar. Dies ist auf das bereits häufige Vorliegen von Fernmetastasen zurückzuführen. Aufgrund von Komorbidität und Allgemeinzustand, wird jedoch nur einem Teil der potenziell kurativ behandelbaren Patienten eine letztendliche operative Therapie empfohlen (Bilimoria et al. 2007). Ziel einer operativen Behandlung ist die R0-Resektion. Je nach Lokalisation des Tumors in Pankreas-Kopf, -Körper oder – Schwanz kommen unterschiedliche Operationsverfahren wie beispielsweise eine partielle Pankreatikoduodenektomie, eine pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie, oder eine subtotale Pankreaslinksresektion in Frage. Der wichtigste Prognosefaktor für Patienten mit vollständiger Resektion des Tumors ist der Lymphknotenstatus. So liegt das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus bei lediglich 10 %, wohingegen es bei negativem Lymphknotenstatus etwa 30 % beträgt (Allen et al. 2017; Kang et al. 2014). Im Anschluss an die Operation wird den Patienten je nach Land eine adjuvante Kombinationschemotherapie, oder eine Radiochemotherapie empfohlen. Wirkung und Empfehlungen der jeweiligen Therapieformen sind Teil aktueller Forschung (Ducreux et al. 2015; Klinkenbijn et al. 1999; Neoptolemos et al. 2001).

Für die Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resektablen Pankreaskarzinom gibt es international keine einheitlichen Empfehlungen. Es besteht die Möglichkeit einer neoadjuvanten medikamentösen Therapie, um eventuell eine operative Resektion zu erreichen (Ducreux et al. 2015). Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien und

Fernmetastasen ist eine palliative medikamentöse Therapie indiziert, für welche in einigen Studien eine verlängerte Überlebenszeit gezeigt werden konnte (Glimelius et al. 1996; Yip et al. 2006).

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Aufgrund der Ausführungen bezüglich des Zusammenhangs von Pankreasneoplasien und Veränderungen der Glukosehomöostase hat die vorliegende Arbeit das Ziel, den Einfluss von Tumor-Staging und Tumor-Grading auf den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Diabetes mellitus und Pankreasläsionen aufzuklären.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Verbrauchsmaterialien

**Tabelle 2: Materialien zur Nüchtern-Blutentnahme**

BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blutentnahmeset mit Halter 21G (0,8 x 19 mm), 305 mm	Becton Dickinson and Co, Plymouth, UK
B.BRAUN Injekt® Solo, Einmalspritzen 2 ml	B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Serumröhrchen 5 ml BD Vacutainer® SST™ II Advance	Becton Dickinson and Co, Plymouth, UK
EDTA Plasmaröhrchen 3 ml BD Vacutainer® Plastic EDTA tube	Becton Dickinson and Co, Plymouth, UK
Micro tube 1,3 ml FH	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland
MICRO-TOUCH® Nitrile examination gloves	Ansell, Iselin, NJ, USA
kodan® Tinktur forte farblos	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland

G: Gauge; mm: Millimeter; ml: Milliliter

**Tabelle 3: Aliquotierung/Einlagerung**

Probenröhrchen 1,5 ml, farblos	Biozym Scientific GmbH, Hess. Olendorf, Deutschland
Cryovials 3 ml, freistehend, steril	Biozym Scientific GmbH, Hess. Olendorf, Deutschland
Glasröhrchen 2 ml	Peter Oehmen GmbH, Essen, Deutschland
RD Standard False Bottom Tube	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Pipettenspitzen 1000 µl	Sarstedt, Nürnberg, Deutschland

ml: Milliliter; µl: Mikroliter

## 2.1.2 Geräte

**Tabelle 4: Labor Humananalytik**

Pipette Research plus 100 - 1000 µl	Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Berzdorf, Deutschland
Zentrifuge Rotixa 50 RS	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland
Tiefkühlschrank Liebherr Comfort – 20 °C	Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach, Deutschland
Tiefkühlschrank Liebherr Profi Line – 20 °C	Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach, Deutschland
Kühlschrank Liebherr MediLine	Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach, Deutschland
Assistent Rollenmischer RM5, Nr. 348	Karl Hecht GmbH & Co. KG, Sondheim, Deutschland
Cobas c 311 analyzer	Roche Diagnostics, Indianapolis, USA
Immulite 2000 XPi Immunoassey System	Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland

µl: Mikroliter; °C: Grad Celsius

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Studienkollektiv**

#### **2.2.1.1 Ethikvotum**

Der durchgeführten Studie liegt folgendes Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zugrunde: „Studie zur Analyse von Genexpressionsmustern in pankreatischen Betazellen bei Patienten nach Pankreasoperationen“ vom 21. August 2012 (Studennummer: 3923).

#### **2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für das Patientenkollektiv konnten erwachsene Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen eine Pankreas(teil)resektion geplant war, sowie eine schriftliche Einwilligung vorlag, aufgenommen werden. Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme war eine neoadjuvante Chemotherapie und/oder Radiotherapie mit direkter Auswirkung auf das Pankreasgewebe. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien lagen nicht vor.

#### **2.2.1.3 Rekrutierung der Studienteilnehmer**

Die Rekrutierung der Patienten mit geplanter Pankreasoperation erfolgte bei stationärer Aufnahme zur operativen Behandlung der jeweiligen zugrundeliegenden Erkrankung im Rahmen der Krankenversorgung an den folgenden drei Rekrutierungsorten:

- Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf,
- Chirurgische Klinik I, Lukas-Krankenhaus Neuss,
- Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Zentrum für onkologische und minimalinvasive Chirurgie, Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie.

Im Zeitraum von Juli 2013 bis März 2016 wurden so konsekutiv insgesamt n=95 Patienten rekrutiert und in das Studienkollektiv aufgenommen.

Nach der stationären Aufnahme an den verschiedenen Rekrutierungsstandorten wurde der Kontakt zu den Patienten durch die verantwortlichen Ärzte der jeweiligen Klinik vermittelt und begleitet. In einem ausführlichen Anamnesegespräch und unter Verwendung eines zu unterzeichnenden Einwilligungsformulars, wurde den potenziellen Studienteilnehmern die genaue Durchführung und der Ablauf der Studie, sowie die geplante Verwendung der gewonnenen Daten erläutert.

#### **2.2.1.4 Klinische Patientencharakteristika**

Die Erstellung der klinischen Datenbank erfolgte auf Basis der jeweiligen Krankenakten, sowie anhand eines spezifischen CRF-Bogens (*Case Report Form*). Allgemeine patientenbezogene Daten (Geburtsdatum, Aufnahmedatum), sowie verschiedene klinische Parameter (Körpergröße, Gewicht, BMI, Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, etc.) wurden der Patientendokumentation entnommen.

Im Rahmen des durchgeführten Aufklärungsgespräches wurde mit Hilfe des CRF-Bogens zudem anamnestisch auf vorbekannte Störungen des Glukosestoffwechsels der Patienten mit diagnostizierter Pankreaserkrankung und geplanter viszeralchirurgischer Therapie eingegangen. So erfolgte die Dokumentation weiterer spezifischer Informationen (Krankheitsbeginn, Operationsindikation, spezifische Diabetes-Anamnese). Besonderer Fokus lag hierbei auf dem Diabetes-Status der Patienten, dem Diagnosezeitpunkt der Diabeteserkrankung, der möglichen bereits begonnenen Behandlung des Patienten mit oralen glukosesenkenden Medikamenten oder einer Insulintherapie, sowie einer genauen Familien-Anamnese hinsichtlich Diabetes. Hierbei wurden bekannte Diabeteserkrankungen in der Verwandtschaft der Studienteilnehmer erörtert.

#### **2.2.1.5 Nüchtern-Blutentnahme**

Zur genauen Stoffwechselcharakterisierung der Patienten wurde bei den Studienteilnehmern präoperativ eine Nüchtern-Blutentnahme durchgeführt. Hierfür mussten alle Patienten eine Nahrungskarenz von mindestens 8 Stunden einhalten, um die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Für die spätere Zuordnung und Weiterverarbeitung der Blutproben wurden alle Blutentnahmeröhrchen vor Durchführung der Blutentnahme mit entsprechenden Aufklebern gekennzeichnet. Dabei erhielten die verschiedenen Röhrchen, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind, folgende Kennzeichnungen.

Die venöse Blutentnahme des jeweiligen Probanden wurde mit Hilfe eines Safety-Lok Blutabnahmesets durchgeführt. Insgesamt wurden dem Patienten so die oben genannten vier Serumröhrchen und ein EDTA-Plasmaröhrchen abgenommen. Des Weiteren wurde unter Verwendung einer Einmalspritze, das separate Micro tube 1,3 ml-Röhrchen für die spätere Blutzuckermessung mit 1 ml venösem Blut befüllt.

**Tabelle 5: Nüchtern-Blutentnahme**

Serumröhrchen 5 ml	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 5 ml, KliCh/ProIns
Serumröhrchen 5 ml	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 5 ml, 0 Ins/C-Pep
Serumröhrchen 5 ml	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 5 ml, IMMU
Serumröhrchen 5 ml	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 5 ml, IMMU
EDTA-Plasma-Röhrchen 3 ml	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 3 ml, HbA1c/KBB
Micro tube 1,3 ml FH	IMIDIA, aktuelle Verlaufsnummer, 1 ml, 0 Gluc

C-Pep: C-Peptid; Gluc: Glukose; Ins: Insulin; KBB: kleines Blutbild; KliCh: klinische Chemie; ml: Milliliter; ProIns: Proinsulin

#### 2.2.1.6 Versorgung der Proben – Präanalytik

Nach Gewinnung der Proben an den jeweiligen Rekrutierungsorten erfolgte die anschließende Präanalytik und Aliquotierung im Labor für Humananalytik des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf. In einem ersten Schritt wurden die vier Serumröhrchen mithilfe einer Rotixa 50 RS Zentrifuge insgesamt 10 Minuten lang mit 800 g zentrifugiert. Das EDTA-Plasmaröhrchen (HbA1c/KBB) wurde vor weiteren Analyseschritten auf einen Assistent Rollenmischer RM5 gegeben. Nach der Zentrifugation erfolgte die Umfüllung des vorhandenen Serums aus zwei der insgesamt vier Serumröhrchen (IMMU) in zwei 3 ml Cryovials Röhrchen mit entsprechender Kennzeichnung. Die Umfüllung des Serums aus dem KliCh/ProIns-Röhrchen erfolgte in ein RD Standard False Bottom Tube. Für spätere Auswertungen und Analysen wurde diesem zusätzlich ein 1,5 ml-Probenröhrchen, sowie ein 2 ml-Glasröhrchen zugeordnet. Aus dem verbleibenden Serumröhrchen (0 Ins/C-Pep) wurden mithilfe einer Pipette zwei Probenröhrchen á 1,5 ml mit jeweils 500 µl Serum befüllt. Die so erstellten Proberöhrchen wurden anschließend im Labor für Humananalytik direkt analysiert oder zur späteren Analyse in einem Kühlschrank, oder Tiefkühlschrank bei -20 °C, aufbewahrt.

### 2.2.1.7 Klinisch-chemisches Labor

Nach Präanalytik der genommenen Blutproben erfolgte die Messung der klinisch-chemischen Parameter nach den gängigen Referenzlabormethoden durch die Mitarbeiter des Labors für Humananalytik des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf. Aus den Proben der Studienteilnehmer wurden HbA1c, Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin und C-Peptid bestimmt. Bei Vorliegen eines oGTT erfolgte zudem die Bestimmung der Parameter im zeitlichen Verlauf (Glukose i.v. oGTT 2 h, Insulin i.S. 2 h, C-Peptid i.S. 2 h, etc.).

Die Bestimmung des HbA1c wurde mit Hilfe des Cobas c 311 analyzer durchgeführt. Die Bestimmung von C-Peptid und Insulin erfolgte mit Hilfe des Immulite 2000 XPI Immunoassey System und basiert auf antikörpervermittelten Iumineszenzsubstratanalysen.

### 2.2.1.8 Homeostatic Model Assessment (HOMA)

Zur Erfassung der Insulinresistenz und der Betazellfunktion wurden zusätzlich HOMA-IR und HOMA-%B bestimmt. Das mathematische Modell, welches 1985 entwickelt und veröffentlicht wurde, benutzt dabei Nüchtern-Glukose- und Nüchtern-Insulin-Konzentrationen, um die Insulinresistenz und die Betazellfunktion mit folgenden Formeln zu quantifizieren:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPI (mU/L)} \times \text{FPG (mmol/L)})/22.5$$

$$\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{FPI (mU/L)})/(\text{FPG (mmol/L)} - 3.5)$$

Zu Grunde liegt diesem der Feedbackmechanismus zwischen Leber und Betazellen, welcher am Gleichgewicht zwischen Insulinsekretion und hepatischer Glukoseabgabe beteiligt ist. Dies ermöglicht eine theoretische Berechnung von *Steady-State*-Insulin und -Glukose (Muniyappa et al. 2008; Wallace et al. 2004).

### 2.2.1.9 Klassifikation des Diabetes mellitus

Der dargestellten Klassifikation für Personen mit normaler und gestörter Glukosetoleranz sowie T2D und T1D liegt die aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien und Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft zugrunde (Müller-Wieland et al. 2016). Für den DEP gibt es bisher keine einheitlichen Diagnosekriterien. Die Kriterien in Tabelle 6 basieren auf den grundlegenden Diagnosevoraussetzungen, wie dem Vorhandensein einer exokrinen Pankreaserkrankung, dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Diabetes und pankreatischer Grunderkrankung sowie der Erfüllung der Stoffwechselkriterien eines Diabetes mellitus (Hart et al. 2016) .

**Tabelle 6: Klassifikation des Diabetes mellitus in der vorliegenden Arbeit**

Kategorie	Kriterien
Personen mit normaler Glukosetoleranz (ND)	Normaler HbA1c ( $\leq 6,5\%$ ) UND normale Nüchtern-Glukose ( $<7,0\text{ mmol/l}$ ) UND 2h-oGTT-Wert $<7,8\text{ mmol/l}$
Gestörte Glukosetoleranz ( <i>impaired glucose tolerance</i> ) (IGT))	Normaler HbA1c UND Normale Nüchtern-Glukose UND erhöhter 2h-oGTT-Wert von $7,8 - 11,1\text{ mmol/l}$
Diabetes des exokrinen Pankeas (DEP)	Diagnostizierter Diabetes mellitus $<12$ Monate vor Patientenvorstellung oder während des Patientenkontaktes bei vorliegender Pankreasneoplasie. Pathologische Nüchtern-Glukose $\geq 7,0\text{ mmol/l}$ UND/ODER HbA1c $>6,5\%$ ODER pathologischer 2h-oGTT-Wert $\geq 11,1\text{ mmol/l}$
Typ-2-Diabetes (T2D)	Diabetes mellitus unter Medikation und Diagnose $>12$ Monate vor Patientenkontakt unabhängig von HbA1c-Ergebnis
Typ-1-Diabetes (T1D)	Diabetes mellitus unter Medikation UND positiver Nachweis multipler Autoantikörper

%: Prozent; HbA1c: Hämoglobin A1 c; mmol/l: Millimol pro Liter; oGTT: oraler Glukosetoleranztest (Hart et al. 2016; Müller-Wieland et al. 2016)

Um einen möglichen Typ-1-Diabetes der Patienten zu erfassen, wurde unabhängig von den anamnestischen Angaben, jeder Studienteilnehmer auf einen bestehenden T1D getestet. Dies erfolgte durch die Bestimmung von Antikörpern, die gegen spezifische Strukturen der Inselzellen, oder ihre Produkte gerichtet sind. Antikörpertiter gegen Insulin, Tyrosinphosphatase (IA-2) und Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD65-Isoform) wurden so

durch spezifische Radioimmunassays (Medipan GmbH, Berlin) aus Serumproben, entsprechend der Herstellerangaben durchgeführt. Die Bestimmung von Inselzell-Antikörpern (ICA) der Serumproben erfolgte durch indirekte Immunfloreszenz (Dako GmbH, Hamburg, Germany). Die angegebenen Testverfahren wurden durch Mitarbeiter des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf durchgeführt. Die Patienten mit einem diagnostizierten T1D wurden nicht in die folgenden Untersuchungen einbezogen.

### 2.2.1.10 Klassifikation des Pankreastumors

Die histologische Untersuchung der operativ entnommenen Gewebeproben erfolgte in den zuständigen Instituten für Pathologie der jeweiligen Rekrutierungsorte.

Hierbei wurden die untersuchten Gewebeproben nach den aktuellen und international vergleichbaren Standards der *Union for International Cancer Control (UICC)* (Sobin 2010) und des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (Edge 2010) klassifiziert. Die so dokumentierte und in Tabelle 7 dargestellte TNM (Primärtumor, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen)-Klassifikation und die daraus resultierenden Tumorstadien, sowie das ermittelte Tumor-Grading, konnten den histopathologischen Berichten entnommen werden und wurden den entsprechenden Probanden zugeordnet.

