Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im diabetologischen Krankengut

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Christina Kaufmann
aus Bad Hersfeld

Gießen (2008)

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. med. P.D. Hardt
Gutachter: Prof. Dr. med. S. Wudy

Tag der Disputation: 5.5.2009

Für

meine Eltern und meinen Opa

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
1 Einleitung 1
2 Literaturübersicht 3
2.1 Diabetes mellitus 3
2.1.1 Einblicke in die Historie des Diabetes mellitus 3
2.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus 6
2.1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus 9
2.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese des Typ 1 Diabetes 10
2.1.5 Pathophysiologie und Pathogenese des Typ 2 Diabetes 12
2.1.6 Der Typ 3c Diabetes 14
2.1.7 Diagnostische Verfahren bei Diabetes mellitus 17
2.1.8 Therapie des Diabetes mellitus 19
2.1.9 Antihypertensiva 21
2.2 Exokrines Pankreas 22
2.2.1 Historische Bemerkungen zu Pankreas und Pankreatitis 22
2.2.2 Epidemiologie der chronischen Pankreatitis 23
2.2.3 Chronische Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz 24
2.2.4 Exokrines Pankreas und Diabetes mellitus 29
2.3 Pankreas-Diagnostik 32
2.3.1 Bildgebende Verfahren 33
2.3.2 Testverfahren zur exokrinen Pankreasfunktion 35
2.3.3 Direkte Pankreasfunktionstests 35
2.3.4 Indirekte Pankreasfunktionstests 36
3 Patienten, Methoden und Definitionen 40
3.1 Arbeitshypothese 40
3.2 Patienten 40
3.3 Methoden 41
3.3.1 Untersuchungsablauf/standardisierter Erhebungsbogen 41
3.3.2 Die Reklassifikationskriterien der Diabetes mellitus Typen 42
3.3.3 Datenerhebung und statistische Datenauswertung 43
3.3.4 Statistische Methoden 43
3.4 Definitionen und Untersuchungsmethoden einzelner Parameter 45
3.4.1 Fäkale Elastase-1 45
3.4.2 BMI (Body-Mass-Index) 46

3.4.3 C-Peptid 46
3.4.4 HBA_{1c} 47
3.4.5 Schilddrüsen-Antikörper 47
4 Ergebnisse/Datenanalyse 49
4.1 Deskriptive Statistik 49
4.1.1 Prävalenz der Diabetestypen 1-3c 49
4.1.2. Geschlechts- und Altersverteilung 52
4.1.3 BMI 54
4.1.4 HBA_{1c} 55
4.1.5 Fäkale Elastase-1 55
4.1.6 Alkohol- und Nikotinkonsum 57
4.1.7 Gallensteine 58
4.1.8 ACE-Hemmer 59
4.1.9 Glutensensitive Enteropathie - Zöliakie/Einheimische Sprue 60
4.1.10 Schilddrüsen-Antikörper 60
4.1.11 Diabetestherapie 61
4.1.12 Aufschlüsselung der Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 3c im untersuchten Krankengut 68
4.2 Vergleiche und Korrelationen 70
4.2.1 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Geschlechtsverteilung 70
4.2.2 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Altersverteilung 71
4.2.3 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und dem Body-Mass-Index 73
4.2.4 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und dem HBA_{1c} 75
4.2.5 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Zöliakie-Antikörpern 77
4.2.6 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Schilddrüsen-Antikörpern 79
4.2.7 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Alkoholkonsum 81
4.2.8 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Nikotinkonsum 83
4.2.9 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Gallensteinen 85
4.2.10 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Einnahme von ACE-Hemmern 87
5 Diskussion 89
5.1 Prävalenz der Diabetes-Subtypen 1-3c 91
5.1.1. Methode der Arbeit 95
5.2 Die Subtypen 1-3c unter dem Einfluss verschiedener Parameter 97
5.2.1 Demographische Einflüsse 97
5.2.2 HBA_{1c} und Body-Mass-Index (BMI) 99

5.2.3 Antikörper (Zöliakie, Schilddrüse, Diabetes) 100
5.2.4 Alkohol- und Nikotinkonsum 102
5.2.5 Einnahme von ACE-Hemmern 103
5.2.6 Häufigkeit der Cholelithiasis 104
5.3. Therapie der Diabetes-Subtypen 1-3c 105
6 Zusammenfassung 110
7 Summary 112
8 Anhang 114
8.1 Muster des standardisierten Erhebungsbogens 114
9 Veröffentlichungen 117
10 Erklärung 118
11 Literaturverzeichnis 119
12 Danksagung 139
13 Lebenslauf 140

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine Volkserkrankung. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft schätzt die Gesamtheit der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten in Deutschland auf sechs Millionen (Leitlinien 2001), wobei hier nicht die Dunkelziffer der undiagnostizierten Fälle enthalten ist. Insgesamt erscheint eine Erfassung aller Betroffenen schwierig, die prozentualen Angaben schwanken innerhalb der verschiedenen Altersklassen und Geschlechtergruppen. Weltweit ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei Diabetes mellitus zu beobachten. Die epidemiologische Datenlage ist in Deutschland wie in den meisten anderen Ländern Europas lückenhaft und bietet keinen anschaulichen Überblick über die aktuelle Situation von Inzidenz und Prävalenz dieser weitverbreiteten Stoffwechselerkrankung.

Die Diagnose Diabetes mellitus wirft erhebliche klinische und sozialmedizinische Probleme auf. Für die Patienten tragen die assoziierten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen wie z.B. Makro- und Mikroangiopathie, diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie etc. erheblich zur Verminderung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebensdauer bei.

Um die Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus Betroffenen weiterhin zu verbessern, erscheint eine genaue Klassifikation der unterschiedlichen Diabetes-Typen hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik und Therapie sinnvoll. Ein einheitliches Klassifikationssystem erleichtert insbesondere dem behandelnden Arzt die Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung diabetischer Patienten.

Die aktuell gültige Diabetes-mellitus-Klassifikation umfasst die Typen 1-4 [The Expert Committee 1998]. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sowohl im klinischen Alltag als auch in der Literatur meist nur die Typen 1 und 2 Beachtung finden. Die übrigen Untergruppen und Subtypen werden in der Regel vernachlässigt. In der Literatur wird die Prävalenz des Typ 1 mit 5-10% angegeben, 90-95% gehören Typ 2 an, alle anderen Subtypen sollen zusammengefasst weniger als 5% ausmachen [Giani et al. 2004, ADA 2004, Knopf et al. 1999]. Für den pankreopriven Diabetes (Typ 3c) wird bisher eine Häufigkeit von 0,5-1% beschrieben [Alberti 1988, Günther 1961].

In den letzten Jahren wurde diskutiert, ob die Prävalenz des pankreopriven Diabetes mellitus (Typ 3c) ggf. höher sein könnte als bisher angenommen. Dabei wird

insbesondere die chronische Pankreatitis als häufigste Ursache eines Diabetes mellitus (Typ 3c) vermutet. Es wurde mehrfach eine offenbar höher Prävalenz chronischer Pankreatitiden [Rothenbacher et al. 2005, Levy 2006] und deren möglicher Kausalität zur diabetischen Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung beschrieben [Perusikova 2004]. Das allgemeine Bewusstsein über die Existenz der pankreopriven Diabetesform erscheint gering ausgeprägt, da Fehlklassifikationen überaus häufig sind. Eine exakte Klassifikation ist jedoch wichtig, da bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 3c therapeutische Besonderheiten zu berücksichtigen sind (siehe Kapitel 5.3).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher versucht, im Rahmen einer retrospektiven Analyse ein größeres Krankengut von 1922 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus anhand standardisierter Kriterien zu reklassifizieren (siehe Kapitel 3.3.2), um die Prävalenz des pankreopriven Diabetes mellitus (Typ 3c) zu untersuchen. Unsere Vorstudien ergaben Hinweise, dass ein Diabetes mellitus Typ 3c in bis zu 5-10% aller Fälle vorliegen könnte, was einer Größenordung der Prävalenz des Typ 1 entsprechen würde. Die Auswertung der vorliegende Dissertationsarbeit basiert auf sämtlichen Krankenakten von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2004 (24 Monate) die Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen im stätionären oder ambulanten Bereich zur Konsultation aufsuchten, und bei denen die Diagnose Diabetes mellitus gestellt wurde. Es ergaben sich regelmäßig Korrekturen in der Klassifikation der Patienten, welche - zunächst als Typ 1 oder Typ 2 klassifiziert - unter Berücksichtigung der standardisierten Kriterien als Typ 3c eingestuft werden konnten.

2 Literaturübersicht

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Einblicke in die Historie des Diabetes mellitus

“Wer nicht von dreitausend Jahren sich weiß Rechenschaft zu geben, bleibt im Dunkeln, unerfahren, mag von Tag zu Tag leben.“ (Goethe)

Erste ärztliche Aufzeichnungen zum Syndrom des Diabetes mellitus und therapeutische Rezepte findet man in den alten Papyri von Eber (um 1552 v. Chr.) [von Egelhardt 1989]. In dessen therapeutischen Anordnungen finden sich auffallend viele Kohlenhydrate, die an unsere heutigen Hafertage als diätetische Maßnahme erinnern. Um 10 n. Chr. beschreibt Celsus recht genau Diabetes mellitus als Syndrom-Bild. Die heute noch gebräuchliche Bezeichnung Diabetes geht nach unterschiedlichen Autorenansichten auf griechische Ärzte zurück. Unter ihnen finden sich Namen wie Aretaios von Kappadokien (30-90 n. Chr.), Demetrios aus Apamaia (um 200 v. Chr.) und Appalonius (264 v. Chr.) [von Engelhardt 1989, Schadewaldt 1975]. Bei Aretaios sind erstmals die Symptome der Stoffwechselerkrankung wie gesteigerter Durst, Abdominalbeschwerden, hohe Urinausscheidung etc. zu finden, die er auf eine Störung der Magenfunktion zurückführt. Dieser griechische Mediziner verwendet Überlieferungen nach als erster den Begriff Diabetes, der abgeleitet am zutreffendsten als „Durchfluss“ beschrieben werden darf.
Der bedeutende römische Arzt, Galen (129-199 n. Chr.) [von Engelhardt 1989], widerspricht der Theorie Aretaios’ und sieht die Ursache des Diabetes im Nierensystem. Er ergänzt den Bergriff Diabetes durch „Harndurchfall“, „Nachttopfwassersucht“ und „Durstkrankheit“ [von Engelhardt 1989]; seine Meinung bleibt lange Zeit wissenschaftliches Dogma.
Das Mittelalter bringt keine neuen Erkenntnisse im Verständnis der Erkrankung. Insbesondere auch die Mediziner der arabischen Kultur, die parallel zum politischen Führungswechsel mit der aufsteigenden Vormachtstellung der arabischen Welt die herrschende medizinische Auffassung vertreten, halten an der Lehrmeinung und

Autorität Galens fest. Polyurie (pathologisch erhöhtes Harnvolumen), Polydipsie (gesteigertes Durstempfinden mit vermehrter Flüssigkeitsaufnahme) und ungewollte Gewichtsabnahme bleiben weiterhin Kardinalsymptome. Eine systematische Zusammenfassung des bis dato Überlieferten bietet der arabische Arzt Avicenna (980-1037 n. Chr.) [von Engelhardt 1989]. Die Epoche zwischen Altertum und Neuzeit schränkt die praktizierenden Ärzte in ihrer Kenntniserweiterung ein, da sakrale und kirchliche Doktrinen Sektionen verbieten.

Die Neuzeit und das Zeitalter der Aufklärung öffnen neue Türen für die Forschung, so dass im 16., 17., 18. und 19. Jahrhundert auch das anatomische, physiologische und medizinische Wissen wesentlich erweitert werde kann. Bei Paracelsus (1493-1541) finden sich ganzheitliche Betrachtungen zur Zuckererkrankung unter Berücksichtigung patho-physiologischer und biochemischer Stoffwechselzusammenhänge. Er sieht den Diabetes als eine Allgemeinerkrankung, die durch ein Ungleichgewicht der Körpersäfte und Mineralbestandteile des menschlichen Körpers verursacht ist und wagt dem lange Zeit bestehenden "Galenismus" [von Engelhardt 1989, S.56] zu widersprechen. Die neuen Ansätze Paracelsus', den Diabetes als eine humorale (die Körperflüssigkeiten betreffende) Erkrankung mit besonderem Augenmerk auf die Blutbestandteile zu sehen, wird nur für wenige Wissenschaftler seiner Zeit, so z.B. Francois de le Boe, genannt Sylvius (1614-1672), zum Theorem. Viele verharren weiterhin in alten Lehrmeinungen.

Die erste Geschmacksprobe des diabetischen Harns, die zugleich als Diagnostik bezeichnet werden darf, wird dem Engländer Thomas Willis (1621-1675) zugesprochen, der diesen als „honigsüß" (mellitus) beschreibt, so dass der Diabetes fortan seinen Zusatz erhält: Diabetes mellitus, „honigsüßer Durchfluss". Mit dem Zeitalter der Aufklärung bekommt die experimentelle Medizin zunehmend Gewicht. Dobsen (1735-1784) entwickelt eine Methode zum Eindämpfen von Zucker und wird somit zum Entdecker des Blutzuckers [Schadewaldt 1975]. 1792 differenziert Johann Peter Frank zwischen Diabetes mellitus und Diabetes insipidus (geschmackloser Diabetes). Bouchardat (1806-1886) und Péligot (1811-1890) bestätigen durch chemische Versuche Dobsens Entdeckung [von Engelhardt 1989]. Bouchardat ist es auch, der Mitte des 19. Jahrhunderts Pankreas-Autopsien durchführt und fortan der Auffassung ist, dass Diabetes eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse ist. Zudem sehen diese Forscher Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Zuckerkrankheit

und den bestehenden sozialwirtschaftlichen Verhältnissen. Bouchardat beobachtet einen Rückgang von Diabetes während des Deutsch-Französischen Krieges (1870/71) [von Engelhardt 1989]. In den folgenden Jahren erwachsen aus den gesellschaftlichen und medizinischen Betrachtungen weitere therapeutische Ansätze. 1869 veröffentlicht Paul Langerhans (1847-1888) in Berlin seine Inauguraldissertation, in der er die nach ihm benannten Pankreasinseln beschreibt. Lancereaux (1829-1910) differenziert 1880 den einheitlichen Begriff Diabetes mellitus in einen „diabète maigre“, der nur unzureichend auf Therapiebemühungen anspricht, und einen leicht therapierbaren „diabète gras“ [von Engelhardt 1989].

Josef von Mering (1849-1908) und Oskar Minkowski (1858-1931) etablieren 1889 durch experimentelle Studien das Pankreas als Ursprungsorgan für Diabetes. Bereits 200 Jahre zuvor hat Brunner (1653-1727), nach ihm werden später die bekannten Drüsen des Duodenums benannt, an dieser Fragestellung gearbeitet. Beweise kann er zu seiner Zeit nicht liefern.

Die Diabetesbehandlung wird 1921 um einen wichtigen therapeutischen Ansatz erweitert. Best und Banting isolieren den Wirkstoff Insulin und wenden ihn erstmals therapeutisch an. 1923 ist Insulin in Deutschland auf dem Markt. Banting, Best, Collip und Macleod teilen sich 1923 den Nobelpreis für Medizin.

Basierend auf den Entdeckungen und Anwendungen der vergangenen Jahrhunderte entwickelt sich die Diabetesforschung im 20. Jahrhundert. 1926 wird über das erste orale Antidiabetikum berichtet. Die Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie hält bis dato an und wird auch in Zukunft die Wissenschaft beschäftigen.

In den 30er Jahren findet eine weitere Klassifizierung des Diabetes statt. Falta und Himsworth unterscheiden den „insulin-sensitiven“ und „insulin-insensitiven“ Diabetes mellitus, die unserem heutigen Typ 1 bzw. Typ 2 Diabetes zur Grundlage werden [Hardt 2004]. Pankreastransplantationen, Implantationen von Insulinpumpen und Inselzelltransplantationen sind jüngste Entwicklungen in der Behandlung des Diabetes mellitus. Neu entwickelte Bildgebungsverfahren (z.B. CT, ERCP, MRT, MRCP) tragen zur morphologischen Diagnostik bei.

Bottazzo entdeckt 1974 die Inselzell-Antikörper und etabliert den Typ 1 Diabetes als autoimmungenetischen Typus. In den 1980er Jahren wird der Begriff „Metabolisches Syndrom“ geprägt, der unmittelbar mit den sozialwirtschaftlichen Verhältnissen und Entwicklungen verbunden ist. Es handelt sich hier um ein Syndrom auf der

Grundlage einer Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe wie etwa der Skelettmuskulatur. Die erhöhten Insulinspiegel, die zur zellulären Glukoseverwertung erforderlich werden, verstärken das Hungergefühl. Die Patienten zeigen Adipositas, vorzeitige Arteriosklerose, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Glukoseintoleranzstörungen bzw. Typ 2 Diabetes. Das „Wohlstandssyndrom“ zeigt die Verbundenheit zwischen Medizin und soziokultureller Entwicklung auf. Der Diabetes mellitus ist ein Krankheitsbeispiel, welches den Fortschritt der Medizin im Laufe der Geschichte verdeutlicht. Diese weitverbreitete Stoffwechselerkrankung wird auch in der Zukunft neue Fragestellungen hervorbringen.

2.1.2 Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für Krankheiten des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels. Es handelt sich um eine Gruppe heterogener Störungen, deren gemeinsame Komponente die chronische Hyperglykämie ist, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht. Die Störung kann hier sowohl in der Insulinsekretion als auch in der Insulinwirkung begründet sein. Klassische Frühsymptome, die meist zur Diagnosestellung führen, sind Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust trotz Heißhunger, Sehstörungen durch Dysregulation im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt, aber auch Hauterscheinungen (z.B. Pruritus, Rubeosis diabetica). Folgeschäden der diabetischen Grunderkrankung sind meist erst nach längerer Krankheitsdauer zu beobachten und manifestieren sich primär als Makro- und Mikroangiopathien, Nephropathien, sowie Retino- und Neuropathien. Eine lebensbedrohliche Komplikation ist das „Coma diabetikum“, welches auf einem absoluten oder relativen Insulinmangel beruht und sowohl mit als auch ohne Ketoazidose verlaufen kann. Insbesondere vor der Insulinära führte diese Komplikation bei vielen Patienten zum Tod.

Diabetes mellitus ist eine Gruppe metabolischer Erkrankungen, die im Laufe der Zeit zu einer Einteilung in unterschiedliche Formen geführt hat. Ihr Entstehen ist als ein “[...] komplexes Zusammenspiel aus genetischer Disposition, Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten [...]“ [Austenat u. Semmler 2005] anzusehen. Hauptvertreter des Diabetes mellitus sind der primär insulinanhängige Typ 1 Diabetes, der autoimmunologisch bedingt meist schon in jungen Jahren auftritt, und der nicht

primär insulinabhängige Typ 2 Diabetes, welcher auch als “Altersdiabetes“ bezeichnet wird.

Diese Unterscheidung ist seit Anfang der 70er Jahre bekannt, und wird 1979 von der National Diabetes Data Group (NDDG) modifiziert und veröffentlicht. Die Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus wird von Experten der American Diabetes Association (ADA) überarbeitet und 1997 offiziell geändert [The Expert Committee 1998]. In dieser Gliederung werden auch weitere, seltenere Diabetesformen berücksichtigt. An der ADA orientieren sich andere Gruppierungen wie die Deutsche Diabetes Gesellschaft mit ihren Leitlinien [Kerner et al. 2001] oder die American Heart Association [Austenat u. Semmler 2005].

Eine Übersicht der Diabetes - Klassifikation unter Berücksichtigung ätiologischer Gesichtspunkte soll die folgende Tabelle (Tab. 1) geben.

Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus mit Beispielen

(modifiziert nach The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus 1998) [The Expert Committee 1998, Kerner et al. 2001, American Diabetes Association 1997]

I. Typ 1 Diabetes
beinhaltet Zerstörung der B-Zellen, die überwiegend zum absoluten Insulinmangel führt (siehe Kapitel 2.1.4), z.B. ● durch Autoimmunprozess vermittelt ● idiopathisch
II. Typ 2 Diabetes
bewegt sich zwischen vorwiegender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel und vorherrschender sekretorischer Dysfunktion mit oder ohne Insulinresistenz, relevante genetische Komponente (siehe Kapitel 2.1.5)

III. Typ 3 Diabetes (andere spezifische Diabetes-Typen)
a) *genetische Defekte der B-Zell-Funktion, autosomal dominant, meist vor 25. Lj.*, (siehe Kapital 2.1.3), z.B. ● Chromosom 12, HNF-1α (früher MODY 3) ● Chromosom 7, Glukoginase (früher MODY 2) ● Chromosom 20, HNT-4α (früher MODY 1) ● Mutation mitochondrialer DNA
b) *genetische Defekte der Insulinwirkung*, z.B. ● Typ A Insulinresistenz ● Lipathrophischer Diabetes
c) *pathologische Prozesse des exokrinen Pankreas*, z.B. ● Pankreatitis (siehe Kapitel 2.2) ● Pankreatektomie, Trauma ● Zystische Fibrose ● Hämochromatose ● Neoplasie ● fibrokalzifizierende Pankreopathie
d) *Endokrinopathien, übermäßige Produktion insulinantagonisierender Hormone,* z.B. ● Hyperthyreose ● Akromegalie ● Cushing-Syndrom ● Phäochromozytom
e) *induziert durch Medikamente, Drogen oder Chemikalien, Beschleunigung der Insulinresistenz bei manifesten Diabetes, Minderung der Insulinwirkung, z.T. ß-Zell- zerstörend* [Pandit et al. 1993], z.B. ● Neuroleptika ● Glukokortikoide ● Schilddrüsenhormone ● ß-adrenerge Agonisten, ß-Blocker ● Pentamidine

f) *hervorgerufen durch Infektionen, ß-Zell-Zerstörung,* z.B. ● kongenitale Rötelninfektion [Forrest et al. 1971] ● Zytomegalievirus-Infektion
g) *seltene immunologische Formen des Diabetes, Autoantikörper gegen Insulinrezeptor* [Tayler et al. 1992] z.B. ● Antiinsulinrezeptorantikörper ● Lupus erythematodes
h) *andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes assoziiert sind*, z.B. ● Down-Syndrom ● Turner-Syndrom ● Klinefelter-Syndrom ● Chorea Huntington
IV. Typ 4 Diabetes (Gestationsdiabetes)
Erstmals während einer Schwangerschaft auftretender Diabetes, u.a. bedingt durch hohe Exkretion kontrainsulinärer Hormone in der Schwangerschaft, heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichem Schweregrad, familiäre Disposition und Übergewicht der Frau erhöhen das Risiko, normalisiert sich häufig nach der Entbindung.

2.1.3 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Bezüglich der Inzidenzrate des Diabetes mellitus zeigen sich erhebliche geographische Unterschiede. Die weltweite Prävalenz wird auf ca. 8% geschätzt. Für die deutsche Gesamtbevölkerung schwanken die Zahlen zwischen 6 und 8% [Austenat u. Semmler 2005]. Auch innerhalb eines Landes zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen. So betrug im Jahr 2000 die allgemeine Diabetes-Prävalenz in den USA für die kaukasische Bevölkerung 7,8%, für Urbevölkerung (Indianer in den USA und Alaska) 15,5% [Austenat u. Semmler 2005]. Hingegen sind in einigen Ländern Afrikas lediglich 1% der Menschen erkrankt [Kellerer et al. 2003].

In Deutschland liegt Schätzungen zufolge der Anteil der Typ 2 Diabetiker bei 95%, der Anteil der Typ 1 Diabetiker bei etwa 3%, was eine Inzidenz von 12/100000

jährlich bedeutet [Ziegler et al. 2003]. 13% der Typ 2 Diabetiker sollen dabei dem nicht primär insulinpflichtigen MODY-Diabetes zugeordnet werden. Korrekterweise müsste man diese Patienten als Typ 3a Diabetes (siehe auch Tab. 1) klassifizieren, was nahezu kaum klinische Beachtung findet [Hardt 2004].

Die höchste Inzidenzrate an Typ 1 Diabetikern weist Skandinavien (Finnland 35/100000) auf, der pazifische Raum liegt deutlich unterdurchschnittlich (Japan und China 1-3/100000). Nordeuropa und die USA bewegen sich bei der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 im Mittelfeld (8-17/100000) [Austenat u. Semmler 2005, Spinas 2001].

Die epidemiologische Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 ist eng mit den Lebensgewohnheiten und der sozialwirtschaftlichen Situation verbunden. In Afrika ist die Anzahl der bekannten Typ 2 Diabetiker eine verschwindend geringe Zahl. Auch Russland und China weisen eine geringe Prävalenzrate auf. Die höchste Zahl wird auf einigen Pazifikinseln ermittelt [Austenat u. Semmler 2005], Indien und die USA liegen im Mittelfeld.

