

Diplomarbeit

Inzidenz von Diabetes und dessen Einfluss auf das Outcome von Patient*innen nach Pankreatektomie bei Pankreasmalignomen - die PODIO-Studie

eingereicht von

Anna Schranz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Jakob Riedl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 05.11.2023

Anna Schranz eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern OA Priv.-Doz. DDr. Felix Aberer und Priv.-Doz. DDr. Jakob Riedl für die fachliche und wissenschaftliche Unterstützung sowie die unkomplizierte Kommunikation und Zusammenarbeit bedanken. Auch dem gesamten Team der Interdisziplinären Forschungseinheit für metabolische Medizin möchte ich für die wertschätzende Aufnahme und der Möglichkeit zur Mitarbeit danken. Insbesondere Faisal Aziz PhD. stand mir bei jeglicher statistischen Problematik zur Seite. Durch eure Mühe bin ich weiterhin motiviert mich an der medizinischen Forschung zu beteiligen.

Zusätzlich gilt mein Dank natürlich meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für das unermüdliche Verständnis in den vergangenen Jahren. Speziell auch meinen lieben Reisebegleiter*innen für die zahlreichen gemeinsamen Trips zum Ausgleich des Unialltages.

Zusammenfassung

Hintergrund

Studienergebnisse zeigen, dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die Entstehung von Pankreasneoplasien ist und ebenso ein Prädiktor für ein ungünstiges Outcome in dieser Population. Bisher nicht bekannt ist, ob der postoperative Diabetesstatus nach einer pankreatobiliären Tumoroperation Einfluss auf das Überleben nimmt.

Material und Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden 370 Patient*innen aus dem Operationsregister der klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Graz inkludiert. Bei den Personen erfolgte zwischen 2016 und 2022 eine Pankreasoperation in benigner oder maligner Indikation. Diese Analyse untersuchte primär den Einfluss einer postoperativen Diabeteserstmanifestation und das damit assoziierte Gesamtüberleben sowie Rezidivrisiko von Personen mit Pankreasmalignomen im Vergleich zu Personen ohne DM. Für die Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven, Log-Rank-Tests und Cox-Regression-Modelle herangezogen. Zusätzlich wurden die postoperative Diabetesinzidenz (Typ 3c) und mögliche Risikofaktoren für dessen Entstehung sowohl bei benignen als auch malignen Pankreaserkrankungen analysiert.

Ergebnisse

Die postoperative Diabetesinzidenz lag bei 29%, wobei ein höheres Risiko bei malignen (31.3%) verglichen mit benignen (16.7%) Grunderkrankungen bestand ($p=0.040$, $OR=2.28$). Personen mit malignen Pankreasneoplasien und postopDM hatten einen signifikant höheren BMI als Personen ohne DM ($p=0.029$). Eine länger andauernde Operation und ein prolongierter Intensiv- bzw. Normalstationsaufenthalt scheinen das Risiko für eine Diabetesneumanifestation ebenso zu steigern. Im Vergleich zu Personen ohne DM haben Menschen mit postopDM im 1- und 2-Jahres-Follow-up ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben ($HR_{1\text{-Jahr}}=2.019$ and $HR_{2\text{-Jahre}}=1.560$). Das Rezidivgeschehen bei malignen Pankreaserkrankungen wurde durch den Diabetesstatus in dieser Analyse nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung

Ein postoperativ neu-aufgetretener Diabetes mellitus scheint das Outcome von Patient*innen mit Pankreas malignomen negativ zu beeinflussen. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von prospektiven Studien in größeren Populationen zu dieser Thematik. Zudem bleibt es offen, ob dieser Diabetes ein Marker für eine schlechtere Patientenverfassung ist, beziehungsweise ob der postoperative glykämische Status ein modifizierbarer Faktor ist.

Abstract

Background

Diabetes mellitus is not only a risk factor for pancreatic malignoma, but also predicts a poorer outcome in this population. It remains unknown whether a new-onset diabetes after pancreatic surgery impacts on the survival after a pancreaticobiliary surgery.

Material and Methods

This retrospective analysis includes 370 patients who underwent pancreatectomy for benign and malignant pancreatic disease between 2016 and 2022 at the Department of General Surgery at the LKH Universitätsklinikum Graz in Austria. Data was identified by a surgery registry report query gained from the patient data record system from the surgery department. The primary objective was to investigate the impact of postoperative new-onset diabetes on overall survival and cancer recurrence in comparison to people without diabetes. Analyses regarding survival and cancer recurrence were performed for people with malignant neoplasm using Kaplan-Meier curves, Log-Rank tests and Cox regression models. Additionally, we analysed the postoperative diabetes incidence (Type 3c) and risk factors for its development.

Results

The postoperative diabetes incidence was 29% and there was a statistically significant difference between malignant (31.3%) and benign (16.7%) diseases ($p=0.040$, $OR=2.28$). The BMI of people with malignant disease and postopDM was significantly higher than of people without DM ($p=0.029$). A long surgery duration and prolonged ICU and hospital stay seems to increase the diabetes incidence too. The 1- and 2-year-follow-up show a significantly increased mortality of people with postopDM in comparison to people without diabetes ($HR_{1\text{-year}}=2.019$ and $HR_{2\text{-years}}=1.560$). Cancer recurrence was not influenced by the diabetes status.

Conclusion

A postoperative new-onset diabetes seems to have an impact on the outcome of people with pancreatic malignoma. These results emphasise the need of prospective studies in larger populations.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 Diabetesprävalenz in Österreich	11
1.2 Diabetesklassifikation	12
1.2.1 Typ 1 Diabetes	12
1.2.2 Typ 2 Diabetes	12
1.2.3 Typ 4 Diabetes	12
1.3 Typ 3 Diabetes	13
1.3.1 Typ 3c Diabetes	13
1.4 Diabetes in Zusammenhang mit malignen Pankreasneoplasien	14
1.4.1 Diabetes als Risikofaktor für maligne Pankreasneoplasien	14
1.4.2 Einfluss von Diabetes auf die Prognose von Personen mit malignen Pankreasneoplasien	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign und Datenrekrutierung	17
2.2 Studienpopulation	18
2.2.1 Einschlusskriterien	18
2.2.2 Ausschlusskriterien	18
2.2.3 Baseline-Charakteristika	18
2.2.4 peri- und postoperative Assessments	19
2.3 Primärer Endpunkt	22
2.4 Sekundäre Endpunkte	22
2.5 Statistische Analysen	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Baseline-Charakteristika und deskriptive Statistik	24
3.1.1 Baseline-Charakteristika	24
3.1.2 Deskriptive Statistik	25
3.2 Inzidenz von Diabetes	27
3.2.1 Baseline-Charakteristika und postoperative Diabetesinzidenz	28
3.2.2 postoperative Assessments und postoperative Diabetesinzidenz	29
3.2.3 Therapie bei Typ 3c Diabetes	29
3.3 Mortalität und Rezidivrisiko	30
3.3.1 1-Jahres-Mortalität und 1-Jahres Rezidivrisiko	30
3.3.2 2-Jahres-Mortalität und 2-Jahres-Rezidivrisiko	35
3.3.3 3-Jahres-Mortalität und 3-Jahres-Rezidivrisiko	40
4. Diskussion	45
4.1 Diabetesinzidenz	45
4.2 Mortalität	45
4.3 Rezidive	46
4.4 Limitationen	47
4.5 Conclusio	47
Literaturverzeichnis	48

Abkürzungsverzeichnis

AHT	arterielle Hypertonie
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists Score
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DM	Diabetes mellitus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IDF	International Diabetes Federation
IMI	Institut für medizinische Informatik
KHK	koronare Herzkrankheit
MiNEN	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasms
NET	Neuroendokriner Tumor
noDM	kein Diabetes
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
postopDM	postoperativ neu-diagnostizierter Diabetes
präopDM	präoperativ manifester Diabetes
St.post.	Status post
TIA	transiente ischämische Attacke
VHFA	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Figure 1: 1-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	32
Figure 2: 1-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, präopDM oder postopDM _____	32
Figure 3: 1-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	34
Figure 4: 1-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM _____	34
Figure 5: 2-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	37
Figure 6: 2-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM _____	37
Figure 7: 2-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	39
Figure 8: 2-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM _____	39
Figure 9: 3-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	42
Figure 10: 3-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM _____	42
Figure 11: 3-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM _____	44
Figure 12: 3-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM _____	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika	24
Tabelle 2: postoperative Assessments	25
Tabelle 3: Häufigkeiten der verschiedenen OP-Techniken	25
Tabelle 4: OP-Dauer je nach OP-Technik	26
Tabelle 5: postopDM-Inzidenz je nach OP-Technik	27
Tabelle 6: postopDM je nach Baseline-Charakteristika	28
Tabelle 7: postoperative Assessments und postoperative Diabetesinzidenz	29
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika Population A - 1-Jahr Follow-up	30
Tabelle 9: 1-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test	31
Tabelle 10: 1-Jahres-Mortalität, Cox-Regression	31
Tabelle 11: 1-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test	33
Tabelle 12: 1-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression	33
Tabelle 13: Baseline-Charakteristika Population A - 2-Jahre Follow-up	35
Tabelle 14: 2-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test	36
Tabelle 15: 2-Jahres-Mortalität, Cox-Regression	36
Tabelle 16: 2-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test	38
Tabelle 17: 2-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression	38
Tabelle 18: Baseline-Charakteristika Population A - 3-Jahre Follow-up	40
Tabelle 19: 3-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test	41
Tabelle 20: 3-Jahres-Mortalität, Cox-Regression	41
Tabelle 21: 3-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test	43
Tabelle 22: 3-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression	43

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, welche durch unterschiedliche Ätiologien zu erhöhten Blutzuckerspiegeln führt. Mit rund 537 Millionen Betroffenen und steigender Inzidenz zählt sie weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Laut einer im Jahr 2021 durchgeführten Schätzung der International Diabetes Federation (IDF) sind rund 447 100 (6.6%) erwachsene Personen in Österreich zwischen 20 und 79 Jahren erkrankt (1).

Chronische Erkrankungen beeinträchtigen einerseits die Lebensqualität von Betroffenen stark, andererseits stellt Diabetes aufgrund der veränderten Stoffwechselsituation einen Risikofaktor für die Entstehung vieler anderer Krankheiten dar, darunter finden sich auch diverse maligne Neoplasien.

Die hohe Prävalenz und daraus resultierende zahlreiche medizinische Herausforderungen haben Diabetes in das Zentrum der medizinischen Forschung gerückt, speziell im Bereich Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

Im Fokus dieser Arbeit steht der pankreoprive Diabetes (Typ 3c) im Zusammenhang mit malignen Pankreasneoplasien und dessen Folgen auf das Outcome betroffener Patient*innen.

1.1 Diabetesprävalenz in Österreich

Aufgrund eines fehlenden Datenregisters gibt es zur Diabetesinzidenz und -prävalenz in Österreich nur Schätzungen. Die IDF geht von rund 447 100 diagnostizierten und 149 800 nicht-diagnostizierten Diabeteserkrankungen beziehungsweise 1 387 000 Personen mit gestörter Glukosetoleranz in Österreich aus (1,2).

1.2 Diabetesklassifikation

1.2.1 Typ 1 Diabetes

Gekennzeichnet ist diese Form durch einen absoluten Insulinmangel, welcher aufgrund autoimmuner Zerstörung der β -Zellen des Pankreas resultiert. Meist wird Typ 1 Diabetes im frühen Jugendalter diagnostiziert, die Erstmanifestation kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten (3).