**Tabelle 7: TNM-Klassifikation**

#### T-Klassifikation

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltrierte Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

#### N-Klassifikation

NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

#### M-Klassifikation

MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

(Edge 2010; Sobin 2010)

Des Weiteren wurden die TNM-Kriterien zur Einteilung der Tumorerkrankung in verschiedene Tumorstadien verwendet, die im klinischen Alltag für die Festlegung der Therapie von entscheidender Bedeutung sind. Im Rahmen der Studie diente diese Einteilung der Vergleichbarkeit und Unterscheidung des jeweiligen Tumorgeschehens hinsichtlich seiner Ausbreitung. Nach dem Stadium 0, das ein Carcinoma in situ beinhaltet, stellt das Stadium I die geringste Tumorausbreitung dar. Das Stadium IV steht für eine weit fortgeschrittene Tumorausbreitung mit Fernmetastasen. Die genaue Stadieneinteilung anhand der TNM-Kriterien ist in Tabelle 8 aufgeführt (Sobin 2010).

**Tabelle 8: Tumorstadien**

<b>STADIUM UICC 2010</b>	<b>TNM-System</b>		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tis: Carcinoma in situ (Sobin 2010)

Der Grad der Malignität und damit das Ausmaß der Abweichung des Tumorgewebes vom gutartigen ursprünglichen Gewebe wurde im Rahmen des Tumor-Gradings durch den Differenzierungsgrad des histologisch untersuchten Gewebes bestimmt und ist in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Tumor-Grading**

<b>Grading</b>	<b>Definition</b>
Grad 1 (G1)	gut differenziertes, bösartiges Gewebe, hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
Grad 2 (G2)	mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 3 (G3)	schlecht differenziertes bösartiges Gewebe

(Edge 2010; Sobin 2010)

### 2.2.1.11 Gruppeneinteilung für Auswertung

Um in der folgenden Auswertung einen der n-Zahl angebrachten Vergleich der verschiedenen Tumorstadien und des Gradings zu gewährleisten, wurden die Studienteilnehmer anhand ihrer Pathologieergebnisse in folgende Gruppen eingeteilt:

Tumorstadien-Gruppen

- Stadium I/IIA
- Stadium IIB
- Stadium III/IV

Aufgrund der geringen Anzahl an Stadium-I- und Stadium-III-Tumoren wurden die Stadien I und IIA, sowie Stadium III und IV zu gemeinsamen Gruppen zusammengefasst, um so ausreichend große Gruppen zu ermöglichen.

Tumor-Grading-Gruppen

- NM
- G1/G2
- G3

Die Gruppe NM (Nicht Maligne) beinhaltet diejenigen Patienten des Studienkollektivs, bei denen nach Abschluss der pathologisch-histologischen Untersuchung zystische, nicht-maligne Karzinomvorstufen, sogenannte IPMN's mit einer *low-grade* Dysplasie (n=13), oder seröse Zystadenome (n=2) diagnostiziert werden konnten. Außerdem wurden Patienten eingeschlossen, bei denen abschließend kein Anhalt für eine maligne Zellveränderung gezeigt werden konnte (n=5).

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of the Mean*, SEM) angegeben. P-Werte kleiner als 5 % wurden als statistisch signifikant eingestuft. Als Signifikanzniveaus wurden  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  und  $p < 0,001$  gewählt. Rechtsschiefe Daten wurden vor der weiteren Analyse logarithmiert. Gruppenvergleiche erfolgten mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*. Auf Unterschiede in der prozentualen Verteilung wurde mit dem Fisher's exact test geprüft. Assoziationen zwischen Parametern konnten mithilfe von Korrelationskoeffizienten und den zugehörigen P-Werten dargestellt werden. Es wurden adjustierte Analysen für Alter und BMI durchgeführt, um diese als potenzielle *Confounder* auszuschließen. Die Berechnung der Statistik und Erstellung von Graphen erfolgte mit GraphPad Prism Version 6 und IBM SPSS Statistics.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Studienteilnehmer

Tabelle 10: Charakteristika der Studienteilnehmer

	ND	T2D	DEP
Anzahl (davon männlich in %)	53 (51)	19 (37)	20 (55)
Alter [Jahre]	67 ± 1,5	71 ± 2,6	71 ± 2,6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,8 ± 0,5	27,1 ± 0,8	25,3 ± 1,0
Diabetesdauer [Monate]	-	139 ± 37	4 ± 1 ###
Nüchtern-Glukose [mmol/l]	4,9 ± 0,1	7,9 ± 0,6 ***	7,5 ± 0,5 ***
HbA1c [%]	5,6 ± 0,1	7,4 ± 0,3 ***	7,2 ± 0,3 ***
HbA1c [mmol/mol]	38,1 ± 0,8	57,7 ± 3,2 ***	55,0 ± 2,8 ***
C-Peptid [nmol/l]	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2
Nüchtern-Insulin [µU/ml]	8,9 ± 1,2	11,1 ± 1,5	11,2 ± 2,5
HOMA-IR	2,0 ± 0,3	3,7 ± 0,5 *	4,1 ± 1,0 *
HOMA-%B	148,5 ± 18,8	86,1 ± 26,9 *	85,4 ± 23,7 *
Bilirubin [mg/dl]	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,4	3,4 ± 1,3 **
Lipase [U/l]	131,8 ± 34,9	36,1 ± 7,6	63,2 ± 15,3
Amylase [U/l]	96,5 ± 14,5	56,8 ± 8,1	46,2 ± 6,8 **
Pankreas-Amylase [U/l]	66,6 ± 14,3	28,1 ± 6,2	25,1 ± 5,8 *
CRP [mg/dl]	1,9 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,8 ± 1,0

BMI: *Body Mass Index*; CRP: C-reaktives Protein; DEP: Diabetes des exokrinen Pankreas; HbA1c: Hämoglobin A1 c; HOMA-IR: Homeostatic model assessment; IR: Insulinresistenz; ND: Personen ohne Diabetes mellitus; T2D: Typ 2 Diabetes; %B: Betazellfunktion. Angegeben sind Mittelwert ± Standardfehler (SEM: *Standard Error of the Mean*), sowie die statistische Signifikanz: \* p<0,05 im Vergleich zu ND; \*\* p<0,01 im Vergleich zu ND; \*\*\* p<0,001 im Vergleich zu ND; ### p<0,001 im Vergleich zu T2D. Die Gruppenvergleiche erfolgten mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA).

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der klinischen und laborchemischen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs in den drei Patientengruppen ND, T2D und DEP. Bei den in die Auswertung eingegangenen 92 Patienten handelte es sich um 53 Patienten ohne Diabeteserkrankung (27 Männer/ 26 Frauen), 19 Patienten mit Typ 2-Diabetes (7 Männer / 12 Frauen) und 20 Patienten mit einem Typ 3-Diabetes (11 Männer / 9 Frauen). Bezüglich des Alters bestand kein Unterschied zwischen den drei Patientengruppen. Auch der BMI wies keinen Unterschied zwischen den drei Gruppen auf. Die Patientengruppe DEP zeigte im Vergleich zur Patientengruppe T2D eine kürzere Dauer der Diabeteserkrankung (3,8 ± 1 Monate vs. 139 ± 37 Monate; p<0,001).

Im Vergleich der drei untersuchten Patientengruppen konnten auch bezüglich der Nüchtern-Glukose-Werte Unterschiede festgestellt werden. So zeigten sich in der Gruppe T2D mit  $7,9 \pm 0,6$  mmol/l, sowie in der Gruppe DEP mit  $7,5 \pm 0,5$  mmol/l eine höhere Nüchtern-Glukose-Konzentration als in der Gruppe ND mit  $4,9 \pm 0,1$  mmol/l (beide  $p < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen T2D und DEP zeigten sich bezüglich der Nüchtern-Glukose-Werte keine Unterschiede.

Ähnliches stellte sich bei dem Vergleich der HbA1c-Werte der drei Gruppen dar, bei denen jeweils beide Patientengruppen DEP mit  $7,2 \pm 0,3$  % ( $55,0 \pm 2,8$  mmol/mol) und T2D mit  $7,4 \pm 0,3$  % ( $57,7 \pm 3,2$  mmol/mol) höhere HbA1c-Werte zeigten als die Vergleichsgruppe ND mit  $5,6 \pm 0,1$  % ( $38,1 \pm 0,8$  mmol/mol) (beide  $p < 0,001$ ). Ein Unterschied zwischen den zwei Diabetesgruppen T2D und DEP bestand hingegen nicht.

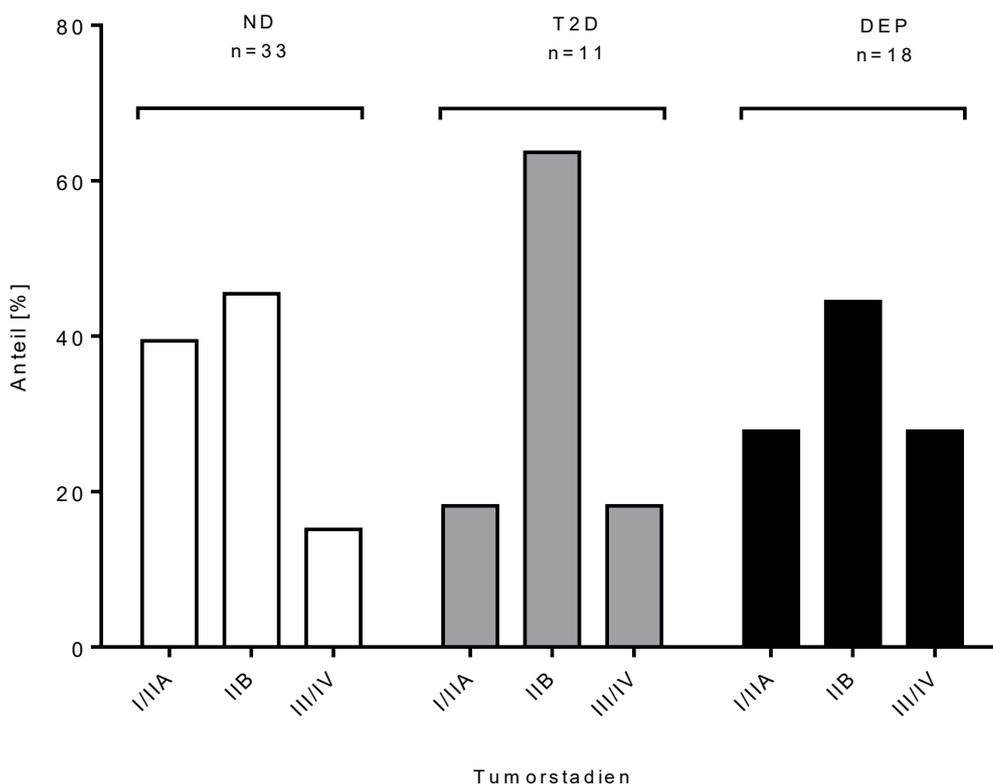
Im Vergleich der Nüchtern-Insulin-Werte ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ND, T2D und DEP darstellen. Der aus Glukose- und Insulin-Werten berechnete HOMA-IR zeigte in der Gruppe DEP mit  $4,1 \pm 1,0$  einen höheren Wert als in der Gruppe ND mit einem HOMA-IR von  $2,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Auch die Gruppe T2D mit einem HOMA-IR von  $3,7 \pm 0,5$  zeigte höhere HOMA-IR-Werte als die Patientengruppe ND ( $p < 0,05$ ). Zwischen den beiden Diabetesgruppen T2D und DEP konnten hingegen keine unterschiedlich hohen HOMA-IR-Werte festgestellt werden. Der HOMA-%B zeigte in Gruppe DEP mit  $85,4 \pm 23,7$  und in Gruppe T2D mit  $86,1 \pm 26,9$  jeweils niedrigere Werte als in Gruppe ND mit  $148,5 \pm 18,5$  (beide  $p < 0,05$ ). Zwischen T2D und DEP bestand hingegen kein Unterschied.

Auch bei den C-Peptid-Werten zeigten sich im Vergleich der Patientengruppen ND, T2D und DEP keine Unterschiede.

## 3.2 Tumorstadien

### 3.2.1 Verteilung der Tumorstadien in den Patientengruppen

Bei einem Teil der untersuchten Patienten zeigten sich nach operativem Eingriff benigne Pankreasneoplasien. Auch führten intraoperative Bedingungen bei einigen Patienten zu keiner endgültigen Tumorstadienzuordnung im histopathologischen Bericht. Insgesamt konnte bei 62 Patienten das Tumorstadium eines Pankreaskarzinoms nach UICC ermittelt werden.

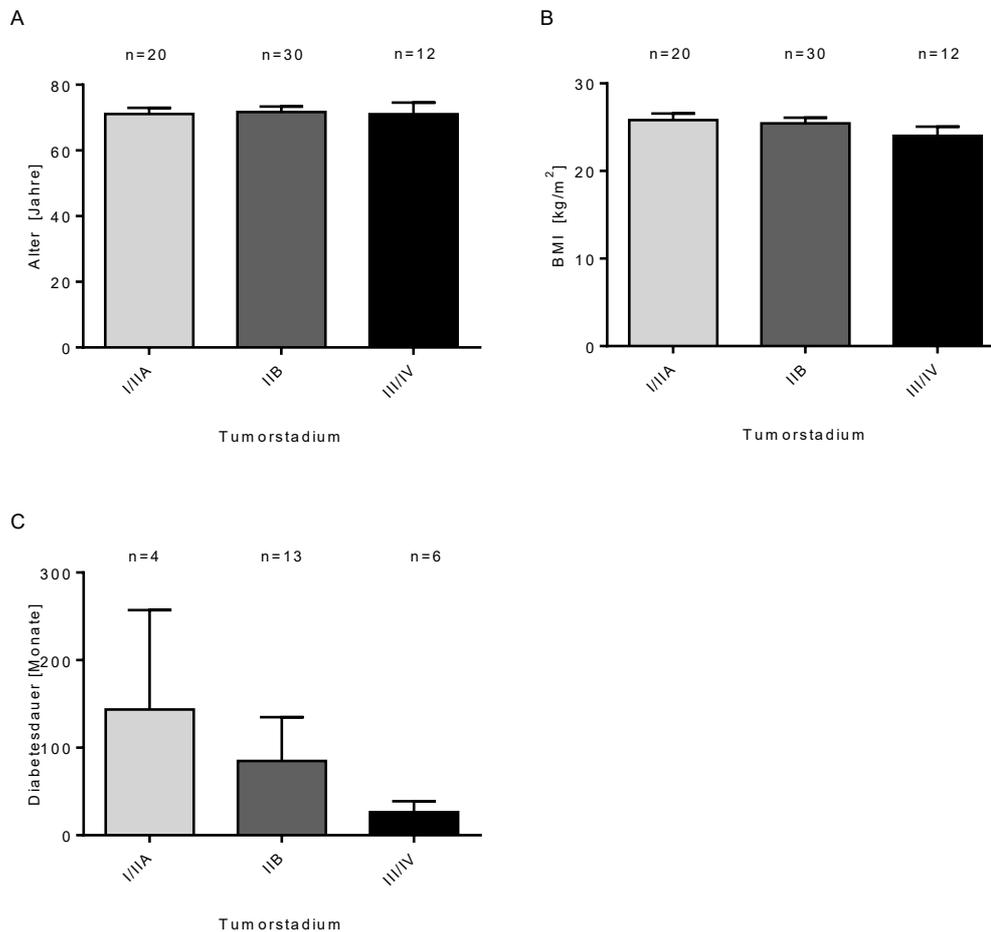


**Abb.1: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien in den Patientengruppen.** DEP: Diabetes des exokrinen Pankreas; n: Anzahl; ND: Personen ohne Diabetes mellitus; T2D: Typ 2 Diabetes; %: Prozent. Auf Unterschiede in der prozentualen Verteilung wurde mit dem Fisher's exact-Test geprüft.

Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Tumorstadien-Gruppen I/IIA, IIB, III/IV in den drei Patientengruppen ND, T2D und DEP, basierend auf den histologisch-pathologischen Gewebeuntersuchungen und nach oben genannter Klassifikation. Die Tumore im Stadium I bis IIA zeigten sich in der Gruppe ND mit einem prozentualen Anteil von 39,4 %, in der Gruppe T2D mit 18,2 % und in der Gruppe DEP mit einem Anteil von 27,8%. Der prozentuale Anteil der Stadiengruppe IIB war in der Gruppe ND 45,5 %, in der Gruppe T2D 63,6 % und in der Gruppe DEP 44,4 %. Die Stadium-III/IV-Tumore fanden sich in der Gruppe ND mit einem prozentualen Anteil von 15,1 %. In der Gruppe T2D lag dieser bei 18,2 % und in der Gruppe DEP bei 27,8 %. Bei der Analyse der Verteilungsmuster der prozentualen Tumorstadien-

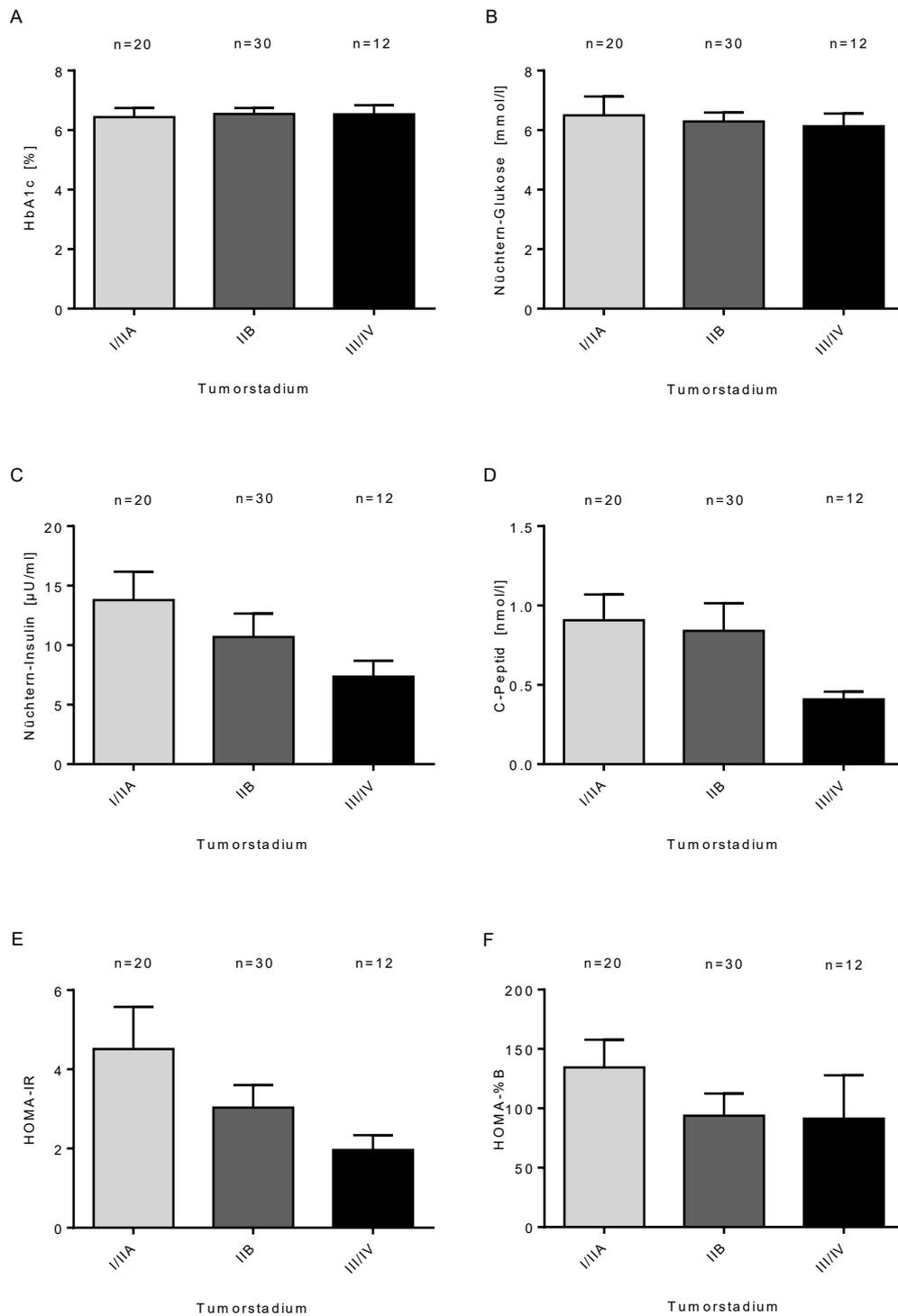
Anteile in den jeweiligen Gruppen ND, T2D und DEP ließ sich jedoch kein Unterschied zwischen diesen Mustern darstellen.

### 3.2.2 Vergleich von Glukosestoffwechsel-Parametern und klinischen Variablen in den Tumorstadien-Gruppen



**Abb.2: Klinische Variablen in Abhängigkeit vom Tumorstadium.** BMI: *Body Mass Index*; n: Anzahl. Alter (A), BMI (B) und Diabetesdauer (C) wurden in Abhängigkeit der Tumorstadien der Patienten dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM). Getestet wurde mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*.

Abbildung 2 zeigt die Variablen Alter, BMI und Dauer der Diabeteserkrankung der untersuchten Patientengruppen in Abhängigkeit der klassifizierten Tumorstadien. Bezüglich des Alters ließ sich kein Unterschied zwischen den Tumorstadien feststellen. Der BMI zeigte im Gruppenvergleich der untersuchten Patienten keinen Unterschied. Auch bei der Diabetesdauer der Patienten mit T2D und DEP konnte hinsichtlich der Tumorstadien kein Unterschied festgestellt werden.



**Abb.3: Parameter des Glukose-Stoffwechsels in Abhängigkeit vom Tumorstadium.** HbA1c: Hämoglobin A1 c; HOMA: Homeostatic model assessment; IR: Insulinresistenz; n: Anzahl; %B: Betazellfunktion; HbA1c- (A), Nüchtern-Glukose- (B), Nüchtern-Insulin- (C), C-Peptid- (D), HOMA-IR- (E) und HOMA-%B-Werte (F) wurden in Abhängigkeit der Tumorstadien der Patienten dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM). Getestet wurde mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*.

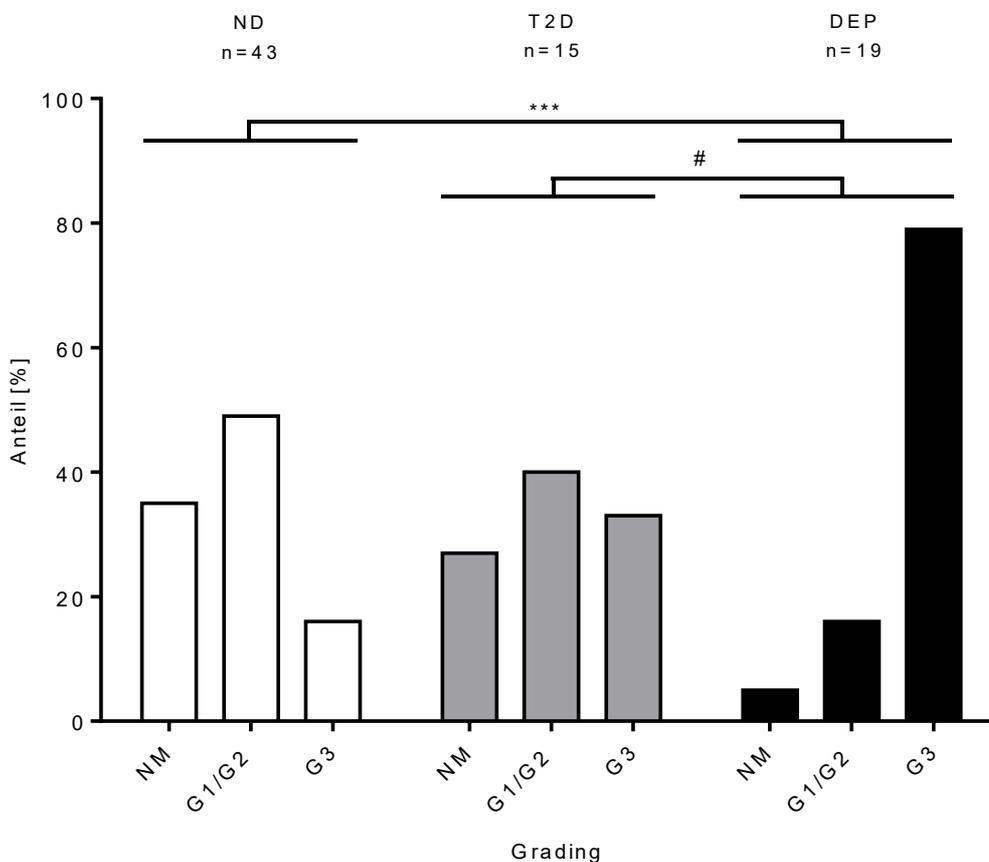
Abbildung 3 zeigt die mittleren Glukosestoffwechsel-Parameter der untersuchten Studienpopulation in Abhängigkeit zu den histologisch diagnostizierten Tumorstadien. Dabei

konnte im Vergleich der HbA1c-, Nüchtern-Glukose-, Nüchtern-Insulin-, C-Peptid-, HOMA-IR- und HOMA-%B-Werte jedoch kein Unterschied zwischen den Tumorstadien-Gruppen I/IIA, IIB und III/IV festgestellt werden.

### 3.3 Tumor-Grading

#### 3.3.1 Verteilung des Tumor-Gradings in den Patientengruppen

Von den 92 Patienten in Tabelle 10 konnten nach Auswertung der histopathologischen Ergebnisse insgesamt 77 Patienten den oben klassifizierten Gruppen NM, G1/G2 und G3 zugeordnet werden.



**Abb.4: Prozentuale Verteilung des Tumor-Gradings in den Patientengruppen.** DEP: Diabetes des exokrinen Pankreas; n: Anzahl; ND: Personen ohne Diabetes mellitus; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen; T2D: Typ 2 Diabetes. Angegeben sind die prozentualen Gradinggruppen-Anteile in den Patientengruppen, sowie die statistische Signifikanz der Verteilungsmuster \*\*\*  $p < 0,001$  im Vergleich zu ND; #  $p < 0,05$  im Vergleich zu T2D. Auf Unterschiede in der prozentualen Verteilung wurde mit dem Fisher's Exact-Test geprüft.

Abbildung 4 zeigt die prozentuale Verteilung des Tumor-Gradings in den drei Patientengruppen ND, T2D und DEP im Vergleich. Gruppe NM machte bei Patienten ohne Diabetes mit 35 % den zweitgrößten Anteil aus. In der Gruppe T2D fand sich für NM ein Anteil

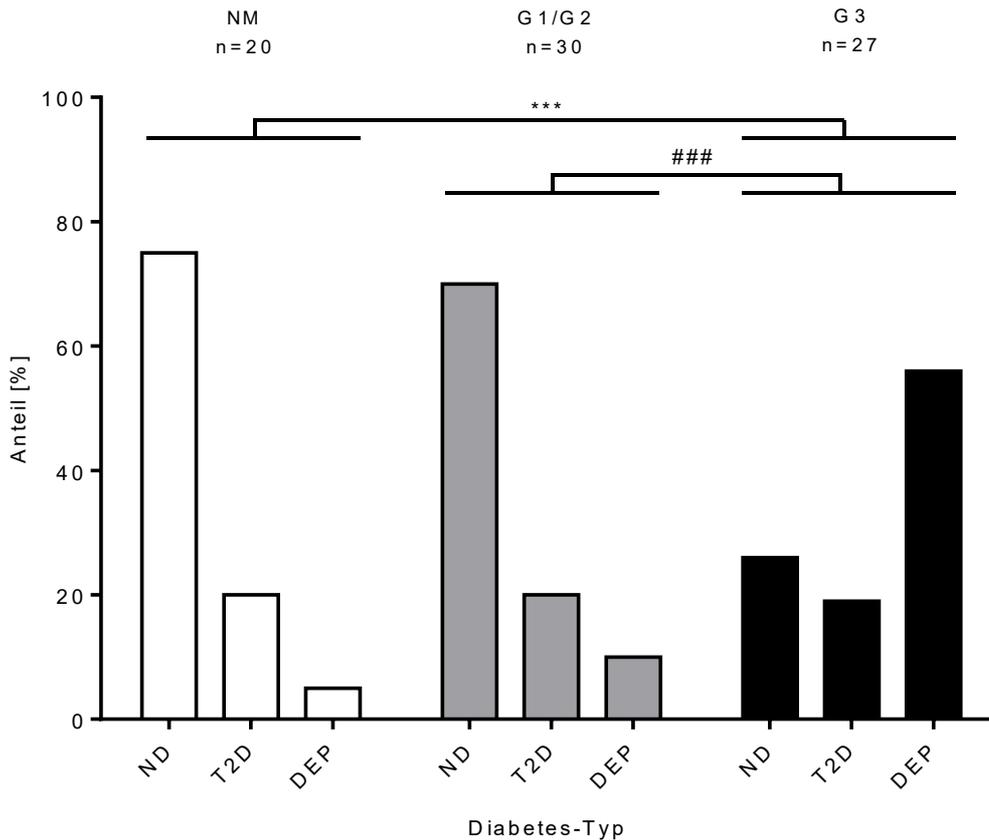
von 27 % und zeigte hiermit den niedrigsten Anteil in dieser Patientengruppe. In der Gruppe DEP machten die Patienten mit nicht-malignen Neoplasien 5 % aus und stellten auch in dieser Gruppe den geringsten Anteil dar. Der prozentuale Anteil der G1/G2-Tumore lag in Gruppe ND bei 49 %. In Patientengruppe T2D machten die G1/G2-Tumore einen Anteil von 40 % aus und in der Gruppe DEP lag dieser bei 16 %.

Für die G3-Tumore konnte folgende Verteilung in den Patientengruppen ND, T2D und DEP gezeigt werden: In Gruppe ND fand sich ein Anteil von 16 %, welcher gleichzeitig den geringsten Grading-Anteil in dieser Gruppe ausmachte. Bei Patienten mit T2D lag der Anteil der G3-Tumore bei 33 % und stellte den zweitgrößten Anteil dieser Gruppe dar. Bei Patienten mit DEP machte dieser Tumor-Grad mit 79 % den größten Anteil der Gruppe aus.

Beim Vergleich der gruppenspezifischen Verteilungsmuster konnten Unterschiede gezeigt werden. So fand sich ein Unterschied zwischen dem Verteilungsmuster der Gruppe DEP und dem Verteilungsmuster der Gruppe ND ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigte sich ein Unterschied zwischen den Verteilungsmustern der Gruppe DEP und T2D ( $p < 0,05$ ). Unterschiede der Verteilungen der Gruppen ND und T2D konnten hingegen nicht dargestellt werden.

### **3.3.2 Verteilung der Patientengruppen in den Tumor-Grading-Gruppen**

Abbildung 5 zeigt die prozentuale Verteilung der Diabetesgruppen in den Tumor-Grading-Gruppen NM, G1/G2 und G3. Die Patientengruppe ND machte in der Grading-Gruppe NM einen Anteil von 75 % aus und zeigte damit in dieser Grading-Gruppe die am häufigsten vorkommende Stoffwechsellage. Bei den G1/G2-Tumoren zeigte sich die Gruppe ND mit einem Anteil von 70 % und machte damit auch hier den höchsten Anteil in dieser Gruppe aus. Bei den G3-Tumoren lag der prozentuale Anteil der Personen ohne Diabetes mellitus lediglich bei 26 % und machte damit nur noch die zweithäufigste Patientengruppe bei diesem Tumor-Grading aus. Die Patienten mit T2D machten in den Grading-Gruppen NM und G1/G2 jeweils den zweithöchsten Anteil aus (NM: 20 %; G1/G2: 18 %). In der Gruppe G3 lag der Anteil der Patienten mit T2D bei 19 %. Patienten mit DEP stellten in der Gruppe NM mit 5 % den geringsten Anteil dar. In der Gruppe G1/G2 lag der Anteil der Patienten mit DEP bei 10 % und machte auch innerhalb dieser Gruppe den geringsten Anteil aus. In Gruppe G3 zeigte sich der prozentuale Anteil der Patienten mit DEP mit 56 % und machte in dieser Grading-Gruppe den größten Patientengruppen-Anteil aus. Beim Vergleich der Verteilungsmuster der einzelnen Grading-Gruppen untereinander, konnte ein Unterschied zwischen den Mustern der Grading-Gruppen G3 und NM ( $p < 0,001$ ), sowie zwischen den Gruppen G3 und G1/G2 ( $p < 0,001$ ) festgestellt werden. Ein Unterschied der Verteilungsmuster zwischen den Gruppen G1/G2 und NM fand sich hingegen nicht.



**Abb.5: Prozentuale Verteilung der Patientengruppen in den Tumor-Grading-Gruppen.** DEP: Diabetes des exokrinen Pankreas; n: Anzahl; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen; ND: Personen ohne Diabetes mellitus; T2D: Typ 2 Diabetes. Angegeben sind die prozentualen Grading-Gruppen-Anteile in den Patientengruppen, sowie die statistische Signifikanz der Verteilungsmuster \*\*\*  $p < 0,001$  im Vergleich zu NM; ###  $p < 0,001$  im Vergleich zu G1/G2. Auf Unterschiede in der prozentualen Verteilung wurde mit dem Fisher's Exact -Test geprüft.