In Deutschland hat die Prävalenz des Typ 2 Diabetes seit dem Ende des Zweiten Weltkrieges und parallel zu den steigenden Wohlstandbedingungen dramatisch zugenommen. Die jüngsten epidemiologischen Daten finden sich im nationalen Diabetesregister der ehemaligen DDR. Zwischen 1960 und 1989 ist die Zahl der an Diabetes Erkrankten von 0,627% auf 4,13% gestiegen, wobei 87% der Zunahme durch den Typ 2 bedingt waren [Kellerer et al. 2003].

In der überwiegenden Mehrzahl der Fachliteratur finden sich für die weiteren Subtypen des Diabetes mellitus keine epidemiologischen Daten. Die Prävalenz des pankreopriven (Typ 3c) Diabetes mellitus wird auf 0,5-1,5% geschätzt [Alberti 1989, Günther 1961]. Neue Ergebnisse finden sich in der vorliegenden Arbeit.

2.1.4 Pathophysiologie und Pathogenese des Typ 1 Diabetes

Der Typ 1 Diabetes tritt bevorzugt zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr auf, kann sich aber auch im höheren Lebensalter manifestieren. Er ist primär durch eine fortschreitende Zerstörung der in den Langerhansschen Inseln lokalisierten ß-Zellen gekennzeichnet. Durch diesen Prozess, den man als konsekutive Insulitis bezeichnen kann, kommt es zum nahezu absoluten Insulinmangel, der zu den

klassischen Symptomkomplexen wie Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsreduktion führt. Es zeigen sich verschiedene Verlaufsformen. In den meisten Fällen treten die Beschwerden abrupt ein. Je älter der Patient bei der Diabetesmanifestation ist, desto länger wird eine Restfunktion der destruierenden ß-Zellen beobachtet, so dass eine Stoffwechselentgleisung zunächst verhindert werden kann und die Symptome milder verlaufen [Martin u. Kolb 1998].

Die Ätiologie des Typ 1 Diabetes ist noch nicht eindeutig geklärt. Wir differenzieren zwischen dem Typ 1a Diabetes, dem ein autoimmunologisch vermittelter Prozess mit serologisch nachweisbaren Markern zugrunde liegt, und dem weiteren idiopathischen Subtyp 1b, der keine Antikörper zeigt, jedoch durch eine gesteigerte familiäre Disposition gekennzeichnet ist [Kerner et al. 2001]. Letzterer Subtyp findet sich selten und bevorzugt bei afroamerikanischen und asiatischen Patienten [Austenat u. Semmler 2005]. Weitere Erklärungen hinsichtlich der Ätiologie des Typ 1b sind weitestgehend unklar und finden in der Literatur nur wenig Erwähnung.

Für die Entstehung des Typ 1a Diabetes gibt es unterschiedliche Erklärungsmodelle. Man geht bei diesem Typ von einer autoimmunologisch vermittelten Ätiologie aus, bei der B-zellspezifische CD4+T-Lymphozyten eine fundamentale Rolle spielen [Ziegler et al. 2003].

Wichtig für die Diagnostik des 1a Diabetes sind die verschiedenen Antikörper. Zu diesen serologischen Markern zählen die Inselzellantikörper (ICA), die Insulinautoantikörper (IAA), die Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen (Gad 65A), sowie Autoantikörper gegen Enzyme der Tyrosinphosphatase (IA-2A, IA-2ßA). Großen prädikativen Wert haben insbesondere GAD65 und IA-2 Antikörper, die zum Zeitpunkt der klinischen Diabetesmanifestation in 85-90% der Fälle nachweisbar sind [The Expert commitee 1998] und hohe Spezifität (99%) und Sensitivität (40-80%) aufweisen [Verge et al. 1998].

Neben den Autoantikörpern, die sich gegen Antigene des endokrinen Pankreas richten, spielen bei der Ursachenforschung auch exokrine Faktoren eine Rolle, wie in unterschiedlichen Studien bekräftigt wurde [Redondo et al. 1999, Kobayaski et al. 1990]. So richtet sich der zunächst für insellspezifisch gehaltene ICA 69-Antikörper gegen Antigene aus dem exokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse [Mally et al. 1996]. Als Ausdruck von Kreuzimmunität werden weiterhin die Virusinfektionen, darunter

Coxackie-B-, Mumps-, Zytomegalie- und konnatale Rötelninfektionen diskutiert [Dahlquist 1995].

Eine prädisponierende Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 spielen genetische Merkmale des HLA-Systems. Patienten, die an einem Typ 1 Diabetes erkrankt sind, weisen in 10% der Fälle eine positive Familienanamnese auf [Jaeger et al. 1999], 90% zeigen eine HLA-Assoziation (HLA-DR 4 und DR 3) [Cantor et al. 1995].

Ein weiteres Einflussfeld, welches im Zusammenhang mit der Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 1 diskutiert wird, eröffnet sich mit den Ernährungsgewohnheiten. Es wird ein kausaler Zusammenhang zwischen dem gehäuft gemeinsamen Auftreten von Diabetes Typ 1 und der Sprue (= Zöliakie) angenommen. Einige Arbeitsgruppen sehen in der Dauer der Stillzeit und in der frühen Zufütterung von Kuhmilch bei Säuglingen und Kleinkindern einen Einflussfaktor auf die Pathogenese [Virtanen et al. 2000, Scott 1990]. Andere Studien widerlegen diese Hypothese [Couper et al. 1999].

In der jüngeren Vergangenheit wurde in mehreren Veröffentlichungen diskutiert, dass Vitamin D ein möglicher protektiver Faktor bei der Diabetesentstehung ist. Kinder, die eine regelmäßigen Zufuhr an Vitamin D in ihrem ersten Lebensjahr erhalten hatten, zeigten ein geringeres Risiko an Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken, als nicht substituierte Altersgenossen [Hyppönen et al. 2001]. Das Vitamin D scheint modulierend auf den autoimmunologischen Prozess zu wirken. Interessant sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen, die zeigen, dass jüngst manifestierte Diabetiker einen erniedrigten Vitamin D-Spiegel aufweisen. Diese Vitamintheorie ist insbesondere auch im Zusammenhang mit der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der verbundenen Steatorrhoe zu beachten (siehe Kapitel 2.2.3).

2.1.5 Pathophysiologie und Pathogenese des Typ 2 Diabetes

Wie für den Typ 1 Diabetes gibt es für die Entstehung des Typ 2 unterschiedliche hypothetische Ansätze, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen. Der Typ 2 Diabetes tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf, in seltenen Fällen erkranken aber bereits auch Jugendliche oder sogar Kinder. In den letzten Jahren ist eine Zunahme dieser Fälle zu beobachten [Kapellen et al. 2004]. Der Diabetes mellitus

Typ 2 führt in seltenen Fällen zu einer schweren Stoffwechselentgleisung, jedoch häufig zu ausgeprägter Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie.
Beim Diabetes mellitus Typ 2 spielt die genetische Disposition eine sehr viel größere Rolle als beim Typ 1 Diabetes. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen beträgt ca. 90% [Barnett et al. 1981, Newman et al. 1987], bei Kindern von Diabetikern 25-50%, das Risiko für Geschwister von Diabetes-Patienten liegt bei etwa 20-40% [Köbberling 1969]. Anders als beim Diabetes mellitus Typ 1 (HLA-Assoziation), konnte bis heute kein einzelnes Gen dem Typ 2 zugeordent werden. Bei einem Großteil der Typ 2 Diabetiker muss von einer polygenetischen Erkrankung ausgegangen werden, da etwa 85% aller Diabetiker diesem Phänotyp angehören. Lediglich 5% aller Diabetestypen werden als monogenetisch beschrieben [Lebovitz 1999]. Zu der monogenetischen Kategorie zählen zum Beispiel die MODY-Formen, die jedoch nur einen geringen Teil der primär insulinabhängigen Diabetiker ausmachen und mittlerweile als Typ 3a klassifiziert werden (siehe Kapitel 2.1.2).
Der Pathomechanismus beruht zum einen auf einer gestörten Insulinsekretion [Cederholm u. Wibell 1985, Eriksson et al. 1989, Lindstrom et al. 1992a, Martin et al. 1998], zum anderen auf einer Insulinresistenz [Banerji u. Lebovitz 1989, Martin et al. 1998, Lillioja et al. 1993, Zhang et al. 1996]. Hyperglykämie entwickelt sich meist erst mit der Zeit, so dass sie über Jahre hinweg undiagnostiziert bleiben kann. Auch eine Ketoazidose tritt selten in Erscheinung.
Ursächlich für eine Diabetesmanifestation scheint ein Zusammenspiel von mutierten Signalproteinen mit sogenannten sekundären Resistenzfaktoren zu sein. Eine mögliche Bedeutung haben die unterschiedlichen Mutationen an Genen der Insulinrezeptoren, Polymorphismen der IRS-1 und P13-Kinase, PPARγ-Polymorphismen, Defekte der Glykogensynthese und der Glukosetransporter [Kellerer et al. 2003]. Zu den sekundären Resistenzfaktoren zählen Adipositas, Dyslipidämie und Hyperurikämie.
Zur Diskussion steht der Zusammenhang von Adipositas und Diabeteserkrankung. Insbesondere die androide Adipositas (viszeralbetonte Fettverteilung) ist eng mit einer Diabetesentwicklung verknüpft, was vermutlich mit einer regional unterschiedlichen Stoffwechselaktivität des Fettgewebes zu erklären ist [Boden 1997]. Die Bedeutung der Adipositas zeigt sich auch in der Gewichtsreduktion als therapeutischen Ansatz bei Typ 2 Diabetes. Eine Gewichtsabnahme führt in etwa

60% zu einer geringeren Neuerkrankungsrate [Knowler et al. 2002], ca. 80% der neumanifestierten Typ 2 Patienten sind adipös [Kellerer et al. 2003].
Ein weiterer Ansatz, der mit der Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht wird, sind Mediatoren wie die freien Fettsäuren, TNF-α, Leptin, Resistin und Adiponectin. Aufgrund einer insulinresistentvermittelten fehlenden Antilipolyse und erhöhten Katecholaminspiegeln, welche wiederum die Lipolyse steigern, sind die freien Fettsäuren bei adipösen Typ 2 Diabetikern häufig erhöht [Boden 1997]. Ergänzend kommt es zu einem lipotoxischen Effekt auf Betazellen, was zu einer Störung der Insulinsekretion führt, teilweise mit Betazellapoptose [Unger 2002].
Die Insulinresistenz wird zunächst durch eine relative Hyperinsulinäme kompensiert, so dass die Blutzuckerspiegel im Normbereich liegen. Wenn die initiale Hyperinsulinämie ausgelastet ist, kommt es zur Manifestation des Diabetes mellitus, wobei die Ursache, die zum Verlust der Kompensationsfähigkeit führt, noch nicht erruiert ist. Zudem wird eine “Erschöpfung” der Betazellen nach mehrjähriger Hypersekretion vermutet [Kellerer et al. 2003].
Insgesamt scheint es sich bei der Insulinresistenz, der Insulinsekretionsstörung und den anderen ursächlichen Faktoren um komplexe Defekte und Zusammenhänge zu handeln. Häufig sind die molekularen Grundlagen oder weitere Fragestellungen noch nicht erklärt und verstanden.

2.1.6 Der Typ 3c Diabetes

Der sogenannten pankreoprive (Typ 3c) Diabetes erklärt die Ätiologie mit seinem Namen. In den diabetologischen Fachpublikationen findet er erst in der jüngsten Zeit Beachtung, die allgemeine Fachliteratur schenkt ihm nur wenig Aufmerksamkeit. Epidemiologische Daten sind so gut wie nicht vohanden. Mit geschätzten 0,5-1,5% [Alberti 1989, Günther 1961] gilt er als selten. Neuere Daten lassen jedoch vermuten, dass dieses Krankheitsbild bisher unterdiagnostiziert wird.
Die Ursachen für die Entstehung eines Typ 3c Diabetes umfassen verschiedene Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Man konnte beobachten, dass bei akuten Pankreatitiden in bis zu 50% der Patientenfälle eine zeitweilige Störung des Glukosestoffwechsels auftritt, 1-15% erkranken an einem persistierenden Diabetes

mellitus [Warren et al. 1950, Scuro et al. 1984]. 60% der Patienten entwickeln im Verlauf einer chronischen Pankreatitis einen Diabetes mellitus, darunter weisen 30% eine Insulinpflichtigkeit auf [Larsen 1993].

Auch Operationen und andere Erkrankungen des exokrinen Pankreas können zu Diabetes mellitus führen. Patienten mit Hämochromatose sollen in 50-60% der Fälle einen Diabetes entwickeln, Mukoviszidose Patienten weisen in 2-13% einen Diabetes mellitus auf. Chirurgische Eingriffe am Pankreas enden nicht selten in einer Diabeteserkrankung, wobei nach Pankreaslinksresektion 40-50% der Patienten betroffen sind [Ching et al. 1997].

Weitverbreitete Meinung ist, dass diese ursächlichen Erkrankungen selten sind, daher wird auch die Prävalenz des Typ 3c niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse von Publikationen der jüngeren Vergangenheit widerlegen jedoch diese Annahme, insbesondere im Hinblick auf die chronische Pankreatitis. Eine Studie an als gesund geltenden Kontrollpersonen ergab Prävalenzen exokriner Funktionsstörungen und charakteristische morphologische Veränderungen in ca. 15-20% der Fälle, im Kollektiv der Gallensteinpatienten fanden sich noch höhere Zahlen [Hardt et al. 1998, 2001, 2002]. Eine erste populationsbasierte Studie zur Pankreasfunktion ergab den überraschenden Befund, dass bei 10% eine Pankreasinsuffizienz vorliegt [Rothenbacher et al. 2005].

Wie auch beim Typ 1 Diabetes werden für den pankreopriven Diabetes autoimmune und genetische Faktoren jüngst diskutiert. Das Manifestationsalter ist beim Typ 3c meist höher als beim Typ 1. Die chronische Pankreatitis entwickelt sich haupsächlich im 3.-4. Lebensjahrzehnt, die endokrine Funktionsstörung als Folge der chronischen Pankreatitis wird etwa 1-12 Jahre später diagnostiziert [Larsen 1992]. Die betroffenen Patienten zeigen zudem häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Störungen der Verdauung, teilweise auch alkoholtoxische Leberschäden. Aus dieser Tatsache sollte nicht gefolgert werden, dass der pankreoprive Diabetes und die chronische Pankreatitis überwiegend Folgeerscheinungen des Alkoholabusus sind. Der Alkoholmissbrauch scheint bei der Ätiologie dieser Erkrankungen entgegen weitverbreiteter Fachmeinung eine untergeordnete Rolle zu spielen [Marotta 1996, Hardt 2004] (siehe auch Kapitel 2.2 ff).

Patienten, die an einem Typ 3c erkrankt sind, sollen zu schweren Hypoglykämien neigen. Hier zeigen sich kontroverse Meinungsbilder auf. Neuere Studien sagen,

dass extrem schwankende Blutzuckerwerte und vermehrte Episoden von Hypoglykämien ("Brittle-Diabetes") bei Typ 3c Diabetikern nicht häufiger zu beobachten sind als bei Typ 1 Diabetikern bzw. bei Typ 2 Diabetikern [Nauck et al. (unveröffentlichte Daten), Jethwa et al. 2006, Andren-Sandberg et al. 2008] (siehe Kapitel 5.3). Typische diabetologische Spätfolgen wie Retinopathien und Nephropathien, auch Ketoazidosen zeigen sich hingegen seltener [Larsen 1992]. Eine weitere Analyse stellte keine signifikanten Unterschiede bezüglich Prävalenz und Schweregrad von mikrovaskulären Komplikationen zwischen Typ 1 und Typ 3c fest [Levitt et al. 1995].

Das Symptombild mit gehäuft auftretenden Hypoglykämien basiert vermutlich darauf, dass der pankreoprive (Typ 3c) Diabetes sensibler auf die exogene Zufuhr von Insulin reagiert. Die chronische Entzündung des Pankreas verursacht neben der Destruktion der B-Zellen auch eine Zerstörung der A-Zellen, wodurch der Blutglukosespiegel beim Typ 3c durchschnittlich niedriger liegt als beim Typ 1. A-Zellen scheinen weniger empfindlich auf gewebeernährende Störungen zu reagieren, weshalb sich das Zellverhältnis zu ihren Gunsten verschiebt. Im Folgenden fällt die Insulinsekretion deutlich schneller ab als die Glukagonabgabe [Laszik et al. 1989]. Eine weitere Untersuchung führt die Tendenz zur Entwicklung von Hypoglykämien auch auf die Erniedrigung gegenregulatorischer Hormone (Glukagon, Epinephrin, Wachstumshormon) zurück [Larsen 1992]. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht geklärt.

Ein weiterer Unterschied zwischen Typ 1 und Typ 3c ergab sich bei einer Studie, die den Einfluss der exokrinen Insuffizienz auf die Zusammensetzung der regulatorischen Peptide im Duodenum gemessen hat. Bei Patienten, die an einem pankreopriven Diabetes erkrankt waren, zeigte sich im Vergleich zu Typ 1 Diabetikern eine vermehrte Anreicherung von VIP (vasoactive intestinal polypeptide) und Substanz P im proximalen Duodenum. Eine Reaktion auf die exokrine Insuffizienz, was insbesondere auch im Hinblick auf die Diagnostik von Bedeutung ist [Domschke et al. 1988]. Darüber hinaus besteht bei Störungen der Fettdigestion auch eine Einschränkung der Inkretinausschüttung, was erheblichen Einfluss auf die glukoseabhängige Insulinsekretion und damit die Blutzucker-Regulation hat [Ebet und Creutzfeldt 1980].

Der Einblick in die Charakteristika des pankreopriven (Typ 3c) Diabetes mellitus im Vergleich zum Typ 1 Diabetes sollen verdeutlichen, dass sich sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie Behandlungsunterschiede ergeben, was eine genauere Klassifizierung erforderlich macht.

Es ist anzunehmen, dass die klinische Prävalenz der chronischen Pankreatitis bis dato deutlich unterschätzt wurde, was auch nicht-selektionierte Autopsie-Studien darlegen [Olson 1978, Dörr 1964]. In diesem Zusammenhang ist gleichfalls mit einer deutlich höheren Prävalenzrate pankreopriver Diabetiker zu rechnen.

Ursache für die bisher so niedrig angenommenen Zahlen sind wohl die zeitaufwändigen und invasiven Diagnosemethoden, die in der Vergangenheit nicht ausreichend systematisch eingesetzt wurden. Die chronische Pankreatitis zeigt in ihren Frühstadien zudem eine unspezifische Symptomatik, die häufig auch durch die Bildgebung (Sonographie, CT) nicht deutlich eruiert werden kann. Eine genauere Untersuchung mit moderneren Untersuchungsverfahren (siehe Kapitel 2.2 ff) scheint jedoch von großer Bedeutung zu sein, wird doch bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis die Auftretenshäufigkeit eines resultierenden Diabetes mellitus mit 60% angegeben [Büchler et al. 1996, Larsen 1993].

Im Hinblick auf die Verbesserung der Patientenversorgung und die Vermeidung von Fehlinterpretationen ist eine genauere Diagnostik mit anschließender Therapie zu begrüßen. Für die klinische Praxis ist deshalb eine Aufarbeitung der epidemiologischen Daten hinsichlich des Typ 3c Diabetes mellitus wichtig, um seine Bedeutung bei der Klassifizierung zu verdeutlichen.

2.1.7 Diagnostische Verfahren bei Diabetes mellitus

Empfehlungen zur Diagnostik des Diabetes mellitus beruhen auf Vorschlägen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA), der WHO [WHO 1965, WHO 1985] und der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) [ADA 2000, The Expert Committee 1998, European Diabetes Policy Group 1999, Alberti et al. 1998b], sowie entsprechend überarbeiteten Auflagen [ADA 2004, The Expert Committee 2003].

Zeigt ein Patient die gängigen Symptome des Diabetes wie Polyurie, Polydipsie, willkürlichen Gewichtsverlust, Glukosurie oder Gelegenheitshyperglykämie (erhöhte

Blutzuckerwerte zu unterschiedlichen Tageszeiten, ohne Bezug zu Mahlzeiten), so wird ein Vorgehen nach folgendem Schema empfohlen.

Kontrolle der venösen Gelegenheits-Plasmaglukose (keine Beachtung von Tageszeit und Nahrungsaufnahme):

Wenn venöses Plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), dann ist ein Diabetes diagnostiziert.
Wenn venöses Plasma ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), dann weitere Diagnostik.
Wenn Nüchternglukose* ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l), dann weitere Diagnostik.

* Nüchternglukose im venösen Plasma (keine Kalorienzufuhr in den letzten 8 Stunden)

Weitere Diagnostik mit Nüchternglukose:

Wenn ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) venös, oder ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) kapillär,
erneute Messung an einem anderen Tag. Bei Bestätigung ist ein Diabetes diagnostiziert.
Wenn 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) venös, oder 90-109 mg/dl (5,0-6,0 mmol/l) kapillär,
muss ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden (siehe unten).

Der orale Glukosetoleranztest (OGTT):
wird meist Morgens nüchtern durchgeführt. Zunächst wird der Nüchternblutzucker gemessen, dann werden 75 g Glukose als Trinklösung verabreicht. Im Anschluss wird nach 2 Stunden erneut der Blutzucker gemessen. Der Test birgt einige Störfaktoren und wird für die klinische Routine nicht empfohlen [Herold 2005]. Die diagnostischen Werte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Plasmaglukose venös beim OGTT in mg/dl (mmol):

	Normalwerte	**pathologische Glukosetoleranz**	**Diabetes mellitus**
Nüchternwert	< 100 (5,6)	< 126 (7,0)	> 126 (7,0)
2-Std.-Wert	< 140 (7,8)	140-200 (7,8-11,1)	> 200 (11,1)

2.1.8 Therapie des Diabetes mellitus

Zielsetzung bei der Therapie des Diabetes mellitus ist die Normalisierung des Blutglukose-Stoffwechsels und die Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren, um typische Folgeerkrankungen zu reduzieren. Der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität, Symptomfreiheit und Vermeidung von Akutkomplikationen sind ebenfalls wichtige Therapieziele. Die Therapie des Diabetes mellitus besteht aus diätetischen Maßnahmen, oralen Antidiabetika und der Insulintherapie, teilweise auch in einer Kombination der verschiedenen Therapieoptionen.

▪ Diätetische Maßnahmen: Reduktion des Körpergewichts und Senkung des Lipidspiegels stehen im Vordergrund. Die Kost soll kohlenhydrat- und balaststoffreich, eiweißbeschränkt und fettarm sein, entsprechend den Empfehlungen für die Normalkost der Allgemeinbevölkerung [Laube et al. 2003]. Unterstützend wird zu körperlicher Betätigung geraten. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt einen BMI $\leq$ 25 kg/m^2. Für Diabetiker ohne mikro- oder makrovaskuläre Erkrankung setzt die Gesellschaft folgende Therapieziele: Gesamtcholesterin < 180 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, HDL > 45 mg/dl, Nüchtern-Triglyceride < 150 mg/dl [Häring et al. 2006]. Bei bereits vaskulären Erkrankungen sind die Empfehlungen entsprechend enger gehalten.

▪ Orale Antidiabetika (OAD): Die medikamentöse Therapie beginnt meist mit einer Monotherapie, individuell ist auch eine Kombinationstherapie sinnvoll. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft schlägt einen Stufenplan vor. Bei jedem Patienten muss die Therapie individuell abgestimmt werden.

▫ Biguanide (Metformin): Metformin verbessert den Kohlenhydratumsatz und senkt den Blutzucker durch → Verzögerung der enteralen Glukoseresorption, Hemmung der hepatischen Glukosefreisetzung, Verbesserung der peripheren Insulinwirkung (fördert Glukosetransport in Muskelzelle). Zudem steigert es die Lipolyse und unterstützt die Gewichtsreduktion. Mittel der ersten Wahl bei adipösen Typ 2 Diabetikern. Wirksamkeit und Reduktion kardiovaskulärer Risiken sind belegt [UKPDS 34, 1998]. Die gefürchtete Laktatazidose ist äußerst selten. Bei Beachtung der Kontraindikationen (Leber- und Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Alkoholismus) ist Metformin ein sicheres Pharmakon [Karow et al. 2005].

▫ Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid): Dieses OAD stimuliert die endogene Insulinsekretion. Häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und

Hypoglykämie, weshalb sie bei adipösen Typ 2 Diabetikern nicht mehr primär eingesetzt werden. Auch wurden ungünstige Effekte auf das kardiovaskuläre System beobachtet [UKPDS 1995].

▫ Glinide: Der Wirkmechanismus liegt in der kurzzeitigen Stimulation der endogenen Insulinsekretion. Sie eignen sich zur Kombinationstherapie mit extrapankreatisch wirkenden Substanzen. Für Typ 1 Diabetiker sind sie kontraindiziert.

▫ Insulinsensitizer (Glitazone): Diese Substanzgruppe vermindert die Insulinresistenz in Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Leber. Die Verbesserung der Insulinresistenz funktioniert ohne Einfluss auf die Insulinsekretion. Sie werden bevorzugt bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in Monotherapie und in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin eingesetzt. Gewichtszunahme gehört zu den Nebenwirkungen. Außerdem gelten Leberfunktionsstörungen, Nieren- und Herzinsuffizienz als Kontraindikationen.