1.2.2 Typ 2 Diabetes

Multifaktorielle Geschehen führen bei Betroffenen zu einer veränderten Stoffwechselsituation. Diese führt über eine gestörte Insulinwirkung zur Insulinresistenz und folglich zu erhöhten Blutzuckerspiegeln. Diese Form des Diabetes betrifft vor allem ältere Menschen und ist die prävalenteste Diabetesform (3).

1.2.3 Typ 4 Diabetes

Während der Schwangerschaft liegt eine veränderte Stoffwechselsituation vor, welche unter anderem den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen kann. Treten in der Schwangerschaft erstmalig pathologisch erhöhte Blutzuckerspiegel auf, spricht man von einem Gestationsdiabetes (GDM). In vielen Fällen normalisiert sich der Glukosestoffwechsel nach der Geburt, wobei ein stattgehabter GDM einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Diabetes Typ 2 darstellt (3).

1.3 Typ 3 Diabetes

Die Gruppe der Typ 3 Diabeteserkrankungen beinhaltet unterschiedlichste Ätiologien. Neben medikamentös-induziertem Diabetes und Erkrankungen der endokrinen Organe, werden ebenso Dysfunktionen des exokrinen Pankreas dieser Gruppe zugeordnet (3).

1.3.1 Typ 3c Diabetes

Diese, auch als pankreopriver Diabetes, bezeichnete Untergruppe ist durch Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bedingt. Zu den zugrundeliegenden Erkrankungen zählen die chronische Pankreatitis, primäre oder sekundäre Malignome des Pankreas, der Zustand nach operativer Pankreasresektion, zystische Fibrose und Hämochromatose. Die Zahlen zur Prävalenz von Typ 3c Diabetes variieren je nach Region und Studienpopulation, Schätzungen zufolge sind 1-9% der Diabeteserkrankten betroffen. Fehlende Marker und Diagnosekriterien führen häufig zur Fehlklassifizierung als Typ 2 Diabetes (4–8). Die klinische Relevanz der korrekten Einteilung ist gegeben, da sich einerseits die vorgesehenen Therapieschemata unterscheiden, andererseits Typ 3c Diabetes durch ein Pankreaskarzinom bedingt sein kann. Eine inadäquate Diabeteseinstufung könnte daher möglicherweise die Malignomfrüherkennung einschränken (6,9).

Für die Therapie des Typ 3c Diabetes gibt es keine international gültige Richtlinie. Laut den Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) ist meist eine Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip zu empfehlen, da per definitionem durch die (Teil-)Entfernung des Pankreas ein absoluter Insulinmangel provoziert wird. Bei bestehender und gut tolerierter Metformintherapie kann diese zusätzlich weitergeführt werden. Ebenso eignen sich Glinide und Sulfonylharnstoffe, sofern noch von einer endogenen Insulinproduktion, z.B. bei Pankreasteilresektionen auszugehen ist. Von einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und Inkretin-basierten-Medikamenten sollte abgesehen werden, da hierzu keine Evidenz vorliegt und Inkretin-basierte Medikamente wie DPP4-Hemmer oder GLP1-RA bei Pankreaserkrankungen in der Anamnese ohnehin kontraindiziert sind (10).

1.4 Diabetes in Zusammenhang mit malignen Pankreasneoplasien

Pankreaskarzinome stehen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 5% in Europa bei beiden Geschlechtern an 4. Stelle der häufigsten Malignom-bedingten Todesfälle (11,12). Für das Jahr 2021 wurden in der Europäischen Union 84 200 Todesfälle (42 300 Männer, 41 900 Frauen) aufgrund von Pankreaskarzinomen erwartet (12). Bei 15-20% der Patient*innen kann ein kurativer Therapieansatz mittels Pankreasresektion angestrebt werden, welcher jedoch mit einem 5-Jahres-Überleben von rund 20% dennoch mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert ist (11).

1.4.1 Diabetes als Risikofaktor für maligne Pankreasneoplasien

Diabetes stellt einen Risikofaktor für zahlreiche maligne Tumorerkrankungen dar, wobei ein besonders starker Zusammenhang zwischen Diabetes und duktalem Adenokarzinom des Pankreas bekannt ist (7,9,13). Von den definierten Diabetestypen der American Diabetes Association sind Typ 2 und Typ 3c Diabetes als besonders relevante Risikoerkrankungen identifiziert (14,15).

Ein Review von 117 Metaanalysen zeigt, dass Diabetes (RR: 1.4-2.2) gemeinsam mit Tabakkonsum (RR: 1.5-2.2), chronischer Pankreatitis (RR: 2.7-5.1), starkem Alkoholkonsum (RR: 1.1-1.5), Adipositas (RR: 1.2-1.5) und familiärer Vorbelastung (RR: 1.7-1.8) an der Spitze der Risikofaktoren für Pankreaskarzinome steht (13). Auch der Einsatz verschiedener oraler Antidiabetika hat einen möglichen negativen Einfluss auf die Entstehung von Pankreasneoplasien gezeigt, wobei es dazu bis heute keine klare Evidenz gibt (13). Metformin hingegen zeigte in Observationsstudien einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Pankreaskarzinomen bei Personen mit Diabetes (16).

Der genaue Mechanismus, der bei Menschen mit Typ 2 Diabetes zur vermehrten Entstehung von Pankreaskarzinomen führt, ist nicht vollständig geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel aus Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Betazellfunktion durch Inflammation bzw. oxidativen Stress (7,9).

Rund 85% der Personen mit Pankreaskarzinom weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine gestörte Glukosetoleranz auf (17) und nahezu 50% der Patient*innen

mit Pankreaskarzinom haben einen manifesten Diabetes, wobei in 50-75% der Fälle der Diabetes erst 2-3 Jahre zuvor aufgetreten ist (9,17,18).

Im Allgemeinen ist bekannt, dass New-Onset-Diabetes mit Pankreaskarzinomen stärker korreliert als Langzeit-Diabetes, da dieser, speziell bei Personen mit fehlender Familienanamnese, ein Frühsymptom eines Pankreaskarzinoms in Form eines Typ 3c Diabetes sein kann (17,19). In einer Kohortenstudie aus den USA wurde bei 1% der Personen (>50 Jahren) mit New-Onset-Diabetes, innerhalb von 3 Jahren nach der Diabetesdiagnose, ein Pankreaskarzinom diagnostiziert (20). Insofern sollte man in der klinischen Praxis bei untypischen Diabetesfällen auch an eine pankreoprive Genese des DM denken und die Indikation zur weiteren Diagnostik (z.B. Ultraschall oder Computertomographie) großzügig stellen.

1.4.2 Einfluss von Diabetes auf die Prognose von Personen mit malignen Pankreasneoplasien

Zu der Beziehung zwischen Diabetes und dem Outcome von Patient*innen mit Pankreaskarzinomen liegen kontroverse Daten vor. Manche Studien zeigen, dass Diabetes bei Patient*innen mit operablen Pankreaskarzinomen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (21–24), andere zeigen keinen diesbezüglichen Einfluss (25). Es lässt sich ebenso keine endgültige Aussage treffen, inwiefern die Dauer der Diabeteserkrankung die Mortalität beeinflusst. In einer Metaanalyse von 17 Observationsstudien zwischen 1996 und 2016 zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität bei New-Onset-Diabetes (Dauer <2 Jahre vor Karzinomdiagnose), jedoch nicht bei Menschen, die bereits länger einen Diabetes hatten (24). Andere Studien widersprechen dieser Erkenntnis und identifizierten Langzeit- und New-Onset-Diabetes (21) oder nur Langzeitdiabetes als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität (23,26). Ebenso ergab eine Studie aus den USA zwar eine signifikant erhöhte Mortalität in der Gesamtpopulation aller Pankreaskarzinompatient*innen in Kombination mit Diabetes, jedoch nicht in der Gruppe der pankreasresezierten Personen (27).

Bei Menschen mit Diabetes konnten bei Erstdiagnose höhere Tumorstadien sowie größere Neoplasien im Vergleich zu denen ohne Diabetes festgestellt werden (21,22,25). Zusätzlich könnte New-Onset-Diabetes (Dauer <2 Jahre vor Karzinomdiagnose) mit aggressiverem Tumorverhalten einhergehen, da neben der

erhöhten Mortalität auch ein kürzeres krankheitsfreies Überleben beobachtet wurde (28).

Daten hinsichtlich des Einflusses von postoperativem-New-Onset-Diabetes auf die Prognose sind nur spärlich vorhanden. Eine im Jahr 2016 publizierte prospektive Studie konnte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Menschen ohne postoperativen Diabetes feststellen. Im Unterschied zu unserer Studie war die Kohorte jedoch kleiner und es wurden nur duktales Adenokarzinome des Pankreas berücksichtigt (29).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Datenrekrutierung

Diese monozentrische retrospektive Analyse wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gemeldet und von dieser genehmigt (34-051 ex 21/22 vom 1490-2021).

Die Auswahl geeigneter Patient*innen erfolgte aus dem Operationsregister der klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Graz. Zur Identifikation der Personen wurden das medizinische Dokumentationssystem „MEDOCS“ und der medizinische Leistungskatalog 2022 des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) herangezogen.

Die Stichwörter „Pankreasresektion“ und „Pankreatektomie“ wurden als relevante Suchbegriffe definiert, welche den Codes HN050-HN110 im medizinischen Leistungskatalog entsprechen. Diese Codes wurden in die „MEDOCS-Suche“ eingefügt, um die Namen und Identifikationsnummern passender Patient*innen erheben zu können. Im letzten Selektionsschritt wurden die Operationsindikationen und Vorerkrankungen der Personen überprüft.

Die notwendigen medizinischen Daten der ausgewählten Patient*innen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik (IMI) aus dem medizinischen Dokumentationssystem „MEDOCS“ entnommen.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Einschlusskriterien

Berücksichtigt wurden insgesamt 370 Patient*innen (187 Frauen, 183 Männer), welche zwischen 2016 und 2022 an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Graz operiert wurden und folgenden Kriterien entsprachen:

- Alter zwischen 18 und 100 Jahren
- Status post partieller oder totaler Pankreatektomie
- OP-Indikation: (suszipte) maligne Pankreasneoplasie oder benigne Pankreasläsion (chronische Pankreatitis oder benigne Neoplasie)
- Personen mit und ohne präoperativer Diabeteserkrankung

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Nierentransplantierte Patient*innen
- Operationsindikation
 - Traumatische Pankreasverletzung
 - Pankreasresektion aufgrund zugrundeliegender Milzerkrankung (Tumor, Abszess)
 - Pankreasresektion aufgrund Metastasenentfernung von extrapancreatischen malignen Neoplasien

2.2.3 Baseline-Charakteristika

Es wurden die präoperativen Informationen zu Alter, Body-Mass-Index, Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Diabetesstatus und Charlson-Comorbidity-Index), Nierenfunktion (Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate), HbA1c (falls vorhanden) und ASA-Score erhoben.

Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Der CCI wurde als Score zur Beurteilung der Komorbiditäten der Patient*innen gewählt. Neben dem Alter beinhaltet dieser 16 Begleiterkrankungen (siehe unten), welche unterschiedlich gewichtet und anschließend summiert werden. Der resultierenden Punkteanzahl wird eine geschätzte 10-Jahres-Mortalität zugeordnet.

Folgende Parameter werden im CCI berücksichtigt:

- Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)
- Alter
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
- Demenz
- Diabetes mellitus
- Gastroduodenale Ulkuskrankheit
- Hemiplegie
- Herzinsuffizienz
- Kollagenosen
- Lebererkrankung
- Leukämie
- Lymphom
- Niereninsuffizienz
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- St.post. Insult/transiente ischämische Attacke (TIA)
- St.post. Myokardinfarkt
- Tumorerkrankung

2.2.4 peri- und postoperative Assessments

Für alle Studienteilnehmer*innen wurden neben den Baseline-Charakteristika die im Folgenden erläuterten Parameter erhoben.