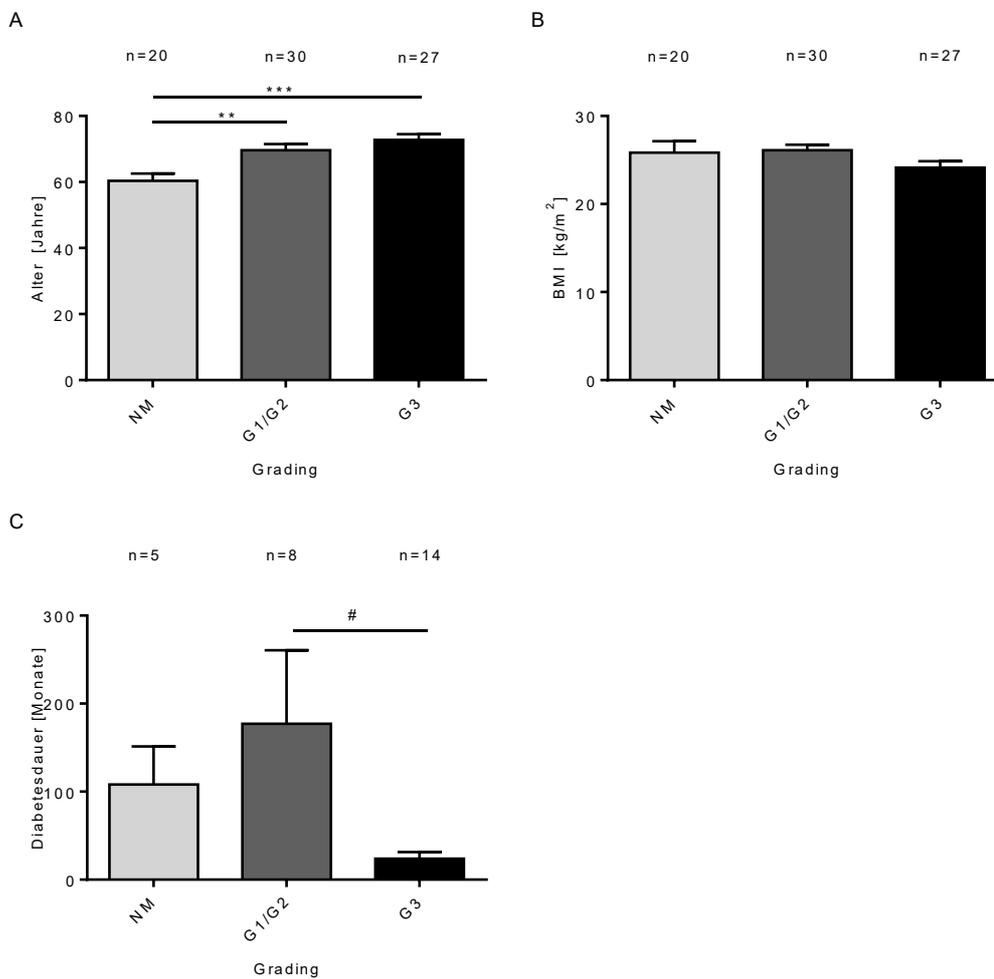
### 3.3.3 Vergleich von Glukosestoffwechsel-Parametern und klinischen Variablen in den Tumor-Grading-Gruppen

Abbildung 6 zeigt die Variablen Alter, BMI und Diabetesdauer der untersuchten Population in Abhängigkeit des klassifizierten Tumor-Gradings.

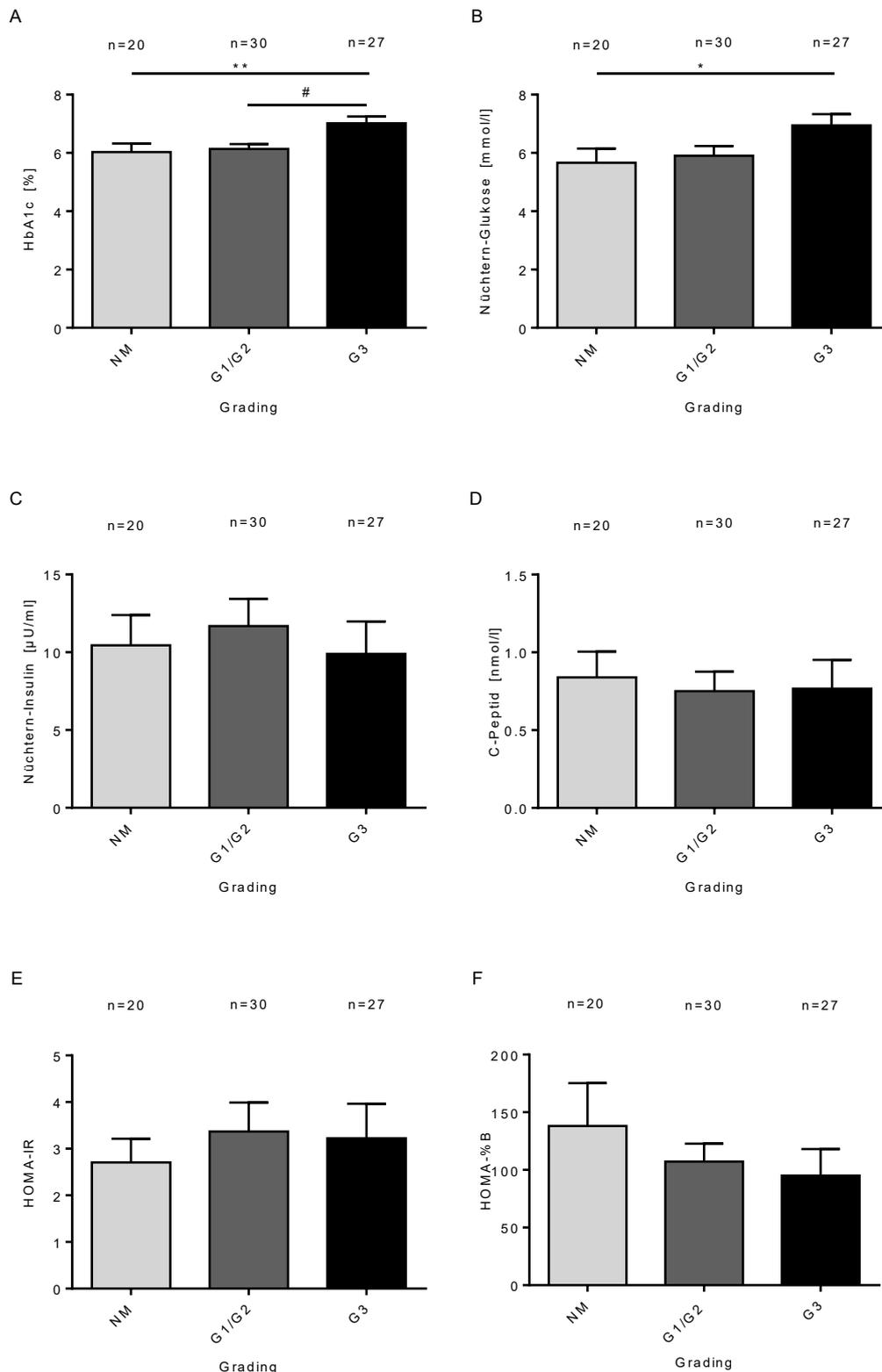
Das mittlere Alter der Patienten in der Gruppe NM betrug  $60 \pm 2$  Jahre, in der Gruppe G1/G2  $70 \pm 2$  Jahre und in der Gruppe G3  $73 \pm 2$  Jahre (Abb. 6A). Die Patienten der Gruppe NM zeigten hierbei ein geringeres Alter als die Patienten der Gruppe G1/G2 ( $p < 0,01$ ) und der Patienten der Gruppe G3 ( $p < 0,001$ ). Ein Unterschied zwischen den Gruppen G1/G2 und G3 ließ sich hingegen nicht feststellen.

Der mittlere BMI der Patienten in Gruppe NM lag bei  $25,8 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$ , in der Gruppe der G1/G2 Tumore bei  $26,1 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$  und bei den G3 Tumoren zeigte sich ein Wert von  $24,1 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$  (Abb. 6B). Unterschiede im Gruppenvergleich konnten hierbei nicht gezeigt werden.

Bei der Diabetesdauer der Patienten mit T2D und DEP zeigten die Patienten der Grading-Gruppe G3 mit  $23 \pm 8$  Monaten eine geringere Dauer der Diabeteserkrankung als die Patienten der Gruppe G1/G2 mit einem Wert von  $177 \pm 84$  Monaten ( $p < 0,05$ ) (Abb. 6C). Zwischen den Gruppen NM und G3, beziehungsweise NM und G1/G2 konnte hingegen kein Unterschied festgestellt werden.



**Abb.6: Klinische Variablen in Abhängigkeit vom Tumor-Grading.** BMI: *Body Mass Index*; n: Anzahl; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen. Alter (A), BMI (B) und Diabetesdauer (C) werden in Abhängigkeit der Grading-Gruppen der Patienten dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM), sowie die statistische Signifikanz: \*\*  $p < 0,01$  G1/G2 vs. NM; \*\*\*  $p < 0,001$  G3 vs. NM; #  $p < 0,05$  G3 vs. G1/G2. Getestet wurde mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*.

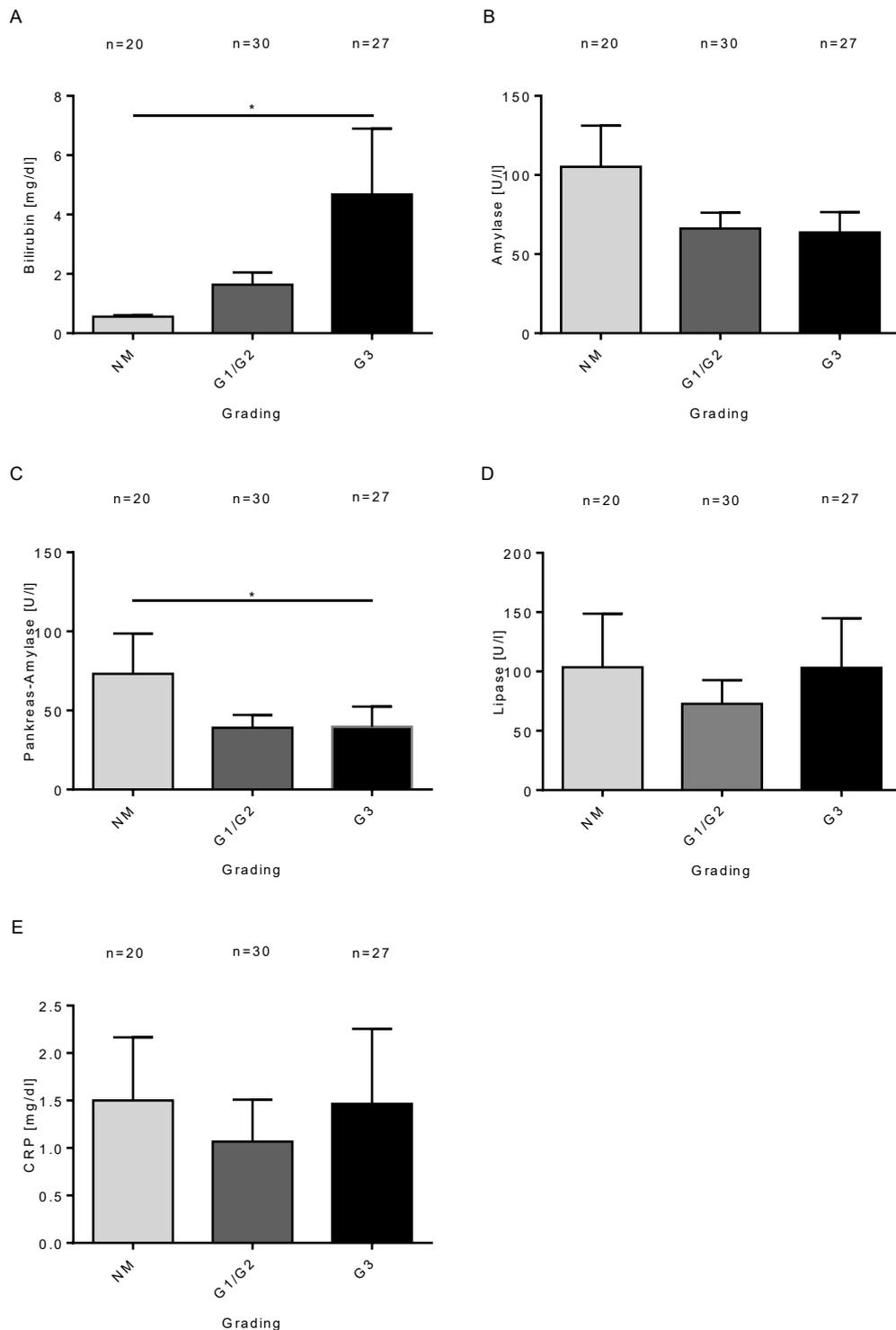


**Abb.7: Parameter des Glukose-Stoffwechsels in Abhängigkeit vom Tumor-Grading.** HbA1c: Hämoglobin A1 c; HOMA: Homeostatic model assessment; IR: Insulinresistenz; n: Anzahl; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen; %B: Betazellfunktion. HbA1c- (A), Nüchtern-Glukose- (B), Nüchtern-Insulin- (C), C-Peptid- (D), HOMA-IR- (E) und HOMA-%B-Werte werden in Abhängigkeit der Grading-Gruppen der Patienten dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM), sowie die statistische Signifikanz: \*\*  $p < 0,01$  G3 vs. NM; \*\*\*  $p < 0,001$  G3 vs. NM; #  $p < 0,05$  G3 vs. G1/G2. Getestet wurde mit *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) und Bonferroni's *multiple comparisons test*.

Abbildung 7 zeigt die Glukosestoffwechsel-Parameter der untersuchten Patientenpopulation in Abhängigkeit des Tumor-Gradings in den Gruppen NM, G1/G2 und G3. In Gruppe NM zeigte sich ein HbA1c von  $6,0 \pm 0,3$  % (Abb. 7A). Bei den Patienten mit G1/G2-Tumoren zeigte sich ein HbA1c von  $6,1 \pm 0,2$  % und bei den Patienten mit G3-Tumoren ein Wert von  $7,0 \pm 0,2$  %. Im Vergleich der Grading-Gruppen untereinander zeigte die Gruppe G3 einen höheren HbA1c-Wert als die Gruppe NM ( $p < 0,001$ ). Auch zwischen Patienten mit G3-Tumoren und der Gruppe G1/G2 ließ sich ein höherer HbA1c-Wert der Gruppe G3 feststellen ( $p < 0,05$ ). Ein Unterschied zwischen der Gruppe NM und G1/G2 konnte hingegen nicht festgestellt werden. Bei der Nüchtern-Glukose-Konzentration in den drei Grading-Gruppen zeigte sich bei NM ein Wert von  $5,7 \pm 0,5$  mmol/l (Abb. 7B). In der Gruppe der G1/G2-Tumore war die Nüchtern-Glukose-Konzentration  $5,9 \pm 0,3$  mmol/l und in der Gruppe G3 zeigte sich ein Wert von  $6,9 \pm 0,4$  mmol/l. Beim Vergleich der Grading-Gruppen untereinander konnte in Gruppe G3 ein höherer Nüchtern-Glukose-Wert als in Gruppe NM gezeigt werden ( $p < 0,01$ ). Ein Unterschied zwischen G3 und G1/G2, beziehungsweise zwischen NM und der Gruppe G1/G2 konnte im Vergleich der Nüchtern-Glukose-Werte nicht festgestellt werden.

Bei den Nüchtern-Insulin-Werten konnte zwischen den drei Gruppen kein Unterschied gezeigt werden (Abb. 7C). Auch im Gruppen-Vergleich der C-Peptid-, HOMA-IR- und HOMA-%B-Werte ließen sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumor-Gruppen feststellen.

Abbildung 8 zeigt die Konzentration der Parameter Bilirubin, Amylase, Pankreas-Amylase, Lipase und CRP in Abhängigkeit des Tumor-Gradings. Die Bilirubin-Konzentration lag in der Gruppe NM bei  $0,6 \pm 0,1$  mg/dl, in der Gruppe G1/G2 bei  $1,6 \pm 0,4$  mg/dl und in Gruppe G3 bei  $4,7 \pm 2,2$  mg/dl (Abb. 8A). Hierbei konnte eine höhere Konzentration in der Gruppe der G3-Tumoren im Vergleich zur Gruppe NM gezeigt werden ( $p < 0,05$ ). Unterschiede zwischen Gruppe G1/G2 und NM ließen sich nicht darstellen. Bei Pankreas-Amylase zeigten sich höhere Werte in der Gruppe NM im Vergleich zu Gruppe G3 ( $73,2 \pm 25,4$  U/l vs.  $39,7 \pm 13,5$  U/l;  $p < 0,05$ ) (Abb. 8C). Im Vergleich zu Gruppe G1/G2 konnten keine Unterschiede gezeigt werden. Auch die mittleren Amylase-, Lipase- und CRP-Werte wiesen keine Unterschiede auf.



**Abb.8: Vergleich von Laborparametern abhängig vom Tumor-Grading.** CRP: C-reaktives Protein; n: Anzahl; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen. Bilirubin (A), Amylase (B), Pankreas-Amylase (C), Lipase (D) und CRP (E) werden in Abhängigkeit der Grading-Gruppen der Patienten dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM) sowie die statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$  im Vergleich zu NM. Getestet wurde mit *One-way Analysis of Variance (ANOVA)* und Bonferroni's *multiple comparisons test*.

### 3.3.4 Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading

Um mögliche Assoziationen zwischen dem Glukosestoffwechselfparameter HbA1c, sowie Nüchtern-Glukose und anderen untersuchten Parametern zu identifizieren, wurden Regressionsanalysen durchgeführt.

**Tabelle 11: Assoziationen von HbA1c mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading (n=77)**

<b>Assoziation</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
HbA1c   Nüchtern-Insulin	0,28	0,03 <sup>A</sup>
HbA1c   C-Peptid	0,02	0,86
HbA1c   BMI	0,27	0,04 <sup>A</sup>
HbA1c   Alter	0,16	0,21
HbA1c   Bilirubin	0,05	0,68
HbA1c   Amylase	0,14	0,27
HbA1c   Pankreas-Amylase	0,15	0,22
HbA1c   C-reaktives Protein	0,06	0,65
HbA1c   Lipase	0,03	0,79

BMI: *Body Mass Index*; HbA1c: Hämoglobin A1 c; n: Anzahl; p: Signifikanzwert; r: Korrelationskoeffizient. Dargestellt sind die linearen Regressionen der HbA1c-Werte und der untersuchten Stoffwechselfparameter sowie der klinischen Variablen Alter und BMI. Dargestellt sind zudem die zugehörigen p- und r-Werte, sowie eine bestehende Signifikanz nach Adjustierung für Alter (<sup>A</sup>).