▫ alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose, Miglitol): Wirkmechanismus ist die Hemmung der alpha-Glucosidasen im Dünndarm und damit Hemmung der Spaltung von Disacchariden. Sie eignen sich vor allem zum Einsatz bei postprandialer Hyperglykämie des Typ 2 Diabetikers. Es wird ein positiver Einfluss auf die GLP-1 Ausschüttung, die postprandialen Triglyceridspiegel, das GLUT-4 Glokosetransportprotein und positive Wirkungen auf das Gefäß- und Gerinnungssystem beschrieben [Standl et al. 2003].

▪ Insulintherapie: Insulin ist ein anaboles Hormon mit einer Wirkung auf den Glukose-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Auch der Elektrolythaushalt wird beeinflusst. Bei dieser Therapieform wird zwischen der konventionellen Insulintherapie und der intensivierten konventionellen Insulintherapie unterschieden. Der tägliche Insulinbedarf liegt bei etwa 0,5-1 E/kg Körpergewicht/Tag. 1 I.E. Insulin senkt den Blutzucker tageszeitabhängig morgens ca. um 30%, abends ca. um 60%.

▫ konventionelle Insulintherapie: Bei dieser Form werden typischerweise Kombinationsinsuline oder freie Mischungen verabreicht, zumeist 1/3 als Normalinsulin und 2/3 als Intermediärinsulin. Etwa 2/3 des Insulinbedarfs werden vor dem Frühstück und etwa 1/3 vor dem Abendessen gespritzt. Es handelt sich um eine starre Insulingabe, so dass sich der Patient an strikte Essgewohnheiten halten muss, um Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden. Diese Art der Therapie mit Misch-,

Normal- und Verzögerungsinsulin wird hauptsächlich bei insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern oder Patienten mit niedriger Compliance eingesetzt. Einen flexiblen Lebensstil lässt diese Therapieform nicht zu, weshalb sie insbesondere für jüngere Patienten nicht geeignet ist.

- intensivierte konventionelle Insulintherapie: Diese Art der Therapie funktioniert nach dem Basis-Bolus-Prinzip mit einem variablen Spritzverhalten. Der Basisbedarf macht ca. 1/3 der Gesamtinsulinmenge aus und wird mit Verzögerungsinsulin abgedeckt, welches spät abends ggfs. auch zusätzlich früh morgens unabhängig von den Mahlzeiten gespritzt wird. Der mahlzeitenbezogene Bolus-Bedarf (Normalinsulin, Altinsulin) wird individuell zu den Mahlzeiten appliziert und muss je nach Tageszeit, Essverhalten, Blutzuckerspiegel und zu erwartende körperliche Belastung durch den Patienten selbst angepasst werden. Eine grobe Orientierungshilfe sind die Angaben für den prandialen Insulinbedarf: Frühstück → ca. 2 IE Insulin/Broteinheit (BE), Mittagessen → ca. 1IE Insulin/BE, Abendessen → ca. 1,5 IE/BE [Schölmerich 2006]. Voraussetzung für diese Therapieform ist ein gut geschulter Patient.

Eine Sonderform der intensivierten Insulintherapie ist die Insulinpumpentherapie. Der Basisinsulinbedarf (Altinsulin) wird kontinuierlich über eine Pumpe subkutan zugeführt. Zu den Mahlzeiten wird abhängig von Blutzucker, Tageszeit und Appetit zusätzlich ein Insulinbolus (Altinsulin) appliziert.

2.1.9 Antihypertensiva

Häufig ist ein gemeinsames Auftreten von Diabetes mellitus und Hypertonie zu beobachten. Bei Typ 1 Diabetikern steht häufig die diabetische Nephropathie ursächlich im Vordergrund, Typ 2 Diabetiker weisen meist ein bestehendes Metabolisches Syndrom auf (siehe Kapitel 2.1). Da in diesem Zusammenhang ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht, empfiehlt die WHO bei einem Blutdruck über 130/85 mmHg die Einleitung einer antihypertensiven Therapie. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten führen bei Nierenerkrankungen incl. diabetischer Nephropathie zu einer verminderten Proteinurie und einer verminderten Progression der Nierenerkrankung [Karow et al. 2005]. Meist wird eine antihypertensive Kombinationstherapie verschrieben, welche die oben genannten Substanzgruppen beinhalten sollte [Schölmerich 2005].

Interessant ist, dass die Therapie mit ACE-Hemmern offenbar vor chronischer Inflammation schützt, auch vor Pankreatitis [Rothenbacher et al. 2005].

2.2 Exokrines Pankreas

2.2.1 Historische Bemerkungen zu Pankreas und Pankreatitis

[Soweit nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach Modlin et al. 2002 u. 2003, Mehnert u. Schulz 2003, sowie Hardt 2004]

Das Pankreas wird zum ersten Mal von babylonischen Geistlichen beschrieben, die die Struktur dieses Organs als „Finger der Leber“ bezeichnen. Verschiedene Gelehrte der vorchristlichen Zeit wie Aristoteles (384-322 v. Chr.), Herophilus (ca. 310 v. Chr.) und Eudemus (390-290 v. Chr.) setzen sich mit der Anatomie und ersten Erforschungen funktioneller Aufgaben der Bauchspeicheldrüse auseinander. Galen beschreibt um 150 n. Chr. recht genau die anatomischen Verhältnisse des Pankreas.
Mit Andreas Vesal (um 1543) beginnt - nach Jahrhunderten der anatomischen und physiologischen Stagnation - das Wiederbeleben der wissenschaftlichen Medizin. Für ihn stellt das Pankreas ein Schutzorgan des Magens dar. Wirsung beschreibt 1642 den später nach ihm benannten Pankreasgang. Bei Francois de le Boe, genannt Sylvius (1614-1672) finden sich erste Erklärungen zur Verdauungsphysiologie. 1720 beschreibt Abraham Vater die Papilla duodeni major und zwei Jahre darauf Santorini den zweiten, später nach ihm benannten Gang. Samuel Sömmering bezeichnet 1791 das Pankreas in einem anatomischen Buch als „Bauchspeicheldrüse“. Bis heute trägt das Pankreas im deutschsprachigen Raum diesen Namen.
Das Verständnis der endokrinen und exokrinen Funktionen, sowie die Zuordnung des Pankreas zu klinischen Erkrankungen, wird jedoch erst im 19. und 20. Jahrhundert erworben (siehe Kapitel 2.1.1). In den Aufzeichnungen aus dem 19. Jahrhundert finden sich erste Symptombeschreibungen (z.B. Steatorrhoe) pankreatischer Erkrankungen wie der Pankreatitis und des Pankreasabszesses. Claude Bernard beschreibt in der Mitte des Jahrhunderts die tragende Rolle des Pankreas bei der Verdauung. Weitere Regulationen exokriner Sekretionsmechanismen demonstrieren Arbeitsgruppen um Pavlov und Dolinski.

In den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts gelingt die Isolation von Insulin aus dem Pankreas (siehe Kapitel 2.1.1), bis schließlich Mitte des Jahrhunderts Insulin im großen Maßstab industriell produziert wird.
Anfang des 20. Jahrhunderts etablieren Opie und Archibald die Cholelithiasis als wichtigen Faktor bei der Entstehung der akuten Pankreatitis, nachdem bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts die Rolle des Alkohols durch Friedreich und Claasen beschrieben wurde.
1946 erfolgt die erste detaillierte Beschreibung der chronischen Pankreatitis als eigenständige Krankheitsentität durch Comfort [Comfort et al. 1946]. Anfang der 90er Jahre stellen Klöppel und Maillet die Theorie auf, dass sich die chronische Pankreatitis aus wiederholt auftretenden akuten Pankreatitiden entwickelt [Klöppel u. Maillet 1991]. Weitere Beschreibungen zur chronischen Pankreatitis können den folgenden Kapiteln entnommen werden.

2.2.2 Epidemiologie der chronischen Pankreatitis

In der Literatur finden sich nur wenige epidemiologische Angaben zur chronischen Pankreatitis. In den verfügbaren Studien wird eine Prävalenz zwischen 5/100000 und 28/100000 angegeben [Singer et al. 1995]. Verschiedene Autoren sehen einen stetigen Anstieg der Inzidenzrate in den vergangenen drei Jahrzehnten [Secknus u. Mössner 2000, Thorsgaard u. Worning 1996, Teich u. Keim 2001]. Als Hauptursache für die epidemiologische Entwicklung wird Alkoholkonsum angegeben [Braganza 1998, Lin et al. 2000, Secknus u. Mössner 2000] und eine Verbesserung diagnostischer Methoden [Lin et al. 2000]. Etwa 25% der chronischen Pankreatitiden gelten als idiopathisch [Singer et al. 1995].
In Kopenhagen wird die Inzidenz der chronischen Pankreatitis mit 7-10/100000 im Jahr angegeben [Copenhagen Pancreatitis Study Group 1981], in den USA wird aufgrund von Krankenhausstatistiken die jährliche Inzidenz bei Männern auf 5,7/100000 und bei Frauen auf 7,6/100000 geschätzt [Lowenfels et al. 2002]. Bei einer in Japan angelegten Studienerhebung ergibt sich eine Gesamtprävalenz für japanische Männer von 45,5 und für japanische Frauen von 12,4 pro 100000 Einwohner [Lin et al. 2000].

Im Vergleich zu Autopsiestudien zeigen klinische Untersuchungen eine geringere Prävalenz. Die Häufigkeit chronisch entzündlicher Prankreasveränderungen wird bei groß angelegten Autopsiestudien mit 6-13% angegeben [Dörr 1964, Olsen 1978]. Auch eine jüngst in Frankreich durchgeführte Studie gibt eine Prävalenz von 26,4/100000 an [Levy et al. 2006] (siehe Kapitel 2.1.6).

Die Abweichung der Prävalenzen lässt vermuten, dass die chronische Pankreatitis in der klinischen Praxis unterdiagnostiziert wird. Hierzu finden sich verschiedene Erklärungsansätze. Meist verlaufen blandere Erkrankungsstadien ohne auffallende klinische Symptomatik, so dass diese Fälle durch die Diagnostik nicht erfasst werden. Ähnlich verhält es sich mit jenen Patienten, die uncharakteristische und schlecht einzuordnende Symptome zeigen. Die bisherigen diagnostischen Methoden (z.B. direkter Pankreasfunktionstest) waren kostspielig und aufwändig oder zu invasiv (z.B. ERCP-Untersuchung), um leichtere Fälle zu erfassen. Diese Tatsachen und Ergebnisse einer ersten populationsbasierten Studie, welche die Prävalenz der Pankreasinsuffizienz für 50-75 jährige Patienten mit 13,4% angibt [Rothenbacher et al. 2005], geben Grund zur Annahme, dass die chronische Pankreatitis wesentlich häufiger ist als bisher vermutet wird.

2.2.3 Chronische Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz

Die exokrine Pankreasinsuffizienz kann durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen entstehen. Sie führt zu einer Maldigestion, einer Störung der Verdauung durch verminderte bzw. fehlende Sekretion pankreatischer Enzyme (z.B. Bicarbonat, proteolytische Enzyme, Elastase, Lipase, Cholesterinesterase, Ribonuklease, Pankreas-α-Amylase), wenn die exokrine Pankreasfunktion auf 10 % der Norm vermindert ist. Die häufigsten Ursachen sind mit ca. 85% die chronische Pankreatitis und das Pankreaskarzinom in etwa 5-10% der Fälle; andere Ursachen sind selten zu finden [Loeschke 1979, Lankisch 1989, Lembcke et al. 1995, Löser et al. 1995, Lankisch 2001]. Bei der chronischen Pankreatitis zeigt sich ein oligosymptomatisches Krankheitsbild mit rezidivierenden, nicht kolikartigen Oberbauchschmerzen. Der Schmerz tritt meist als postprandialer Spätschmerz auf, der gürtelförmig bis in den Rücken ausstrahlen kann. Spätstadien sind oft wieder

schmerzfrei. Weitere Erkrankungen, die zu einer exokrinen Insuffizienz führen, sind in der folgenden Tabelle (Tab. 2) zusammengestellt.

Tabelle 2: Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

(modifiziert nach [Bosseckert 1994, Etemad et al. 2001, Riede et al. 1999/2001, Lankisch 1989])

1. Herabgesetzte intraluminale Enzymaktivität
- herabgesetzte Sekretionskapazität (chronische Pankreatitis (siehe unten), Pankreaskarzinom, Pankreasresektion, Mukoviszidose)
- kongenitale Enzymdefekte (Lipasedefizit, Co-Lipasedefizit, Trypsinogendefizit, Amylasedefizit)
- verminderte endogene Pankreasstimulation (Sprue/Zöliakie, Zustand nach Magenresektion)
2. Herabgesetzte Enzymaktivierung
- Kongenitaler Enterokinasemangel
- Beschleunigte Passage und fehlende Durchmischung des Chymus (Magenresektion, erheblich beschleunigte Dünndarmpassage → Dünndarmresektion
3. Gesteigerte intraluminale Enzymaktivierung
- Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)
- Zustand nach ausgedehnter Dünndarmresektion mit reaktiver gastraler Hypersekretion
zusätzlich:
- akute Pankreatitis und Zustand nach Pankreastrauma (meist passagere Insuffizienz), primär sklerosierende Cholangitis, angeborenes Zystenpankreas, Hämochromatose, Proteinmangelernährung, kongenitale Pankreashypoplasie, Johanson-Blizzars-Syndrom, adulte Pankreaslipomatose/Pankreasatrophie, Pankreasagenesie

Nach einer akut abgelaufenen Pankreatitis kann die exokrine Insuffizienz für mehrere Monate gestört sein, normalisiert sich in der Regel jedoch nach einem Jahr [Ibars et al. 2002, Mitchell et al. 1983, Pareja et al. 2002]. Auch bei Patienten, die an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, sind gehäuft Veränderungen der exokrinen Pankreasfunktion zu beobachten [Hardt et al. 2003a, Hardt et al. 2003b, Icks et al. 2002, Rathmann et al. 2001]. 50% der primär insulinabhängigen Diabetiker zeigen exokrine Funktionsstörungen, bei primär insulinunabhängigen Patienten sind bis zu 35% betroffen.

Bei einer Pankreatitis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, bei welcher die Autodigestion des Pankreasparenchyms vorherrscht und mit Entzündungs- und Vernarbungsprozessen einhergeht. Die Erkrankung kann ein einmaliges Ereignis sein oder schubweise verlaufen. Man

unterscheidet zwei Hauptformen: die chronische Pankreatitis und die akute Pankreatitis. Im Weiteren soll verstärkt auf die chronische Form eingegangen werden. Verschiedene internationale Symposien haben in der Vergangenheit unterschiedliche Definitionen und Einteilungen der chronischen Pankreatitis herausgearbeitet. 1963 in Marseilles wurde erstmals zwischen akuter und chronischer Form unterschieden; die Klassifikation von Cambridge 1983 erlangte hauptsächlich Bedeutung, weil sie der Stadieneinteilung der chronischen Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren Rechnung trug. In der revidierten Marseilles Klassifikation wurde 1984 die obstruktive chronische Pankreatitis als Sonderform beschrieben. Schließlich wird seit 1988 und der Klassifikation von Marseilles-Rom die chronische Pankreatitis als irreversible Schädigung des Pankreas mit dem histologischen Nachweis von Entzündung, Fibrose und finaler Zerstörung von exokrinem Azinuszell- und endokrinem Inselzell-Gewebe definiert [Sarles et al. 1989a, Sarner et al. 1984, Singer 1989, Singer et al. 1985]. Eine ätiopathogenetische Übersicht gibt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Ätiopathogenetische Übersicht der chronischen Pankreatitis

(modifiziert nach [Etemad et al. 2001, Riede et al. 1999/2001])

Toxisch-metabolisch - Alkohol (ca. 70-80% der Fälle) Tabak-Konsum Hyperkalzämie (Hyperpapathyreoidismus), verursacht überwiegend akute Schübe Hyperlipidämie (selten und umstritten) Chronisches Nierenversagen Medikamente (Phenacetin-Missbrauch, evtl. durch chron. Niereninsuffizienz) Toxine (Organotin-Komponenten)
Idiopathisch - frühe Manifestation späte Manifestation tropisch (tropisch kalzifizierende Pankreatitis, fibrokalkulöser Diabetes) sonstige Idiopathische Formen treten in ca. 25% der Fälle auf.
Genetisch - Autosomal dominant (kationisches Trypsinogen-Kodon 29 und 122 Mutationen) Autosomal rezessiv (CFTR-Mutationen, SPINK-Mutationen, kationisches Trypsinogen-Kodon 16, 22, 23 Mutationen; α_1-Antitrypsin Mangel)

Autoimmun
- Isolierte autoimmune chr. Pankreatitis Autoimmunerkrankung-assoziierte chr. Pankreatitis (z.B. Sjörgen Syndrom, entzündliche Darmerkrankungen, primäre biliäre Zirrhose)
Rezidivierende und schwere akute Pankreatitis
- Postnekrotisch (schwere akute Pankreatitis) Rezidivierende akute Pankreatitis Vaskuläre Erkrankungen, Ischämie Postirradiation
Obstruktiv
- Pankreas divisum, besonders Entzündungen des dorsalen Pankreas Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (umstritten) Gangobstruktion (z.B. Tumor, Steinleiden) Präampulläre Duodenalwandzysten Posttraumatische Pankreasgangnarben

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis wird bei persistierenden oder fortschreitenden Veränderungen von Funktion und Morphologie gestellt. Goldstandard der bildgebenden Verfahren bezüglich morphologischer Auffälligkeiten ist das ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) als Grundlage der Cambridge-Klassifikation. Frühe Stadien der chronischen Pankreatitis können diagnostisch unentdeckt bleiben, da die Symptome wie Steatorrhoe, Diarrhoe, Fettintoleranz, Maldigestion, Schmerzen und dadurch bedingter Gewichtsverlust meist erst bei weitreichender Gewebezerstörung des Pankreas (80-90%) zu Tage treten [Steer et al. 1995, DiMagno et al. 1973].

Verschiedene pathophysiologische Konzepte befassen sich mit der Ursachenforschung der chronischen Pankreatitis, die bis dato noch nicht vollständig geklärt ist [Löser 1998, Esposito et al. 2001, Forsmark 2002]. Langjähriger Alkoholabusus wird mit 70-80% insbesondere in den westlichen Industrienationen als wichtigster äthiologischer Faktor angesehen [Lankisch et al. 1993a, Mergener et al. 1997], so dass dieser Hypothese in den letzten Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit in der Forschung geschenkt wurde [Comfort et al. 1946, Sarles et al. 1989b, Etemad et al. 2001]. In diesem Zuge scheinen andere äthiologische Ansätze vernachlässigt worden zu sein.

Nach bisheriger Meinung gilt die Cholelithiasis als Hauptursache der akuten Pankreatitis. Eine Studie von Hardt et al. [2001] erbrachte Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass eben diese Erkrankung auch ursächlich für die chronische Pankreatitis zu sein scheint. Es zeigte sich eine hohe Komorbidität zwischen

Cholelithiasis und chronischer Pankreatitis. Rezidivierende Steinpassagen können zu einer Fibrosierung und damit Obstruktion der Papille führen, die ihrerseits über wiederholte Pankreatitisschübe zu einer chronischen Entzündung führt. Endokrine und exokrine Dysfunktionen folgen. Zwar ist klinisch durchaus bekannt, dass die chronische Pankreatitis als Folgezustand rezidivierender akuter Pankreatitisschübe auftreten kann, bis heute wird jedoch Cholelithiasis häufig nicht mit der chronischen Pankreatitis assoziiert. Die Studie von Hardt et al. zeigte bei Cholelithiasis Patienten vermehrt pathologische Werte der fäkalen Elastase-1 (30,8%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (19%). Auch Pankreas-Gangveränderungen waren über Bildgebung mittels ERCP häufiger festzustellen. Aufgund der Studienergebnisse wird eine Prävalenz der chronischen Pankreatitis von 6-13% angenommen [Hardt et al. 2001]. Autopsiestudien stützen diese Ergebnisse [Dörr 1973, Olsen 1978]. Weitere Arbeitsgruppen kommen in der jüngeren Vergangenheit zu dem Schluss, dass die chronische Pankreatitis häufig mit Cholelithiasis und Papillenveränderungen in Verbindung steht [Tarnasky et al. 1997, Cavallini et al. 1996, Kaw et al. 2002].

Bis auf Ausnahmen ist die genaue Ätiologie der Erkrankung und die quantitative Bedeutung der einzelnen Faktoren unklar, da das Auftreten einzelner Risikofaktoren in der Regel nicht ausreicht um die Erkrankung auszulösen [Etemad et al. 2001].

Ein weiterer ätiologischer Ansatz ist die Assoziation der chronischen Pankreatitis mit CFTR-Mutationen [Comfort et al. 1946, Sharer et al. 1998] und Mutationen des Trypsininhibitors (SPINK 1) [Pfützer et al. 2000, Witt et al. 2000]. Die Mutationen scheinen krankheitsmodifizierende Wirkung zu haben, indem sie die Schwelle für eine Pankreatitis durch andere Gen- und Umweltfaktoren erniedrigen [Pfützer et al. 2000]. Vermutlich sind jedoch auch die Mutationen alleine nicht für den Krankheitsausbruch verantwortlich zu machen, da sehr wenige der Betroffenen tatsächlich erkranken [Etemad et al. 2001]. Am ehesten zutreffend ist die Annahme, dass verschiedene Faktoren zu Pankreatitisschüben führen können. Kommt es nach mehrfachen Schüben zu bleibenden Schäden, resultiert eine chronische Pankreatitis. Eine zeitgemäße Darstellung der Ätiologie findet sich in der TIGAR-O Klassifikation (Tab. 3).

2.2.4 Exokrines Pankreas und Diabetes mellitus

Das Pankreas vereint ein endokrines und ein exokrines Organsystem. Das endokrine Pankreas besteht aus den Langerhans-Inseln. Sie sind über das Pankreas verteilt und stellen somit inmitten des exokrinen Pankreas ein eigenständiges Organ dar. In den A-Zellen wird Glukagon, den B-Zellen Insulin, den D-Zellen Somatostatin und den PP-Zellen pankreatisches Polypeptid synthetisiert. Während das exokrine Pankreas der Nahrungsaufnahme und Nahrungsverdauung dient, reguliert der endokrine Teil den internen Zellstoffwechsel. Im exokrinen Organ formen die Pankreasazinuszellen Azini. In der Azinuszelle werden mehr als 20 verschiedene Verdauungsenzyme synthetisiert. Die gesunde Bauchspeicheldrüse produziert quantitativ mehr Enzyme als für die Verdauung benötigt werden. Aufgrund dieser hohen Reservekapazität des exokrinen Pankreas kommt es zur klinischen Manifestation einer Maldigestion erst bei einem Funktionsausfall von ca. 90%.

Wie ist ein Bezug zwischen Diabetes mellitus, der primär durch eine Störung des endokrinen Teils verursacht ist, und dem exokrinen Pankreasorgan herzustellen? Wie bereits oben beschrieben, verteilen sich die Langerhans-Inseln über das gesamte Organ und haben somit eine enge anatomische Beziehung zu den exokrinen Anteilen. Verstärkt wird diese Beziehung dadurch, dass die Langerhans-Inseln nicht etwa durch eine Membran oder funktionell gleichartige Strukturen von den Azinus-Zellen abgetrennt sind, sondern dass beide Organteile in direktem Kontakt miteinander stehen. Die anatomische Verteilung der endokrinen Inseln über das exokrine Zellsystem schafft eine Vergrößerung der Fläche der Zell-zu-Zell-Kontakte beider Organteile [Henderson 1969, Gröger u. Layer 1995]. Es ist zu beobachten, dass sich die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Inseln angeordneten Azinus-Zellen von den weiter entfernten Azini histologisch unterscheiden. Die periinsulären Azinus-Zellen sind größer, zeigen größere Kerne und besitzen mehr Zymogengranula, was Kramer et al. [1968] als „Halo-Phänomen“ bezeichnen. Erklärt wird dieses mikroskopische Phänomen durch den trophischen Einfluss erhöhter Insulin-Konzentrationen auf die Azinus-Zellen, die mit gesteigerter funktioneller Aktivität und schließlich vermehrter Proteinsyntheseleistung reagieren. Eine Studie kommt zu dem Ergebnis, dass bei an Diabetes mellitus erkrankten Kindern eine Atrophie der Azinus-Zellen insbesondere in den insulinverarmten periinsulären Arealen zu beobachten ist [Foulis u. Stewart 1984].

Experimentelle Studien untersuchten die Blutversorgung des Pankreas und konnten die Existenz eines portalen Blutsystems innerhalb des Pankreas nachweisen [Müller et al. 1996, Bonner-Weir u. Orci 1982]. Die Existenz des pankreatischen Portalvenensystems bildet die Voraussetzung für den funktionellen Bezug zwischen endokrinen und exokrinen Pankreasteilen, da über diesen Blutfluss die insulären Hormone direkt die Azinus-Zellen erreichen [Henderson 1969].

Fünf wesentliche Konzepte diskutieren den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Veränderungen der exokrinen Morphologie und Funktionsstörung.