OP-Technik und Dauer

Das jeweilige Operationsverfahren wurde laut dem Leistungskatalog des BMSGPK 2022 im Bereich HN50-HN110 berücksichtigt:

- *„HN050 Pankreasteilresektion links – offen (LE=je Sitzung)*
- *HN060 Pankreasteilresektion links – laparoskopisch (LE=je Sitzung)*
- *HN070 Pankreasteilresektion rechts mit Erhaltung des Pylorus (LE=je Sitzung)*
- *Die Leistung inkludiert Pankreasteilresektion rechts, CHE, Anastomosierung, Entfernung der regionalen Lymphknoten (Traverso).*
- *HN080 Pankreasteilresektion rechts mit Erhaltung des Duodenums (LE=je Sitzung)*
- *Resektion des Pankreaskopfes und Anastomosierung unter Erhaltung des Magens und Duodenums*
- *HN090 Totale Pankreatektomie (LE=je Sitzung)*
- *HN100 Partielle Duodenopankreatektomie (LE=je Sitzung)*

- *Die Leistung inkludiert Pankreasteilresektion rechts, distale Magenresektion, Resektion des Duodenums, CHE, Anastomosierung, Entfernung der regionalen Lymphknoten (Kausch-Whipple Operation).*
- *HN110 Erweiterte Duodenopankreatektomie (LE=je Sitzung)*
- *Die Leistung inkludiert totale Pankreatektomie, distale Magenresektion, Resektion des Duodenums, CHE, Anastomosierung, Entfernung der regionalen Lymphknoten“ (30)*

Neben dem Operationsverfahren wurde ebenso die OP-Dauer dokumentiert, welche in dieser Studie als Zeit [Minuten] zwischen Schnitt- und Nahtzeitpunkt definiert ist.

Histologischer Befund inkl. TNM-Klassifikation

Der histologische Befund des Operationspräparates wurde dokumentiert und zusätzlich als Kriterium zur Feststellung der Benignität bzw. Malignität herangezogen. Die histologischen Befunde wurden jeweils einer der unten angeführten Gruppen zugeordnet.

Maligne Läsionen

- Ductales Adenokarzinom
 - des Caput pancreatis
 - des Corpus pancreatis
 - des Caput und Corpus pancreatis
 - des Corpus und der Cauda pancreatis
 - der Cauda pancreatis
- Azinuszellkarzinom des Ductus pancreaticus
- Maligne intraepitheliale Neoplasie
- Neuroendokrine Tumore des Pankreas (NETs)
- Biliäre Karzinome: beinhaltet Karzinom des Ductus choledochus, der Ampulla und Papilla vateri
- Extrapankreatische maligne Tumore: beinhaltet GIST, Magenkarzinom und Dünndarmkarzinom
- Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasm (MiNEN)

Benigne Läsionen

- Biliäre intraepitheliale Neoplasie
- Benigne intraepitheliale Neoplasie
- Pankreasadenom
- Pankreaszyste
- Chronische Pankreatitis
- Fibrose der Cauda pancreatis
- Sonstige benigne Läsionen: beinhaltet Dünndarmadenom und entzündlicher Konglomerattumor

Im Falle einer malignen Pankreaserkrankung wurden weiters TNM-Klassifikation (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Metastasierung), Resektionsstatus, Staging und Grading aus den histopathologischen, radiologischen und onkologischen Befunden erhoben.

Adjuvante Chemotherapie

Bei Personen mit malignen Pankreasneoplasien wurden das Start-/Enddatum sowie die Wirkstoffe der adjuvanten Chemotherapie dokumentiert.

Postoperativer Blutzuckerspiegel, Diabetesstatus und Diabetestherapie bei Entlassung

Für die erste und zweite postoperative Woche wurden jeweils das Maximum und der Mittelwert der gemessenen Blutzuckerwerte bestimmt.

- Erste postoperative Woche: Tag 0 bis Tag 6
- Zweite postoperative Woche: Tag 7 bis Tag 13

Der postoperative Diabetesstatus wurde in drei Gruppen beschrieben:

- noDM: weder prä- noch postoperativ (bis Tag 13) manifester Diabetes
- postopDM: postoperativ neu-diagnostizierter Diabetes (Diabetesdiagnose bei einer angeordneten Blutzucker-senkenden Therapie bei Entlassung)
- präopDM: bereits präoperativ diagnostizierter Diabetes Typ 1 oder 2

Bei Menschen mit vorbestehendem oder postoperativem Diabetes wurden die orale Diabetesmedikationen sowie die Insulintherapie (Präparat und Spritzschema) zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung erhoben.

Dauer des Intensiv- und Normalstationsaufenthaltes

Die Anzahl der Tage auf der Intensiv- bzw. Normalstation wurden jeweils dokumentiert.

Rezidiv und Tod

Das Datum eines diagnostizierten Rezidivgeschehens wurde erhoben und die Zeit [Monate] seit der Operation berechnet.

Im Sterbefall wurde das Todesdatum, die Todesursache (Tod an maligner Grunderkrankung oder sonstige Ursache) und die Überlebenszeit [Monate] seit der Operation dokumentiert.

2.3 Primärer Endpunkt

Inwiefern ein postoperativ neu-manifester Diabetes die Mortalität und das Rezidivrisiko von Pankreas malignomen im Vergleich zu Personen ohne bzw. mit bereits präoperativ bestehendem Diabetes beeinflusst, wurde untersucht.

2.4 Sekundäre Endpunkte

- Bestimmung der Inzidenz von postoperativ neu-aufgetretenem Diabetes, nach Pankreasoperationen
- Identifikation von Prädiktoren, postoperativ einen Diabetes zu entwickeln.
- Auswirkung der verschiedenen Operationstechniken auf die Diabetesinzidenz

2.5 Statistische Analysen

IBM SPSS Statistics Version 26 wurde als Software für die statistischen Tests gewählt.

Aufgrund vielfältiger Fragestellungen wurde die Population in 3 Gruppen eingeteilt, da fallweise nur ein bestimmter Teil der Gesamtpopulation von Interesse war:

- Gesamtpopulation
- Population A: Personen mit malignen Pankreasneoplasien
- Population B: Personen mit benignen Pankreasneoplasien oder sonstigen benignen Pankreaserkrankungen

Für die deskriptiven Analysen wurden je nach Variablenart der Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test verwendet. Analysen betreffend Überleben und Rezidivrisiko wurden nur in der Population A durchgeführt, mittels Kaplan-Meier-Kurve/Log-Rank-Test beschrieben und mit Cox-Regression-Modellen hinsichtlich Einflussfaktoren untersucht. Für die Überlebensanalysen und die Beurteilung des Rezidivrisikos wurde die Population A in drei Gruppen, entsprechend dem postoperativen Diabetesstatus (siehe 2.2.4), aufgeteilt:

- Gruppe 1: noDM
- Gruppe 2: postopDM
- Gruppe 3: präopDM

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika und deskriptive Statistik

3.1.1 Baseline-Charakteristika

In Tabelle 1 sind die präoperativ erhobenen Baseline-Charakteristika für die Gesamtpopulation sowie für Population A (maligne Pankreasneoplasien) und Population B (benigne Pankreasneoplasien) angegeben.

Alter und CCI-Punkte sowie das damit verbundene geschätzte 10-Jahres-Überleben unterscheiden sich zwischen Population A und B signifikant.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika

		Gesamt- population n=370	Population A n=312	Population B n=58	p*
Frauen¹		187(50.5)	156(50)	31(53.4)	0.630
AHT¹		200(54.1)	172(55.1)	28(48.3)	0.336
VHFA¹		31(8.4)	29(9.3)	2(3.4)	0.140
KHK¹		48(13.0)	44(14.1)	4(6.9)	0.134
Diabetesstatus präoperativ¹	kein DM	297(80.3)	249(79.8)	48(82.2)	0.700
	DM 1	3(0.8)	3(1)	0(0)	
	DM 2	70(18.9)	60(19.2)	10(17.2)	
Alter²		69±11	70±11	63±12	<0.001
BMI²		25.1±4.3	25.0±4.0	25.6±5.6	0.609
Kreatinin präoperativ [mg/dl]²		0.87±0.27	0.87±0.24	0.84±0.41	0.259
GFR präoperativ [ml/min]²		81.53±18.16	81.53±17.16	81.60±22.66	0.124
HbA1c präoperativ [mmol/mol]²		40.0±13.5	40.0±13.6	38.5±12.6	0.430
ASA-Score²		2±0.7	2±0.7	2.5±0.7	0.853
CCI-Punkte²		7±2.7	7±1.9	2±1.8	<0.001
10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte [%]²		0±29.8	0±9.4	90±29.1	<0.001

* Vergleich Population A und Population B

¹ n(%)

² Median±SD

Hinweis: HbA1c präoperativ fehlt von 258 (Gesamtpopulation), 218 (Population A) bzw. 40 (Population B) Personen

3.1.2 Deskriptive Statistik

Tabelle 2: postoperative Assessments

	Gesamtpopulation n=370	Population A n=312	Population B n=58
maligne¹	312(84.3)		
OP-Dauer [Minuten]²	247±95	235±91	191±103
mittlerer BZ 1. Woche postop [mg/dl]²	149±28	150±28	142±29
maximaler BZ 1. Woche postop [mg/dl]²	238±79	240±80	225±77
mittlerer BZ 2. Woche postop [mg/dl]²	132±43	135±43	122±38
maximaler BZ 2. Woche postop [mg/dl]²	182±93	194±93	153±87
Intensivaufenthalt [Tage]²	2±6.3	2±6.8	2±1.9
Normalstationsaufenthalt [Tage]²	13±10.7	13±10.9	10±8.7

¹ n(%)

² Median±SD

Tabelle 3: Häufigkeiten der verschiedenen OP-Techniken

	Gesamtpopulation n=370	Population A n=312	Population B n=58	p*
partielle Pankreatektomie¹	268(72.4)	217(69.6)	51(87.9)	
totale Pankreatektomie¹	102(27.6)	95(30.4)	7(12.1)	
HN50 Pankreaslinksresektion¹	93(25.1)	67(21.5)	26(44.8)	<0.001
HN70 Pankreasteilresektion mit Erhaltung des Pylorus¹	75(20.3)	65(20.8)	10(17.2)	0.532
HN80 Pankreasresektion rechts mit Erhaltung des Duodenums¹	1(0.3)	0(0)	1(1.7)	
HN100 Whipple-OP¹	99(26.8)	85(27.2)	14(24.1)	0.624
HN90 totale Pankreatektomie¹	56(15.1)	52(16.7)	4(6.9)	0.057
HN110 erweiterte totale Pankreatektomie¹	46(12.4)	43(13.8)	3(5.2)	0.068

* Vergleich Population A und Population B

¹ n(%)

Hinweis: für HN80 wurden keine p-Werte berechnet, da die erwarteten Häufigkeiten < 5 sind

Tabelle 4: OP-Dauer je nach OP-Technik

	mediane OP-Dauer ²			
	Gesamtpopulation n=370	Population A n=312	Population B n=58	p*
HN50 Pankreaslinksresektion¹	138±57	149±60	117±38	0.002
HN70 Pankreasteilresektion mit Erhaltung des Pylorus¹	308±59	308±58	301±64	0.391
HN80 Pankreasresektion rechts mit Erhaltung des Duodenums¹				
HN100 Whipple-OP¹	262±78	271±78	255±86	0.845
HN90 totale Pankreatektomie¹	284±85	289±86	271±92	0.939
HN110 erweiterte totale Pankreatektomie¹	224±78	224±79	180±51	0.192

* Vergleich Population A und Population B

¹ Median±SD

² in Minuten

Hinweis: keine Werte für HN80, da nur ein Fall in der Gesamtpopulation vorkommt

3.2 Inzidenz von Diabetes

Bei rund 29% (n=86) der Studienteilnehmer*innen, welche präoperativ keinen Diabetes hatten (n=297), wurde postoperativ erstmalig ein Diabetes (definiert als neu eingeleitete antidiabetische Therapie bei Entlassung) diagnostiziert. Die postoperative Diabetesinzidenz unterscheidet sich bei malignen Neoplasien mit 31.3% (n=78) im Vergleich zu 16.7% (n=8) bei benignen Erkrankungen signifikant (p=0.040, OR=2.28). Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied (Frauen: 26.9%, n=43, Männer: 31.4%, n=43, p=0.393).