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der linearen Regression von HbA1c mit den Parametern Nüchtern-Insulin, C-Peptid, BMI, Alter, Bilirubin, Amylase, Pankreas-Amylase, CRP und Lipase derjenigen Patienten, die einer Grading-Gruppe zugeordnet werden konnten. Mit zunehmendem HbA1c zeigte sich eine Zunahme der Nüchtern-Insulin-Werte (r=0,28; 0,03). Auch zeigte sich mit steigendem HbA1c der Patienten eine Zunahme der BMI-Werte (r=0,27; 0,04). Bei den Parametern C-Peptid, Alter, Bilirubin, Amylase, Pankreas-Amylase, CRP und Lipase konnten hingegen keine Assoziationen mit den HbA1c-Werten gefunden werden.

**Tabelle 12: Assoziationen von Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading (n=77)**

<b>Assoziation</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Nüchtern-Glukose   Nüchtern-Insulin	0,29	0,02 <sup>A</sup>
Nüchtern-Glukose   C-Peptid	0,11	0,39
Nüchtern-Glukose   BMI	0,25	0,02 <sup>A</sup>
Nüchtern-Glukose   Alter	0,04	0,73
Nüchtern-Glukose   Bilirubin	0,16	0,19
Nüchtern-Glukose   Amylase	0,17	0,18
Nüchtern-Glukose   Pankreas-Amylase	0,17	0,17
Nüchtern-Glukose   C-reaktives Protein	0,05	0,68
Nüchtern-Glukose   Lipase	0,11	0,38

BMI: Body Mass Index; n: Anzahl; p: Signifikanzwert; r: Korrelationskoeffizient. Dargestellt sind die linearen Regressionen der Nüchtern-Glukose-Werte und der untersuchten Stoffwechselfparameter sowie der klinischen Variablen Alter und BMI. Dargestellt sind zudem die zugehörigen p- und r-Werte, sowie eine bestehende Signifikanz nach Adjustierung für Alter (<sup>A</sup>).

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der linearen Regression von Nüchtern-Glukose mit den Parametern Nüchtern-Insulin, C-Peptid, BMI, Alter, Bilirubin, Amylase, Pankreas-Amylase, Lipase und CRP. Auch bei der linearen Regressionsanalyse von Nüchtern-Glukose und den oben genannten Parametern ließ sich nur bei den Nüchtern-Insulin-Werten ( $r=0,29$ ;  $0,02$ ) und BMI-Werten ( $r=0,25$ ;  $0,02$ ) eine Zunahme mit steigenden Nüchtern-Glukose-Werten erkennen. Die anderen untersuchten Parameter zeigten keine Assoziationen.

Um potenzielle Confounder zu identifizieren, wurden bei den dargestellten Assoziationen adjustierte Analysen für Alter und BMI durchgeführt. So zeigte sich für den Zusammenhang zwischen HbA1c und Nüchtern-Insulin nach Adjustierung für das Alter ein gleichbleibendes Signifikanzniveau ( $p<0,05$ ). Nach Adjustierung für BMI, bzw. Alter und BMI konnte hingegen kein Zusammenhang mehr zwischen HbA1c und Nüchtern-Insulin nachgewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen HbA1c und BMI wurde nur auf die Variable Alter adjustiert. Auch hier zeigte sich nach Adjustierung ein gleichbleibendes Signifikanzniveau ( $p<0,05$ ). Gleiches zeigte sich für Nüchtern-Glukose. Nach Adjustierung für das Alter blieb der Zusammenhang zwischen Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin bestehen ( $p<0,05$ ), wohingegen er nach Adjustierung für BMI, beziehungsweise Alter und BMI nicht mehr dargestellt werden konnte. Auch für den Zusammenhang zwischen Nüchtern-Glukose und BMI zeigte sich ein gleichbleibendes Signifikanzniveau nach Adjustierung für das Alter der Patienten ( $p<0,05$ ).

### 3.3.5 Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern in einzelnen Tumor-Grading-Gruppen

Tabelle 13: Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern in Tumor-Grading-Gruppen

Grading-Gruppe	Assoziation	r	p
NM	HbA1c   Nüchtern-Insulin	0,41	0,11
NM	HbA1c   C-Peptid	0,30	0,23
NM	HbA1c   BMI	0,50	0,048
NM	HbA1c   Alter	0,24	0,34
NM	Nüchtern-Glukose   Nüchtern-Insulin	0,31	0,23
NM	Nüchtern-Glukose   C-Peptid	0,31	0,21
NM	Nüchtern-Glukose   BMI	0,50	0,05
NM	Nüchtern-Glukose   Alter	0,23	0,37
G1/G2	HbA1c   Nüchtern-Insulin	0,34	0,13
G1/G2	HbA1c   C-Peptid	0,08	0,99
G1/G2	HbA1c   BMI	0,12	0,57
G1/G2	HbA1c   Alter	0,16	0,98
G1/G2	Nüchtern-Glukose   Nüchtern-Insulin	0,60	0,003 <sup>A, B, A/B</sup>
G1/G2	Nüchtern-Glukose   C-Peptid	0,29	0,18
G1/G2	Nüchtern-Glukose   BMI	0,31	0,14
G1/G2	Nüchtern-Glukose   Alter	0,02	0,92
G3	HbA1c   Nüchtern-Insulin	0,31	0,16
G3	HbA1c   C-Peptid	0,06	0,78
G3	HbA1c   BMI	0,44	0,038 <sup>A</sup>
G3	HbA1c   Alter	0,32	0,12
G3	Nüchtern-Glukose   Nüchtern-Insulin	0,15	0,49
G3	Nüchtern-Glukose   C-Peptid	0,08	0,71
G3	Nüchtern-Glukose   BMI	0,28	0,20
G3	Nüchtern-Glukose   Alter	0,05	0,83

BMI: *Body Mass Index*; HbA1c: Hämoglobin A1 c; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen; p: Signifikanzwert; r: Korrelationskoeffizient. Dargestellt ist die lineare Regression der HbA1c- bzw. Nüchtern-Glukose-Werte und der untersuchten Stoffwechselfparameter Nüchtern-Insulin und C-Peptid sowie der klinischen Variablen Alter und BMI. Dargestellt sind zudem die zugehörigen p- und r-Werte, sowie eine bestehende Signifikanz nach Adjustierung für Alter (<sup>A</sup>), BMI (<sup>B</sup>), bzw. Alter und BMI (<sup>A/B</sup>).

Tabelle 13 zeigt die Assoziationen zwischen HbA1c beziehungsweise Nüchtern-Glukose und den Parametern Nüchtern-Insulin, C-Peptid, BMI und Alter in den Grading-Gruppen NM, G1/G2 und G3. Hierbei konnte in der Gruppe NM ein Zusammenhang zwischen HbA1c und BMI ( $r=0,50$ ;  $p=0,048$ ) festgestellt werden, der auch nach Adjustierung für das Alter bestand. Zusammenhänge mit Nüchtern-Insulin, C-Peptid und Alter konnten hingegen nicht gezeigt werden. Auch ließen sich keine Assoziationen zwischen Nüchtern-Glukose und den untersuchten Parametern in dieser Gruppe feststellen. In der Gruppe G1/G2 ließen sich keine Zusammenhänge zwischen HbA1c und den Parametern feststellen. Bei Nüchtern-Glukose zeigte sich eine Assoziation mit Nüchtern-Insulin ( $r=0,60$ ;  $p=0,003$ ), die auch nach Adjustierung für Alter (<sup>A</sup>), BMI (<sup>B</sup>) und Alter und BMI (<sup>A/B</sup>) bestand. In der Gruppe G3 fand sich eine Assoziation zwischen HbA1c und BMI ( $r=0,44$ ;  $p=0,038$ ), die auch nach Adjustierung für Alter (<sup>A</sup>) bestand.

### 3.3.6 Assoziationen von BMI und Stoffwechselfparametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading

Nach Durchführung der in Tabelle 11 und 12 dargestellten Analysen zeigte sich der BMI als potenzieller Confounder. Um weitere mögliche Zusammenhänge des BMI mit Stoffwechselfparametern darstellen zu können, wurden in Tabelle 14 zunächst Regressionsanalysen in Bezug auf die Gesamtpopulation der Patienten mit klassifizierter Tumor-Grading-Gruppe durchgeführt.

**Tabelle 14: Assoziationen von BMI und Stoffwechsel-Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading (n=77)**

<b>Assoziation</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Nüchtern-Insulin	0,47	<0,001
C-Peptid	0,37	0,003
HOMA-IR	0,52	<0,001
HOMA-%B	0,15	0,28
Bilirubin	0,04	0,77
Amylase	0,16	0,23
Pankreas-Amylase	0,14	0,29
C-reaktives Protein	0,22	0,10
Lipase	0,24	0,06

HOMA: Homeostatic model assessment; IR: Insulinresistenz; n: Anzahl; p: Signifikanzwert; r: Korrelationskoeffizient; %B: Betazellfunktion. Dargestellt sind die linearen Regressionen der BMI-Werte und der untersuchten Stoffwechselfparameter. Dargestellt sind zudem die zugehörigen p- und r-Werte.

Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen BMI und den Glukosestoffwechselfparametern. So konnte mit steigendem BMI, neben der in Tabelle 11 und 12 dargestellten Assoziationen mit HbA1c und Nüchtern-Glukose, eine Zunahme der Nüchtern-Insulin- ( $r=0,47$ ;  $p<0,001$ ), C-Peptid- ( $r=0,37$ ;  $p=0,003$ ) und HOMA-IR-Werte ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ) gezeigt werden. Eine Assoziation zwischen BMI und den Parametern HOMA-%B, Bilirubin, Amylase, Pankreas-Amylase, CRP und Lipase konnte hingegen nicht festgestellt werden.

### 3.3.7 Assoziationen von BMI und Glukosestoffwechsel-Parametern in einzelnen Tumor-Grading-Gruppen

Tabelle 15 zeigt die Zusammenhänge des BMI und der Glukosestoffwechsel-Parameter Nüchtern-Insulin und C-Peptid in den einzelnen Tumor-Grading-Gruppen. So konnten in der Gruppe NM, neben dem aus Tabelle 13 bekannten Zusammenhang zwischen BMI und HbA1c ( $r=0,50$ ;  $p=0,048$ ), Zusammenhänge zwischen BMI und Nüchtern-Insulin ( $r=0,56$ ;  $p=0,03$ ), C-Peptid ( $r=0,51$ ;  $p=0,04$ ) und HOMA-IR ( $r=0,65$ ;  $p=0,008$ ) festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen BMI und HOMA-%B zeigte sich in dieser Gruppe nicht.

In der Gruppe G1/G2 zeigten sich Zusammenhänge zwischen BMI-Werten und Nüchtern-Insulin ( $r=0,69$ ;  $p<0,001$ ), C-Peptid ( $r=0,54$ ;  $p=0,006$ ), HOMA-IR ( $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ), sowie HOMA-%B ( $r=0,55$ ;  $p=0,008$ ). In der Gruppe G3 konnten keine weiteren Zusammenhänge mit dem BMI gezeigt werden.

**Tabelle 15: Assoziationen von BMI und Glukosestoffwechsel-Parametern in Tumor-Grading-Gruppen**

Grading-Gruppe		r	p
NM	BMI   Nüchtern-Insulin	0,56	0,03
NM	BMI   C-Peptid	0,51	0,04
NM	BMI   HOMA-IR	0,65	0,008
NM	BMI   HOMA-%B	0,06	0,83
G1/G2	BMI   Nüchtern-Insulin	0,69	<0,001
G1/G2	BMI   C-Peptid	0,54	0,006
G1/G2	BMI   HOMA-IR	0,68	<0,001
G1/G2	BMI   HOMA-%B	0,55	0,008
G3	BMI   Nüchtern-Insulin	0,08	0,75
G3	BMI   C-Peptid	0,09	0,70
G3	BMI   HOMA-IR	0,16	0,51
G3	BMI   HOMA-%B	0,14	0,56

BMI: *Body Mass Index*; HOMA: Homeostatic model assessment; IR: Insulinresistenz; NM: nicht-maligne Karzinomvorstufen; p: Signifikanzwert; r: Korrelationskoeffizient; %B: Betazellfunktion. Dargestellt sind die linearen Regressionen der BMI-Werte und der untersuchten Stoffwechselfparameter. Dargestellt sind zudem die zugehörigen p- und r-Werte.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Der Diabetes des exokrinen Pankreas stellt sich neben T1D und T2D als eigenständige aber inhomogene Gruppe endokriner Erkrankungen dar. Als Ursache für die diabetische Stoffwechsellage kommen dabei unterschiedliche pankreatische Grunderkrankungen in Frage. Als häufigste Ursache des DEP zeigt sich in der Literatur mit circa 80 % die (chronische) Pankreatitis (Ewald et al. 2012). Daneben geraten Pankreasneoplasien, insbesondere das duktales Adenokarzinom, als Ursache für den DEP zunehmend in den Fokus der Wissenschaft (Hart et al. 2016; Pannala et al. 2008; Permert et al. 1993c). Der genaue Pathomechanismus sowie spezifische Tumorkriterien, die den Glukosestoffwechsel der Patienten beeinflussen, sind Teil aktueller Forschung und noch nicht abschließend geklärt. Die durchgeführte Studie beschäftigt sich deshalb mit jenem DEP, der mit einer Assoziation zu Pankreasneoplasien einhergeht. Daraus ergab sich die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, den Einfluss von Tumor-Staging und Tumor-Grading auf den Glukosestoffwechsel aufzuklären.

### **4.2 Diagnostik des Diabetes des exokrinen Pankreas**

Bezüglich der Diagnostik des DEP gibt es aktuell keine universell akzeptierten Kriterien. Grundsätzlich lässt sich aber bei Patienten mit folgenden drei Voraussetzungen die Diagnose eines DEP stellen: Erfüllung der in Abschnitt 2.2.1.9 genannten Diagnosekriterien eines Diabetes mellitus; eine bekannte Erkrankung des exokrinen Pankreas, wie beispielsweise eine Pankreatitis oder eine Pankreasneoplasie; der Zusammenhang zwischen Auftreten des Diabetes mellitus und der pankreatischen Grunderkrankung (Hart et al. 2016). In der hier vorliegenden Studie konnten diese Kriterien anhand der durchgeführten Diabetesdiagnostik, des histologischen Nachweises einer exokrinen Pankreasneoplasie sowie der zeitlichen Assoziation von Störungen des Glukosestoffwechsels und Pankreaspathologie erfüllt werden.

### **4.3 Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Pankreaskarzinom**

Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom werden in zahlreichen Studien beschrieben. So zeigen sich bei fast 80 % der Patienten mit einem Adenokarzinom pathologische Nüchtern-Glukose-Werte, beziehungsweise eine verminderte Glukosetoleranz (Cersosimo et al. 1991; Pannala et al. 2008; Permert et al. 1993c). Mithilfe von oralen Glukosetoleranztests konnte bei bis zu 75 % der Patienten mit Pankreaskarzinom eine diabetische Stoffwechsellaage nachgewiesen werden (Cersosimo et al. 1991; Permert et al. 1993a; Permert et al. 1993c). Auch anhand von Nüchtern-Glukose-Untersuchungen zeigte sich im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Pankreaskarzinom eine erhöhte Diabetes-Prävalenz (47 % vs. 7 %). Dabei war der Anteil von neuauftretendem Diabetes bei Pankreaskarzinompatienten mit 74 % ebenfalls höher als bei den Kontrollen mit 52 % (Pannala et al. 2008).

Auch bei den in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich auf Grundlage der Bestimmung von Nüchtern-Glukose- und HbA1c-Werten bei insgesamt 42 % der Patienten ein Diabetes mellitus. Hiervon konnten 22 % der Patienten als DEP klassifiziert werden. Bei 20 % war bereits zuvor ein T2D bekannt. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten, die ein klar diagnostiziertes Pankreaskarzinom zeigten, ergab sich ohne Berücksichtigung von benignen Karzinomvorstufen ein noch höherer Diabetesanteil von 51 % der Patienten. Hiervon hatten 32 % einen DEP und 19 % der Patienten einen T2D. Diese Ergebnisse stützen die Erkenntnisse aus der Literatur, dass exokrine Pankreasneoplasien eine starke Assoziation zu neuauftretenden Glukosestoffwechselveränderungen, beziehungsweise der Manifestation eines DEP, aufweisen.

#### **4.3.1 Vergleich des Glukosestoffwechsels der verschiedenen Diabetesformen**

Beim Vergleich der Glukosestoffwechsellparameter zwischen den verschiedenen Diabetesformen zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie von Woodmansey et al. Patienten mit DEP höhere HbA1c-Werte und eine schlechtere glykämische Kontrolle als Patienten mit T2D (Woodmansey et al. 2017). Diese Beobachtung konnte in der hier durchgeführten Studie nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen DEP und T2D bezüglich der Glukosestoffwechsellparameter HbA1c, Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin, C-Peptid, HOMA-IR und HOMA-%B. Zu beachten ist hierbei, dass die Arbeit von Woodmansey et al. neben Patienten mit exokrinen Pankreasneoplasien auch weitere mögliche Erkrankungen für die Entstehung eines DEP, wie zum Beispiel Pankreatitiden, beinhaltet. Die im Einzelnen verantwortlichen Effekte der jeweiligen Grunderkrankung für die Entstehung eines DEP sind dabei noch nicht abschließend geklärt.