Konzept des lokalen Insulinmangels: Wie bereits oben erwähnt, hat Insulin einen trophischen Einfluss auf das lokale Azinusgewebe im Sinne eines Wachstumfaktors [Williams et al. 1985]. Eine Art kleines Pfortadersystem auf kapillarer Ebene sorgt für den Einstrom von Blut aus den Inselzellen direkt in die umgebenden Azinuszellen, die mit einem erhöhten Enzymoutput reagieren [Adler et al. 1975, Korc et al. 1981]. Die Zellmembranen der Azini verfügen über spezifische Rezeptoren für Insulin, deren Anzahl durch die lokalen Insulinkonzentrationen reguliert wird [Mössner et al. 1984]. Bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten ist eine Atrophie des periinsulären Gewebes besonders auffällig, wenn die benachbarten Inselzellen ihre Betazellfunktion eingestellt haben [Löhr et al. 1987]. Eine exokrine Insuffizienz könnte demnach durch einen Insulinmangel mit einhergehender Atrophie des Azinuszellgewebes hervorgerufen werden [Hardt 2004]. Die Hypothese wird durch eine Studie unterstützt, die aufzeigen kann, dass bei Typ 1 Diabetikern die residuale Beta-Zell-Funktion mit der Konzentration der fäkalen Elastase-1 korreliert [Cavalot et al. 2004]. Zudem kann gezeigt werden, dass Insulin den Amylasegehalt über eine selektive Wirkung auf Amylase-mRNA beeinflusst [Korc et al. 1981] und die Rezeptordichte und Sekretion von Cholecystokinin erhöht [Williams et al. 1985]. Insbesondere bei Typ 1 Diabetikern wird eine exokrine Funktionsstörung gefunden, wobei hier die Dauer der Erkrankung und die Restfunktion der B-Zellen von Bedeutung ist [Chey et al. 1963, Frier et al. 1976, Lankisch et al. 1982]. Da sich nicht bei allen Typ1 Diabetikern entsprechende Veränderungen finden lassen, kann dieses Konzept allein nicht alle Befunde erklären.

Konzept der gestörten hormonalen Interaktion: Das Konzept diskutiert die inhibitorische Wirkung anderer Inselzellhormone auf das exkretorische Pankreas. Es wird eine Atrophie des Pankreas bei chronisch erhöhten Glukagon-Konzentrationen

beobachtet [Unger et al. 1979, Dyck et al. 1969]. Der erhöhte Glukagonspiegel führt zu einer Steigerung der Synthese und Freisetzung von Enzymen bei Nüchternen sowie zur Hemmung der Bikarbonat-Sekretion [Henderson et al. 1981]. Eine weitere Studie hat beobachtet, dass erhöhte Somatostatinspiegel insbesondere die Bikarbonat-Sekretion hemmen [Patel et al. 1976]. Dauerhaft erhöhte Konzentrationen inhibitorischer Hormone scheinen langfristig eine Organatrophie herbeiführen zu können. Auch dieses Konzept kann nur gewisse Fälle exokriner Gewebeveränderungen bei Diabetikern erklären und berücksichtigt nicht die unterschiedliche Hormonsekretion verschiedener Diabetesformen.

Konzept der Neuropathie: Eine Komplikation des Diabetes mellitus ist die Neuropathie, die bereits bei einer diabetischen Erstdiagnose in 4-7,5% der Fälle diagnostiziert wird. Nach weiteren 20-25 Jahren weisen 15-50% der Patienten eine neuropathische Manifestation auf [Pirart 1978]. Beschwerden wie diabetische Gastroparese, Diarrhoe, Osteopathie und Stuhlinkontinenz [Strian et al. 2003] können auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz hindeuten, da die exkretorische Funktion nicht nur hormonell gesteuert wird, sondern auch neuronal. Gegen diese Hypothese ist jedoch einzuwenden, dass in den vorliegenden Studien weder die Diabetesdauer noch das Manifestationsalter mit der exokrinen Insuffizienz assoziiert werden.

Konzept der Angiopathie: Vergleichbar mit dem Konzept der Neuropathie handelt es sich bei der Angiopathie um eine Spätkomplikation der diabetischen Grunderkrankung. Insbesondere Mikroangiopathien führen zu einer Minderversorgung des Gewebes, welches im Folgenden atrophieren kann. Eine schlüssige Erklärung hinsichtlich der exokrinen Insuffizienz bei Diabetikern liefert das Konzept nicht.

Konzept der Autoimmunität: Entzündliche Prozesse des exokrinen Pankreasgewebes könnten eine Rolle bei der Entstehung autoimmunologischer Vorgänge spielen. Es wurden dem exokrinen Pankreas zuzuordnende Antikörper gegen verschiedene Antigene gefunden. Zirkulierende Antikörper gegen pankreatisches Cytokeratin konnte bei 39% der Typ 1 Diabetiker und bei 20% erstgradiger Verwandter gefunden werden [Kobayashi et al. 1990]. Bei klassifizierten Typ 2 Patienten war der Titer hingegen nur bei 0,9% der Fälle nachweisbar. Eine weitere Untersuchung fand Antikörper gegen ein anderes exokrines Antigen (BSDL), welches sich bei 73,5% der

untersuchten Typ 1 Diabetiker nachweisen ließ [Panicot et al. 1999]. Eine Studie in Japan charakterisiert das Krankheitsbild der Autoimmunpankreatitis, die meist mit milden klinischen Symptomen einhergeht, jedoch eine diffuse Vergrößerung des Pankreasgewebes, inflammatorische Gangveränderungen und fibrotische Veränderungen mit lymphozytärer Infiltration aufzeigt. Bei den Betroffenen konnten hohe IgG-Spiegel und Antikörper gegen unterschiedliche exokrine Antigene (z.B. Cytokeratin, Laktoferrin, carbonische Anhydrase etc.) ausfindig gemacht werden [Okazaki 2002]. Auch wird über das Auftreten eines steroidinduzierten Diabetes mellitus bei Patienten, die an einer Autoimmunpankreatitis erkrankt sind, berichtet. In jüngerer Zeit wird die autoimmunologische Pankreatitis auch in der europäischen Bevölkerung beschrieben [Klöppel et al. 2003]. Auch bei Virus-induziertem Diabetes mellitus können entzündliche Prozesse im exokrinen Pankreas festgestellt werden [Rayfield u. Seto 1987]. Gastrin und TGF-α könnten bei der Vermeidung einer chronischen Pankreatitis und eines Diabetes mellitus eine Rolle spielen [Korc 1993]. Die Studien zum Konzept der autoimmunologisch bedingten Pankreatitis bedürfen noch weiteren Untersuchungen, stellen jedoch plausible Hypothesen auf. Eine Entzündung des exokrinen Pankreas könnte durchaus zu autoimmunologischen Prozessen gegen exokrine und endokrine Gewebe führen, so dass sich im Folgenden ein Diabetes mellitus entwickelt. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass der unterschätzte pankreoprive Diabetes (Typ 3c) ein weiteres Konzept darstellen könnte. Häufig werden die Patienten zunächst über den gestörten Glukosestoffwechsel als Diabetiker klassifiziert, eine Prüfung der exokrinen Funktion wird selten durchgeführt.

2.3 Pankreas-Diagnostik

Das diagnostische Verfahren beginnt wie bei den meisten anderen Erkrankungen auch mit der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der klinischen Symptomatik. Im Folgenden beruht die Diagnose pankreatischer Erkrankungen überwiegend auf bildgebenden Verfahren, Pankreasfunktionstestungen und dem

Vorhandensein charakteristischer klinischer Symptome. Die einzelnen Verfahren sind als Gesamtheit der Diagnostik anzusehen, da meist ein einzelnes Testverfahren nicht zur Diagnosesicherung ausreichend ist. Die diagnostischen Methoden sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien am aussagekräftigsten, so dass frühe Erkrankungsstadien übersehen werden können [Etemad et al. 2001, Forsmark 2002]. Die histologische Untersuchung von Pankreasgewebe gilt als Goldstandard, wobei diese diagnostische Methode in der Routine nur selten verfügbar ist bzw. durchgeführt wird [Etemad et al. 2001, Forsmark 2002].

2.3.1 Bildgebende Verfahren

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) gilt als Goldstandard der morphologischen Diagnostik, und ist Grundlage der meisten Klassifikationen, z.B. der Cambridge Klassifikation. Da es sich bei der ERCP um eine invasive und mit Risiken verbundene Methode handelt, wird diese Untersuchungstechnik im klinischen Alltag nur begrenzt eingesetzt. Die Qualität aller bildgebenden Verfahren ist von der Methode, dem Erkrankungsstadium, dem Untersucher/Diagnostiker und den Untersuchungsbedingungen abhängig.

Die transabdominelle Sonographie ist eine kostengünstige, nicht-invasive, risikofreie und gut verfügbare Untersuchungsmethode, die eine komplette Darstellung des Pankreas ermöglicht, und somit die erste Wahl unter den bildgebende Verfahren darstellt. Die Sensitivität liegt allerdings zwischen 48 und 96% mit Zunahme fortgeschrittener Krankheitsstadien, die Spezifität wird mit 75-90% beschrieben [Hessel et al. 1982, Bolondi et al. 1989]. Beurteilbar ist die Größe des Pankreas (Hypertrophie, Atrophie), Echogenitätsveränderungen, die Darstellung der Organkontur, Dilatation und Verlauf des Pankreashauptganges, teilweise lassen sich Zysten, Pseudozysten und Abszesse darstellen. Unter Umständen sind tumoröse Veränderungen zu erkennen [Niederau et al. 1985]. Problematisch ist die fehlende Standardisierbarkeit und die patientenbezogenen Untersuchungsbedingungen. Frühphasen von Erkrankungen können unentdeckt bleiben, so dass weitere Untersuchungen vorgenommen werden müssen.

Die Endosonographie (EUS) wird zur Darstellung des Pankreas transösophageal durchgeführt und ermöglicht die Beurteilung parenchymaler und duktaler

Veränderungen [Nattermann et al. 1993, Vazquez et al. 2000]. Der EUS bietet insbesondere in frühen Erkrankungsstadien Vorteile gegenüber den anderen Verfahren, da sich bereits hier typische Pankreasveränderungen aufzeigen lassen. Möglicherweise weist der EUS im Vergleich zur endoskopischen retrograden Pankreatikographie (ERP) eine höhere Sensitivität mit weniger Nebenwirkungen auf [Kahl et al. 2002]. Die EUS ist allerdings relativ kostspielig und noch nicht überall verfügbar, zudem bedarf die Methode einem erfahrenen Untersucher.

Die Computertomographie (CT) ist standardisierbar und unabhängig vom Untersucher. Das gesamte Pankreas ist sichbar und kann nach Kalzifikationen, Veränderungen des Gangsystems und karzinomatösen Veränderungen untersucht werden. Häufig sind Kontrastmitteldarstellungen hilfreich. Die CT ist ein hervorragende Methode, um fortgeschrittene Krankheitsstadien darzustellen, diskrete Veränderungen in Frühphasen werden jedoch nicht detektiert [Niederau et al. 1985, Malfertheiner et al. 1987a]. Die Sensitivität wird mit etwa 56-95%, die Spezifität mit ca. 84-100% angegeben [Freeny et al. 1982, Hessel et al. 1982, Niederau et al. 1985].

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist das sensitivste bildgebende Verfahren und damit Goldstandard der morphologischen Diagnostik [Löser 1998]. Neben der Darstellung des Pankreasgangsystems können das Duodenum, die Papillenregion und der Ductus choledochus beurteilt werden. Zunächst können Kaliberschwankungen, Gangunregelmäßigkeiten und Dilatationen erkennbar sein, in späteren Krankheitsverläufen auch Stenosen, Strikturen, lakunäre Depots, Pseudozysten, Gangkonkremente sowie Stenosen des intrapankreatischen Ductus choledochus [Kasugai et al. 1972]. Durch eine Kontrastmittelgabe mit anschließender Röntgenaufnahme wird eine exakte Darstellung des Gangsystems und eine direkte Intervention während der Untersuchung ermöglicht. Auch die Möglichkeit zur Dokumentation ist gegeben. Die Sensitivität beträgt Studien zur Folge 68-100%, die Spezifität wird mit 89-100% angegeben [Malfertheiner et al. 1989, Sica et al. 1999]. Die ERCP ist den meisten anderen Untersuchungen in vieler Hinsicht überlegen, aber auch mit höheren Kosten und Komplikationen verbunden. Hauptkomplikation ist die Post-ERCP-Pankreatitis. Die Ergebnisse der ERCP-Untersuchung sind in hohem Maße von der qualifizierten Durchführung und späteren Interpretation der Untersucher abhängig.

Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) stellt Pankreasparenchym und Gangstrukturen dar [Takehara et al. 1994, Soto et al. 1995]. Gegenüber ERCP und CT fehlen Strahlenbelastung und Invasivität. In frühen Stadien der chronischen Pankreatitis lassen sich jedoch die Strukturen der Seitenstrangäste nicht in ausreichender Qualität darstellen [Robinson et al. 2000].

2.3.2 Testverfahren zur exokrinen Pankreasfunktion

Laborverfahren, welche die endokrine Pankreasfunktion untersuchen, sind in Kapitel 2.1.7 dargestellt. Im Folgenden soll auf die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion eingegangen werden.

Um die Diagnose einer chronischen Pankreatitis zu stellen, müssen neben der Bildgebung auch Nachweise einer exokrinen Funktionsstörung im Sinne labortechnischer Verfahren erbracht werden [Lankisch et al. 1996]. Funktionseinschränkungen in frühen Stadien der chronischen Pankreatitis können am sensitivsten durch invasive/"direkte" Testverfahren eruiert werden [Malfertheiner et al. 1989, Lankisch 1993]. In der klinischen Routine kommen in erster Linie nicht-invasive/"indirekte" Tests zum Einsatz, da sie weniger komplex und praktikabler durchzuführen sind.

2.3.3 Direkte Pankreasfunktionstests

Wie bereits zuvor beschrieben, gelten die direkten Pankreasfunktionstests als die sensitivsten exokrinen Funktionsprüfungen unter den Testverfahren, wobei der Sekretin-Cholecystokinin-Test (Synonym: Sekretin-Pankreozymin-Test) die höchste Spezifität und Sensitivität aufweist [Doppl et al. 1994, Löser et al. 1995, Malfertheiner et al. 1995, Pandol 2002, Stein et al. 1997]. Für diesen Test wurde bezogen auf die Diagnose einer chronischen Pankreatitis eine Sensitivität von 80-100% und eine Spezifität von ca. 90% festgestellt [Heij et al. 1986, Kahl et al. 2001, Malfertheiner et al. 1995]. Ebenfalls zu den direkten Testverfahren zählen der Sekretin-Cerulein-Test bzw. der Sekretin-Cholezystokinin-Test und der Lundh-Test. Bei den Verfahren handelt es sich um duodenale Intubationstests, bei denen das Pankreas hormonell

stimuliert wird. Im Anschluss wird der Output von mindestens zwei Enzymen und Bikarbonat im aspirierten Duodenalsaft gemessen [Lankisch 1993]. Trotz der guten Spezifität und Sensitivität haben die direkten Laborverfahren entscheidende Nachteile. Sie sind invasiv, belastend für den Patienten, zeit- und kostenaufwändig, wurden bisher nicht standardisiert und sind nur in spezialisierten Zentren verfügbar [Löser et al. 1995, Pandol 2002, Lankisch 1991].

2.3.4 Indirekte Pankreasfunktionstests

Bei einer leichtgradigeren Pankreasinsuffizienz und in Frühstadien der Erkrankung weisen die indirekten Pankreasfunktionstests eine geringere Spezifität und Sensitivität auf [Lankisch 2001, Lembcke et al. 1995]. Sie zeichnen sich jedoch durch eine bessere Praktikabilität, ein minimales Risiko und Standardisierbarkeit aus [Lankisch 1993]. Zu den in Deutschland gängigen Testverfahren zählen der Pankreolauryl-Test (PTL), die fäkale Chymotrypsin Aktivität (CYM), die fäkale Elastase-1-Konzentration (FEK), die quantitative Fettausscheidung im Stuhl, sowie diverse Atemtests.

Pankreolauryl-Test (PTL):

Eine pankreasspezifische Cholesterolesterase hydrolysiert ein zuvor verabreichtes komplexes Substrat (Fluorescein-Dilaurat). Der abgespaltene Indikator wird anschließend im Darm resorbiert und kann sowohl im Urin als auch im Serum quantitativ erfasst und auf die Sekretionsleistung hochgerechnet werden [Malfertheiner et al. 1987b]. Der PLT weist eine Sensitivität von 39-85% und eine Spezifität von 75% auf [Kahl et al. 2001, Malfertheiner et al. 1995]. Für klinische Fragestellungen erscheinen diese Zahlen ausreichend. Durch eine Sekretstimulation kann die Genauigkeit der Testung verbessert werden [Dominguez-Munoz et al. 1998]. Von Nachteil ist, dass anatomische oder funktionelle Veränderungen von Dünndarm und Magen durch Erkrankungen oder Operationen die Beurteilbarkeit des PLT einschränken. Da bei dem Verfahren eine Testmahlzeit mit einer Testsubstanz eingenommen werden muss, ist der Untersucher auf die gute Compliance des Patienten angewiesen.

Fäkale Chymotrypsin Aktivität (CYM):

Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl ist eine seit längerem etablierte Methode, um die exokrine Pankreasfunktion zu untersuchen. Die Messung der fäkalen Chymotrypsin_Aktivität erfolgt überwiegend photometrisch. Die früher gebräuchliche titrimetrische Methode ist weitgehend abgelöst. Nitroanilin hat sich als Substrat durchgesetzt. Das Prinzip der Messung basiert auf einer chymotrypsinabhängigen Abspaltung von p-Nitroanilin. Aus der p-Nitroanilin anhängigen Extinktionszunahme bei 405 nm kann die Chymotrypsinaktivität errechnet werden. Die Restaktivität des Enzyms ist bei Raumtemperatur sehr stabil, was einen Postversand der Proben möglich macht [Lembcke et al. 1995, Stein et al. 1997, Dürr et al. 1978]. Werte unter 3 U/g Stuhl gelten als pathologisch. Studien ergeben eine Sensitivität von 60-80% und eine Spezifität um 70% [Kahl et al. 2001, Malfertheiner et al. 1995]. Insgesamt erscheint die Genauigkeit dieses Testverfahrens im Vergleich mit dem Pankreolauryltest und der fäkalen Elastase-1-Bestimmung schlechter abzuschneiden. Pathologische Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt können zu falsch positiven Ergebnissen führen [Malfertheiner et al. 1995]. Auch eine Substitution mit Pankreasenzymen führt zu erhöhten Chymotrypsinaktivität.

Fäkale Elastase-1-Konzentration (FEK):

Diese Methode wurde erstmals 1984 von Sziegoleit vorgeschlagen und bietet derzeit die exaktesten Ergebnisse unter den indirekten Verfahren. Die Bestimmung der fäkalen Elastase-1 weist einige Vorteile gegenüber den anderen Methoden auf. Sie ist mit vergleichsweise niedrigen Kosten einfach durchzuführen und hat eine hohe Spezifität (85-95%) und Sensitivität (63-100%) je nach Schweregrad der Erkrankung [Löser et al. 1996, Doppl et al. 1994, Stein 1996, Stein u. Caspary 1997]. Bei den kommerziell erhältlichen Tests wird ausschließlich humane Elastase gemessen, so dass eine therapeutische Pankreasenzymsubstitution das Testergebnis nicht verfälscht. Die Elastase-1 korreliert signifikant mit der duodenalen Enzymsekretion [Löser et al. 1996] und liegt im Pankreassaft mit einer Konzentration von 170-360 µg/ml vor. Im Stuhl findet man die Elastase aufgrund ihrer hohen Stabilität während der Darmpassage in etwa 5facher Anreicherung [Sziegoleit 1984]. Die FEK ist unter entsprechenden Lagerungsbedingungen mit geringem Aktivitätsverlust über Monate stabil, so dass auch ein Postversand der Proben möglich ist [Doppl et al. 1994, Löser et al. 1996, Stein et al. 1997, Stein et al. 1996, Sziegoleit et al. 1991]. In einer Studie

von Hardt et al. [2002b] konnte eine signifikante Korrelation von FEK-1 und Pankreasgangveränderungen aufgezeigt werden.

Die Messung der FEK-1 wird mittels eines human- und pankreasspezifischen ELISA-Tests durchgeführt, einen kommerziell erhältlichen, wenig störanfälligen und gut reproduzierbaren Test. Werte der FEK-1 von < 200 µg/g gelten als Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion. Wie auch andere Laborverfahren, so ist die Bestimmung der fäkalen Elastase-1 von Störfaktoren begleitet. Es wurden erniedrigte Elastase-1-Werte bei atrophischen Duodenalerkrankungen gemessen, so dass die Ergebnisse nicht primär auf eine Pankreaserkrankung zurückgeführt werden konnten [Walkowiak et al. 2001, Carroccio et al. 2001]. Auch bestimmte Ernährungsgewohnheiten und die Stuhlkonsistenz haben Einfluss auf die Auswertung der FEK-1. Bei Wertung aller Vor- und Nachteile und unter Berücksichtigung bestimmter Fälle (z.B. schwere Diarrhoe, Duodenalerkrankungen), stellt die FEK-1-Messung eine äußerst spezifische und sensitive Labormethode dar, die den anderen indirekten Testverfahren überlegen ist.

<u>^{13}C-Atemtests:</u>

Auch wenn die verschiedenen Atemtests in der klinischen Routine kaum eingesetzt werden, da sie zu kostspielig und nicht standardisiert und ausreichend evaluiert sind, sollen sie hier kurz erwähnt werden. Die zu untersuchende Person nimmt oral ein ^{13}C-markiertes Substrat auf, welches durch spezifische Pankreasenzyme verdaut wird. Die exokrine Funktion kann mittels ausgeatmeter Luft ermittelt werden. Auf diese Weise lassen sich die Lipaseaktivität, die Aktivität der pankreatische Cholesterolesterase und die Amylaseaktivität messen. Die diversen Tests haben sich im klinischen Alltag bisher nicht durchgesetzt.

<u>Bestimmung der fäkalen Fettausscheidung:</u>

Erst wenn die Sekretionsleistung des Pankreas auf unter 10% der Ausgangsleistung gesunken ist, kann mit einer Steatorrhoe gerechnet werden [DiMagno et al. 1973]. Daraus ergibt sich, dass eine Bestimmung der fäkalen Fettausscheidung erst in Spätstadien der Pankreaserkrankung sinnvoll eingesetzt werden kann. Dennoch ist sie in der klinischen Praxis und in der Weiterentwicklung neuer Methoden von Bedeutung. Zwei Methoden werden zur quantitativen Analyse der Fettausscheidung eingesetzt. Die „klassische“ Methode nach Van de Kamer [Van de Kamer et al. 1949] wurde in den letzten Jahren mehr und mehr durch die Nah-Infrarot-Reflexions-

Analyse (NIRA) abgelöst [Lembcke et al. 1994]. Bei dieser Methode bedient man sich der unterschiedlichen Reflexionsbanden der funktionellen Gruppen von Wasser, Stickstoff und Fett. Eine kleine Stuhlprobe wird mit Infrarotlicht bestrahlt. Mittels der charakteristischen Reflexionsbanden kann dann die prozentuale Stuhl-Zusammensetzung ermittelt werden.

3 Patienten, Methoden und Definitionen

3.1 Arbeitshypothese

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ 3c wird häufig unterschätzt und die Krankheit als selten eingestuft. Unsere Vorstudien ergaben jedoch Hinweise, dass ein Diabetes mellitus Typ 3c in bis zu 5-10% aller Fälle vorliegen könnte. Dies ist ein epidemiologisch beträchtlicher Prozentsatz. Fehlklassifikationen dieses Diabetes mellitus Typs erscheinen häufig, die Krankheitsentität Diabetes mellitus Typ 3c findet bei der Klassifikation (besonders im hausärztlichen Rahmen) oft keine Beachtung. Eine korrekte Klassifikation erscheint jedoch auch hinsichtlich der Therapie von großer Bedeutung. Diese Arbeit soll daher die Prävalenz des Typ 3c Diabetes mellitus in dem Krankengut unserer Klinik untersuchen.

3.2 Patienten

Die Auswertung der vorliegende Dissertationsschrift basiert auf den Patientenakten der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen (Leitung: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel). Die Arbeit erfolgt als retrospektive Analyse aller Akten von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2004 (24 Monate) die Poliklinik im stätionären oder ambulanten Bereich zur Konsultation aufsuchten, und bei denen die Diagnose Diabetes mellitus gestellt wurde. Es wurden sämtliche Krankenhausakten des zutreffenden Kollektives mittels standardisierter Erhebungsbögen reevaluiert und die Datenbögen unverzüglich anonymisiert. Die Durchführung der Arbeit erfolgte nach Zustimmung der Gießener Ethikkommission.
Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um 1868 Patienten (912 Frauen, 956 Männer). Diese waren im Rahmen ihrer Behandlung in die Diabetes mellitus Typen 1-3c eingeteilt worden. Im Zuge dieser Dissertation erfolgte anhand standardisierter Kriterien eine Re-Klassifikation. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die gesamte Untersuchungsgruppe, um die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im vorliegenden diabetologischen Krankengut zu ermitteln. Bei den verschiedenen statistischen Testungen wurden jeweils diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen die notwendigen Parameter bekannt waren, so dass bei den unterschiedlichen

Korrelationen die jeweilige Anzahl an untersuchten Patienten schwanken kann. Aufgrund des großen Ausgangskollektivs standen immer außreichend Daten zur Verfügung. Die Daten für diese Arbeit wurden retrospektiv erhoben und anschließend statistisch ausgewertet.