Hinsichtlich Operationstechnik wurde in 9% (n=20) der Fälle nach partieller Pankreatektomie und in 86.8% (n=66) nach totaler Pankreatektomie (p<0.001, OR=66.33) eine Diabeteserstmanifestation konstatiert. Die Diabetesinzidenz je nach Operationstechnik findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: postopDM-Inzidenz je nach OP-Technik

	postopDM			p*
	Gesamtpopulation n=297	Population A n=249	Population B n=48	
HN50 Pankreaslinksresektion¹	7(9.1)	4(7.4)	3(13)	0.431
HN70 Pankreasteilresektion mit Erhaltung des Pylorus¹	3(4.5)	3(5.1)	0(0)	0.421
HN100 Whipple-OP¹	10(13.2)	10(15.2)	0(0)	0.187
HN90 totale Pankreatektomie¹	35(89.7)	32(88.9)	3(100)	0.496
HN110 erweiterte totale Pankreatektomie¹	31(83.8)	29(82.9)	2(100)	0.522
partielle Pankreatektomie¹	20(9.0)	17(9.6)	3(7.0)	0.536
totale Pankreatektomie¹	66(86.8)	61(85.9)	5(100)	0.345

* Vergleich Population A und Population B

¹ n(%)

3.2.1 Baseline-Charakteristika und postoperative Diabetesinzidenz

Die postoperative Diabetesinzidenz in Abhängigkeit der einzelnen Baseline-Charakteristika ist Tabelle 6 zu entnehmen. Patient*innen mit malignen Pankreaserkrankungen und postopDM wiesen einen signifikant höheren BMI auf (p=0.029) im Vergleich zur noDM-Gruppe.

Tabelle 6: postopDM je nach Baseline-Charakteristika

		Gesamtpopulation n=297			Population A n=249			Population B n=48		
		postopDM	noDM	p	postopDM	noDM	p	postopDM	noDM	p
Geschlecht¹	Frauen	43(26.9)		0.393	38(28.6)		0.316	5(18.5)		0.696
	Männer	43(31.4)			40(34.5)			3(14.3)		
AHT¹	ja	46(31.1)		0.421	42(33.6)		0.437	4(17.4)		0.897
	nein	40(26.8)			36(29.0)			4(16)		
VHFA¹	ja	6(33.3)		0.673	5(31.3)		0.995	1(50)		0.196
	nein	80(28.7)			73(31.3)			7(15.2)		
KHK¹	ja	10(35.7)		0.407	10(40.0)		0.324	0(0)		0.424
	nein	76(28.3)			68(30.4)			8(17.8)		
Alter²		70 ±9.4	67 ±11.9	0.090	70 ±9	69 ±12	0.245	66.5 ±13	62 ±12.40	0.674
BMI²		25.7 ±3.99	24.7 ±4.21	0.139	25.9 ±3.9	24.6 ±3.9	0.029	24.6 ±4.7	25.8 ±5.3	0.293
Kreatinin präoperativ [mg/dl]²		0.84 ±0.24	0.85 ±0.29	0.580	0.85 ±0.24	0.85 ±0.24	0.831	0.80 ±0.16	0.88± 0.47	0.256
GFR präoperativ [ml/min]²		81.27 ±16.10	82.93 ±18.61	0.936	81.26 ±15.58	83.2 ±17.66	0.761	83.66 ±20.26	79.75 ±22.45	0.471
HbA1c präoperativ [mmol/mol]²		40 ±10.3	37.0 ±10.2	0.014	40 ±10.6	37.0 ±9.0	0.035	38.0 ±8.0	36 ±13.4	0.435
ASA-Score [Punkte]²		3 ±0.8	2 ±0.7	0.058	2.5 ±0.8	2 ±0.7	0.112	3 ±0.5	2 ±0.7	0.268
CCI [Punkte]²		7 ±2.5	6 ±2.5	0.042	7 ±1.9	7 ±1.6	0.297	2 ±1.2	2 ±1.7	0.818
10-Jahres-Überleben nach CCI [%]²		0 ±26.0	2 ±33.2	0.088	0 ±7.2	0 ±11.4	0.587	90 ±8.1	90 ±26.6	0.818

¹ n(%)

² Median±SD

3.2.2 postoperative Assessments und postoperative Diabetesinzidenz

Die Operationsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- bzw. Normalstation variieren sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Population A signifikant zwischen den Diabetesgruppen. In allen drei Populationen sind die postoperativ gemessenen Blutzuckerspiegel zwischen den Diabetesgruppen signifikant verschieden (Tabelle 7).

Tabelle 7: postoperative Assessments und postoperative Diabetesinzidenz

	Gesamtpopulation n=298			Population A n=249			Population B n=48		
	postopDM	noDM	p	postopDM	noDM	p	postopDM	noDM	p
OP-Dauer [Minuten]¹	257 ±87	236 ±96	0.008	271 ±84	250 ±92	0.028	188 ±104	163 ±99	0.438
mittlerer BZ 1. Woche postop [mg/dl]¹	172 ±22	133 ±18	<0.001	172 ±23	135 ±18	<0.001	172 ±20	130 ±19	<0.001
maximaler BZ 1. Woche postop [mg/dl]¹	317 ±68	205 ±50	<0.001	316 ±68	204 ±46	<0.001	325 ±67	209 ±66	<0.001
mittlerer BZ 2. Woche postop [mg/dl]¹	174 ±38	115 ±22	<0.001	177 ±38	116 ±23	<0.001	152 ±26	114 ±19	<0.001
maximaler BZ 2. Woche postop [mg/dl]¹	310 ±74	144 ±53	<0.001	318 ±73	145 ±53	<0.001	247 ±71	140 ±55	<0.001
Intensivaufenthalt [Tage]¹	3 ±9	2 ±3	<0.001	3 ±9	2 ±3	<0.001	2 ±2	2 ±2	0.157
Normalstations-Aufenthalt [Tage]¹	15 ±13	12 ±9	<0.001	15 ±13	12 ±10	<0.001	10 ±5	10 ±8	0.488

¹ Median±SD

3.2.3 Therapie bei Typ 3c Diabetes

Zum Großteil wurde bei den Patient*innen mit postopDM (n=86) eine Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Schema mit einer Kombination aus lang- und kurzwirksamen Insulinpräparaten eingeleitet (n=70, 81.4%). Bei vier Personen (4.7%) wurde eine Therapie mit rein kurzwirksamem Insulin gewählt. Insgesamt acht Personen (9.3%) wurden nur mit langwirksamen Insulinpräparaten ohne kurzwirksames Insulin versorgt. Weiteren vier Personen (4.7%) wurde eine Therapie mit Mischinsulin verordnet.

3.3 Mortalität und Rezidivrisiko

Die Analysen des Abschnittes 3.3 beziehen sich nur auf die Population A (Patient*innen mit Pankreas malignomen).

3.3.1 1-Jahres-Mortalität und 1-Jahres Rezidivrisiko

Insgesamt 300 Personen der Population A wurden über mindestens ein Jahr hinweg beobachtet und somit in den folgenden Analysen hinsichtlich 1-Jahres-Outcome berücksichtigt.

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika Population A - 1-Jahr Follow-up

		Population A n=300
Frauen ¹		149(49.7)
AHT ¹		164(54.7)
VHFA ¹		29(9.7)
KHK ¹		43(14.3)
Diabetesstatus präoperativ ¹	kein DM	240(80)
	DM 1	3(1)
	DM 2	57(19)
Alter ²		70±10
BMI ²		24.9±4
Kreatinin präoperativ [mg/dl] ²		0.87±0.24
GFR präoperativ [ml/min] ²		81.87±17.0
HbA1c präoperativ [mmol/mol] ²		40.0±13.9
ASA-Score ²		2±0.75
CCI-Punkte ²		7±1.94
10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte [%] ²		0±9

¹ n(%)

² Median±SD

Hinweis: HbA1c präoperativ fehlt von 212 Personen

Mortalität

Nach einem Jahr Beobachtung sind insgesamt 68 Personen (22.7%) verstorben. Der Mittelwert der Überlebenszeit nach einem Jahr liegt bei 10.18 (CI: 9.74-10.61) Monaten. Figure 1 und Figure 2 bilden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven ab.

Verglichen mit der noDM-Gruppe ist das Überleben der postopDM-Gruppe signifikant niedriger. Weiters gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen der noDM- und präopDM- oder postopDM-Gruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 ersichtlich.

In der nicht-adjustierten als auch in der adjustierten Cox-Regression-Analyse zeigt sich in der postopDM-Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben im Unterschied zur noDM-Gruppe. Im Vergleich zu Patient*innen ohne Diabetes zeigen Personen mit präopDM nur in der nicht-adjustierten Cox-Regression-Analyse ein erhöhtes Risiko zu versterben (Tabelle 10).

Tabelle 9: 1-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test

	postoperativer Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=164	postopDM n=76	präopDM n=60	präopDM oder postopDM n=136	p _a	p _b	p _c	p _d
mittleres Überleben*	10.82 10.33-11.30	9.39 8.39-10.39	9.79 9.48-10.54	9.44 8.71-10.16	0.863	0.009	0.012	0.003
1-Jahres-Mortalität¹	26(15.9)	23(30.3)	19(31.7)	42(30.9)				

* angegeben wird der Mittelwert inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 10: 1-Jahres-Mortalität, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	2.019	1.152-3.538	0.014	1.821	1.024-3.239	0.041
präopDM	2.136	1.182-3.860	0.012	1.427	0.733-2.777	0.295

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 1: 1-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