Es scheinen aber grundsätzlich verschiedene Pathomechanismen der unterschiedlichen Grunderkrankungen verantwortlich zu sein. Das dadurch deutlich inhomogenere Patientenkollektiv könnte zu den Unterschieden zu dem in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektiv beitragen. Zudem ist zu beachten, dass die Arbeit von Woodmansey et al. eine deutlich höhere n-Zahl aufweist, wodurch auch kleine Unterschiede zwischen den Gruppen aufgedeckt werden können.

Bezüglich der Patientencharakteristika BMI und Alter in der Gruppe DEP zeigte sich in der Arbeit von Woodmansey zudem ein niedrigeres Erkrankungsalter sowie ein höherer mittlerer BMI als in der hier vorliegenden Studie. Auch hier scheinen die unterschiedlichen Kollektivstrukturen der Studienteilnehmer eine Rolle zu spielen. So liegt beispielsweise das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patienten mit akuter Pankreatitis bei circa 55 Jahren (Albo 1963; Nesvaderani et al. 2015; Sarles et al. 1965). Dem gegenüber zeigt sich bei Patienten mit Pankreaskarzinom ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 72 bis 75 Jahren (Robert Koch-Institut 2017). Zudem beschreibt die Literatur einen Zusammenhang zwischen Übergewicht (Martínez et al. 2006) und Fettstoffwechselstörungen (Scherer et al. 2014) und dem Auftreten der akuten Pankreatitis. Demgegenüber konnte für die rekrutierten Patienten dieser Studie häufig bereits eine Abnahme des Körpergewichtes in den letzten Wochen bis Monaten anamnestisch dokumentiert werden. Aufgrund der verschiedenen Grunderkrankungen, die mit unterschiedlichen Pathomechanismen und Patientencharakteristika einhergehen, sollte bei der Auseinandersetzung mit dem Thema DEP stets die genaue Zusammensetzung des Patientenkollektives bekannt sein und bei der Bewertung von Ergebnissen beachtet werden.

Wie auch in anderen Studien aus der Literatur wurden in der hier durchgeführten Arbeit Patienten mit einem bereits bekannten T2D der Patientengruppe T2D zugeordnet, um ihre Stoffwechselsituation mit der von Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes (DEP) gegenüberzustellen. Beim Vergleich zwischen den Gruppen T2D und DEP sollte allerdings berücksichtigt werden, dass auch bei den rekrutierten Patienten mit bekanntem T2D zur Zeit des Patientenkontaktes zusätzlich bereits Effekte der diagnostizierten Pankreasneoplasie bezüglich Betazellfunktion und Insulinresistenz möglich sind. So kann für Patienten der Gruppe T2D in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Störungen der Glukosehomöostase auch auf eine Interaktion von fortschreitender Pankreasneoplasie und dem Glukosestoffwechsel zurückzuführen sind.

Im Abschnitt 3.3.2 wurden vertiefende Korrelationsanalysen bezüglich des Zusammenhangs von BMI und metabolischen Stoffwechselfparametern durchgeführt. Die Gruppen NM und G1/G2 zeigten einen hohen Anteil an Patienten mit T2D oder ohne Diabetes mellitus (NM). Für diese Gruppen stellte sich ein Zusammenhang zwischen BMI und Stoffwechselfparametern dar, welcher mit dem Pathomechanismus für die Entstehung eines T2D vereinbar ist. Für die Grading-Gruppe G3, welche einen hohen Anteil von Patienten mit DEP aufwies, konnte dieser

Zusammenhang hingegen nicht mehr gezeigt werden. Trotz der relativ niedrigen n-Zahlen der einzelnen Grading-Gruppen geben die durchgeführten Korrelationen Hinweise auf unterschiedliche Pathomechanismen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Erkrankung.

#### **4.3.2 Mechanismus der Hyperglykämie bei Patienten mit DEP**

Beim DEP wird neben einem negativen Effekt auf die Insulinsekretion der pankreatischen Betazellen auch eine erhöhte periphere Insulinresistenz diskutiert. Die Ursachen für diese Effekte scheinen allerdings abhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung des DEP zu sein. Bei der chronischen Pankreatitis als Ursache für einen DEP führen inflammatorische Prozesse zu einer Minderung der Betazellfunktion. Unter Beteiligung von Zytokinen wie Interleukin-1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$  zeigte sich eine Reduktion der Insulinsekretion bei isolierten Inseln sowohl im Mausmodell, als auch bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Pankreatitis (Andersson et al. 2001; Sasikala et al. 2012). Da es sich bei der chronischen Pankreatitis zudem um einen fortschreitenden entzündlichen Prozess handelt, führt die irreversible Zerstörung von exokrinem und endokrinem Gewebe sowie die zunehmende Fibrose des Pankreasgewebes zu einer fortschreitenden Zerstörung der Betazellen (Sasikala et al. 2012).

Demgegenüber werden im Rahmen des duktales Adenokarzinoms als Ursache für einen DEP grundlegend andere Pathomechanismen beschrieben. Hierbei wird von paraneoplastischen Effekten ausgegangen, die durch tumorassoziierte Mediatoren vermittelt werden (Sah et al. 2013). So werden unter der Bezeichnung DEP verschiedene Ursachen mit unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen für die Entstehung eines Diabetes mellitus zusammengefasst.

#### **4.3.3 Beeinflussung der Betazellfunktion**

Unter Verwendung des Homoeostatic model assessment (HOMA-%B) ist in der Literatur eine deutlich geminderte Betazellfunktion bei Patienten mit Pankreaskarzinom beschrieben (Chari et al. 2005). In der Arbeit von Chari et al. wiesen Pankreaskarzinompatienten mit veränderter Nüchtern-Glukose eine geringere Betazellfunktion als normoglykämische Patienten mit Pankreaskarzinom auf. Die Betazellfunktion von normoglykämischen Patienten mit Pankreaskarzinom war dabei vergleichbar mit Probanden einer Kontrollgruppe ohne Pankreasneoplasie. Auch in der hier durchgeführten Studie konnte unter Anwendung des HOMA-%B-Modells eine Minderung der Betazellfunktion bei Patienten mit DEP gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus dargestellt werden. Die Patienten mit einem T2D zeigten

gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus ebenfalls eine niedrigere Betazellfunktion anhand von HOMA-%B.

In zahlreichen Studien konnte ein negativer Effekt des duktales Adenokarzinoms auf die Funktion der pankreatischen Betazellen nachgewiesen werden (Fox et al. 1985; Permert et al. 1997; Schwarts et al. 1978). Die genaue Ursache dieser Beeinträchtigung ist Bestandteil aktueller Forschung. Als potenzieller Kandidat für die mediatorvermittelten Effekte wurde das ubiquitär vorkommende Peptid Adrenomedullin identifiziert.

Adrenomedullin (AM) wurde ursprünglich aus Tumorzellen bei Patienten mit Phäochromozytom isoliert. Unter physiologischen Bedingungen scheint es im menschlichen Körper an vielen wichtigen Prozessen wie Vasodilatation, Bronchodilatation, Hormonsekretion sowie der Nierenfunktion beteiligt zu sein (Martínez 2002). Neben der Beteiligung an diesen Prozessen wurde AM in gesteigertem Ausmaß auch bei etlichen Tumorzelltypen, wie zum Beispiel bei Patienten mit Lungenkarzinom, Kolonkarzinom, Mammakarzinom und Pankreaskarzinom identifiziert (Jean Miller et al. 1996).

Aggarwal et al. zeigten in diesem Zusammenhang eine Überexpression von AM bei Pankreaskarzinomen. Untersuchungen der Gewebeproben von Patienten mit Pankreaskarzinom zeigten im Vergleich zu gutartigem pankreatischen Gewebe höhere Spiegel von AM (Aggarwal et al. 2012b). Unter Einfluss von AM kam es im Mausmodell bei isolierten Inseln zudem zu einer Inhibition der glukose-stimulierten Insulinsekretion der Betazellen (Aggarwal et al. 2012b; Sekine et al. 2006).

#### **4.3.4 Beeinflussung der Insulinsensitivität**

Neben der Auswirkung auf die Betazellen wird auch ein tumorassoziierter Effekt auf die Insulinresistenz beschrieben. Wurde in diesem Zusammenhang anfänglich eine erhöhte Konzentration von *Plasma Islet Amyloid Polypeptide* (IAPP) als mediatorvermittelte Ursache in Betracht gezogen, konnte dieser Effekt in anschließenden Untersuchungen nicht bestätigt werden (Chari et al. 2001; Permert et al. 1994). Trotzdem zeigten verschiedene Studien, dass sich bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom eine erhöhte Insulinresistenz darstellt (Permert et al. 1993a). Die erhöhten HOMA-IR-Werte zeigten sich dabei besonders bei Patienten, bei denen ein DEP diagnostiziert wurde. Allerdings konnte auch bei Patienten mit Pankreaskarzinom und noch normoglykämischer Stoffwechsellage mithilfe von HOMA-IR eine erhöhte Insulinresistenz gezeigt werden (Chari et al. 2005; Permert et al. 1993b; Permert et al. 1993a; Permert et al. 1993c; Permert et al. 1997). Die Ergebnisse der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen konnten diesen Effekt auf die Insulinresistenz mittels HOMA-IR ermitteln. Im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich anhand des HOMA-IR in der Gruppe DEP eine erhöhte Insulinresistenz. Auch Patienten mit T2D wiesen eine höhere Insulinresistenz als Patienten ohne Diabetes mellitus auf. Ein Unterschied

zwischen den beiden Patientengruppen DEP und T2D konnte hingegen nicht gezeigt werden. Auch bei Patienten ohne Diabetes zeigte sich mit 2,0 ein erhöhter mittlerer HOMA-IR-Wert. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass in dem vorliegenden Patientenkollektiv auch bei noch normoglykämischer Stoffwechsellage bereits Effekte der Pankreasneoplasie auf die Insulinresistenz bestehen.

Die Beobachtung, dass der Effekt der peripheren Insulinresistenz in Kombination mit der geminderten Betazellfunktion in der Gruppe DEP schon nach kurzer Erkrankungsdauer vorliegt, stützt die Vermutung eines grundsätzlich verschiedenen Pathomechanismus im Vergleich zum Typ-2-Diabetes, bei dem in der Mehrzahl der Fälle die Insulinresistenz im Vordergrund steht.

#### **4.3.5 Interpretation des Homeostatic model assessment (HOMA)**

Das Homeostatic model assessment (HOMA) hat sich in etlichen Publikationen als verlässliches Werkzeug zur Beschreibung von Insulinresistenz und Betazellfunktion bewiesen. Gelten andere Tests wie die euglykämische Clamp-Technik nach wie vor als Goldstandard, hat sich das HOMA-Modell im klinischen Alltag und im Rahmen jeweiliger Studienbedingungen dennoch als geeignetes Mittel etabliert, um Insulinresistenz und Betazellfunktion abzubilden. Dabei ist eine gute Korrelation zwischen der Messung von Insulinresistenz durch das HOMA-Modell und der Clamp-Technik beschrieben ( $R=0,85$ ,  $P=0,0001$ ). Auch bei der Messung der Betazellfunktion zeigt sich eine gute Korrelation zwischen HOMA-Modell und Clamp-Technik ( $R=0,61$ ,  $P=0,01$ ) (Matthews et al. 1985).

Trotz der Verwendung in über 500 Publikationen sowie im klinischen Alltag sollten die HOMA-Ergebnisse nur unter Berücksichtigung bestimmter Kritikpunkte des Modells eingeordnet werden (Wallace et al. 2004). Die Arbeit von Wallace et al. weist hierbei auf eine notwendige vorsichtiger Interpretation von HOMA-Ergebnissen in der Literatur hin. So zeigt das HOMA-Modell laut den Autoren insgesamt eine bessere Aussagekraft bei großen epidemiologischen Studien als bei kleinen Patientenkollektiven.

Unter Berücksichtigung der genannten Kritik der Autoren an diesem Modell und der Größe der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Kollektive ist eine vorsichtige Interpretation der HOMA-Ergebnisse notwendig. So sollten die Ergebnisse im Kontext der weiteren Laborwerte interpretiert werden und können so einen Eindruck der Insulinresistenz und Betazellfunktion vermitteln.

## 4.4 Tumorassoziierte Veränderungen des Glukosestoffwechsels

### 4.4.1 Auswirkung des Tumor-Stadiums auf den Glukosestoffwechsel

Bei Pankreatitiden als häufigste Ursache für einen DEP zeigte sich in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des pankreatischen Gewebeschadens und der Minderung der Insulinproduktion (Malecka-Panas et al. 2002; Perusicová 1989). Für das duktales Adenokarzinom ist hingegen kein klarer Zusammenhang zwischen alleiniger Größe des Tumors, beziehungsweise dem Tumorstadium und dem Effekt auf Insulinproduktion und -resistenz beschrieben. Demgegenüber zeigt sich in der Literatur schon ein frühes Auftreten von Glukosestoffwechselveränderungen bei vergleichsweise geringer Neoplasiegröße. Patienten, bei denen in bildgebenden Verfahren zunächst kein Tumor nachzuweisen war, zeigten zu diesem Zeitpunkt bereits eine Diabetesdauer von circa 13 Monaten, welche später mit der Pankreasneoplasie assoziiert werden konnte (Aggarwal et al. 2012a; Pelaez-Luna et al. 2007). Auch ist schon bei circa 60 % der noch relativ kleinen Tumore unter 20 mm Durchmesser eine Glukoseintoleranz beschrieben. Die Hälfte der Patienten mit noch potenziell resektablen Tumoren wies zudem bereits einen DEP auf (Aggarwal et al. 2013; Huxley et al. 2005; Pannala et al. 2008). So zeigten sich insgesamt bei 80 Prozent der Patienten mit duktalem Adenokarzinom erhöhte Nüchtern-Glukose-Werte, beziehungsweise eine Glukoseintoleranz unabhängig von Tumorgröße und -stadium (Cersosimo et al. 1991; Pannala et al. 2008; Permert et al. 1993c).

Auch in der hier durchgeführten Arbeit zeigten Patienten mit DEP bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 4 Monaten anhand der HOMA-Werte eine erniedrigte Betazellfunktion sowie eine erhöhte Insulinresistenz. Unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung zeigten sich mit zunehmendem Tumorstadium hingegen keine Veränderungen der untersuchten Glukosestoffwechselfparameter HbA1c, Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin, C-Peptid, HOMA-IR und HOMA-%B. Auch die prozentuale Verteilung der Tumorstadien in den Patientengruppen ND, T2D und DEP wies keine Unterschiede in Form von verschiedenen Verteilungsmustern auf.

Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass alle Patienten der hier durchgeführten Studie eine potenziell resektable Pankreasneoplasie aufwiesen. Somit zeigte sich in den meisten Fällen ein noch relativ begrenztes Tumorstadium im Vergleich zu weiter fortgeschrittenen palliativen Situationen bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Ob sehr stark ausgeprägte Tumorstadien bei beispielsweise palliativen Patienten letztlich doch zu Veränderungen des Glukosestoffwechsels aufgrund einer zunehmenden Gewebeerstörung führen, bleibt somit fraglich. Insgesamt stützen die hier gemachten Beobachtungen aber die Erkenntnis aus der Literatur, dass die reine Ausbreitung des Tumors nicht als eigentliche Ursache für den Effekt auf Betazellfunktion und Insulinresistenz verantwortlich ist.

Die vorliegende Studie und zahlreiche Arbeiten in der Literatur zeigen keinen Hinweis auf einen direkten Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Veränderungen des Glukosestoffwechsels. Vielmehr sind bereits deutliche Stoffwechseleränderungen für geringe Tumorgrößen beziehungsweise Karzinomvorstufen beschrieben (Leal et al. 2015; Wiesenauer et al. 2003). Einige Autoren konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass die zuvor beschriebenen Effekte des Peptids AM sowohl an der Beeinflussung der Glukosehomöostase als auch am Tumorwachstum entscheidend beteiligt sind. AM findet sich im Pankreasgewebe zum einen in den Langerhansschen Inseln, zum anderen konnte eine gesteigerte Expression des Peptids durch Pankreaskarzinomzellen gezeigt werden (Hong et al. 2012). Pankreasgang- und Azinuszellen von Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigten hingegen keine erhöhte Expression von AM.