3.3 Methoden

3.3.1 Untersuchungsablauf/standardisierter Erhebungsbogen

Die zur Fragestellung benötigten parametrischen Angaben wurden retrospektiv am oben beschriebenen Patientengut über einen standardisierten Datenerhebungsbogen gewonnen (siehe Anhang). Alle Angaben stammen aus den archivierten Patientenakten der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Der Erhebungsbogen enthält 71 Variablen. Folgende Elemente mit weiterer Untergliederung beinhaltet der Erhebungsbogen: persönliche Patientendaten (Geschlecht, Alter, BMI), Diabetes mellitus-Parameter (Typ, Erkrankungsdauer, FEK, C-Peptid, HbA_{1c}, Insulinpflichtigkeit, Insulinbedarf, Therapiemodell), Autoimmunphänomene (Diabetes-, Schilddrüsen-, Zöliakie-AK jeweils mit Spezifizierung: ICA-AK, IAA-AK, IA-2A-AK, GAD-65A-AK; TPO-AK, Tg-AK, TSH-AK; IgA-Gliadin-AK, IgG-Gliadin-AK, IgA-anti-Transglutaminase), bildgebende Verfahren mit eindeutiger Diagnose „chron. Pankreatitis“, „Pankreaslipomatose“, „chron. atrophes Pankreas“, „verdichtetes Pankreasorgan“ (ERCP, MRCP, CT, Sonographie, MRT), Pankreasinsuffizienz, Nikotin- und Alkoholkonsum, Gallensteine, Zystische Fibrose (CF), Pankreaskarzinom, Hereditäre Hämochromatose, orale Antidiabetika mit Spezifizierung (Metformin, Sulfonylharnstoff, Acarbose, Glinide und Glitazone), Eisen-Blutwerte, familiäre Disposition für Diabetes mellitus und chron. Pankreatitis (CP), sonstige Medikation (ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva, hormonelle Kontrazeptiva), abschließende Reklassifikation des Diabetes mellitus Typs.

Zur routinemäßigen Aufnahme in der internistischen Klinik wurde neben der Anamnese mit körperlicher Untersuchung bei Indikationsstellung häufig auch eine Bildgebung durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgte eine Sonographie. Aus den zur Verfügung stehenden Laborparametern wurden die wichtigsten ausgesucht

(Blutbild, Elektrolyte, HbA_{1c}, Blutzucker, fäkale Elastase-1). Bei entsprechender Indikation lagen auch Bestimmungen von Insulin-AK, Schilddrüsen-AK, Gliadin- und Transglutamat-AK vor und wurden erfasst. Daraus ergibt sich aber, dass nicht für jeden Patienten alle 71 Variablen erhoben werden konnten. Für die spätere statistische Auswertung konnten demnach bei den verschiedenen Korrelationen nur jene Patienten berücksichtigt werden, bei denen die entsprechenden Parameter bestimmt bzw. untersucht wurden.

3.3.2 Die Reklassifikationskriterien der Diabetes mellitus Typen

In dieser Studie fand nach Erfasssung aller vorhandenen Daten eine Reklassifizierung der Typen 1-3c statt, welche sich auch von den vorherigen klinischen Einteilungen unterscheiden konnten. Die Reklassifizierung erfolgte in Anlehnung an die Diabetesklassifikation der DDG [2001] und der ADA [2004].

Folgende Bedingungen wurden für die Einteilung der Typen zu Studienbeginn festgelegt:

- Typ 1 Diabetiker: Autoimmunphänomene nachweisbar oder das Vorhandensein konnte nicht ausgeschlossen werden (ICA, IAA, IA-2A, GAD-65A), (primäre) Insulinpflichtigkeit, C-Peptid-Level erniedrigt.
- Typ 2 Diabetiker: Übergewicht (BMI erhöht), Fehlen von Autoimmunphänomenen, Fehlen einer Pankreaserkrankung, C-Peptid-Level auffällig (erhöht).
- Typ 3c Diabetiker: Fehlen von Autoimmunphänomenen, exokrine Pankreasinsuffizienz (anhand der verminderten fäkalen Elastase-1) <u>und</u> eindeutiger Diagnose “chron. Pankreatitis“, “Pankreaslipomatose“, “chron. atrophes Pankreas“, “verdichtetes Pankreasorgan“ in mindestens einem bildgebenden Verfahren (ERCP, MRCP, CT, MRT, Sonographie).

Die gewonnenen Daten der neu erstellten Klassifikation sind Grundlage für den deskriptiven Teil der Statistik sowie für die Zahlenangaben der Diabetesgruppen in der gesamten Arbeit. Die Prävalenzberechnung beruht auf der reklassifizierten Typen-Einteilung.

3.3.3 Datenerhebung und statistische Datenauswertung

Im Zuge der ersten Konsultation jedes Patienten wurde in der Klinik zu Zwecken der Dokumentation eine Krankenakte angelegt, die sämtliche Befunde, Untersuchungen und anamnestischen Daten beinhaltet. Bei weiteren stationären oder ambulanten Aufenthalten wurde die Patientenakte um die entsprechenden Untersuchungsergebnisse, Laborbefunde, Arztbriefe etc. erweitert. Die Datenerhebung dieser Arbeit basiert auf sämtlichen Dokumentationen der einzelnen Patientenakten. Zur Erfassung der relevanten Parameter wurde ein standardisierter Erhebungsbogen eingesetzt (siehe Anhang).

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. Hollenhorst vom Hochschulrechenzentrum der Justus Liebig Universität Gießen. Die Datensammlung und anschließende Auswertung wurde mit dem SPSS Programm 12,0 und 15,0 für Windows durchgeführt. Zur Berechnung der Korrelationen wurden verschiedene Testverfahren angewandt, die im jeweiligen Abschnitt der Datenanalyse aufgeführt sind.

3.3.4 Statistische Methoden

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden Patienten mit unvollständigen Parametern aus der Untersuchung ausgeschlossen, so dass sich ein Gesamtkollektiv von 1868 Diabetikern ergab (zuvor 1922).

Die qualitativen Merkmale wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Zur Erfassung der quantitativen Merkmale wurden Median, Mittelwert, Minimum und Maximum bestimmt.

Im deskriptiven Teil der Statistik wurden zunächst die Prävalenzen der drei Diabetes-Subtypen vor und nach Reklassifikation ermittelt, dann folgten verschiedene Auswertungen zur Verteilung der Häufigkeiten diverser Patrameter (Geschlecht, Alter, BMI, HBA_{1c}, fäkale Elastase-1, Alkohol, Nikotin, Gallensteine, ACE-Hemmer, Zöliakie- und Schilddrüsen-Antikörper, Therapie mit Insulin, oralen Antidiabetika und Diät) im Bezug zu den drei Diabetes-Gruppen.

Anschließend wurden alle Parameter auf eine Korrelation mit den Subtypen 1-3c untersucht. Um einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und den drei Subtypen zu untersuchen, wurde der Pearson Chi-Quadrat Test verwendet, der signifikante

Unterschiede aufzeigte. Zur Korrelationsprüfung von Alter, BMI und HBA_{1c} im Bezug zu den drei Diabetes-Kollektiven wurde der Dunnett T3 Test benutzt, der signifikante und nicht signifikante Unterschiede darstellte. Bei den Parametern Zöliakie- und Schilddrüsen-Antikörper, Nikotin, Alkohol, Gallensteine und ACE-Hemmer wurde zunächst der Pearson Chi-Quadrat Test angewendet, anschließend erfolgte eine weitere Untersuchung durch den Fisher's Exact Test, der sich durch eine höhere Genauigkeit als der Pearson Chi-Quadrat Test auszeichnet (zu den einzelnen Ergebnissen siehe Kapitel Vergleiche und Korrelationen). Ergänzend wurde zur Untersuchung auf Unterschiede zwischen den drei Diabetes-Subtypen und vier Parametern (Alkohol, Nikotin, Gallensteine, ACE-Hemmer) die Typ 1 und die Typ 2 Diabetiker zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und den Typ 3c Diabetikern gegenübergestellt, um die Gruppe der Typ 3c Patienten differenzierter zu betrachten. Diese Untersuchung erfolgte ebenfalls durch den Fisher's Exact Test.

3.4 Definitionen und Untersuchungsmethoden einzelner Parameter

[Falls nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach Thomas 1998]

An dieser Stelle soll auf einige wichtige Parameter eingegangen werden, die nicht bereits in vorangegangenen Kapiteln beschrieben wurden. Wenige Parameter finden sich hier aufgrund der Bedeutung und des direkten Vergleichs mit Ergänzungen oder Zusammenfassungen erneut.

3.4.1 Fäkale Elastase-1

Die humane fäkale Elastase-1 ist ein steroidbindendes Protein. Sie stellt eine Endoprotease des Verdauungsenzymsekrets des Pankreas dar. Während der Darmpassage wird die Elastase-1 im Gegensatz zu anderen Verdauungsenzymen nicht gespalten und reichert sich im Stuhl in etwa 5fach höherer Konzentration als im duodenalen Pankreassekret an. Bei einer exokrinen Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse sind verminderte Stuhlkonzentrationen der Elastase-1 vorzufinden, was sie zu einem wichtigen Marker der exokrinen Funktionsprüfung macht.

Zur Bestimmung der fäkalen Elastase wird eine Stuhlprobe entnommen. Diese kann eingefroren und aufbewahrt werden. Zunächst werden 100 mg Stuhl mit 10 ml Puffer homogenisiert. Die Probe wird auf eine ELISA-Platte aufgetragen und mit einem monoklonalen Antikörper, der gegen die humane Pankreaselastase-1 gerichtet ist, beschichtet. Nachdem dieser Catcher-Antibody aufgetragen wurde, erfolgt die Applikation eines zweiten monoklonalen, biotinylierten Antikörpers mit nachfolgender Inkubation. In einem weiteren Inkubationsschritt erfolgt die Reaktion von Biotin mit dem Konjugat von Peroxidase und Streptavid. Das von der Peroxidase oxidierte ABTS wird photometrisch mit einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Abschließend wird eine elektronische Auswertung durchgeführt. Die Ergebnisse werden nach folgender Einteilung bewertet:

Werte < 100 µg/g→ schwere exokrine Insuffizienz, Werte von 101-200 µg/g → milde exokrine Insuffizienz, Werte > 200 µg/g → normale exokrine Funktion.

Diese Bewertung liegt auch der vorliegenden Arbeit zugrunde.

3.4.2 BMI (Body-Mass-Index)

Der Körpermassenindex (BMI) ist ein Maßstab zur indirekten Abschätzung der Fettmasse bzw. des Ernährungsstatus ohne labortechnische Verfahren. Er berechnet sich wie folgt: BMI = Körpergewicht (kg) / Körpergröße $(m)^2$

Bluthochdruck, Hyperlipoproteinämie und gestörte Glukosetoleranz treten vermehrt bei erhöhten BMI-Werten auf. Weitere Risikofaktoren sind gesteigerte Harnsäure und Triglyceride. Die nachfolgende Klassifikation gibt einen Überblick der Einteilung:

Gewichtsklassifikation (Europa, USA)	BMI (kg/m^2)
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	40 oder mehr

3.4.3 C-Peptid

Die Biosynthese des Peptidhormons, Insulin, erfolgt über eine inaktive Vorstufe. Im Golgi-Apparat der B-Zellen der Langerhansinseln wird das Proinsulin in sekretorische Granula verpackt und als Insulin-Zink-Komplex bis zum Gebrauch gespeichert. Bei Steigerung des Blutglukosestoffwechsels wird Proinsulin in seine aktive Form, das Insulin, umgewandelt. Dabei entstehen Proinsulin-Spaltprodukte und das C-Peptid (connective peptide). Das C-Peptid ist vermutlich biologisch inaktiv und hat ein Molekulargewicht von 3600 D mit einer Halbwertszeit von 30-40 min. Insulin und C-Peptid werden in äquimolarer Menge sezerniert, wobei das C-Peptid nicht von der Leber metabolisiert wird. Vor diesem Hintergrund ist die C-Peptid-Konzentration im Plasma ein guter reflektorischer Marker für die B-Zell-Funktion.

Kompetitive immunochemische Tests, z.B. der Radioimmunassay, sind derzeit Methoden der Wahl. Die Bestimmung des C-Peptid erfolgt nüchtern im Serum oder heparinisierten Plasma. Für das C-Peptid gelten folgende Referenzbereiche:

Werte < 0,7 µg/l → Insulinsekretion nicht mehr ausreichend (Insulinpflichtigkeit),

Werte > 1,8 µg/l → keine Substitution. In der vorliegenden Arbeit wurden die Werte nach folgenden Kriterien in Anlehnung an andere Studien [Cavalot et al. 2004] eingestuft:

Werte < 0,5 µg/l → absoluter Mangel, Werte < 1 µg/l → niedrige Sekretion, Werte von 1-4 µg/l → normaler Bereich, Werte > 4 µg/l → hohe Sekretion

3.4.4 HBA_{1c}

Der HBA_{1c}-Wert verkörpert einen Glykämie-Langzeitparameter zur retrospektiven Abschätzung des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetes mellitus. Durch Glykosilierung des Hämoglobins entsteht über eine instabile Aldimin-Form die stabile Ketamin-Form, die aus drei Unterfraktionen besteht, wobei die häufigste Unterfraktion (75-80%) das HBA_{1c} darstellt. HBA_{1c} markiert die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten in den letzten 8 Wochen. Verkürzte Erythrozytenlebenszeit, Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, Alkoholabusus, Schwangerschaft u.a. können den HBA_{1c}-Anteil beeinflussen.

Zur Bestimmung können verschiedene Verfahren angewendet werden. In der Medizinischen Poliklinik in Gießen wird die Bestimmung mit der Kationenaustausch-Chromatographie im HPLC-Verfahren durchgeführt. Hierbei werden aus EDTA-Blut die Glykohämoglobine, die im Vergleich zum nativen Hämoglobin einen Verlust positiver Ladung aufweisen, vor den unglykulierten Hämoglobinen evaluiert und in die Subfraktion aufgetrennt. Als Referenzbereich für oben genanntes Verfahren wird 4,3-6,1% angegeben.

3.4.5 Schilddrüsen-Antikörper

Die endokrine Leistung des Schilddrüsengewebes kann im Sinne einer Minderfunktion (= Hypothyreose) oder Überfunktion (= Hyperthyreose) verändert sein. Bei den autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Schilddrüse ist das Immunsystem fehlreguliert, was zu seiner Aktivierung der T- und B-Zellen führt. Es gibt drei wichtige Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse:

- Die autoimmune Hyperthyreose (Morbus Basedow)
- Die autoimmune Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoditis)
- Die postpartale Thyreoditis (1/3 der Fälle hat TPO-Antikörper): zunächst hyper-, später hypothyreotische Phase.

Im Wesentlichen gibt es drei Schilddrüsenautoantikörper, die auch in der vorliegenden Arbeit beachtet wurden:

- Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK oder Anti-Tg): In 70% der Fälle ist ein erhöhter Titer bei Autoimmunthyreoditis Hashimoto zu finden. Erhöhte Werte kommen auch bei immunogener Hyperthyreose (M. Basedow), endokriner Orbitopathie und gelegentlich bei Schilddrüsengesunden vor. Ein erhöhter Titer spricht in 100% für eine Hashimoto-Thyreoditis, in 89-98% für einen M. Basedow. Der Tg-Antikörper wird mit verschiedenen Immunoassays in Referenzbereichen von 60-100 U/ml (je nach Hersteller) bestimmt. Die Titerbestimmung dient in Jodmangelgebieten der Diagnostik einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung, sowie der Diagnostik nodulärer Struma.
- Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (Anti-TPO-AK): In 90% der Fälle ist der Titer bei der Hashimoto-Thyreoditis erhöht. Bei einem M. Basedow ist der Titer bei etwa 45-80% der Patienten positiv. Der TPO-AK dient der Diagnostik bei unbekanntem TSH-Anstieg, einer Struma und Schilddrüsenunterfunktion nicht bekannter Ursache, familiärer autoimmuner Schilddrüsenerkrankung und anderen Funktionsstörungen. Auch hier wird Serum (1ml) mit einem Immunoassay gemessen. Der Grenzwert liegt bei 60 U/ml.
- TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK): TSH-AK finden sich in 80-90% der Fälle bei immunogener Hyperthyreose (M. Basedow). Die Antikörperbestimmung wird zur Abklärung einer Hyperthyreose, einer endokrinen Ophthalmopathie und zur Verlaufsbeurteilung der Thyreostastikatherapie verwendet. Es können funktionelle Tests oder Bioassay-Verfahren (TSH-binding-inhibitor-immunoglobulin-Assay, Referenzbereich bis 10 TR-AK U/l) benutzt werden, auch hier wird 1ml Serum getestet.

4 Ergebnisse/Datenanalyse

Wie bereits im Kapitel Untersuchungsablauf beschrieben, wurden die Patienten anhand der vorliegenden Befunde nach den Kriterien der DDG [2001] und der ADA [2004] nochmals klassifiziert. Sämtliche Untersuchungen der folgenden Datenanalyse beziehen sich auf die reklassifizierte Typeneinteilung. Die Angaben zu den aufgestellten Parametern entstammen allen vorliegenden Arztbriefen und Untersuchungsbefunden der Patienten. Daraus ergibt sich, dass nicht für jeden Patienten alle Variablen erhoben werden konnten. Für die folgende statistische Auswertung konnten bei den verschiedenen Analysen nur jene Patienten berücksichtigt werden, bei denen die entsprechenden Parameter bestimmt bzw. untersucht wurden.

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Prävalenz der Diabetestypen 1-3c

Ursprünglich bestand das erhobene Patientenkollektiv aus 1922 Patienten, von denen 54 Patienten aufgrund fehlender Werte und unvollständiger bis fehlender Arztbriefe und Untersuchungsbefunde nicht in die Datenauswertung aufgenommen werden konnten. Von den verbleibenden 1868 Patienten wurden 1851 explizit einem Diabetestyp zugeteilt (siehe Tab. 4). Bei den 17 weiteren Patienten blieb eine Einteilung in die Typen 1-3c in den vorliegenden Arztbriefen und Befunden offen. Diese 17 Patienten wurden im Zuge unserer Reklassifikation erstmals klassifiziert, so dass das Gesamtkollektiv nach Reklassifikation (inklusive der 17 erstmalig klassifizierten) 1868 Patienten umfasst (siehe Tab. 5).

Zunächst soll auf die sowohl vor- als auch reklassifizierten 1851 Patienten eingegangen werden. In der Vorklassifikation wurden 436 (23,6%) Patienten dem Typ 1, 1298 (70,1 %) dem Typ 2 und 117 (6,3%) Patienten dem Typ 3c zugeteilt. Nach der durchgeführten Reklassifikation unter den zuvor aufgestellten Kriterien (siehe Kapitel Methoden) ergibt sich folgende Verteilung: 428 (23,1%) Patienten Typ 1, 1255 (67,8%) Patienten Typ 2, 168 (9,1 %) Patienten Typ 3c. Dabei ergibt sich

unter Beobachtung des Typ 3c, dass 2,5% (11 Patienten) des vorklassifizierten Typ 1, 5,3% (68 Patienten) des vorklassifizierten Typ 2 und 75,2% (88 Patienten) des vorklassifizierten Typ 3c nach Reklassifikation als Typ 3c eingeteilt werden. Das heißt, dass von den insgesamt reklassifizierten Typ 3c, zuvor 6,5% als Typ 1, 41,1% als Typ 2 und 52,4% auch in der Vorklassifikation dem Typ 3c zugeteilt waren. 25 Patienten (21,4%) der vorklassifizierten Typ 3c sind nach erfolgter Reklassifikation als Typ 2 zu bezeichnen, was einen Gesamtanteil an dem reklassifizierten Typ 2 von 2,0% ausmacht.

Die 17 erstmalig klassifizierten Patienten sind wie folgt eingeteilt: 3 Patienten Typ 1, 10 Patienten Typ 2 und 4 Patienten Typ 3c. Zählen wir diese neuklassifizierten Patienten zu den bereits reklassifizierten 1851 Patienten hinzu, so ergibt sich eine Gesamtsumme von 1868 von uns näher untersuchten Erkrankten mit 431 Typ 1 Patienten (23,1%), 1265 Typ 2 Patienten (67,7%) und 172 Typ 3c Patienten (9,2%).

Tabelle 4: Typeneinteilung vor und nach Reklassifikation ohne Neuklassifikation (n = 1851)

			Diabetestypen reklassifiziert			
			Typ 1	**Typ 2**	**Typ 3c**	**Total**
Diabetestypen vorklassifiziert	**Typ 1**	Anzahl	412	13	11	**436**
		% innerhalb der vorkl. Typ 1	94,5%	3,0%	2,5%	100%
		% innerhalb der rekl. Typen 1-3c	96,3%	1,0%	6,5%	23,6%
		% von Total	22,3%	0,7%	0,6%	**23,6%**
	Typ 2	Anzahl	12	1217	69	**1298**
		% innerhalb der vorkl. Typ 2	0,9%	93,8%	5,3%	100,0%
		% innerhalb der rekl. Typen 1-3c	2,8%	97,0%	41,1%	70,1%
		% von Total	0,6%	65,7%	3,7%	**70,1%**

			Diabetestypen reklassifiziert			Total
			Typ 1	Typ 2	Typ 3c	
Diabetestypen vorklassifiziert	**Typ 3c**	Anzahl	4	25	88	**117**
		% innerhalb der vorkl. Typ 3c	3,4%	21,4%	75,2%	100,0%
		% innerhalb der rekl. Typen 1-3c	0,9%	2,0%	52,4%	6,3%
		% von Total	0,2%	1,4%	4,8%	**6,3%**
Total		Anzahl	**428**	**1255**	**168**	**1851**
		% innerhalb der vorkl. Typen 1-3c	23,1%	67,8%	9,1%	100,0%
		% innerhalb der rekl. Typen 1-3c	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% von Total	**23,1%**	**67,8%**	**9,1%**	**100,0%**

Tabelle 5: Typeneinteilung nach Reklassifikation inklusive Neuklassifikation (n = 1868)

	Typ 1	Typ 2	Typ 3c	Total
Anzahl nach Reklassifikation inkl. Neuklassifikation (Erstklassifikation)	431	1265	172	**1868**
% von Total	**23,1%**	**67,7%**	**9,2%**	100,0%

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf den Stichprobenumfang der 1868 Patienten, welcher die Gesamtheit der reklassifizierten und neuklassifizierten Erkrankten erfasst.

4.1.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Von den untersuchten an Diabetes mellitus erkrankten 1868 Patienten sind 912 weiblich (48,8%) und 956 männlich (51,2%) (siehe Abb. 1). Die Aufteilung bei den unterschiedlichen Diabetestypen ist zwischen Typ 1 (50,6% weiblich, 49,4% männlich) und Typ 2 (49,5% weiblich, 50,5% männlich) ähnlich und nahezu ausgeglichen. Typ 3c weist einen höheren Anteil an männlichen Patienten auf (39,5% weiblich, 60,5% männlich).