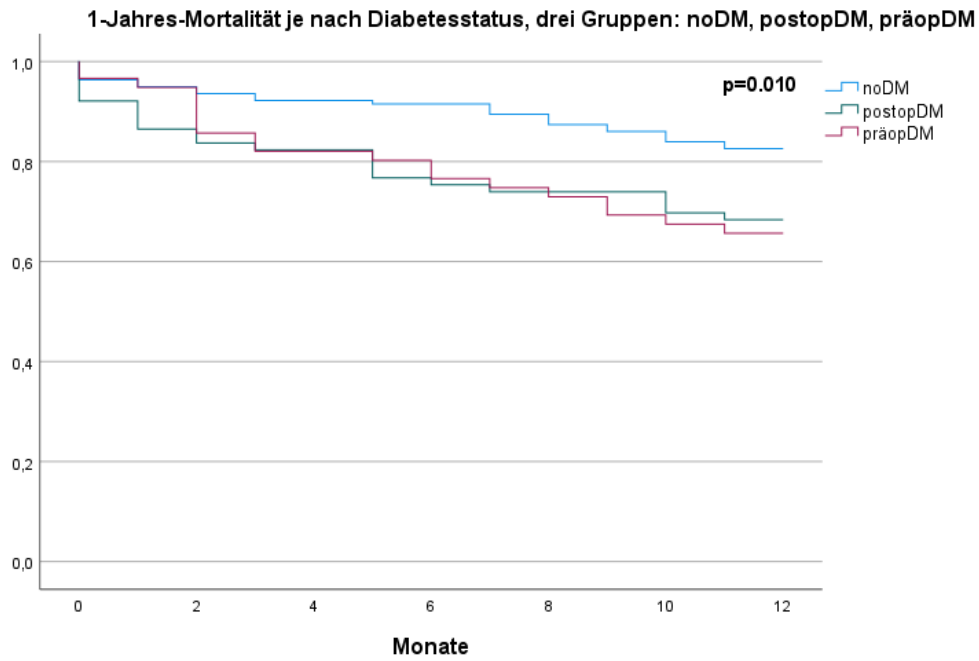
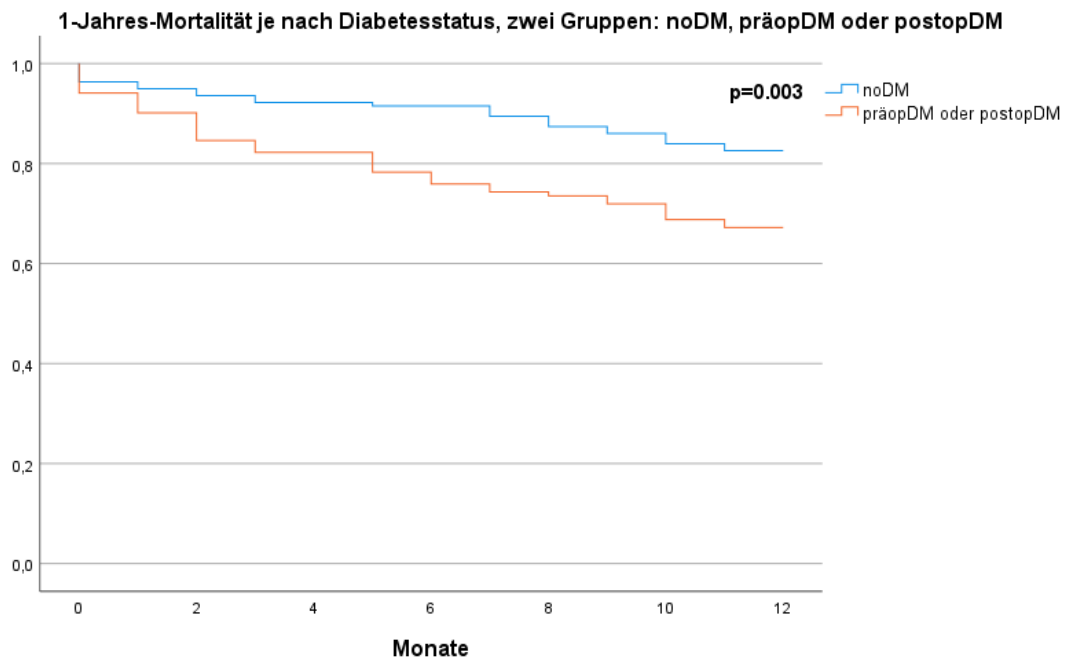


Figure 2: 1-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, präopDM oder postopDM



Rezidiv

Innerhalb eines Jahres wurde bei 21 Personen (7%) ein Rezidiv der Erkrankung diagnostiziert. Das mittlere krankheitsfreie Intervall nach einem Jahr beträgt 11.54 (CI: 11.32-11.76) Monate. Figure 3 und Figure 4 zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Modelle.

Zwischen den Diabetesgruppen zeigen sich bezüglich des krankheitsfreien Intervalls keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 11).

Ebenso ergibt die Cox-Regression-Analyse kein signifikant verschiedenes Risiko der Diabetesgruppen an einem Rezidiv zu erkranken (Tabelle 12).

Tabelle 11: 1-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test

	Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=164	postopDM n=76	präopDM n=60	präopDM oder postopDM n=136	p _a	p _b	p _c	p _d
Zeit bis Rezidivdiagnose*	11.56 11.27-11.86	11.57 11.18-11.95	11.41 10.84-11.99	11.50 11.17-11.83	0.677	0.528	0.889	0.647
1-Jahres-Rezidivrisiko¹	11(6.7)	5(6.6)	5(8.3)	10(7.4)				

* angegeben wird der Mittelwert inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 12: 1-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	1.078	0.375-3.105	0.889	1.031	0.349-3.050	0.956
präopDM	1.406	0.488-4.048	0.528	1.136	0.350-3.685	0.832

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 3: 1-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

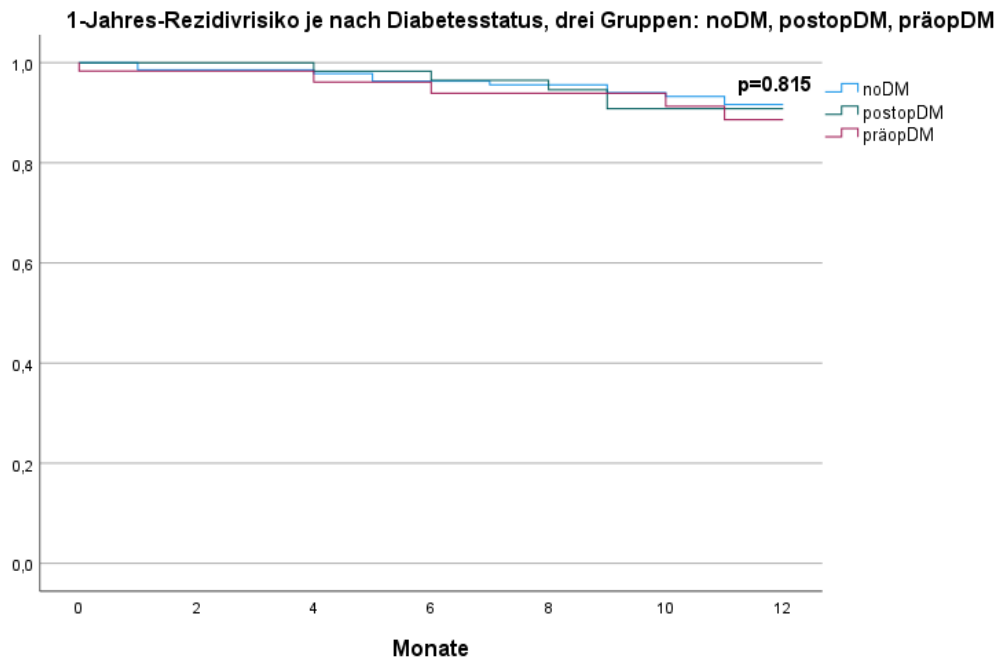
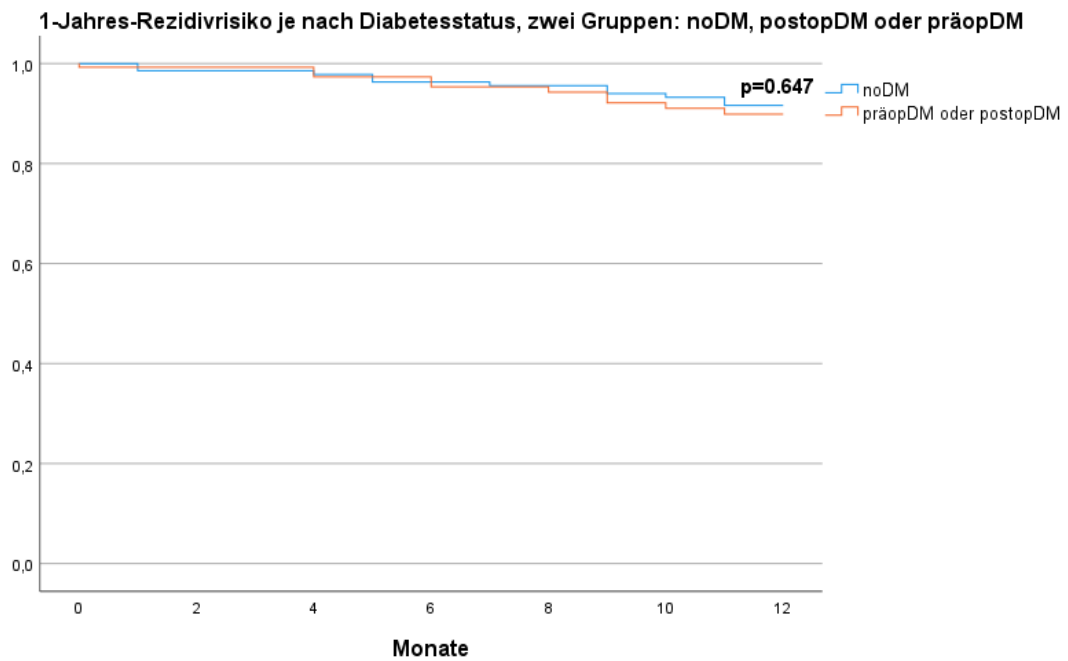


Figure 4: 1-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM



3.3.2 2-Jahres-Mortalität und 2-Jahres-Rezidivrisiko

257 Patient*innen der Population A wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet und in den folgenden Analysen berücksichtigt.

Tabelle 13: Baseline-Charakteristika Population A - 2-Jahre Follow-up

		Population A n=257
Frauen¹		127(49.4)
AHT¹		139(54.1)
VHFA¹		23(8.9)
KHK¹		34(13.2)
Diabetesstatus präoperativ¹	kein DM	202(78.6)
	DM 1	3(1.2)
	DM 2	52(20.2)
Alter²		70±10
BMI²		25±4.1
Kreatinin präoperativ [mg/dl]²		0.87±0.25
GFR präoperativ [ml/min]²		81.79±17.2
HbA1c präoperativ [mmol/mol]²		40.0±14.7
ASA-Score²		2±0.74
CCI-Punkte²		7±1.99
10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte [%]²		0±8.8

¹ n(%)

² Median±SD

Hinweis: HbA1c präoperativ fehlt von 180 Personen

Mortalität

Innerhalb der ersten zwei Jahre sind 116 (45.1%) Studienteilnehmer*innen verstorben. Das mittlere Überleben liegt nach zwei Jahren bei 16.83 (15.72-17.95) Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Figure 5 und Figure 6 dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied besteht hinsichtlich der 2-Jahres-Mortalität zwischen den Gruppen noDM und postopDM (Tabelle 14).

Auch die Cox-Regressions-Analyse zeigt ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben von postopDM verglichen mit noDM (Tabelle 15).