In der Arbeit von Aggarwal et al. konnte eine deutlich verminderte Insulinausschüttung bei erhöhten AM-Spiegeln gezeigt werden (Aggarwal et al. 2012b). AM-Rezeptoren fanden sich zudem an Betazellen, die offenbar der Hauptwirkungsort von AM in gesundem Pankreasgewebe sind (Zudaire et al. 2003). Insgesamt konnten bei Patienten mit Pankreaskarzinom deutlich höhere AM-Spiegel nachgewiesen werden. Erhöhte Spiegel von AM zeigten sich auch im Vergleich zu Patienten, die benigne zystische Pankreasneoplasien aufwiesen. Bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Pankreaskarzinoms und einer diabetischen Stoffwechsellage traten zudem höhere AM-Plasma-Spiegel auf, als bei Patienten ohne Diabetes mellitus (Aggarwal et al. 2012b). In weiteren Untersuchungen konnte eine Verminderung der glukose-vermittelten Insulinsekretion sowie die Entwicklung einer Glukoseintoleranz dargestellt werden. Hinweise auf die Rolle von AM bei der Entstehung des DEP zeigten sich auch bei Sekine et al., dessen Arbeit eine Reduktion der Insulinsekretion der Betazellen nach AM-Exposition beschreibt (Sekine et al. 2006).

Neben dem Effekt auf den Glukosestoffwechsel finden sich in der Literatur auch Hinweise auf eine Beeinflussung des Tumorwachstums durch AM. So beschreiben Ramachandran et al. eine Beteiligung von AM an der Kontrolle von Zellwachstum und Invasivität von Tumorzellen. AM-Rezeptoren ließen sich sowohl bei Pankreas-Stammzellen als auch bei Pankreaskarzinomzellen selbst sowie im Mikromilieu des Tumors nachweisen. Hierbei wird von einem autokrinen *Loop*-Mechanismus mit anschließender Wachstumsstimulation der Tumorzellen ausgegangen. In vitro konnte zudem gezeigt werden, dass die Invasivität der Tumorzellen und die Ausbildung von Metastasen mit steigender AM-Konzentration zunimmt. Neben den beschriebenen Mechanismen zeigte sich unter AM-Beteiligung eine vermehrte Expression des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, welcher an der Regulierung von inflammatorischen Prozessen beteiligt ist und über antiapoptotische Mechanismen zu einer verstärkten Resistenz des Tumors gegenüber therapeutischer Ansätze führt (Ramachandran et al. 2007). Des Weiteren konnte die Wirkung von AM auf tumor-assoziierte Endothelzellen

und die anschließende Stimulation der Angiogenese des Tumors beschrieben werden (Ramachandran et al. 2009).

Die Arbeit von Keleg et al. stellt zudem die unterschiedlich hohen AM-Spiegel in den jeweiligen Pankreasgeweben dar. Hierbei zeigte sich, dass normales Pankreasgewebe in der Regel nur niedrige AM-Spiegel aufweist, wohingegen Pankreaskarzinomgewebe deutlich gesteigerte AM-Konzentrationen zeigt. Auch bei benignen zystischen Pankreasläsionen, die ein Potenzial zur malignen Entartung aufweisen, lagen bereits erhöhte AM-Spiegel vor (Keleg et al. 2007). Diese Beobachtungen führen zu der Überlegung, dass AM neben seiner Rolle bei der Beeinflussung der Glukosehomöostase und der Wachstumsstimulation des Karzinoms auch am eigentlichen Prozess der Tumorentstehung, beziehungsweise an der zunehmenden Entartung von Pankreaszellen beteiligt sein könnte.

#### **4.4.2 Assoziation von Tumor-Grading und Veränderungen des Glukosestoffwechsels**

Die Literatur sowie die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie stützen die Vermutung, dass die reine Tumorausbreitung im Pankreasgewebe nicht der entscheidende Faktor für die Effekte auf die Glukosehomöostase ist. Vielmehr sind tumorassoziierte Mediatoren wie AM sowohl an Tumorwachstum als auch an Veränderungen des Glukosestoffwechsels beteiligt. Neben diesen Erkenntnissen konnte in der durchgeführten Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Tumor-Grading und Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit Pankreaskarzinom dargestellt werden. Deutliche Unterschiede zeigten sich in der Verteilung des klassifizierten Tumor-Gradings in den Patientengruppen ND, T2D und DEP. Insgesamt wiesen Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage ein höheres Tumor-Grading auf. Demgegenüber war der Anteil von benignen zystischen Karzinomvorstufen bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes deutlich geringer. Insbesondere konnte bei Patienten mit DEP ein hoher Anteil von G3-Tumoren und umgekehrt ein hoher Anteil von Patienten mit DEP mit histologisch klassifizierten G3-Tumoren gezeigt werden.

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Grad der zellulären Veränderung einer Neoplasie und der Beeinflussung der Glukosehomöostase finden sich auch in der Literatur. So konnten in einigen Studien für die Gruppe der Karzinomvorstufen gesteigerte Glukosestoffwechsellparameter zwischen Patienten mit *high-grade* IPMN und *low-grade* IPMN gezeigt werden (Leal et al. 2015; Morales-Oyarvide et al. 2017).

Verschiedene Autoren beschreiben das Peptid AM als den zentralen Faktor für die Beeinflussung der Betazellfunktion und den daraus resultierenden DEP. Die gemachten Beobachtungen führen somit zu der Überlegung, dass mit höherem Tumor-Grading ein stärkerer Einfluss von AM auf die pankreatischen Betazellen und damit auf die Glukosehomöostase besteht. Keleg et al. beschreiben in diesem Zusammenhang erhöhte AM-

Spiegel schon bei benignen Karzinomvorstufen, die potenziell in ein duktales Pankreaskarzinom übergehen können (Keleg et al. 2007).

Die in der hier durchgeführten Arbeit dargestellte Gruppe der nicht-malignen Karzinomvorstufen (NM) zeigte ebenfalls einen kleinen Anteil von Patienten mit DEP, welcher einen möglichen Einfluss von AM bereits in dieser Gruppe vermuten lässt. Neben dem hohen G3-Tumoranteil in der Gruppe DEP zeigten sich auch bei den einzelnen Glukosestoffwechselfparametern mit zunehmendem Grading des Tumors höhere HbA1c- und Nüchtern-Glukose-Werte.

Bei der Diagnostik des Diabetes mellitus wurden die Normwerte auf Grundlage der evidenzbasierten Leitlinien und Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft berücksichtigt (Müller-Wieland et al. 2016). Bei Patienten der Gruppe NM waren die mittleren HbA1c- und Nüchtern-Glukose-Werte bereits über die Norm erhöht und somit im Bereich des erhöhten Diabetesrisikos.

Welche genaue Rolle AM in Bezug auf den Grad der Zellveränderung bei pankreatischen Tumoren zukommt, ist bisher nicht abschließend geklärt. In der Arbeit von Ouafik et al. konnte bei der Untersuchung von Hirntumoren ein Zusammenhang zwischen AM-Konzentrationen und dem Grad der zellulären Veränderung des Tumors gezeigt werden (Ouafik et al. 2002). Analysen mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Verfahren (RT-PCR) zeigten hohe AM-mRNA-Spiegel in allen Glioblastomen, wohingegen bei *low-grade* Astrozytomen lediglich niedrige AM-Spiegel gemessen wurden.

Die in der Literatur beschriebene Steigerung der AM-Spiegel ausgehend von gesundem Pankreasgewebe über benigne Karzinomvorstufen bis hin zum eigentlichen Pankreaskarzinom lassen vermuten, dass der Grad der pankreatischen Zellveränderung in Zusammenhang mit der AM-Sekretion der Tumorzellen steht. Ob AM dabei hauptverantwortlich für die eigentliche Tumorentstehung, beziehungsweise für die zunehmende Zellveränderung ist, sollte Bestandteil zukünftiger Forschung sein. Zudem sollte untersucht werden, ob stärker veränderte Tumorzellen möglicherweise eine gesteigerte AM-Sekretion aufweisen. Bezüglich eines möglichen Pathomechanismus konnten Ramachandran et al. zumindest für das Tumorwachstum autokrine und parakrine Effekte der Tumorzellen über AM-Rezeptoren nachweisen, welche mit einer verstärkten Invasivität der Neoplasie einhergehen (Ramachandran et al. 2007). So erscheint auch für den zunehmenden Grad der zellulären Veränderung ein sich selbst stimulierender und verstärkender Prozess der Tumorzellen über AM und AM-Rezeptoren in Form des beschriebenen autokrinen *Loops* wahrscheinlich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Schluss zu, dass ein höheres Tumor-Grading, beziehungsweise eine stärkere zelluläre Veränderung des Pankreasgewebes mit gesteigerten Veränderungen des Glukosestoffwechsels einhergeht. Die Rolle von Adrenomedullin als mögliches Bindeglied zwischen dem Grad der zellulären Veränderung und

der Beeinflussung des Glukosestoffwechsels sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Insbesondere der genaue Mechanismus zwischen Veränderungen der Glukosehomöostase und der zellulären Gewebeveränderung sollte zum besseren Verständnis in zukünftigen Untersuchungen erforscht werden.

## 5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus.....	1
Tabelle 2: Materialien zur Nüchtern-Blutentnahme .....	15
Tabelle 3: Aliquotierung/Einlagerung .....	15
Tabelle 4: Labor Humananalytik .....	16
Tabelle 5: Nüchtern-Blutentnahme.....	19
Tabelle 6: Klassifikation des Diabetes mellitus in der vorliegenden Arbeit.....	21
Tabelle 7: TNM-Klassifikation .....	22
Tabelle 8: Tumorstadien .....	23
Tabelle 9: Tumor-Grading.....	23
Tabelle 10: Charakteristika der Studienteilnehmer.....	25
Tabelle 11: Assoziationen von HbA1c mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading .....	37
Tabelle 12: Assoziationen von Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor-Grading .....	38
Tabelle 13: Assoziationen von HbA1c und Nüchtern-Glukose mit klinischen Parametern in Tumor-Grading-Gruppen .....	39
Tabelle 14: Assoziationen von BMI und Stoffwechsel-Parametern bei Patienten mit klassifiziertem Tumor Grading .....	41
Tabelle 15: Assoziationen von BMI und Glukosestoffwechsel-Parametern in Tumor-Grading- Gruppen.....	42

## 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abb.1: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien in den Patientengruppen. ....	27
Abb.2: Klinische Variablen in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	28
Abb.3: Parameter des Glukose-Stoffwechsels in Abhängigkeit vom Tumorstadium. ....	29
Abb.4: Prozentuale Verteilung des Tumor-Gradings in den Patientengruppen.....	30
Abb.5: Prozentuale Verteilung der Patientengruppen in den Tumor-Grading-Gruppen. ....	32
Abb.6: Klinische Variablen in Abhängigkeit vom Tumor-Grading.....	33
Abb.7: Parameter des Glukose-Stoffwechsels in Abhängigkeit vom Tumor-Grading.....	34
Abb.8: Vergleich von Laborparametern abhängig vom Tumor-Grading.....	36

## 7 Literaturverzeichnis

- Aggarwal G, Kamada P, & Chari S T (2013). Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*, 42(2), 198–201.
- Aggarwal G, Rabe K G, Petersen G M, & Chari S T (2012a). New-onset diabetes in pancreatic cancer: A study in the primary care setting. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 12(2), 156–161.
- Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N, Arumugam T, Dutta S, Klee G G, et al. (2012b). Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in  $\beta$  cells and mice. *Gastroenterology*, 143(6), 1510-1517.e1.
- Albo R (1963). A Critical Clinical Analysis of Acute Pancreatitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 86(6), 1032.
- Allen P J, Kuk D, Castillo C F-D, Basturk O, Wolfgang C L, Cameron J L, et al. (2017). Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Annals of surgery*, 265(1), 185–191.
- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33 Suppl 1, S62-9.
- American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81-90.
- American Diabetes Association (2017). Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. *Diabetes care*, 40(Suppl 1), S11-S24.
- Andersson A K, Flodström M, & Sandler S (2001). Cytokine-induced inhibition of insulin release from mouse pancreatic beta-cells deficient in inducible nitric oxide synthase. *Biochemical and biophysical research communications*, 281(2), 396–403.
- Arslan A A, Helzlsouer K J, Kooperberg C, Shu X-O, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita H B, et al. (2010). Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Archives of internal medicine*, 170(9), 791–802.
- Atkinson M A, & Maclaren N K (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 331(21), 1428–1436.
- Aune D, Greenwood D C, Chan D S, Vieira R, Vieira A R, Navarro Rosenblatt D A, et al. (2012). Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: A systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(4), 843–852.
- Bang U C, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, & Beck Jensen J-E (2014). Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*, 146(4), 989–994.
- Bao Y, Giovannucci E L, Kraft P, Stampfer M J, Ogino S, Ma J, et al. (2013). A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(2), 95–103.
- Barnes B (Ed.) (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Basturk O, Hong S-M, Wood L D, Adsay N V, Albores-Saavedra J, Biankin A V, et al. (2015). A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *The American journal of surgical pathology*, 39(12), 1730–1741.
- Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, & Nikfarjam M (2014). Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Annals of surgical oncology*, 21(7), 2453–2462.

- Beck-Nielsen H, & Groop L C (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 94(5), 1714–1721.
- Bellach B M, Knopf H, & Thefeld W (1998). Der Bundes-Gesundheitssurvey. 1997/98 [The German Health Survey. 1997/98]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 60 Suppl 2, S59-68.
- Bennett C M, Guo M, & Dharmage S C (2007). HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 24(4), 333–343.
- Bilimoria K Y, Bentrem D J, Ko C Y, Stewart A K, Winchester D P, & Talamonti M S (2007). National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Annals of surgery*, 246(2), 173–180.
- Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman D T, Petersen G M, Bracci P M, Ji B T, et al. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(7), 1880–1888.
- Bosman F T (Ed.) (2010). *World Health Organization classification of tumours: 3 (der 4. ed.). WHO classification of tumours of the digestive system: [reflects the views of a working group that convened for an editorial and consensus conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, December 10 - 12, 2009 ; third volume of the 4th edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours]* (4. ed., 1. print run). Lyon: IARC.
- Boulton A JM, Vinik A I, Arezzo J C, Bril V, Feldman E L, Freeman R, et al. (2005). Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 28(4), 956–962.
- Brunicaudi F C, Chaiken R L, Ryan A S, Seymour N E, Hoffmann J A, Lebovitz H E, et al. (1996). Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81(10), 3566–3572.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Kurzfassung. 1. Auflage, Version 4. Retrieved October 23, 2017.
- Calle E E, Murphy T K, Rodriguez C, Thun M J, & Heath C W (1998). Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer causes & control : CCC*, 9(4), 403–410.
- Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock P C, Wade K H, Relton C L, et al. (2017). The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(9).
- Carter J S, Pugh J A, & Monterrosa A (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Annals of internal medicine*, 125(3), 221–232.
- Cersosimo E, Pisters P W, Pesola G, McDermott K, Bajorunas D, & Brennan M F (1991). Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer*, 67(2), 486–493.
- Chang-Chen K J, Mullur R, & Bernal-Mizrachi E (2008). Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 9(4), 329–343.
- Chari S T, Klee G G, Miller L J, Raimondo M, & Dimagno E P (2001). Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 121(3), 640–645.
- Chari S T, Leibson C L, Rabe K G, Timmons L J, Ransom J, Andrade M de, & Petersen G M (2008). Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, 134(1), 95–101.
- Chari S T, Zapiach M, Yadav D, & Rizza R A (2005). Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose

- intolerance. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 5(2-3), 229–233.
- Dabelea D, Mayer-Davis E J, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778–1786.
- DeFronzo R A, & Ferrannini E (1991). Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*, 14(3), 173–194.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (2018). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 13(S 03), 1–58. Retrieved May 29, 2018.
- Ducieux M, Cuhna A S, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v56-68.
- Duell E J, Holly E A, Bracci P M, Liu M, Wiencke J K, & Kelsey K T (2002). A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(4), 297–306.
- Duell E J, Lucenteforte E, Olson S H, Bracci P M, Li D, Risch H A, et al. (2012). Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(11), 2964–2970.
- Edge S B (2010). *AJCC cancer staging manual*. New York [u.a.]: Springer.
- Ekbom A, McLaughlin J K, Karlsson B M, Nyrén O, Gridley G, Adami H O, & Fraumeni J F (1994). Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(8), 625–627.
- Engelgau M M, Geiss L S, Saaddine J B, Boyle J P, Benjamin S M, Gregg E W, et al. (2004). The evolving diabetes burden in the United States. *Annals of internal medicine*, 140(11), 945–950.
- Everhart J (1995). Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Pancreatic Cancer. *JAMA*, 273(20), 1605.
- Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer H U, Bretzel R G, & Hardt P D (2012). Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28(4), 338–342.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 20(7), 1183–1197.
- Farrow D C, & Davis S (1990). Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *International journal of cancer*, 45(5), 816–820.
- Fong D S, Aiello L, Gardner T W, King G L, Blankenship G, Cavallerano J D, et al. (2004). Retinopathy in Diabetes. *Diabetes care*, 27(Supplement 1), S84-S87.
- Fowler M J (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77–82.
- Fox J N, Frier B M, Armitage M, & Ashby J P (1985). Abnormal insulin secretion in carcinoma of the pancreas: Response to glucagon stimulation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 2(2), 113–116.
- Friedman J E, Dohm G L, Leggett-Frazier N, Elton C W, Tapscott E B, Pories W P, & Caro J F (1992). Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *The Journal of clinical investigation*, 89(2), 701–705.
- Fuchs C S, Colditz G A, Stampfer M J, Giovannucci E L, Hunter D J, Rimm E B, et al. (1996). A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Archives of internal medicine*, 156(19), 2255–2260.