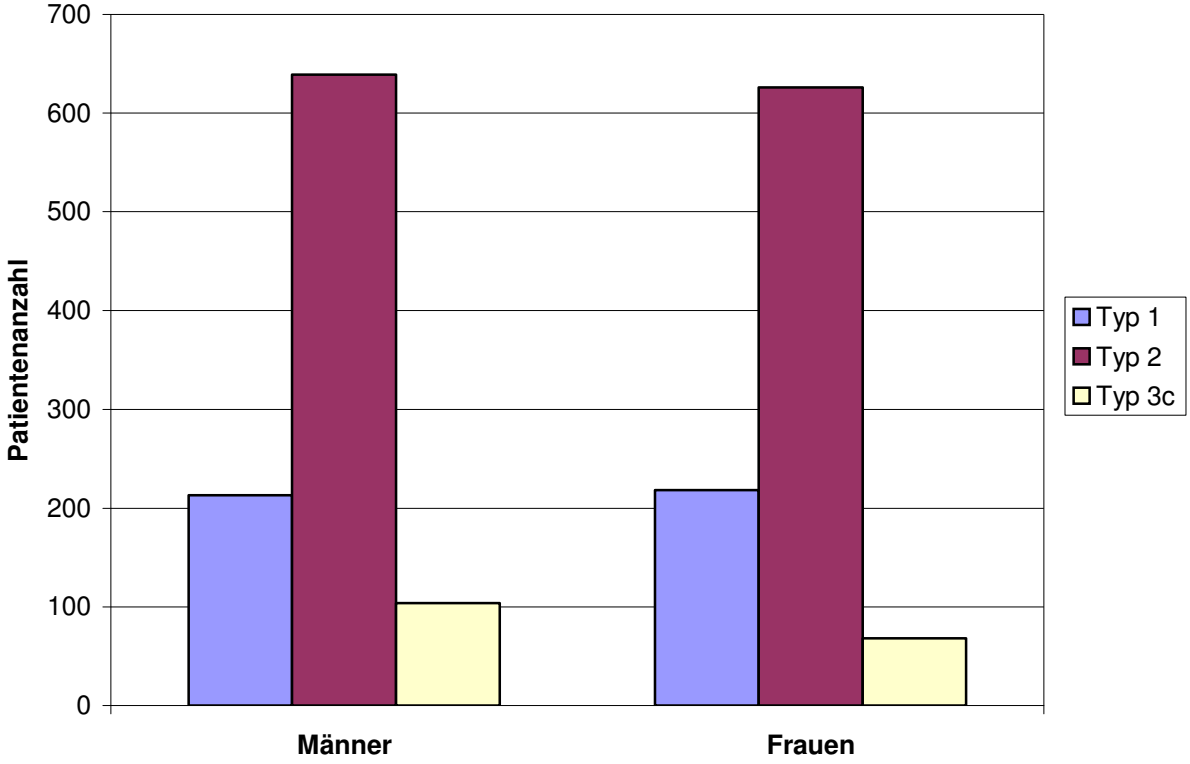

Abb. 1: Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Diabetes-Subtypen

Das Alter der untersuchten Patienten liegt zwischen dem 11. und 93. Lebensjahr, wobei das mittlere Alter bei 56,6 und der Median bei 60 Jahren liegt. Zwischen den verschiedenen Diabetestypen 1-3c lassen sich Unterschiede in der Altersstruktur erkennen.

Das Alter der von uns untersuchten Typ 1 Diabetiker liegt zwischen dem 11. und 84. Lebensjahr, das mittlere Alter beträgt 39,4 Jahre, der Median liegt bei 39 Jahren. Innerhalb der Typ 1 Diabetiker befindet sich der jüngste Patient und der geringste Alterdurchschnitt der drei untersuchten Subtypen. Die Patienten aus der Gruppe der Typ 2 Diabetiker sind zwischen 18 und 93 Jahren alt, der Altersdurchschnitt liegt bei 62,2 Jahren, der Median bei 64 Jahren. Im Kollektiv der Typ 2 Diabetiker befindet sich der älteste Patient und der höchste Alterdurchschnitt der drei untersuchten Subtypen. Das Alter der untersuchten Typ 3c Diabetiker liegt zwischen dem 18. und 83. Lebensjahr, wobei das mittlere Alter bei 58,7 Jahren und der Median bei 61 Jahren liegt (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Altersstruktur der untersuchten Typen 1-3c [in Jahren]

Diabetes- Subtyp	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Typ 1 (n= 431)	39,4	39	11	84
Typ 2 (n= 1265)	62,2	64	18	93
Typ 3c (n= 172)	58,7	61	18	83
Total (n= 1868)	56,6	60	11	93

4.1.3 BMI

Der Body Mass Index wurde bei 1673 (89,6%) der von uns untersuchten 1868 Patienten erhoben und liegt insgesamt zwischen 16,8 kg/m^2 und 60 kg/m^2. Der Mittelwert beträgt 28,7 kg/m^2, der Median liegt bei 27,8 kg/m^2. Bei einer differenzierten Betrachtung aller drei Diabetes-Subtypen ergeben sich folgende Werte.

Das Patientenkollektiv der Typ 1 Diabetiker zeigt Body Mass Indices zwischen 16,9 kg/m^2 und 42,9 kg/m^2 mit einem durchschnittlichen BMI von 25,0 kg/m^2 und einem Median von 24,3 kg/m^2. Der für den BMI errechnete Mittelwert ist unter den drei untersuchten Diabetestypen in dieser Gruppe am niedrigsten. Die Patienten in der Gruppe der Typ 2 Diabetiker zeigen BMI-Werte zwischen 18,3 kg/m^2 und 60 kg/m^2, der durchschnittliche BMI liegt bei 30,3 kg/m^2 und der Median ist mit 29,4 kg/m^2 berechnet worden. Der für den BMI errechnete Mittelwert ist unter den drei untersuchten Diabetestypen in dieser Gruppe am höchsten. Innerhalb der Typ 3c Diabetiker befinden sich die erfassten BMI-Werte zwischen einem Minimum von 16,8 kg/m^2 und einem Maximum von 59,0 kg/m^2. Der Mittelwert wurde in dieser Gruppe mit 26,6 kg/m^2 und der Median mit 26,2 kg/m^2 berechnet (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Verteilung der BMI-Werte [kg/m^2]

Diabetes- Subtyp	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Typ 1 (n= 404)	25,0	25,0	16,9	42,9
Typ 2 (n= 1115)	30,3	30,3	18,3	60,0
Typ 3c (n= 154)	26,6	26,6	16,8	59,0
Total (n= 1673)	28,7	27,8	16,8	60,0

4.1.4 HBA_{1c}

Der Wert für den HBA_{1c} wurde bei 1707 (91,4%) der von uns untersuchten 1868 Patienten erfasst. Insgesamt liegen die Werte zwischen 4,1% und 17,0%. Der mittlere HBA_{1c} liegt bei 7,6%, der Median bei 7,2%. Bei Betrachtung der einzelnen Diabetes-Subtypen ergibt sich folgende Verteilung.

Der HBA_{1c} der Patienten aus dem Kollektiv der Typ 1 Diabetiker liegt zwischen 4,6% und 17,0%, der mittlere HBA_{1c} beträgt 7,7%, der Median liegt bei 7,3%. Die Patienten aus der Gruppe der Typ 2 Diabetiker zeigen einen HBA_{1c} zwischen 4,1% und 14,5%, der durchschnittliche HBA_{1c} liegt bei 7,5%, der Median bei 7,1%. Der HBA_{1c} der untersuchten Typ 3c Diabetiker liegt zwischen 4,7% und 13,6%, wobei der mittlere HBA_{1c} bei 7,9% und der Median bei 7,5% liegt (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: Verteilung der HBA_{1c}-Werte [%]

Diabetes- Subtyp	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Typ 1 (n= 418)	7,7	7,3	4,6	17,0
Typ 2 (n= 1134)	7,5	7,1	4,1	14,5
Typ 3c (n= 155)	7,8	7,5	4,7	13,6
Total (n= 1707)	7,6	7,2	4,1	17,0

4.1.5 Fäkale Elastase-1

Der Wert für die fäkale Elastase-1 ist ein Einschlusskriterium (siehe Kapitel Methoden) für die Klassifizierung des Diabetes mellitus Typ 3c. Zur Erfassung der Werte sind drei Kategorien erstellt worden. Werte unter 100 µg/g werden als schwere exokrine Insuffizienz des Pankreas bezeichnet, Werte zwischen 100 µg/g - 200 µg/g sind als moderate Insuffizienz definiert. Weist ein Patient eine fäkale Elastase-1 von über 200 µg/g auf, so sprechen wir von einer regulären exokrinen Pankreasfunktion. Diese Kategorisierung findet sich bereits in früheren Arbeiten [Hardt et al. 2003a]. Unter Berücksichtigung, dass nach der Reklassifikation die exokrine Insuffizienz zu

den Kriterien des Typ 3c Diabetes zählt, weisen alle der untersuchten Typ 3c Diabetiker eine schwere (50%) oder moderate (50%) exokrine Insuffizienz auf. Unter den Typ 1 Diabetikern, bei denen der fäkale Elastase-1 Wert bestimmt wurde, zeigen 19,5% eine schwere exokrine Insuffizienz, 12,2% weisen eine moderate Insuffizienz auf. 68,3% haben eine reguläre exokrine Pankreasfunktion. In der Gruppe der Typ 2 Diabetiker ergibt sich folgende prozentuale Verteilung: 2,3% haben eine schwere exokrine Funktionsstörung, 7,0% zeigen eine moderate Insuffizienz auf und 90,7% weisen keine Störung der exokrinen Pankreasfunktion auf. Von der Gesamtheit der Patienten, bei denen der Wert bestimmt wurde, fallen in die Kategorie der exokrinen Insuffizienz des Pankreas (fäkale Elastase-1 < 200 µg/g) 100% der Typ 3c Diabetiker, 31,7% der Typ 1 Diabetiker und 9,3% der Typ 2 Diabetiker (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Verteilung der exokrinen Insuffizienz

Diabetes- Subtyp	schwere exokrine Insuffizienz (< 200 µg/g)	moderate exokrine Insuffizienz (100 µg/g - 200 µg/g)	reguläre exokrine Pankreasfunktion (> 200 µg/g)
Typ 1	19,5%	12,2%	68,3%
Typ 2	2,3%	7,0%	90,7%
Typ 3c	50%	50%	0%

4.1.6 Alkohol- und Nikotinkonsum

Bei 338 (18,1%) der von uns untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten wurde in den Patientenakten der Alkoholkonsum festgehalten. In die Gruppe der Alkoholkonsumenten fallen jene Patienten, bei denen ein regelmäßiger Alkoholkonsum angegeben wird. Von den 338 Patienten geben 103 (30,5%) Patienten an, dass sie regelmäßig Alkohol trinken, 235 (69,5%) verneinen Alkoholkonsum. Bei den einzelnen Diabetestypen ergeben sich folgende Unterschiede.

In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker finden sich bei 68 Patienten Angaben zum Verhalten gegenüber Alkohol, davon verneinen 46 Patienten (67,6%) regelmäßig Alkohol zu konsumieren, 22 Patienten (32,4%) bestätigen regelmäßigen Alkoholkonsum. 219 der von uns untersuchten Typ 2 Diabetiker wurden zu ihrem Alkoholkonsum befragt, davon trinken 162 (74,0%) nicht regelmäßig Alkohol, 57 Befragte (26,0%) hingegen regelmäßig. Unter den Typ 3c Diabetikern finden sich bei 51 Patienten Angaben zum Alkoholverhalten. 27 Patienten (52,9%) verneinen regelmäßigen Alkoholkonsum, 24 (47,1%) trinken regelmäßig Alkohol (siehe Tab.10).

Bei 572 (30,6%) der von uns untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten wurde in den Patientenakten der Nikotinkonsum festgehalten. In die Gruppe der Nikotinkonsumenten fallen jene Patienten, bei denen ein regelmäßiger Nikotinkonsum angegeben wird. Von den 572 Patienten geben 290 (50,7%) Patienten an, dass sie regelmäßig rauchen, 282 (49,3%) verneinen das Rauchen. Bei den einzelnen Diabetestypen ergeben sich folgende Unterschiede.

In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker finden sich bei 124 Patienten Angaben zum Verhalten gegenüber Nikotinkonsum, davon verneinen 40 Patienten (32,3%) regelmäßig zu rauchen, 84 Patienten (67,7%) sind Raucher. 390 der Typ 2 Diabetiker wurden zu ihrem Rauchverhalten befragt, davon sind 212 (54,4%) Nichtraucher, 178 Befragte (45,6%) hingegen rauchen regelmäßig. Unter den Typ 3c Diabetikern finden sich bei 58 Patienten Angaben zum Rauchverhalten. 30 Patienten (51,7%) verneinen Nikotinkonsum, 28 Patienten (48,3%) sind Raucher (siehe Tab.10).

Tabelle 10: Häufikeit von Alkohol- und Nikotinkonsum

Diabetes-Subtyp	**Alkoholkonsum** (n= 338)			**Nikotinkonsum** (n= 572)		
	Anzahl (%)	**ja (%)**	**nein (%)**	**Anzahl (%)**	**ja (%)**	**nein (%)**
Typ 1	68 (20,1%)	22 (32,4%)	46 (67,6%)	124 (21,7%)	84 (67,7%)	40 (32,3%)
Typ 2	219 (64,8)	57 (26,0%)	162 (74,0%)	390 (68,2%)	178 (45,6%)	212 (54,4%)
Typ 3c	51 (15,1%)	24 (47,1%)	27 (52,9%)	58 (10,1%)	28 (48,3%)	30 (51,7%)

4.1.7 Gallensteine

In den Patientenakten sind für 907 (48,6%) der von uns untersuchten 1868 Patienten Angaben zu Cholelithiasis festgehalten. Bei insgesamt 201 Patienten (22,2%) wird ein positiver Befund zu einer Gallensteinerkrankung erhoben. 706 (77,8%) der 907 untersuchten Patienten zeigen keine Gallensteinbelastung. Die leicht überwiegende Anzahl (51,4%) der Personen unseres Gesamtkollektives von 1868 Patienten wurden entweder hinsichtlich eines Gallensteinleidens nicht untersucht oder die Untersuchungsbedingungen waren für eine diagnostische Aussage nicht ausreichend. Bei den einzelnen Diabetestypen ergeben sich folgende Unterschiede.
In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker wurden 122 (71,0%) der 172 Patienten zu Gallensteinen untersucht, dies ergibt die insgesamt höchste Screeningrate unter allen drei Subtypen. Von den 122 Patienten haben 31 (25,4%) einen positiven Befund, 91 (74,6%) weisen keine Gallensteinbelastung auf. Von den Typ 2 Diabetikern wurden 579 (45,8%) Patienten einer Gallensteinuntersuchung unterzogen, bei 144 Patienten (24,9%) wurde die Diagnose Cholelithiasis festgestellt. 435 Patienten (75,1%) haben keine Gallensteinbelastung. In dem Kollektiv der Typ 1 Diabetiker, das insgesamt 431 Patienten umfasst, wurden 206 Personen (47,8%) untersucht. Bei 26 Patienten (12,6%) wurde ein positiver Befund diagnostiziert, 180 (87,4%) Patienten zeigen keine Gallensteinbelastung (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Häufigkeit von Gallensteinen

Diabetes-Subtyp	**Gallenstein-Diagnostik** (n= 907)		
	Anzahl (%)	**positiver Befund (%)**	**negativer Befund (%)**
Typ 1	206 (22,7%)	26 (12,6%)	180 (87,4%)
Typ 2	579 (63,8%)	144 (24,9%)	435 (75,1%)
Typ 3c	122 (13,5%)	31 (25,4%)	91(74,6%)

4.1.8 ACE-Hemmer

In dem Gesamtkollektiv der von uns untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkranken Patienten nehmen 824 Patienten (44,1%) ACE-Hemmer ein. Eine Betrachtung auf die Verteilung innerhalb der drei Subtypen ergibt folgendes Muster.
In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker nehmen 78 (45,3%) von 172 Patienten einen ACE-Hemmer ein, in der Gruppe der Typ 2 Diabetikern 630 (49,8%) von 1265 Patienten, und in der Gruppe der an Typ 1 Diabetes Erkrankten nehmen 116 (26,9%) von 431 Patienten den Inhibitor (siehe Tab.12)

Tabelle 12: Häufigkeit der Einnahme von ACE-Hemmern

Diabetes-Subtyp	**ACE-Hemmer**	
	ja (%)	**nein (%)**
Typ 1 (n= 431)	116 (26,9%)	315 (73,1%)
Typ 2 (n= 1265)	630 (49,8%)	635 (50,2%)
Typ 3c (n= 172)	78 (45,3%)	94 (54,7%)

4.1.9 Glutensensitive Enteropathie - Zöliakie/Einheimische Sprue

Eine immunologische Untersuchung auf Zöliakie-Antikörper (IgA-Gliadin-AK, IgG-Gliadin-AK, IgA-anti-Transglutaminase) wurde bei 191 (10,2%) der von uns insgesamt untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten vorgenommen. Bei den 191 Patienten, bei denen eine Antikörperbestimmung vorgenommen wurde, sind in 20 Fällen (10,5%) positive Ergebnisse diagnostiziert worden. Von den insgesamt 20 positiven Befunden entfallen 15 (75%) auf Patienten aus der Gruppe der Typ 1 Diabetiker, 3 (15%) positive Fälle sind Typ 2 Diabetikern zuzuordnen, und die verbleibenden 2 (10%) positiven Fälle gehören in die Gruppe der Typ 3c Patienten (siehe Tab. 22).

4.1.10 Schilddrüsen-Antikörper

Eine immunologische Untersuchung auf Schilddrüsen-Antikörper (TPO-Antikörper, Tg-Antikörper, TSH-Antikörper) wurde bei 516 (27,6%) der von uns insgesamt untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten vorgenommen. Bei 113 (21,9%) der untersuchten Personen wurden positive Ergebnisse diagnostiziert. Im Weiteren sollen die Typen einzeln betrachtet werden.

Von den insgesamt 113 positiven Befunden entfallen 56 (49,6%) auf Patienten aus der Gruppe der Typ 1 Diabetiker, 45 (39,8%) positive Fälle sind Typ 2 Diabetikern zuzuordnen, und 12 (10,6%) positive Fälle gehören in die Gruppe der Typ 3c Patienten. Relativ bedeutet dies, dass 24,3% der 230 untersuchten Typ 1 Diabetiker Schilddrüsen-Antikörper aufweisen. Die Gruppe der Typ 1 Diabetiker weist absolut und prozentual den höchsten Anteil der positiv getesteten Patienten unter den drei Subtypen auf. Unter den 233 auf Schilddrüsen-Antikörper getesteten Typ 2 Diabetikern wurden 19,3% positiv auf Antikörper untersucht, was den geringsten Anteil unter den Subtypen darstellt. In dem Kollektiv der Typ 3c Patienten wurden 53 Personen untersucht, von denen 22,6% ein positives Testergebnis aufweisen (siehe Tab.13).

Tabelle 13: Häufigkeit der Schilddrüsen-Antikörper

Diabetes-Subtyp	Schilddrüsen-Antikörper (insgesamt getestet bei 516 Patienten)		
	getestet (%)	**positiver Befund (%)**	**negativer Befund (%)**
Typ 1	230 (44,6%)	56 (24,3%)	174 (75,7%)
Typ 2	233 (45,2%)	45 (19,3%)	188 (80,7%)
Typ 3c	53 (10,3%)	12 (22,6%)	41(77,4%)

4.1.11 Diabetestherapie

In der gängigen Praxis kommen zur Therapie des Diabetes mellitus drei etablierte Therapieregime zum Einsatz (siehe auch Kapitel Therapie des Diabetes mellitus). Zum einen die Therapie mit Insulin, bei der zwischen einem konventionellen und einem intensiviert konventionellen Therapieschema unterschieden wird. Eine weitere Option stellen die oralen Antidiabetika dar. In der vorliegenden Arbeit werden die oralen Antidiabetika Metformin, Sulfonylharnstoff, Acarbose, Glinide und Glitazone erfasst. Das dritte Therapieregime ist die Diät. Nicht selten kommt zur optimalen Behandlung des Patienten eine Kombination aus verschiedenen Therapieansätzen zur Anwendung. Insbesondere diätetische Maßnahmen als Begleittherapie zu Insulin und oraler Medikation stellen eine häufige Behandlungsmethode dar. Im Folgenden soll die therapeutische Bandbreite aufgeführt werden. Die Verteilung der Therapieregime in den drei Diabetes-Subtypen zeigen die Abb. 2-4 auf.

Insulintherapie: Von den insgesamt untersuchten 1868 Patienten bekommen 1125 (60,2%) Insulin.

In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker ist dies bei 397 Patienten (92,1%) der insgesamt untersuchten 431 Erkrankten der Fall. Die Tatsache, dass nicht alle 431 Typ 1 Patienten mit Insulin therapiert werden, lässt sich durch die Anzahl der Erstdiagnosen erklären. Unter den 1265 Typ 2 Diabetikern erhalten 625 Patienten

(49,4%) Insulin. In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker werden 103 (59,9%) der 172 Patienten mit Insulin therapiert.
Von den 1125 Patienten, die Insulin bekommen, sind 35,3% Typ 1 Diabetiker, 55,6% gehören der Gruppe Typ 2 an, und 9,2% sind Typ 3c Diabetiker (siehe Tab. 14). In Tab. 15 wird für unser Patientenkollektiv die Verteilung der Insulintherapie in das konventionell und das intensiviert konventionelle Therapieschema aufgezeigt.

Tabelle 14: Häufigkeit der Insulintherapie

Insulintherapie	Diabetes-Subtyp			
	Typ 1	**Typ 2**	**Typ3c**	**Total**
Insulin ja	397 (92,1%)	625 (49,4%)	103 (59,9%)	1125 (60,2%)
Insulin nein	34 (7,9%)	640 (50,6%)	69 (40,1%)	743 (39,8%)
Total	431 (100%)	1265 (100%)	172 (100%)	1868 (100%)

Tabelle 15: Konventionelles/intensiviert konventionelles Therapieschema

Therapieschema für n= Insulintherapie ja	Diabetes-Subtyp			
	Typ 1	**Typ 2**	**Typ3c**	**Total**
konventionell	41 (10,3%)	418 (66,9%)	60 (58,3%)	519 (46,1%)
Intensiviert	356 (89,7%)	207 (33,1%)	43 (41,7%)	606 (53,9%)
Total	397 (100%)	625 (100%)	103 (100%)	1125 (100%)

Im Folgenden soll aufgeführt werden, welche Häufigkeiten sich für die Monotherapie mit Insulin ergeben.

Von dem Gesamtkollektiv der 1868 Patenten werden 805 (43,1%) nur mit Insulin therapiert. Von den 431 Typ 1 Diabetiker erhalten 380 (88,2%) Patienten ausschließlich Insulin, was den höchsten Anteil der drei Subtypen ausmacht. In der Gruppe der 1265 Typ 2 Diabetiker werden nur 352 Personen (27,8%) allein mit Insulin therapiert, der geringste prozentuale Anteil innerhalb dieses Therapieregimes. In der Gesamtheit der 172 Diabetiker mit Typ 3c Diabetes sind es 73 Patienten (42,4%) (siehe Tab. 18).

Orale Antidiabetika (OAD): Von den insgesamt untersuchten 1868 Patienten erhalten 847 (45,3%) orale Antidiabetika. In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker ist dies bei 25 Patienten (5,8%) der insgesamt 431 Erkrankten der Fall. Unter den 1265 Typ 2 Diabetikern bekommen 749 Patienten (59,2%) OAD. In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker werden 73 (42,4%) der 172 Patienten in dieser Form therapiert.

Von den 847 Patienten, die orale Antidiabetika bekommen, sind 3,0% Typ 1 Diabetiker, 88,4% gehören der Gruppe Typ 2 an, und 8,6% sind Typ 3c Diabetiker (siehe Tab. 16). In Tab. 17 wird die Verteilung der OAD in Metformin, Sulfonylharnstoff, Acarbose, Glinide und Glitazone aufgezeigt. Dabei muss beachtet werden, dass die einzelnen Patienten sowohl mit einer Mono- als auch einer Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika behandelt werden.

Tabelle 16: Häufigkeit der Therapie mit oralen Antidiabetika

Diabetes-Subtyp		**OAD**		**Total**
		nein	**ja**	
Typ 1	**Anzahl**	406	25	431
	% innerhalb des Typ 1	94,2%	5,8%	100%
	% innerhalb OAD; nein/ja	39,8%	3,0%	23,1%

Typ2	**Anzahl**	516	749	1265
	% innerhalb des Typ 2	40,8%	59,2%	100%
	% innerhalb OAD; nein/ja	50,5%	88,4%	67,7%
Typ 3c	**Anzahl**	99	73	172
	% innerhalb des Typ 3c	57,6%	42,4%	100%
	% innerhalb OAD; nein/ja	9,7%	8,6%	9,2%
Total	**Anzahl**	1021	847	1868
	% innerhalb derTypen 1-3c	54,7%	45,3%	100%
	% innerhalb OAD; nein/ja	100%	100%	100%

Tabelle 17: Verteilung der oralen Antidiabetika

		Diabetes-Subtyp		
		Typ 1	**Typ 2**	**Typ 3c**
OAD	**nein**	406	516	99
	ja	25	749	73
Metformin	**nein**	408	740	124
	ja	23	525	48
Sulfonyl-harnstoff	**nein**	427	1066	151
	ja	4	199	21
Acarbose	**nein**	428	1121	165
	ja	3	144	7
Glinide	**nein**	429	1103	154
	ja	2	162	18
Glitazone	**nein**	430	1240	172
	ja	1	25	0

Im Folgenden soll aufgeführt werden, welche Häufigkeiten sich für die Monotherapie mit oralen Antidiabetika ergeben

Nur durch orale Antidiabetika werden 527 Patienten (28,2%) der insgesamt untersuchten 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Personen therapiert. In der Gruppe der 431 Typ 1 Diabetiker sind dies nur 8 Patienten (1,9%), was den geringsten Anteil unter den drei Subtypen bedeutet. Von den 1265 Typ 2 Diabetikern erhalten 476 Personen (37,6%) ausschließlich orale Antidiabetika, dies ergibt den höchsten Anteil dieses Therapieregimes. 43 Patienten (25,0%) der 172 Typ 3c Diabetiker erhalten eine ausschließlich orale Medikation (siehe Tab. 18).