Tabelle 14: 2-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test

	postoperativer Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=137	postopDM n=65	präopDM n=55	präopDM oder postopDM n=120	p _a	p _b	p _c	p _d
mittleres Überleben*	18.39 17.02-19.76	14.84 12.48-17.91	15.52 12.95-18.09	15.15 13.41-18.89	0.429	0.307	0.032	0.052
2-Jahres-Mortalität¹	55(40.1)	36(55.4)	25(45.5)	10(50.8)				

* angegeben wird der Mittelwert inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 15: 2-Jahres-Mortalität, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	1.560	1.024-2.375	0.038	1.576	1.022-2.431	0.040
präopDM	1.269	0.791-2.037	0.324	0.929	0.546-1.580	0.786

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 5: 2-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

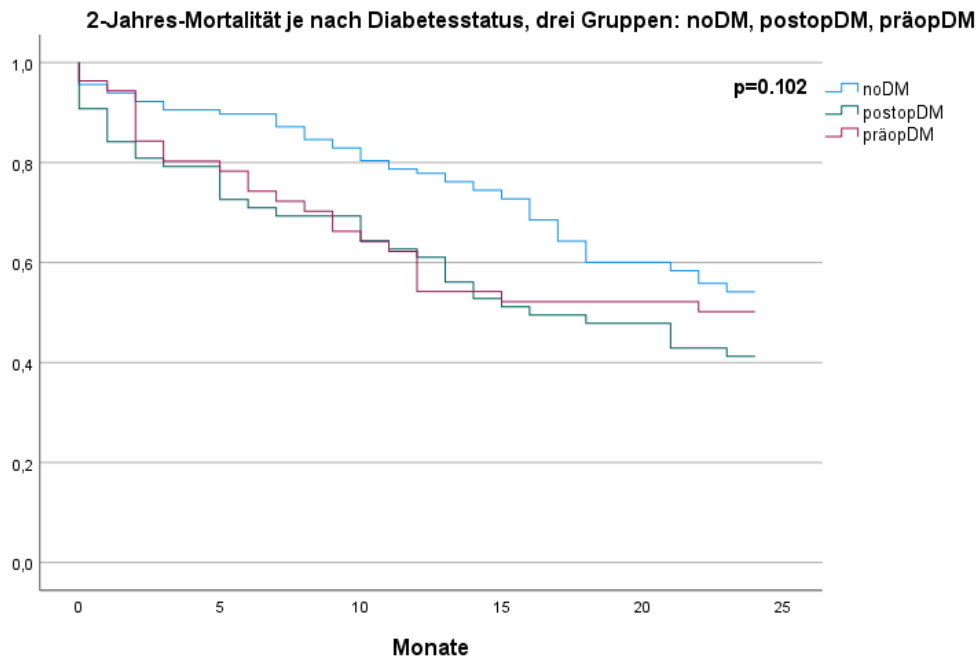
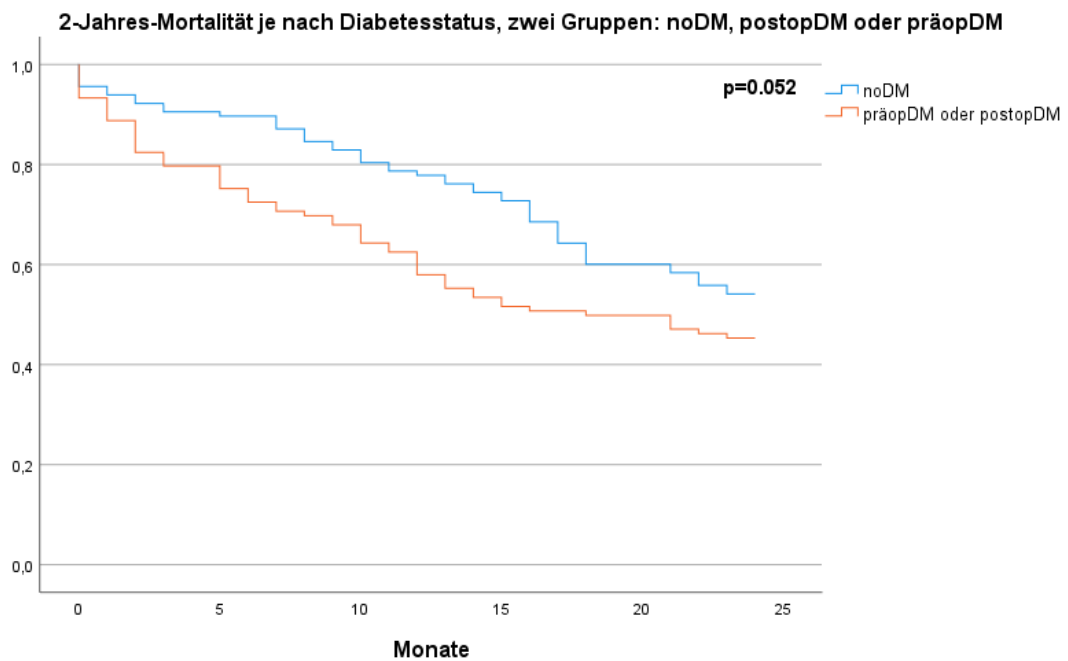


Figure 6: 2-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM



Rezidiv

Nach zwei Jahren Beobachtungszeit wurden bei 31 (12.1%) Personen Tumorrezidive diagnostiziert. Das mittlere krankheitsfreie Intervall liegt nach zwei Jahren bei 21.79 (CI: 21.01-22.57) Monaten. In Figure 7 und Figure 8 sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven je nach Diabetesstatus präsentiert.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Diabetesgruppen hinsichtlich des krankheitsfreien Intervalls und Rezidivrisikos (Tabelle 16 und Tabelle 17).

Tabelle 16: 2-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test

	Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=137	postopDM n=65	präopDM n=55	präopDM oder postopDM n=120	p _a	p _b	p _c	p _d
Zeit bis Rezidivdiagnose*	21.66 20.58-22.74	22.43 21.11-23.75	21.40 19.52-23.28	21.95 20.82-23.08	0.516	0.732	0.641	0.929
2-Jahres-Rezidivrisiko¹	18(13.1)	6(9.2)	7(12.7)	13(10.8)				

* angegeben wird der Mittelwert inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 17: 2-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	0.806	0.320-2.031	0.647	0.823	0.314-2.154	0.691
präopDM	1.171	0.489-2.807	0.723	0.993	0.353-2.790	0.989

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 7: 2-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

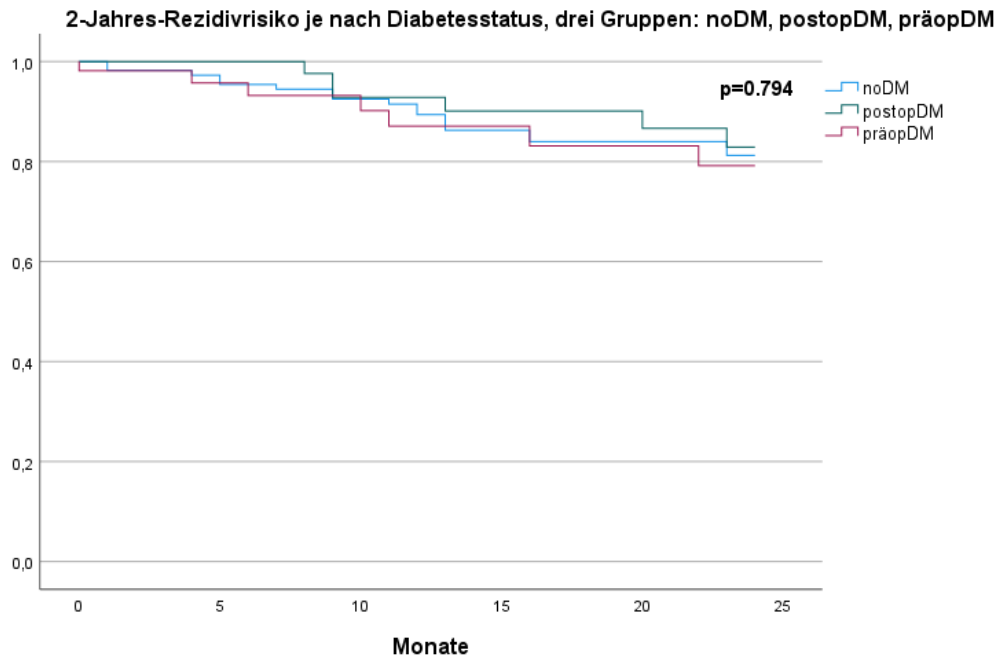
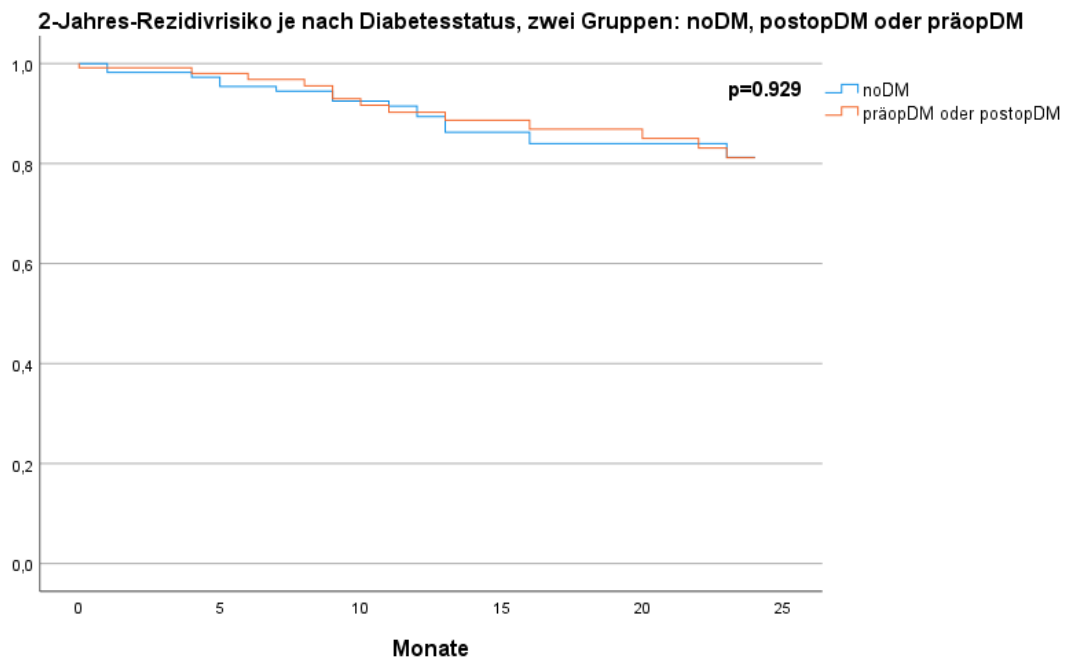


Figure 8: 2-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM



3.3.3 3-Jahres-Mortalität und 3-Jahres-Rezidivrisiko

238 Personen der Population A wurden über 3 Jahre hinweg beobachtet. Die folgenden Resultate beziehen sich auf diese Gruppe der Studienteilnehmer*innen.

Tabelle 18: Baseline-Charakteristika Population A - 3-Jahre Follow-up

		Population A n=238
Frauen¹		115(48.3)
AHT¹		127(53.4)
VHFA¹		22(9.2)
KHK¹		32(13.4)
Diabetesstatus präoperativ¹	kein DM	289(79.4)
	DM 1	3(1.3)
	DM 2	46(19.3)
Alter²		69±11
BMI²		25.05±4
Kreatinin präoperativ [mg/dl]²		0.88±0.25
GFR präoperativ [ml/min]²		81.79±17.0
HbA1c präoperativ [mmol/mol]²		40.0±13.6
ASA-Score²		2±0.74
CCI-Punkte²		7±1.97
10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte [%]²		0±8.9

¹ n(%)

² Median±SD

Hinweis: HbA1c präoperativ fehlt von 166 Personen

Mortalität

Nach 3 Jahren sind 127 (53.4%) der Patient*innen verstorben. Das mediane Überleben liegt bei 21 Monaten (CI: 16.11-25.89).

Für die mediane Überlebensdauer sind keine signifikanten Unterschiede je nach Diabetesstatus zu erkennen. Ebenso zeigen Personen mit postopDM in der nicht-adjustierten sowie adjustierten Cox-Regressions-Analyse kein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben, im Vergleich zu noDM bzw. präopDM (Tabelle 19 und Tabelle 20).