- Genuth S, Alberti K G, Bennett P H, Buse J B, DeFronzo R A, Kahn R, et al. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26(11), 3160–3167.
- Ghadirian P, Simard A, & Baillargeon J (1991). Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer*, 67(10), 2664–2670.
- Gil Z, Cavel O, Kelly K, Brader P, Rein A, Gao S P, et al. (2010). Paracrine regulation of pancreatic cancer cell invasion by peripheral nerves. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(2), 107–118.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden P O, Jacobsson G, Sellström H, Enander L K, et al. (1996). Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 7(6), 593–600.
- Grützmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Klöppel G, & Saeger H D (2010). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *The oncologist*, 15(12), 1294–1309.
- Gullo L, Pezzilli R, & Morselli-Labate A M (1994). Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*, 331(2), 81–84.
- Haffner S M, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, & Laakso M (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 339(4), 229–234.
- Harris M I, Flegal K M, Cowie C C, Eberhardt M S, Goldstein D E, Little R R, et al. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes care*, 21(4), 518–524.
- Hart P A, Bellin M D, Andersen D K, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark C E, et al. (2016). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(3), 226–237.
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, & Scheidt-Nave C (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 668–677.
- Henry R R, Scheaffer L, & Olefsky J M (1985). Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 61(5), 917–925.
- Hong Y, Hay D L, Quirion R, & Poyner D R (2012). The pharmacology of adrenomedullin 2/intermedin. *British Journal of Pharmacology*, 166(1), 110–120.
- Hruban R H, Adsay N V, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett E S, Goodman S N, et al. (2001). Pancreatic intraepithelial neoplasia: A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *The American journal of surgical pathology*, 25(5), 579–586.
- Hruban R H, Pitman M B, & Klimstra D S (2007). *Tumors of the pancreas. AFIP Atlas of tumor pathology: Ser. 4,6*. Washington, DC: American Registry of Pathology Armed Forces Inst. of Pathology.
- Hruban R H, Takaori K, Klimstra D S, Adsay N V, Albores-Saavedra J, Biankin A V, et al. (2004). An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *The American journal of surgical pathology*, 28(8), 977–987.
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, & Woodward M (2005). Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British journal of cancer*, 92(11), 2076–2083.

- Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, & Tsugane S (2006). Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*, 166(17), 1871–1877.
- International Diabetes Federation (Ed.) (2017). *IDF Diabetes Atlas* (8th edn). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Jean Miller M, Martínez A, Unsworth E J, Thiele C J, Moody T W, Elsasser T, & Cuttitta F (1996). Adrenomedullin Expression in Human Tumor Cell Lines ITS POTENTIAL ROLE AS AN AUTOCRINE GROWTH FACTOR. *Journal of Biological Chemistry*, 271(38), 23345–23351.
- Jee S H, Ohrr H, Sull J W, Yun J E, Ji M, & Samet J M (2005). Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*, 293(2), 194–202.
- Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, & Forman D (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90.
- Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels J A, Bramhall S R, & Mirza D F (2006). Diabetic control after total pancreatectomy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 38(6), 415–419.
- Kahn C R (1994). Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*, 43(8), 1066–1084.
- Kang M J, Jang J-Y, Chang Y R, Kwon W, Jung W, & Kim S-W (2014). Revisiting the concept of lymph node metastases of pancreatic head cancer: Number of metastatic lymph nodes and lymph node ratio according to N stage. *Annals of surgical oncology*, 21(5), 1545–1551.
- Keleg S, Kayed H, Jiang X, Penzel R, Giese T, Büchler M W, et al. (2007). Adrenomedullin is induced by hypoxia and enhances pancreatic cancer cell invasion. *International journal of cancer*, 121(1), 21–32.
- Klein A P, Hruban R H, Brune K A, Petersen G M, & Goggins M (2001). Familial pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 7(4), 266–273.
- Klein B E, Klein R, Moss S E, & Cruickshanks K J (1996). Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes care*, 19(8), 827–830.
- Klibansky D A, Reid-Lombardo K M, Gordon S R, & Gardner T B (2012). The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(5), 555–558.
- Klimstra D S (2007). Noductal neoplasms of the pancreas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 20 Suppl 1, S94–112.
- Klimstra D S, Pitman M B, & Hruban R H (2009). An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 133(3), 454–464.
- Klinkenbijn J H, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur M L, Veenhof C H, et al. (1999). Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of surgery*, 230(6), 776–82; discussion 782–4.
- Knop F K, Vilsbøll T, Larsen S, Madsbad S, Holst J J, & Krarup T (2010). Glucagon suppression during OGTT worsens while suppression during IVGTT sustains alongside development of glucose intolerance in patients with chronic pancreatitis. *Regulatory peptides*, 164(2-3), 144–150.
- Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Shimamura H, Sunamura M, Takeda K, et al. (1999). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas comprise 2 clinical subtypes: differences in clinical characteristics and surgical management. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 134(10), 1131–1136.
- Laing S P, Swerdlow A J, Slater S D, Burden A C, Morris A, Waugh N R, et al. (2003). Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, 46(6), 760–765.

- Landgraf R, Kellerer M, Fach E-M, Gallwitz B, Hamann A, Joost H-G, et al. (2017). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 12(S 02), S141-S156.
- Lange C, Müters S, Allen J, Bertz J, & Busch M (2012). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert-Koch-Inst.
- Lankisch P G, Löhr-Happe A, Otto J, & Creutzfeldt W (1993). Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*, 54(3), 148–155.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, & Straif K (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*, 375(8), 794–798.
- Leal J N, Kingham T P, D'Angelica M I, DeMatteo R P, Jarnagin W R, Kalin M F, & Allen P J (2015). Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and the Risk of Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Resection Versus Observation. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 19(11), 1974–1981.
- Li D, Morris J S, Liu J, Hassan M M, Day R S, Bondy M L, & Abbruzzese J L (2009). Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 301(24), 2553–2562.
- Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, & Görtz A (2002). Kosten für Spätkomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2-Studie [Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany. Results of the CODE-2 Study]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*, 97(12), 713–719.
- Lowenfels A B, & Maisonneuve P (2006). Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 20(2), 197–209.
- Lowenfels A B, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann R W, Lankisch P G, Andersen J R, et al. (1993). Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *The New England journal of medicine*, 328(20), 1433–1437.
- Lowenfels A B, Maisonneuve P, & Whitcomb D C (2000). Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *The Medical clinics of North America*, 84(3), 565–573.
- Luo J, Margolis K L, Adami H O, LaCroix A Z, & Ye W (2008). Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: The Women's Health Initiative (United States). *British journal of cancer*, 99(3), 527–531.
- Lynch S M, Vrieling A, Lubin J H, Kraft P, Mendelsohn J B, Hartge P, et al. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *American journal of epidemiology*, 170(4), 403–413.
- Ma J, Siegel R L, & Jemal A (2013). Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(22), 1694–1700.
- Mack T M, Yu M C, Hanisch R, & Henderson B E (1986). Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *Journal of the National Cancer Institute*, 76(1), 49–60.
- Maier W, Holle R, Hunger M, Peters A, Meisinger C, Greiser K H, et al. (2013). The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 30(3), e78-86.
- Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, & Drzewoski J (2002). Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*, 49(48), 1707–1712.
- Martínez A (2002). The Effects of Adrenomedullin Overexpression in Breast Tumor Cells. *CancerSpectrum Knowledge Environment*, 94(16), 1226–1237.
- Martínez J, Johnson C D, Sánchez-Payá J, Madaria E de, Robles-Díaz G, & Pérez-Mateo M (2006). Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An

- updated meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 6(3), 206–209.
- Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, Naylor B A, Treacher D F, & Turner R C (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419.
- Meo S A, Memon A N, Sheikh S A, Rouq F A, Usmani A M, Hassan A, & Arian S A (2015). Effect of environmental air pollution on type 2 diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(1), 123–128.
- Merlob P, Naor N, & Shohat M (1991). Phenotypic expression of the first liveborn 68,XX triploid newborn. *Journal of medical genetics*, 28(12), 886–887.
- Michaud D S, Giovannucci E L, Willett W C, Colditz G A, Stampfer M J, & Fuchs C S (2001). Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*, 286(8), 921–929.
- Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone C R, Sahani D V, Pergolini I, Negreros-Osuna A A, et al. (2017). Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(6), 920–926.
- Müller N, Heller T, Freitag M H, Gerste B, Haupt C M, Wolf G, & Müller U A (2015). Healthcare utilization of people with type 2 diabetes in Germany: an analysis based on health insurance data. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 32(7), 951–957.
- Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L, Kerner W, Müller U, & Landgraf R (2016). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 11(S 02), S78-S81.
- Muniyappa R, Lee S, Chen H, & Quon M J (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294(1), E15-26.
- Nathan D M, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse J B, Colagiuri S, et al. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32(7), 1327–1334.
- Nathan D M, Davidson M B, DeFronzo R A, Heine R J, Henry R R, Pratley R, & Zinman B (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes care*, 30(3), 753–759.
- Neoptolemos J P, Dunn J A, Stocken D D, Almond J, Link K, Beger H, et al. (2001). Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 358(9293), 1576–1585.
- Nesvaderani M, Eslick G D, Vagg D, Faraj S, & Cox M R (2015). Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *International journal of surgery (London, England)*, 23(Pt A), 68–74.
- Nöthlings U, Wilkens L R, Murphy S P, Hankin J H, Henderson B E, & Kolonel L N (2005). Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(19), 1458–1465.
- Olson S H, & Kurtz R C (2013). Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *Journal of surgical oncology*, 107(1), 1–7.
- O'Rorke M A, Cantwell M M, Cardwell C R, Mulholland H G, & Murray L J (2010). Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 126(12), 2957–2968.
- Ouafik L'H, Sauze S, Boudouresque F, Chinot O, Delfino C, Fina F, et al. (2002). Neutralization of adrenomedullin inhibits the growth of human glioblastoma cell lines in vitro and suppresses tumor xenograft growth in vivo. *The American journal of pathology*, 160(4), 1279–1292.
- Pannala R, Leirness J B, Bamlet W R, Basu A, Petersen G M, & Chari S T (2008). Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 134(4), 981–987.

- Paterson A D, Rutledge B N, Cleary P A, Lachin J M, & Crow R S (2007). The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes care*, 30(8), 2107–2112.
- Patterson C C, Dahlquist G G, Gyürüs E, Green A, & Soltész G (2009). Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: A multicentre prospective registration study. *The Lancet*, 373(9680), 2027–2033.
- Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher J G, & Chari S T (2007). Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: A retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *The American journal of gastroenterology*, 102(10), 2157–2163.
- Permert J, Adrian T E, Jacobsson P, Jorfeldt L, Fruin A B, & Larsson J (1993a). Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *American journal of surgery*, 165(1), 61-6; discussion 66-7.
- Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, Schenck H von, Arnqvist H J, & Larsson J (1993b). Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *The British journal of surgery*, 80(8), 1047–1050.
- Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, Schenck H von, Arnqvist H J, & Larsson J (1993c). Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, 159(2), 101–107.
- Permert J, Larsson J, Fruin A B, Tatemoto K, Herrington M K, Schenck H von, & Adrian T E (1997). Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas*, 15(1), 60–68.
- Permert J, Larsson J, Westermarck G T, Herrington M K, Christmanson L, Pour P M, et al. (1994). Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *The New England journal of medicine*, 330(5), 313–318.
- Perusicová J (1989). Glucose tolerance and secretion of insulin in chronic pancreatitis. *Acta Universitatis Carolinae. Medica. Monographia*, 131, 1–92.
- Petrov M S (2017). Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(4), 523–526.
- Pinhas-Hamiel O, & Zeitler P (2005). The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 146(5), 693–700.
- Rabi D M, Edwards A L, Southern D A, Svenson L W, Sargious P M, Norton P, et al. (2006). Association of socio-economic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services. *BMC health services research*, 6, 124.
- Ramachandran V, Arumugam T, Hwang R F, Greenson J K, Simeone D M, & Logsdon C D (2007). Adrenomedullin is expressed in pancreatic cancer and stimulates cell proliferation and invasion in an autocrine manner via the adrenomedullin receptor, ADMR. *Cancer research*, 67(6), 2666–2675.
- Ramachandran V, Arumugam T, Langley R, Hwang R F, Vivas-Mejia P, Sood A K, et al. (2009). The ADMR receptor mediates the effects of adrenomedullin on pancreatic cancer cells and on cells of the tumor microenvironment. *PloS one*, 4(10), e7502.
- Rebours V, Lévy P, & Ruszniewski P (2012). An overview of hereditary pancreatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(1), 8–15.
- Robert Koch-Institut (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*.
- Robertson R P (1995). Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 125(5), 560-4; discussion 565.
- Ryan D P, Hong T S, & Bardeesy N (2014). Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*, 371(11), 1039–1049.

- Sah R P, Nagpal S J, Mukhopadhyay D, & Chari S T (2013). New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(7), 423–433.
- Sarles H, Sarles J C, Camatte R, Muratore R, Gaini M, Guien C, et al. (1965). Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut*, 6(6), 545–559.
- Sasikala M, Talukdar R, Pavan kumar P, Radhika G, Rao G V, Pradeep R, et al. (2012).  $\beta$ -Cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 57(7), 1764–1772.
- Scherer J, Singh V P, Pitchumoni C S, & Yadav D (2014). Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(3), 195–203.
- Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, et al. (2012). Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29(7), e88-95.
- Schulz L O, Bennett P H, Ravussin E, Kidd J R, Kidd K K, Esparza J, & Valencia M E (2006). Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes care*, 29(8), 1866–1871.
- Schwartz S S, Zeidler A, Moossa A R, Kuku S F, & Rubenstein A H (1978). A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *The American journal of digestive diseases*, 23(12), 1107–1114.
- Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, Kadowaki T, & Fujita T (2006). Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 291(1), E9-E14.
- Shah S M (2011). Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus in Pediatric Populations. In J. R. J. Ferry (Ed.), *Nutrition and Health. Management of Pediatric Obesity and Diabetes* (pp. 251–264). Totowa, NJ: Springer Science+Business Media LLC.
- Sharma M, Nazareth I, & Petersen I (2016). Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: A retrospective cohort study. *BMJ open*, 6(1), e010210.
- Shi C, Klein A P, Goggins M, Maitra A, Canto M, Ali S, et al. (2009). Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15(24), 7737–7743.
- Shoelson S E, Lee J, & Goldfine A B (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1793–1801.
- Siegel R L, Miller K D, & Jemal A (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7–30.
- Silverman D T, Dunn J A, Hoover R N, Schiffman M, Lillemoe K D, Schoenberg J B, et al. (1994). Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(20), 1510–1516.
- Sobin L H (Ed.) (2010). *TNM classification of malignant tumours* (7. ed.). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Staiger H, Machicao F, Fritsche A, & Häring H-U (2009). Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocrine reviews*, 30(6), 557–585.
- Stolzenberg-Solomon R Z, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud D S, Hollenbeck A, et al. (2008). Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *American journal of epidemiology*, 167(5), 586–597.
- Sullivan P W, Morrato E H, Ghushchyan V, Wyatt H R, & Hill J O (2005). Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes care*, 28(7), 1599–1603.
- Tamayo T, Rosenbauer J, Wild S H, Spijkerman A M, Baan C, Forouhi N G, et al. (2014). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 206–217.

- Terris B, Ponsot P, Paye F, Hammel P, Sauvanet A, Molas G, et al. (2000). Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *The American journal of surgical pathology*, 24(10), 1372–1377.
- Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani J E, Stadler K, Mynatt R L, et al. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*, 17(2), 179–188.
- Wallace T M, Levy J C, & Matthews D R (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487–1495.
- Wiesenauer C A, Schmidt C M, Cummings O W, Yiannoutsos C T, Howard T J, Wiebke E A, et al. (2003). Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 138(6), 610-7; discussion 617-8.
- Wilentz R E, & Hruban R H (1998). Pathology of cancer of the pancreas. *Surgical oncology clinics of North America*, 7(1), 43–65.
- Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, & Verheyen F (2013). Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 138(3), 69–75.
- Woodmansey C, McGovern A P, McCullough K A, Whyte M B, Munro N M, Correa A C, et al. (2017). Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes care*, 40(11), 1486–1493.
- World Health Organization, & International Diabetes Federation (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Yang S-H, Chen S-F, Nieh S, Liu C-L, Lin Y-S, Lee C-C, & Lin F-H (2017). The Effect of Individual and Neighbourhood Socioeconomic Status on Diabetes Mellitus Survival in Working Age Patients in Taiwan. *PloS one*, 12(1), e0169550.
- Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C B, & Goldstein D (2006). Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. (3), CD002093.
- Zhang J, Dhakal I, Ning B, & Kesteloot H (2008). Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969-2002: a comparison with the US population. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 17(1), 18–27.
- Zheng Y, Ley S H, & Hu F B (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98.
- Zudaire E, Cuttitta F, & Martínez A (2003). Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regulatory peptides*, 112(1-3), 121–130.

## Danksagungen

Herrn Professor Müssig danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion am Deutschen Diabetes Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Herrn Priv.-Doz. Volker Burkart danke ich für die hervorragende Betreuung, seine Hilfestellung bei der Durchführung der Experimente sowie seinen Einsatz für das Gelingen dieser Arbeit.

Frau Waltraud Fingberg danke ich für die Unterstützung und Organisation bei der Durchführung der Studie und ihre ständige Bereitschaft meine Fragen zu beantworten.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des DDZ für die herzliche Aufnahme und das ausgezeichnete Arbeitsklima bedanken.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Erarbeitung meiner Dissertation stets moralisch unterstützt haben.