Insulintherapie + orale Antidiabetika: Von den insgesamt untersuchten 1868 Patienten wird 320 Personen (17,1%) eine Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika verabreicht. In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker erhalten lediglich 17 Patienten (3,9%) der 431 Erkrankten eine Kombination von Insulin und OAD. Von den 1265 Typ 2 Diabetikern werden 273 Patienten (21,6%) in dieser Kombination therapiert. In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker ist dies bei 30 (17,4%) der 172 Patienten der Fall. Von den 320 Patienten, die Insulin und orale Antiiabetika bekommen, sind 5,3% Typ 1 Diabetiker, 85,3% gehören der Gruppe Typ 2 an, und 9,4% sind Typ 3c Diabetiker (siehe Tab. 18).

Diätetische Therapie: In dieses Therapieregime fallen all jene Patienten, die weder Insulin noch eine orale Medikation bekommen. Häufig sind es Patienten, deren Erstdiagnose erst jüngst getroffen wurde, so dass vor einer medikamentösen Therapie zunächst diätetische Behandlungsmaßnahmen gewählt werden. Auch Patienten mit einem erhöhten BMI fallen in diese Kategorie. Eine Gewichtsreduktion steht zunächst im Vordergrund, um eine verbesserte Stoffwechsel- und Blutzuckereinstellung auf diesem Wege zu erreichen.

Von den insgesamt untersuchten 1868 Patienten erhalten 216 Personen (11,6%) eine Monotherapie via Diät. In der Gruppe der Typ 1 Diabetiker ist dies bei 26 Patienten (6,0%) der insgesamt untersuchten 431 Patienten der Fall. Unter den 1265 Typ 2 Diabetikern sind 164 reine Diät-Patienten (13,0%). In der Gruppe der Typ 3c Diabetiker werden 26 (15,1%) der 172 Patienten ausschließlich diätetisch therapiert.

Von den 216 Patienten, die eine Monotherapie via Diät erhalten, sind 12,0% Typ 1 Diabetiker, hierunter fallen vermutlich viele Erstdiagnosen, 75,9% gehören der

Gruppe Typ 2 an, die auch den durchschnittlich höchsten BMI aufweist. 12,0%, der nur mit Diät therapierten Patienten, sind Typ 3c Diabetiker (siehe Tab. 18).

Tabelle 18: Häufigkeit der verschiedenen Therapieregime

Diabetes-Subtyp		Therapie				Total
		nur Diät	nur Insulin	nur OAD	Insulin + OAD	
Typ 1	**Anzahl**	26	380	8	17	431
	% innerhalb des Typ 1	6,0%	88,2%	1,9%	3,9%	100%
	% innerhalb der Therapie	12,0%	47,2%	1,5%	5,3%	23,1%
Typ 2	**Anzahl**	164	352	476	273	1265
	% innerhalb des Typ 2	13,0%	27,8%	37,6%	21,6%	100%
	% innerhalb der Therapie	75,9%	43,7	90,3%	85,3%	67,7%
Typ 3c	**Anzahl**	26	73	43	30	172
	% innerhalb des Typ 3c	15,1%	42,4%	25,0%	17,4%	100%
	% innerhalb der Therapie	12,0%	9,1%	8,2%	9,4%	9,2%
Total	**Anzahl**	216	805	527	320	1868
	% innerhalb der Typen 1-3c	11,6%	43,1%	28,2%	17,1%	100%
	% innerhalb der Therapie	100%	100%	100%	100%	100%

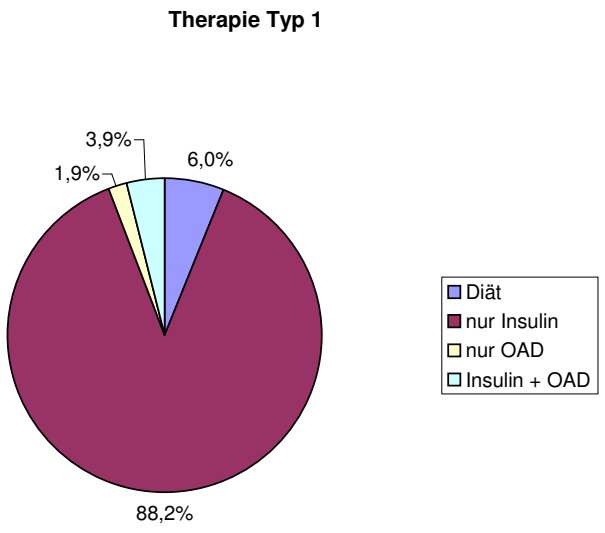

Abb. 2: Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Therapieregime innerhalb der Typ 1 Diabetiker

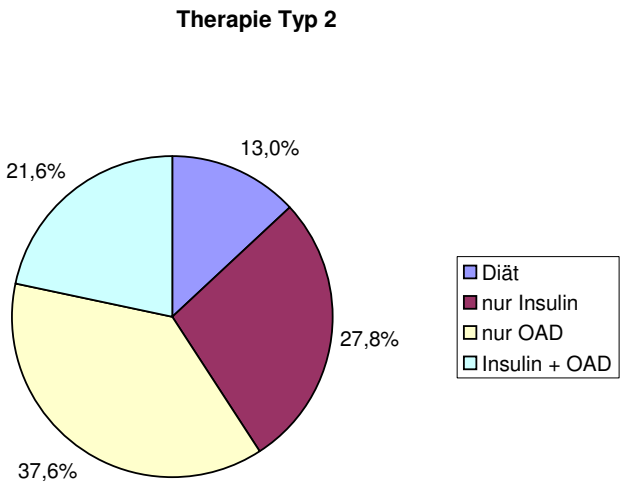

Abb. 3: Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Therapieregime innerhalb der Typ 2 Diabetiker

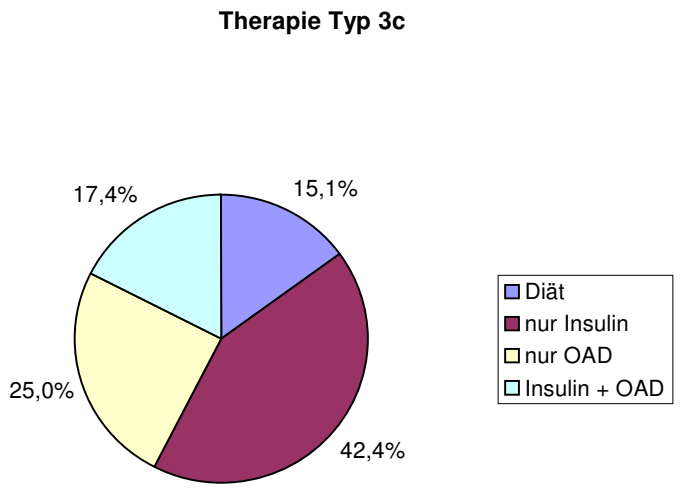

Abb. 4: Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Therapieregime innerhalb der Typ 3c Diabetiker

4.1.12 Aufschlüsselung der Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 3c im untersuchten Krankengut

In diesem Kapitel soll die Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 3c dargestellt werden. Die Diagnosen “chronische Pankreatitis“, “Pankreaslipomatose“, “chronisch atrophes Pankreas“, “verdichtetes Pankreasorgan“ in mindestens einem bildgebenden Verfahren (ERCP, MRCP, CT, MRT, Sonografie) sind Einschlusskriterien (siehe Kapitel Methoden) für die Klassifizierung des Diabetes mellitus Typ 3c, so dass alle 172 an Typ 3c erkrankten Patienten eine dieser Diagnosen tragen. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit vier weitere ätiologische Faktoren erfasst: Zystische Fibrose, Pankreas-Karzinom, Hereditäre Hämochromatose und Pankreasteilresektion (siehe auch Tab. 1 in Kapitel 2.1.2). Von den 172 Typ 3c Patienten haben 37 Patienten (21,5%) zusätzlich bzw. ergänzend zu einem Pankreasbefund in der Bildgebung eine dieser Diagnosen. 12 Patienten haben eine Hereditäre Hämochromatose, bei 14 Patienten wurde ein Pankreas-Ca diagnostiziert, 7 Patienten sind an Zystischer Fibrose erkrankt, bei 4 Patienten wurde eine Pankreasteilresektion vorgenommen (siehe Abb. 5).

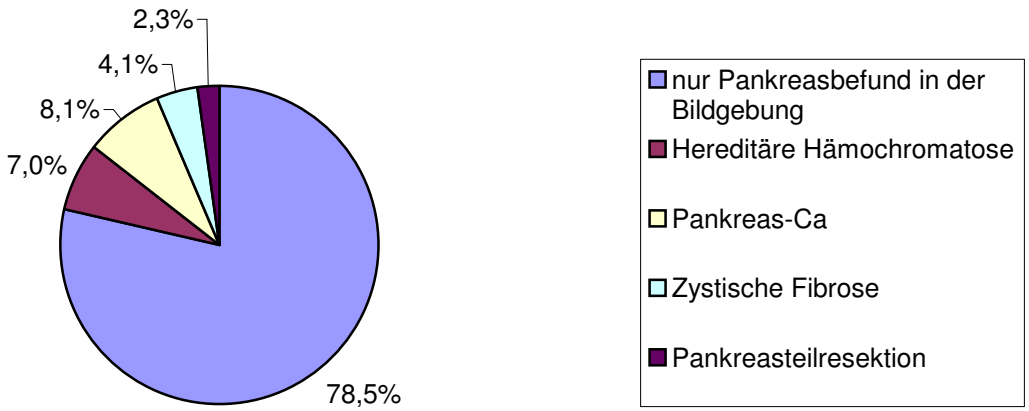

Abb. 5: Prozentuale Häufigkeit der Ätiologie des Typ 3c

4.2 Vergleiche und Korrelationen

In diesem Kapitel sollen Vergleiche und Korrelationen zwischen den drei Diabetes-Subtypen 1-3c zu verschiedenen Parametern aufgezeigt werden. Wesentliche Parameter wurden im vorstehenden Kapitel bereits beschrieben. Sämtliche Untersuchungen der folgenden Datenanalyse beziehen sich auch hier auf die reklassifizierte Typeneinteilung.

In der vorliegenden Datenanalyse gilt, wenn nicht anders angegeben, dass ein Korrelationswert (p) von < 0,05 signifikant ist (d.h. für weniger als 5% der Fälle trifft der Zusammenhang nicht zu bzw. für mindestens 95% ist er zutreffend), ein Korrelationswert von < 0,0003 ist hoch signifikant und ein Korrelationswert ≥ 0,05 ergibt keine Signifikanz bzw. ist nur schwach signifikant, wenn er zwischen ≤ 0,1 und ≥ 0,05 liegt.

4.2.1 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Geschlechtsverteilung

Betrachtet man die drei Typen insgesamt ergibt sich mit p=0,035 ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung. Um zu erörtern, wo eine Korrelation besteht, werden die drei Typen in der vorliegenden Auswertung jeweils einander gegenübergestellt.

Zwischen Typ 1 (49,4% Männer, 50,6% Frauen) und Typ 2 (50,6% Männer, 49,4% Frauen) ergibt sich mit p=0,696 kein signifikanter Unterschied. Stellt man Typ 1 gegenüber Typ 3c (60,5% Männer, 39,5% Frauen) besteht im Pearson Chi-Quadrat Test mit p=0,014 ein signifikanter Unterschied bezüglich des höheren Männeranteils bei der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Auch bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ergibt sich mit p=0,014 eine vergleichbare Differenz zu der stärkeren Gewichtung der erkrankten Männer an Typ 3c Diabetes. Die prozentuale Geschlechtsverteilung zeigt Abb. 6.

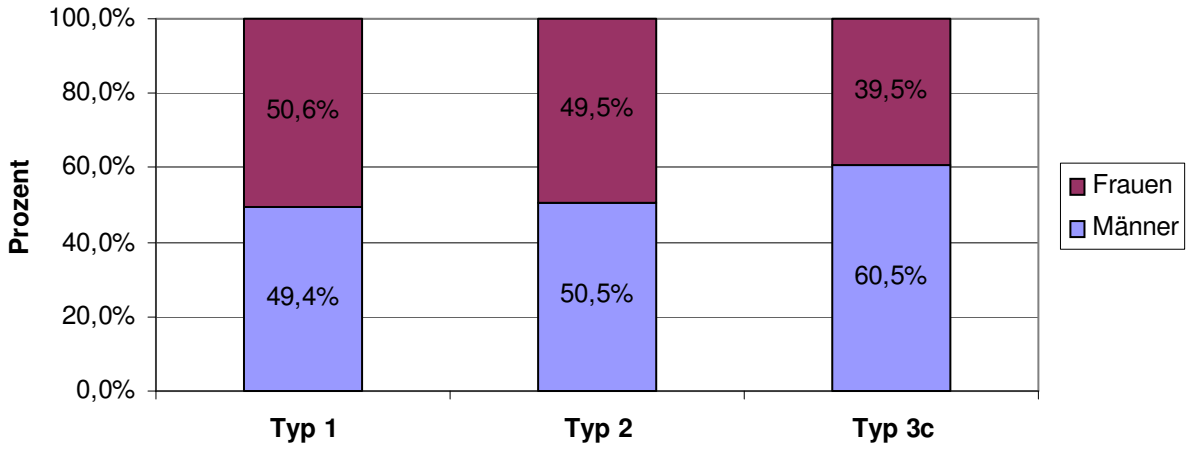

Abb. 6: Prozentuale Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Subtypen

4.2.2 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Altersverteilung

Bei der Gegenüberstellung aller drei Diabetes-Subtypen untereinander ergeben sich im Dunnett T3 Test signifikante Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung (siehe Abb. 7).

Mit einem Korrelationswert von p=0,0000 besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Typ 1 (mittleres Alter: 39,4 Jahre) und Typ 2 (mittleres Alter: 62,2 Jahre). Ebenso hoch signifikant (p=0,0000) ist der Unterschied zwischen dem Patientenalter der Typ 1 Diabetiker und der Typ 3c Diabetiker (mittleres Alter: 58,7 Jahre). Stellt man die Gruppe der an Typ 2 Diabetes Erkrankten den Typ 3c Patienten gegenüber, ergibt sich mit p=0,227 kein signifikanter Zusammenhang. Die Typ 1 Diabetiker sind in der vorliegenden Datenanalyse im Durchschnitt 22,8 Jahre jünger als die an Typ 2 erkrankten Patienten und durchschnittlich 19,3 Jahre jünger als die Typ 3c Diabetiker, was auf die immunologische Pathogenese des Typ 1 zurückzuführen ist (siehe Tab. 19).

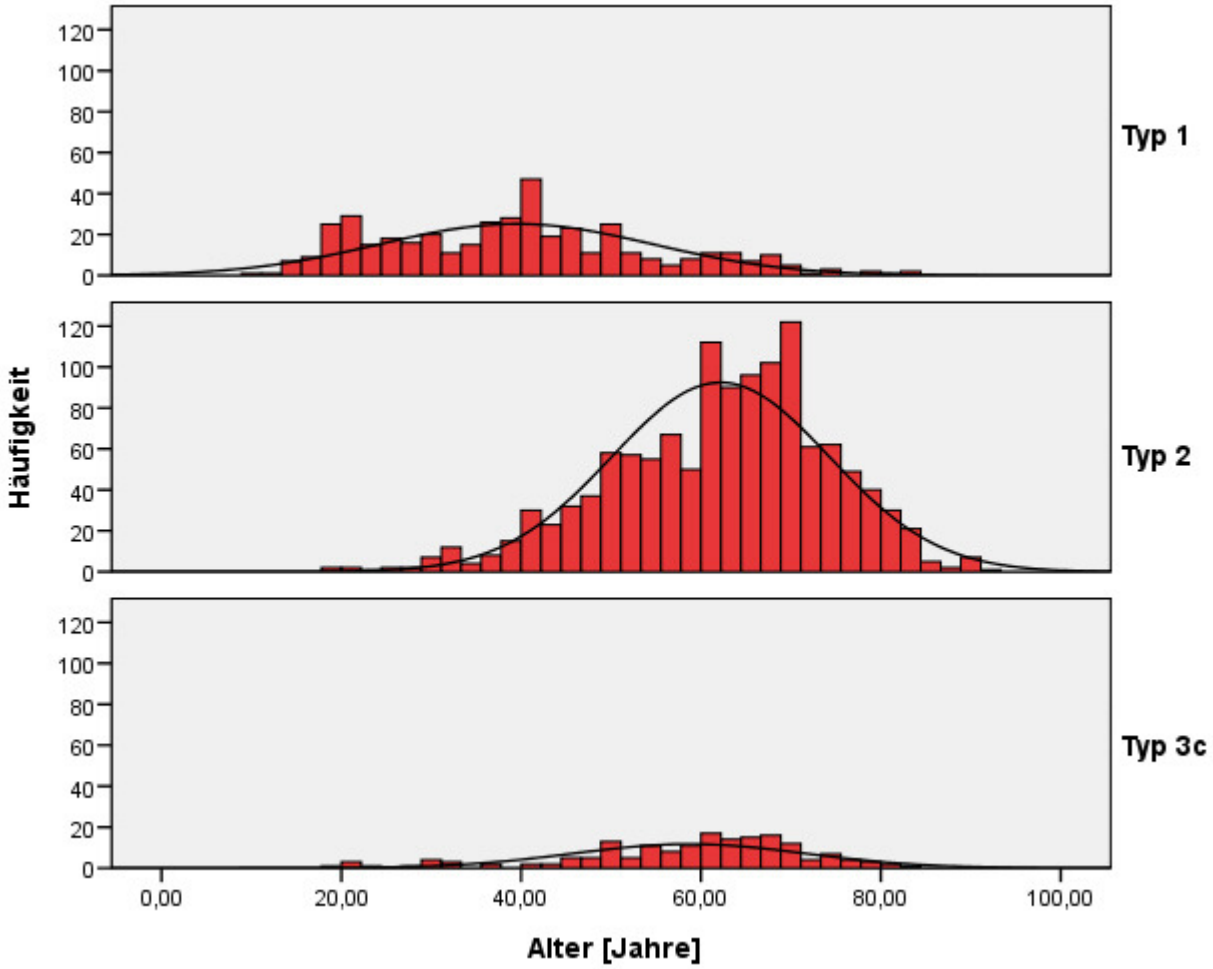

Abb. 7: Altersverteilung innerhalb der drei Diabetes-Subtypen

Tabelle 19: Korrelation zwischen Typ 1-3c und dem Alter

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Dunnett T3	**Typ 1** (Mittelwert Alter: 39,4 Jahre)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,0000 0,0000
	Typ 2 (Mittelwert Alter: 62,2 Jahre)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,0000 0,227
	Typ3c (Mittelwert Alter: 58,7 Jahre)	**Typ 1** **Typ2**	0,0000 0,227

4.2.3 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und dem Body-Mass-Index

Bei der Gegenüberstellung aller drei Diabetes-Subtypen untereinander ergeben sich im Dunnett T3 Test signifikante Unterschiede bezüglich des Body-Mass-Indexes (BMI). Die Verteilung des BMI innerhalb der drei Diabetes-Subtypen zeigt Abb. 8.
Mit einem Korrelationswert von p=0,0000 besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Typ 1 (mittlerer BMI: 25,0 kg/m^2) und Typ 2 (mittlerer BMI: 30,3 kg/m^2). Ebenso hoch signifikant (p=0,0000) ist die Differenz zwischen dem BMI der Typ 2 Diabetiker und dem BMI der Typ 3c Diabetiker (mittlerer BMI: 26,6 kg/m^2). Stellt man die Gruppe der an Typ 1 Diabetes Erkrankten den Typ 3c Patienten gegenüber, ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit p=0,020. Die Typ 1 Diabetiker sind in der vorliegenden Datenanalyse im Durchschnitt deutlich leichter als die an Typ 2 erkrankten Patienten und durchschnittlich leichter als die Typ 3c Diabetiker. Ebenso liegt der durchschnittliche BMI-Wert der Typ 2 Diabetiker signifikant über dem der Typ 3c Diabetiker. Die Gruppe der Typ 2 Diabetiker weist das höchste Körpergewicht auf. Glukoseintoleranz tritt vermehrt bei erhöhten BMI-Werten auf (siehe auch Kapitel Definitionen – BMI). Aus der Analyse wird ersichtlich, dass der mittlere BMI bei Typ 2 und Typ 3c über dem Normalgewicht (BMI= 25,0 kg/m^2) liegt. Bei dem mittleren BMI des Typ 3c spricht man von Präadipositas, der durchschnittliche BMI des Typ 2 liegt im Spektrum von Adipositas Grad I (siehe Tab. 20).

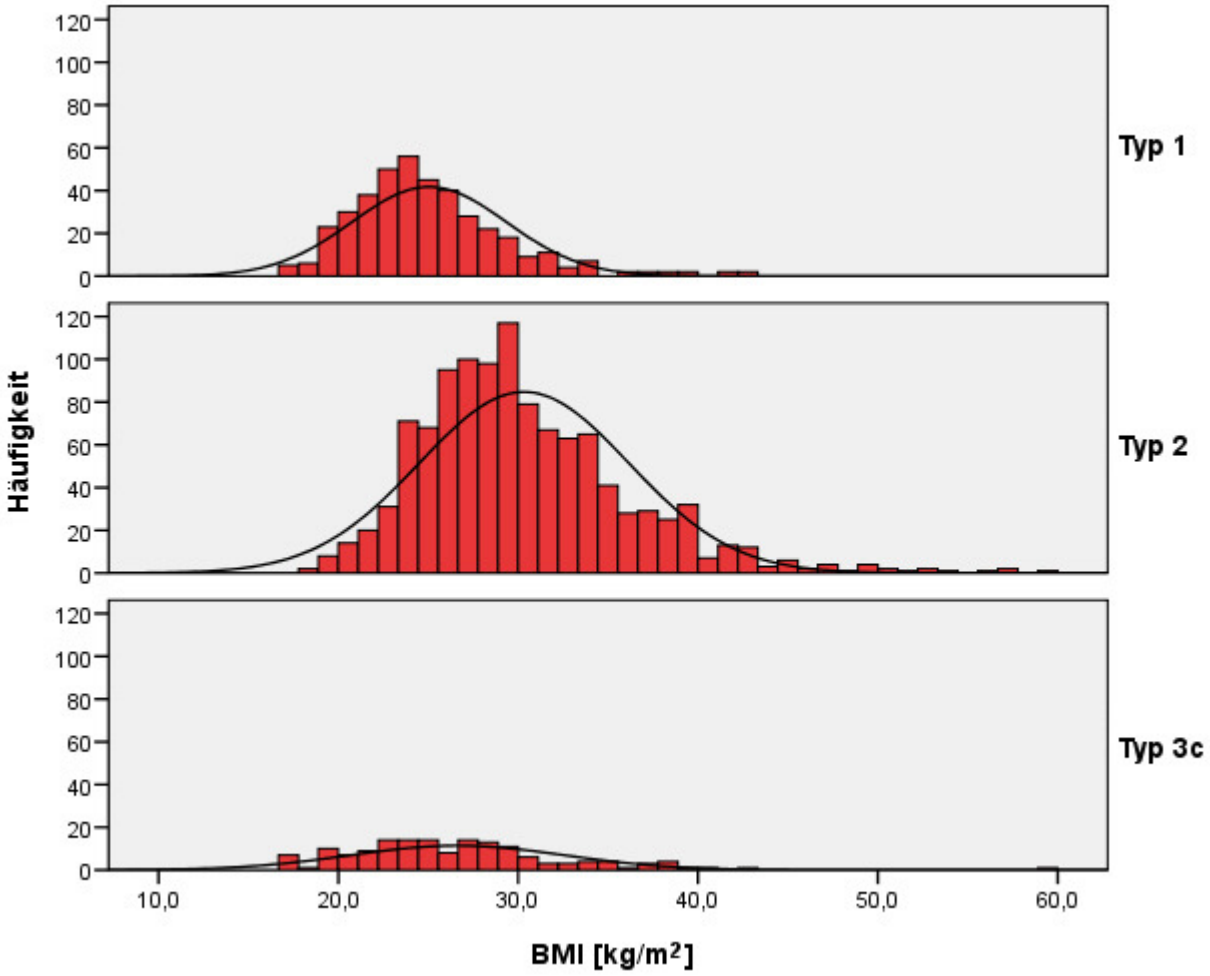

Abb. 8: Verteilung des BMI innerhalb der drei Diabetes-Subtypen

Tabelle 20: Korrelation zwischen Typ 1-3c und dem BMI

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Dunnett T3	**Typ 1** (Mittelwert BMI: 25,0 kg/m^2)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,0000 0,020
	Typ 2 (Mittelwert BMI: 30,3 kg/m^2)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,0000 0,0000
	Typ3c (Mittelwert BMI: 26,6 kg/m^2)	**Typ 1** **Typ2**	0,020 0,0000

4.2.4 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und dem HBA_{1c}

Bei der Gegenüberstellung aller drei Diabetes-Subtypen untereinander ergeben sich im Dunnett T3 Test keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Langzeitblutzuckereinstellung (HBA_{1c}). Die Verteilung des HBA_{1c} innerhalb der drei Diabetes-Subtypen zeigt Abb. 9.