Tabelle 19: 3-Jahres-Mortalität, Log-Rank-Test

	postoperativer Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=125	postopDM n=64	präopDM n=49	präopDM oder postopDM n=113	p _a	p _b	p _c	p _d
mittleres Überleben*	23 13.78-32.22	16 8.46-23.54	12 0.15-23.85	15 7.56-22.44	0.918	0.264	0.176	0.133
3-Jahres-Mortalität¹	62(49.6)	38(59.4)	27(55.1)	65(57.5)				

* angegeben wird der Median inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 20: 3-Jahres-Mortalität, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	1.311	0.875-1.964	0.189	1.366	0.899-2.075	0.144
präopDM	1.283	0.816-2.017	0.281	1.020	0.608-1.711	0.941

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 9: 3-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

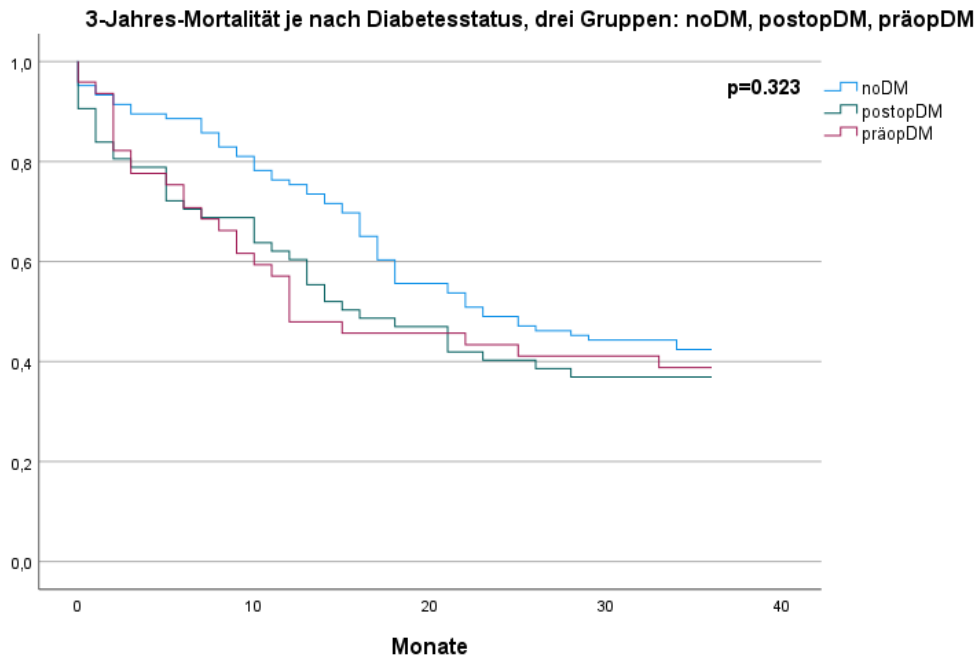
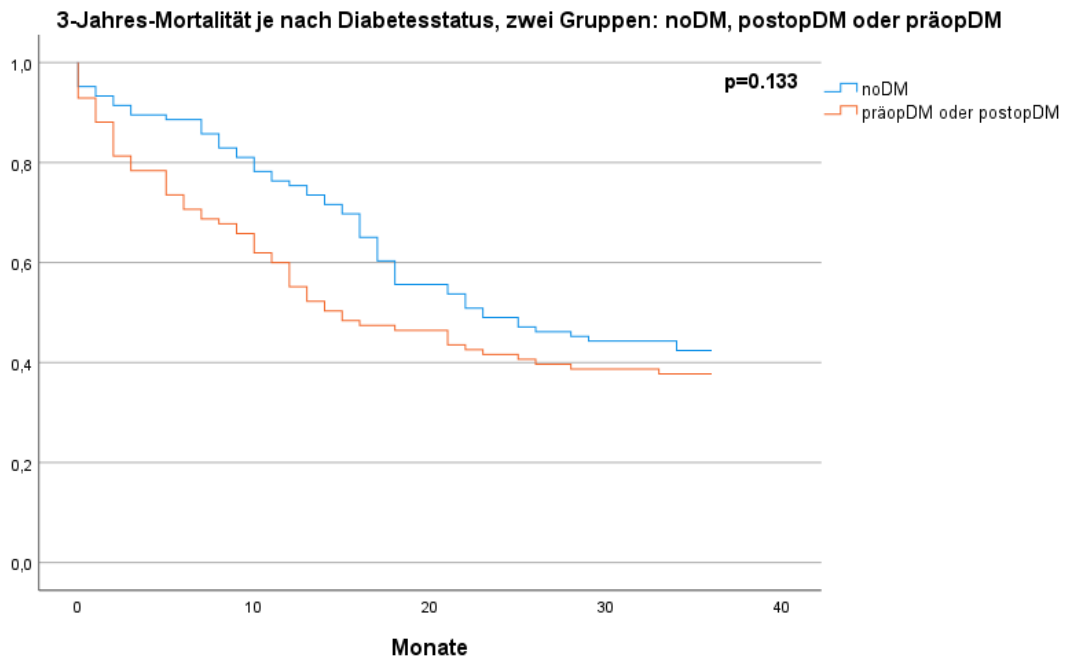


Figure 10: 3-Jahres-Mortalität je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM



Rezidiv

Insgesamt wurde nach drei Jahren Beobachtungszeit bei 32 (13.4%) Patient*innen ein Rezidiv diagnostiziert. Das mittlere krankheitsfreie Intervall beträgt 31.18 (CI: 29.64-32.73) Monate. In Figure 11 und Figure 12 sind die Kaplan-Meier-Modelle je nach Diabetesstatus sichtbar.

Sowohl bezüglich des krankheitsfreien Intervalls als auch des Rezidivrisikos unterscheiden sich die Diabetesgruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 21 und Tabelle 22).

Tabelle 21: 3-Jahres-Rezidivrisiko, Log-Rank-Test

	Diabetesstatus				p ²			
	noDM n=125	postopDM n=64	präopDM n=49	präopDM oder postopDM n=113	p _a	p _b	p _c	p _d
Zeit bis Rezidivdiagnose*	30.68 28.49-32.86	31.37 28.51-34.22	32.41 29.08-35.74	31.81 29.64-33.99	0.408	0.413	0.951	0.680
3-Jahres-Rezidivrisiko¹	19(15.2)	9(14.1)	4(8.2)	13(11.5)				

* angegeben wird der Mittelwert inkl. CI in Monaten

¹ n(%)

² p_a= Vergleich präopDM und postopDM, p_b= Vergleich präopDM und noDM, p_c= Vergleich postopDM und noDM, p_d= Vergleich noDM und präopDM oder postopDM

Tabelle 22: 3-Jahres-Rezidivrisiko, Cox-Regression

	nicht-adjustiert			adjustiert*		
	HR	CI	p	HR*	CI*	p*
noDM	1			1		
postopDM	1.023	0.463-2.263	0.954	1.034	0.449-2.380	0.937
präopDM	0.637	0.217-1.874	0.413	0.428	0.125-1.472	0.178

* adjustiert für Geschlecht, AHT, VHFA, KHK, Alter, BMI, Kreatinin, GFR, ASA-Score, 10-Jahres-Überleben entsprechend CCI-Punkte

Figure 11: 3-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, drei Gruppen: noDM, postopDM, präopDM

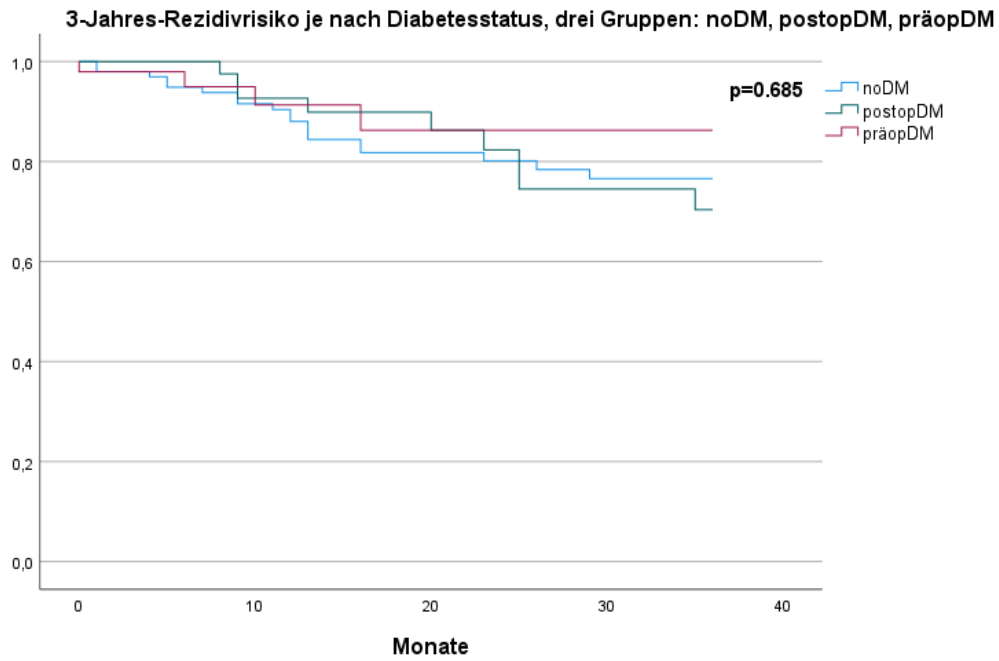
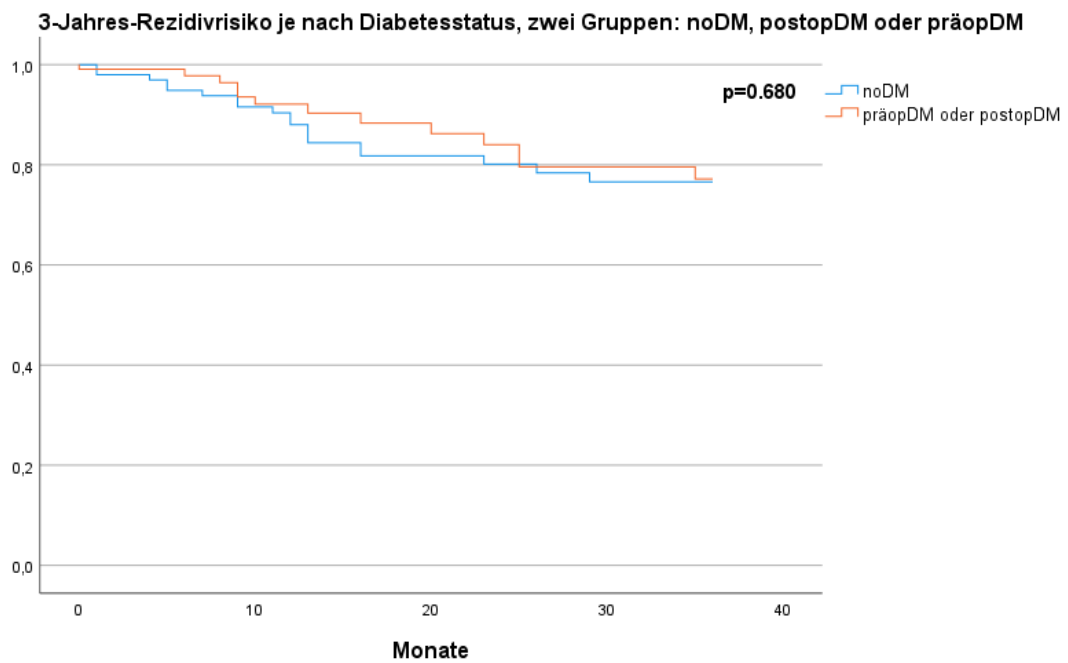


Figure 12: 3-Jahres-Rezidivrisiko je nach Diabetesstatus, zwei Gruppen: noDM, postopDM oder präopDM



4. Diskussion

4.1 Diabetesinzidenz

Die postoperative Diabetesinzidenz der Gesamtpopulation von 9% nach partieller Pankreasresektion ist am ehesten mit Lee et al. (13.3% nach 30 Tagen) vergleichbar (31).

Unsere Studie ergab tendenziell eine niedrigere Rate an postoperativen Diabeteserkrankungen nach Pankreasteilresektion (je nach Operationstechnik 4.5%-13.2%) im Vergleich zu anderen Studien (13.3%-43%) (31–34). Da die Beobachtungsdauer hinsichtlich des Diabetesstatus bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ende und nicht über Monate bis Jahre andauert, ist dieses Ergebnis möglicherweise inkonklusiv.

Personen nach totaler Pankreatektomie weisen eine postoperative Diabetesinzidenz von 86.8% auf. Diese niedrige Inzidenz könnte auf ungewollt in situ verbliebenes Pankreasgewebe bzw. Dokumentationsfehler zurückzuführen sein.

Wie andere Studien ergaben, hat das Alter auf die postoperative Diabetesinzidenz keinen Einfluss (34). Bei postoperativem Diabetes zeigte sich vermehrt ein erhöhter BMI (34), welcher in dieser Studie jedoch nur in der Population der Pankreasmalignome signifikant höher war. Eine länger andauernde Operation und ein prolongierter Intensiv- bzw. Normalstationsaufenthalt scheinen das Risiko für eine Diabetesneumanifestation zu steigern.

4.2 Mortalität

Die Mortalität von Patient*innen mit Pankreaskarzinomen variiert in der Literatur stark. In Österreich liegt die 1-Jahres Mortalität bei 61% (2017-2018) bzw. die 5-Jahres-Mortalität bei 89% (35). In dieser Studie war die 1-Jahres-Mortalität mit 22.7% beträchtlich geringer. Erklärbar ist diese Diskrepanz dadurch, dass nur resektable Karzinomerkrankungen berücksichtigt wurden, welche im Normalfall ein niedrigeres Tumorstadium und eine bessere Prognose aufweisen.

Auch hinsichtlich der Frage, inwiefern ein präoperativ bestehender Diabetes das Überleben beeinflusst, gibt es keine einheitlichen Aussagen. So wirkt sich präopDM in manchen Studien negativ auf die Mortalität aus (21,22,36–38), in anderen Publikationen konnten wiederum keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (25,26,29,39). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ein ähnliches Muster, da im 1-Jahres-Follow-up ein signifikant verkürztes Überleben im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes resultierte, jedoch im 2- und 3-Jahres-Verlauf und den multivarianten Analysen die Signifikanz verloren geht.

Der Einfluss von postoperativ neu-aufgetretenem Diabetes auf die Mortalität wurde bisher nur spärlich untersucht. Im Unterschied zu Balzano et al. (29) scheint folgend dieser Studie ein postoperativ neu-diagnostizierter Diabetes die Mortalität und Überlebenszeit in den ersten zwei Jahren negativ zu beeinflussen, wobei sich die Beobachtungsdauer der Patient*innen zwischen den beiden Analysen unterscheiden. Im Verlauf von drei Jahren liegen keine signifikanten Unterschiede vor, jedoch ist ein ähnlicher Trend beobachtbar. Die fehlende Signifikanz könnte aufgrund der beträchtlich kleineren Stichprobe im 3-Jahres-Follow-up resultieren, jedoch ebenso der im Allgemeinen hohen Mortalität bei Pankreaskarzinomen geschuldet sein.

4.3 Rezidive

Hinsichtlich Lokalrezidiven ergaben die Analysen weder signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Diabetesstatus, noch kann eine Aussage über die Tendenz des Verlaufes getroffen werden. Möglicherweise ist dies bedingt durch die höhere und frühere Sterblichkeit von Menschen mit Diabetes (präoperativ und postoperativ) im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. Balzano et al. (29) publizierte vergleichbare Ergebnisse, die kein signifikant erhöhtes Risiko für Lokalrezidive von Menschen mit lang-bestehendem oder postoperativem Diabetes zeigen.

Generell ist die Studienlage hinsichtlich dem Einfluss von präoperativem Diabetes mellitus nicht eindeutig, so gibt es Hinweise, dass ein präoperativer Diabetes Einfluss auf das Rezidivrisiko nimmt (25,32) bzw. das Rezidivrisiko nicht erhöht (28,29).

4.4 Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Observation ergeben sich mehrere Limitationen der Studie. Zuerst sei erwähnt, dass Dokumentationslücken, speziell hinsichtlich der prä- und postoperativen Diabeteserkrankungen, nicht ausgeschlossen werden können. Ebenso wurde keine Auslese des offiziellen österreichischen Todesregisters beantragt, wodurch möglicherweise vereinzelte Todesfälle nicht berücksichtigt wurden. Die Einteilung des präoperativen Diabetesstatus wurde, gegensätzlich zu anderen Publikationen, nicht entsprechend der Diabetesdauer gruppiert, was zu Limitationen in der Vergleichbarkeit führt. Aufgrund der begrenzten Beobachtungsdauer von maximal drei Jahren, wurden die Überlebensdauer und das krankheitsfreie Intervall durch den Mittelwert beschrieben, da der üblicherweise herangezogenen Median meist nicht erreicht wurde.

4.5 Conclusio

Ein postoperativ neu-aufgetretener Diabetes mellitus scheint das Outcome von Patient*innen mit Pankreasmalignomen zu beeinflussen. Die zu diesem Thema spärlich verfügbare Literatur gibt Anlass dazu, prospektiven Studien mit größerer Stichprobenzahl anzustreben, um eindeutige und vergleichbare Aussagen treffen zu können. Zudem bleibt es Gegenstand zukünftiger Forschung zu evaluieren, ob die Blutzuckereinstellung postoperativ zu einem positiven Outcome beitragen kann.

Literaturverzeichnis

1. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. Arrouas M. Österreichischer Diabetesbericht 2017 [Internet]. 2017 [zitiert 19. März 2023]. Verfügbar unter: <https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf>
3. Gerd H. Innere Medizin. Köln: Herold Gerd; 2021.
4. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, u. a. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 1. November 2017;40(11):1486–93.
5. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care*. 1. Februar 2008;31(Supplement_2):S165–9.
6. Yoon BH, Ang SM, Alabd A, Furlong K, Yeo CJ, Lavu H, u. a. Pancreatic Cancer-Associated Diabetes is Clinically Distinguishable From Conventional Diabetes. *J Surg Res*. 2021;261:215–25.
7. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, u. a. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37.
8. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42.
9. Andersen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(2):81–6.
10. Kaser S, Hofer SE, Kazemi-Shirazi L, Festa A, Winhofer Y, Sourij H, u. a. Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. Januar 2023;135(S1):18–31.
11. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, u. a. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. September 2015;26:v56–68.
12. Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, u. a. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Ann Oncol*. April 2021;32(4):478–87.
13. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 1. Februar 2015;44(1):186–98.

14. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1. Januar 2014;37(Supplement_1):S81–90.
15. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 14. August 2021;27(30):4939–62.
16. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GFM, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin Therapy and Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review. *Federici M, Herausgeber. PLoS ONE*. 2. August 2013;8(8):e71583.
17. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. April 2008;134(4):981–7.
18. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer*. Oktober 2012;19(5):F9–26.
19. Lowenfels AB. Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1. Mai 2004;34(5):238–44.
20. Chari S, Leibson C, Rabe K, Ransom J, Deandrade M, Petersen G. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. August 2005;129(2):504–11.
21. Hank T, Sandini M, Qadan M, Weniger M, Ciprani D, Li A, u. a. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatology*. Januar 2020;20(1):125–31.
22. for the European Study Group for Pancreatic Cancer, Kleeff J, Costello E, Jackson R, Halloran C, Greenhalf W, u. a. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. September 2016;115(7):887–94.
23. Jeon CY, Li D, Cleary S, Stolzenberg-Solomon R, Bosetti C, La Vecchia C, u. a. The Association of Recently Diagnosed Diabetes and Long-term Diabetes With Survival in Pancreatic Cancer Patients: A Pooled Analysis. *Pancreas*. März 2018;47(3):314–20.
24. Lv X, Qiao W, Leng Y, Wu L, Zhou Y. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes of pancreatic cancer after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Batra SK, Herausgeber. PLOS ONE*. 3. Februar 2017;12(2):e0171370.
25. Hart PA, Law RJ, Frank RD, Bamlet WR, Burch PA, Petersen GM, u. a. Impact of Diabetes Mellitus on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Cancer: A Retrospective, Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. September 2014;109(9):1484–92.
26. He XY, Li JF, Yao WY, Yuan YZ. Resolution of New-Onset Diabetes After Radical Pancreatic Resection Predicts Long-term Survival in Patients with

Pancreatic Ductal Cell Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. November 2013;20(12):3809–16.

27. Li D, Mao Y, Chang P, Liu C, Hassan MM, Yeung SJ, u. a. Impacts of new-onset and long-term diabetes on clinical outcome of pancreatic cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):3260–9.

28. Lee S, Hwang HK, Kang CM, Lee WJ. Adverse Oncologic Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Comparison With Long-standing and Non-Diabetes Mellitus Patients. *Pancreas*. August 2018;47(7):816–22.

29. Balzano G, Dugnani E, Gandolfi A, Scavini M, Pasquale V, Aleotti F, u. a. Effect of Diabetes on Survival after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. A Prospective, Observational Study. *Batra SK, Herausgeber. PLOS ONE*. 4. November 2016;11(11):e0166008.

30. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Herausgeber. Leistungskatalog BMSGPK 2022 20220315. BMSGPK. 2022;82–3.

31. Lee CYC, Depczynski B, Poynten A, Haghghi KS. Diabetes-related outcomes after pancreatic surgery. *ANZ J Surg*. 2020;90(10):2004–10.

32. Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM, Lamb KM, Somasundaram A, McIntyre CA, u. a. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2015;19(2):217–25.

33. Thomas AS, Huang Y, Kwon W, Schrope BA, Sugahara K, Chabot JA, u. a. Prevalence and Risk Factors for Pancreatic Insufficiency After Partial Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2022;26(7):1425–35.

34. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, Samra J, Clifton-Bligh R, Mittal A, u. a. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mai 2020;92(5):396–406.

35. STATISTIK AUSTRIA, Herausgeber. Krebserkrankungen in Österreich 2022. 20-1625-22. 2022;66–71.

36. Tseng CM, Wang HH, Wang WL, Lee CT, Tai CM, Tseng CH, u. a. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus on Overall Survival in a Nationwide Population-Based Cohort of Patients With Pancreatic Cancer. *Endocr Pract*. Juli 2020;26(7):707–13.

37. Cannon RM, LeGrand R, Chagpar RB, Ahmad SA, McClaine R, Kim HJ, u. a. Multi-institutional analysis of pancreatic adenocarcinoma demonstrating the effect of diabetes status on survival after resection. *HPB*. 2012;14(4):228–35.

38. Chu CK, Mazo AE, Goodman M, Egnatashvili V, Sarmiento JM, Staley CA, u. a. Preoperative Diabetes Mellitus and Long-Term Survival After Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Februar 2010;17(2):502–13.

39. Chagpar RB, Martin RCG, Ahmad SA, Kim HJ, Rupp C, Weber S, u. a. Medically managed hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus preoperatively predicts poor survival after surgery for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2011;15(4):551–7.