Mit einem Korrelationswert von p=0,097 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Typ 1 (mittlerer HBA_{1c}: 7,7%) und Typ 2 (mittlerer HBA_{1c}: 7,5%). Ebenso besteht keine signifikante (p=0,126) Differenz zwischen dem HBA_{1c} der Typ 2 Diabetiker und dem Wert der Typ 3c Diabetiker (mittlerer HBA_{1c}: 7,8%). Stellt man die Gruppe der an Typ 1 Diabetes Erkrankten den Typ 3c Patienten gegenüber, so ergibt sich mit p=0,821 auch hier kein signifikanter Zusammenhang. Aus der Analyse wird ersichtlich, dass der durchschnittliche HBA_{1c}-Wert bei allen drei Diabetes-Subtypen im tolerablen Rahmen mit Werten < 8% liegt (siehe Tab. 21).

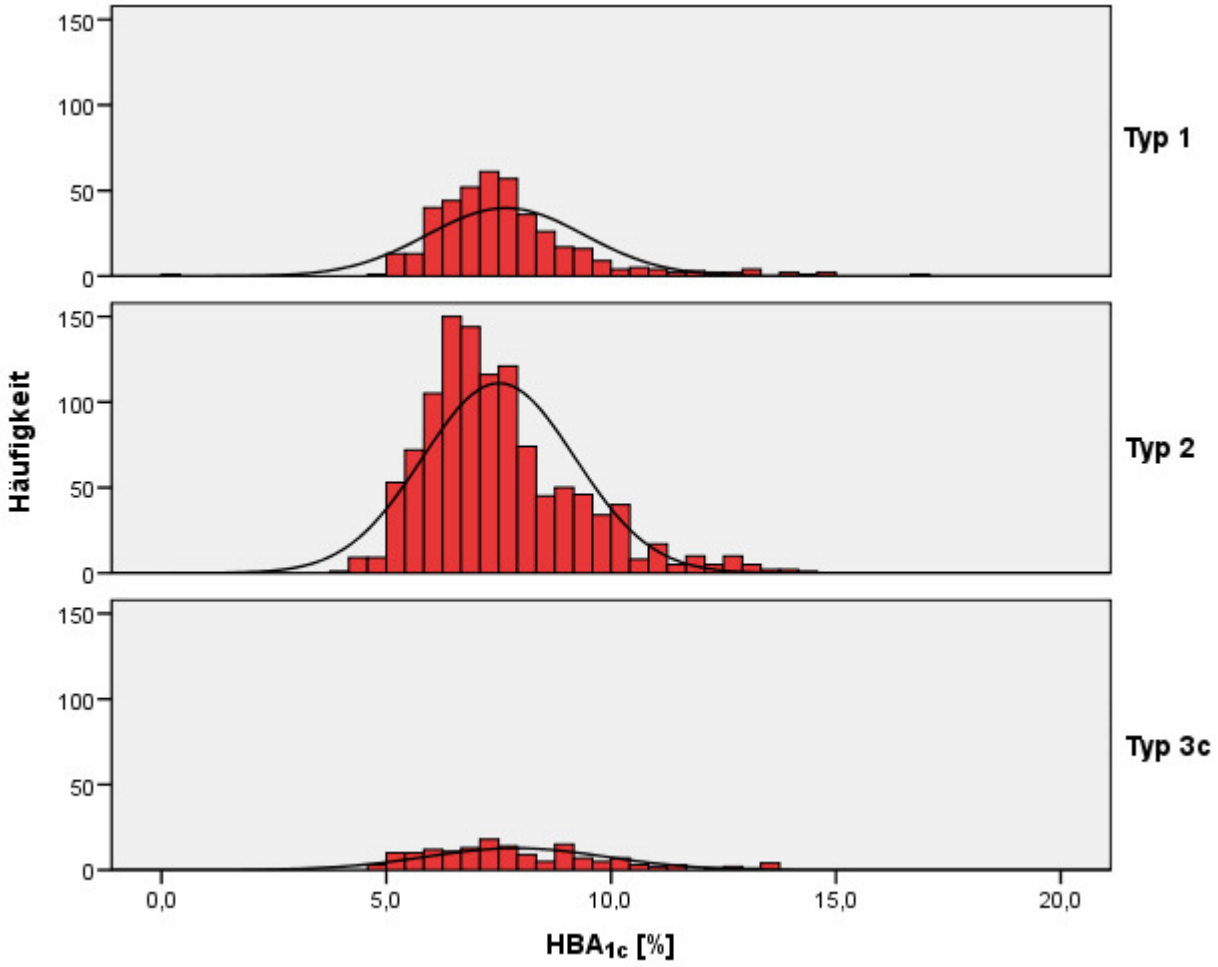

Abb. 9: Verteilung des HBA_{1c} innerhalb der drei Diabetes-Subtypen

Tabelle 21: Korrelation zwischen Typ 1-3c und dem HBA_{1c}

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Dunnett T3	**Typ 1** (Mittelwert HBA_{1c}: 7,7%)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,097 0,821
	Typ 2 (Mittelwert HBA_{1c}: 7,5%)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,097 0,126
	Typ 3c (Mittelwert HBA_{1c}: 7,8%)	**Typ 1** **Typ 2**	0,821 0,126

4.2.5 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Zöliakie-Antikörpern

In der Korrelationsprüfung der immunologischen Untersuchung auf Zöliakie-Antikörper (IgA-Gliadin-AK, IgG-Gliadin-AK, IgA-anti-Transglutaminase) kann im Fisher´s Exact Test innerhalb aller drei Subtypen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tab. 23). Insgesamt wurde nur bei einer im Verhältnis zum Gesamtkollektiv (1868 Patienten) kleinen Patientengruppe von 191 Patienten eine Antikörperbestimmung auf Zöliakie durchgeführt (siehe Deskriptive Statistik und Tab. 22, Abb. 10). Fehlende klinische Pathologie könnte einen Grund für die zahlenmäßig geringe immunologische Testung auf Zöliakie darstellen.

Tabelle 22: Häufigkeit der Zöliakie-Antikörper

Zöliakie-Antikörper		Diabetes-Subtyp			Total
		Typ 1	Typ 2	Typ 3c	
negativ	**Anzahl**	96	63	12	171
	% innerhalb der Typen 1-3c	86,5%	95,5%	85,7%	89,5%
	% innerhalb der neg. Zöliakie-AK	56,1%	36,8%	7,0%	100%
	% von Total	50,3%	33,0%	6,3%	89,5%
positiv	**Anzahl**	15	3	2	20
	% innerhalb der Typen 1-3c	13,5%	4,5%	14,3%	10,5%
	% innerhalb der pos. Zöliakie-AK	75,0%	15,0%	10,0%	100%
	% von Total	7,9%	1,6%	1,0%	10,5%
Total	**Anzahl**	111	66	14	191
	% innerhalb der Typen 1-3c	100%	100%	100%	100%
	% innerhalb der Zöliakie-AK	58,1%	34,6%	7,3%	100%
	% von Total	58,1%	34,6%	7,3%	100%

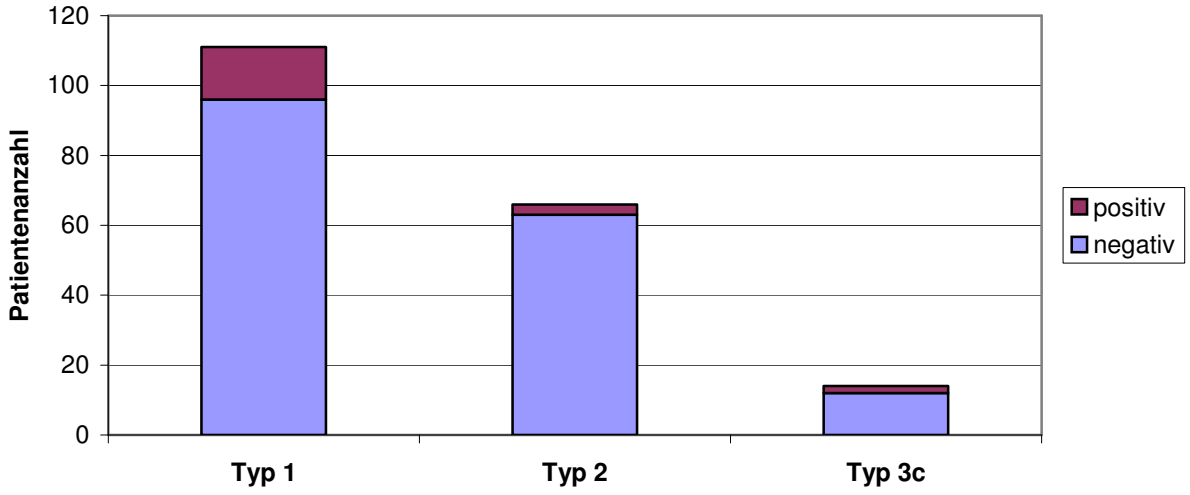

Abb. 10: Verteilung der Zöliakie-Antikörper auf die verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 23: Korrelation zwischen Typ 1-3c und Zöliakie-Antikörpern

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1**	**Typ 2** **Typ 3c**	0,072 1,0
	Typ 2	**Typ 1** **Typ 3c**	0,072 0,209
	Typ3c	**Typ 1** **Typ2**	1,0 0,209

4.2.6 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Schilddrüsen-Antikörpern

In der Korrelationsprüfung der immunologischen Untersuchung auf Schilddrüsen-Antikörper (TPO-Antikörper, Tg-Antikörper, TSH-Antikörper) kann im Fisher´s Exact Test innerhalb aller drei Subtypen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tab. 24 und Abb. 11). Insgesamt wurde nur bei einer im Verhältnis zum Gesamtkollektiv (1868 Patienten) kleinen Patientengruppe von 516 Patienten eine Antikörperbestimmung durchgeführt (siehe Deskriptive Statistik). Fehlende klinische Pathologie könnte einen Grund für die zahlenmäßig geringe immunologische Testung auf Schilddrüsen-Antikörper darstellen.

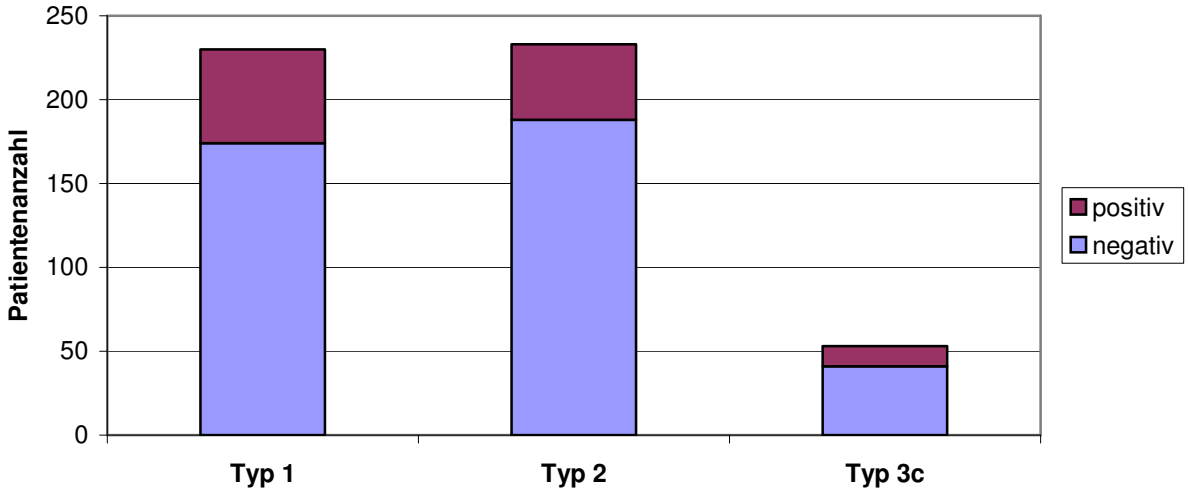

Abb. 11: Verteilung der Schilddrüsenantikörper auf die verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 24: Korrelation zwischen Typ 1-3c und Schilddrüsen-Antikörpern

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1**	**Typ 2** **Typ 3c**	0,216 0,860
	Typ 2	**Typ 1** **Typ 3c**	0,216 0,572
	Typ3c	**Typ 1** **Typ2**	0,860 0,572

4.2.7 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Alkoholkonsum

Betrachtet man die drei Diabetes-Subtypen insgesamt ergibt sich im Pearson Chi-Quadrat Test mit p=0,012 ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alkoholkonsums. Um zu erörtern, wo eine Korrelation besteht, werden die drei Typen in der vorliegenden Auswertung jeweils einander gegenübergestellt. Von den insgesamt untersuchten an Diabetes mellitus erkrankten 1868 Patienten wurde bei 338 (18,1%) der Alkoholkonsum dokumentiert, was für die klinische und anamnestische Diagnostik betrachtet einen hohen Anteil fehlender Angaben darstellt (siehe Deskriptive Statistik). Die prozentuale Häufigkeit des Alkoholkonsums zeigt Abb. 12.

Zwischen Typ 1 (32,4% Alkohol, 67,6% ø Alkohol) und Typ 2 (26,0% Alkohol, 74,0% ø Alkohol) ergibt sich mit p=0,351 im Fisher´s Exact Test kein signifikanter Unterschied. Stellt man Typ 1 gegenüber Typ 3c (47,1% Alkohol, 52,9% ø Alkohol) besteht im Fisher´s Exact Test mit p=0,129 ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ergibt sich mit p=0,006 im Fisher´s Exact Test eine signifikante Differenz zu erhöhtem regelmäßigen Alkoholkonsum in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Ergänzend werden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigt sich mit p=0,021 im Fisher´s Exact Test ein signifikanter Zusammnhang mit erhöhtem regelmäßigen Alkoholkonsum in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker (siehe Tab. 25).

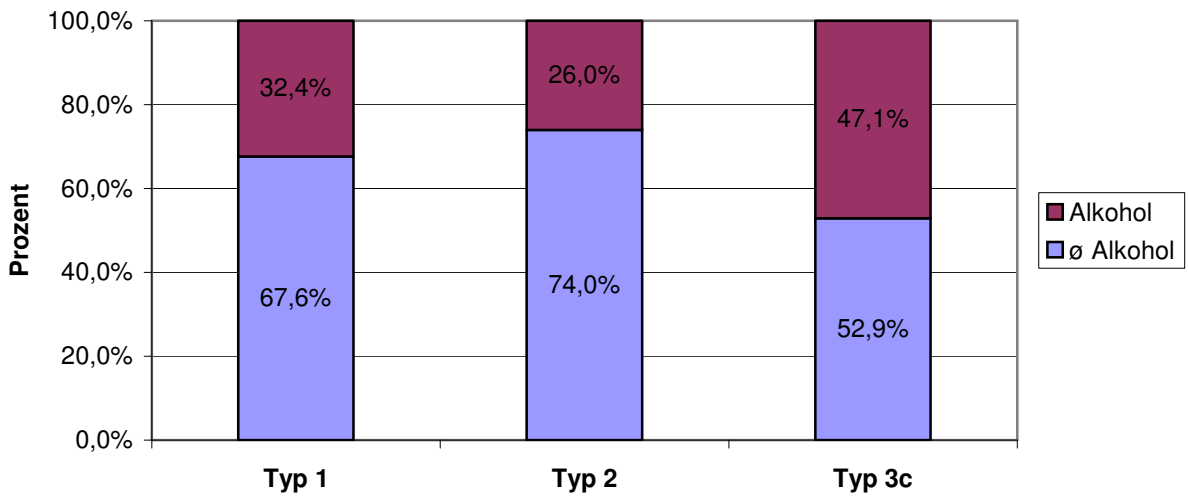

Abb. 12: Prozentuale Häufigkeit des Alkoholkonsums innerhalb der verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 25: Korrelation zwischen Typ 1-3c und Alkoholkonsum

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1** (32,4% Alkohol, 67,6% ø Alkohol)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,351 0,129
	Typ 2 (26,0% Alkohol, 74,0% ø Alkohol)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,351 0,006
	Typ3c (47,1% Alkohol, 52,9% ø Alkohol)	**Typ 1** **Typ2**	0,129 0,006
	Typ 3c	**Typ 1 + Typ 2**	0,021

4.2.8 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Nikotinkonsum

Betrachtet man die drei Diabetes-Subtypen insgesamt ergibt sich im Pearson Chi-Quadrat Test mit p=0,000 ein hoch signifikanter Unterschied beim Nikotinkonsum. Um zu erörtern, wo eine Korrelation besteht, werden die drei Typen in der vorliegenden Auswertung jeweils einander gegenübergestellt. Von den insgesamt untersuchten an Diabetes mellitus erkrankten 1868 Patienten wurde bei 572 (30,6%) der Nikotinkonsum dokumentiert, was für die klinische und anamnestische Diagnostik betrachtet einen hohen Anteil fehlender Angaben darstellt (siehe Deskriptive Statistik). Die prozentuale Häufigkeit des Nikotinkonsums zeigt Abb. 13.

Zwischen Typ 1 (67,7% Raucher, 32,3% Nichtraucher) und Typ 2 (45,6% Raucher, 54,4% Nichtraucher) ergibt sich mit p=0,0000 im Fisher´s Exact Test ein hoch signifikanter Unterschied mit einem höheren Raucheranteil in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker. Stellt man die Werte von Typ 1 den Vergleichswerten von Typ 3c (48,3% Raucher, 51,7% Nichtraucher) gegenüber, besteht im Fisher´s Exact Test mit p=0,014 ebenfalls eine signifikante Differenz zu einem höheren Raucheranteil bei den Typ 1 Patienten. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ist mit p=0,778 im Fisher´s Exact Test kein signifikanter Unterschied festzustellen. Ergänzend werden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigt sich mit p=0,741 im Fisher´s Exact Test keine signifikante Differenz (siehe Tab. 26).

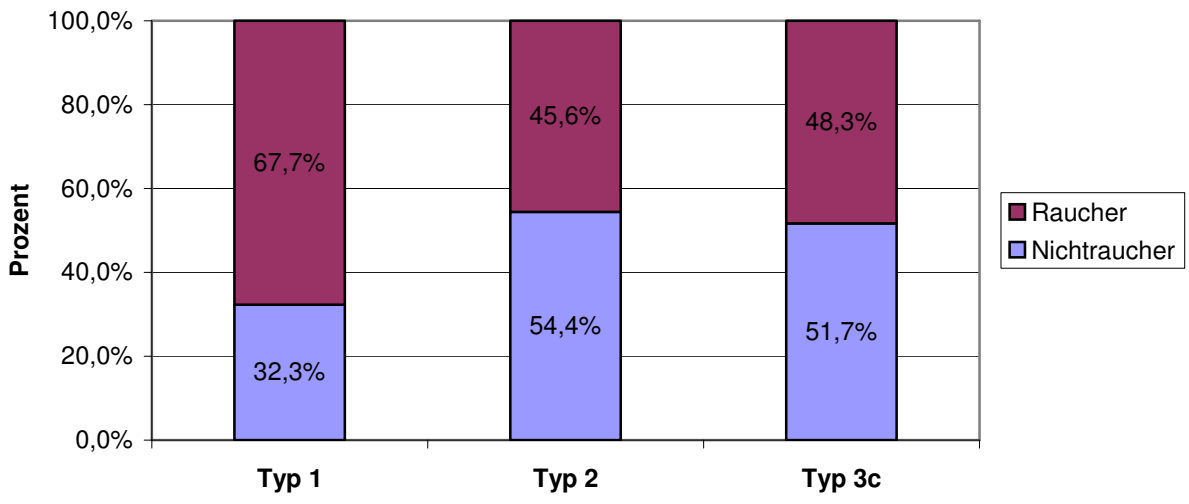

Abb. 13: Prozentuale Häufigkeit des Nikotinkonsums innerhalb der verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 26: Korrelation zwischen Typ 1-3c und Nikotinkonsum

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1** (67,7% Raucher, 32,3% ø Raucher)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,0000 0,014
	Typ 2 (45,6% Raucher, 54,4% ø Raucher)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,0000 0,778
	Typ3c (48,3% Raucher, 51,7% ø Raucher)	**Typ 1** **Typ2**	0,014 0,778
	Typ 3c	**Typ 1 + Typ 2**	0,746

4.2.9 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und Gallensteinen

In der Korrelationsprüfung zur Untersuchung auf Gallensteine wurden 907 Patienten (48,6%) der insgesamt 1868 an Diabetes mellitus erkrankten Personen erfasst. Bei den 907 gescreenten Patienten wurden 201 positive Befunde diagnostiziert (siehe Deskriptive Statistik). Betrachtet man die drei Diabetes-Subtypen insgesamt, ergibt sich im Pearson Chi-Quadrat Test mit p=0,0008 ein deutlich signifikanter Unterschied bezüglich der Gallensteindiagnostik. Um zu erörtern, wo eine Korrelation besteht, werden die drei Typen in der vorliegenden Auswertung jeweils einander gegenübergestellt. Die prozentuale Häufigkeit von Gallensteinen zeigt Abb. 14.
Zwischen Typ 1 (12,6% Gallensteine, 87,4% ø Gallensteine) und Typ 2 (24,9% Gallensteine, 75,1% ø Gallensteine) ergibt sich mit p=0,0001 im Fisher´s Exact Test ein hoch signifikanter Unterschied zu einem deutlich höheren prozentualen Anteil an positiven Befunden unter den Typ 2 Diabetikern. Stellt man Typ 1 gegenüber Typ 3c (25,4% Gallensteine, 74,6% ø Gallensteine) besteht im Fisher´s Exact Test mit p=0,004 ein signifikanter Unterschied zu einem höheren Befundanteil in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ergibt sich mit p=0,909 im Fisher´s Exact Test keine signifikante Differenz. Ergänzend werden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigt sich mit p=0,350 im Fisher´s Exact Test kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tab. 26).

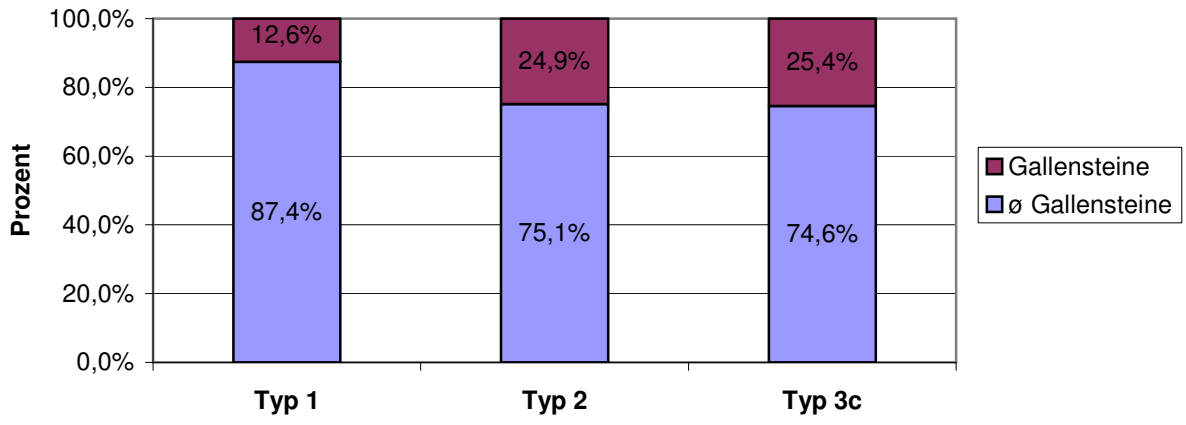

Abb. 14: Prozentuale Häufigkeit von Gallensteinen innerhalb der verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 26: Korrelation zwischen Typ 1-3c und Gallensteinen

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1** (12,6% Gallenst., 87,4% ø Gallenst.)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,0001 0,004
	Typ 2 (24,9% Gallenst., 75,1% ø Gallenst.)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,0001 0,909
	Typ3c (25,4% Gallenst., 74,6% ø Gallenst.)	**Typ 1** **Typ2**	0,004 0,909
	Typ 3c	**Typ 1 + Typ 2**	0,350

4.2.10 Zusammenhang zwischen den Subtypen 1-3c und der Einnahme von ACE-Hemmern

Bei der Analyse nach möglichen Zusammenhängen zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern und den drei Diabetes-Subtypen ergeben sich folgende Korrelationen.

Zwischen Typ 1 (27,0% ACE-Hemmer, 73,0% ø ACE-Hemmer) und Typ 2 (49,9% ACE-Hemmer, 50,1% ø ACE-Hemmer) ergibt sich mit p=0,0000 ein hoch signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Typ 2 Diabetiker nimmt nahezu die Hälfte der 1265 Patienten ACE-Hemmer ein, in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker sind es weniger als ein Drittel der 431 Patienten. Stellt man Typ 1 gegenüber Typ 3c (45,6% ACE-Hemmer, 54,4% ø ACE-Hemmer) besteht im Fisher´s Exact Test mit p=0,0000 ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied zur erhöhten Einnahme von ACE-Hemmern in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ergibt sich mit p=0,328 keine signifikante Differenz. Ergänzend werden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigt sich mit p=0,330 im Fisher´s Exact Test kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tab. 27). Die prozentuale Häufigkeit der Einnahme von ACE-Hemmern innerhalb der verschiedenen Diabetes-Subtypen zeigt Abb. 15.

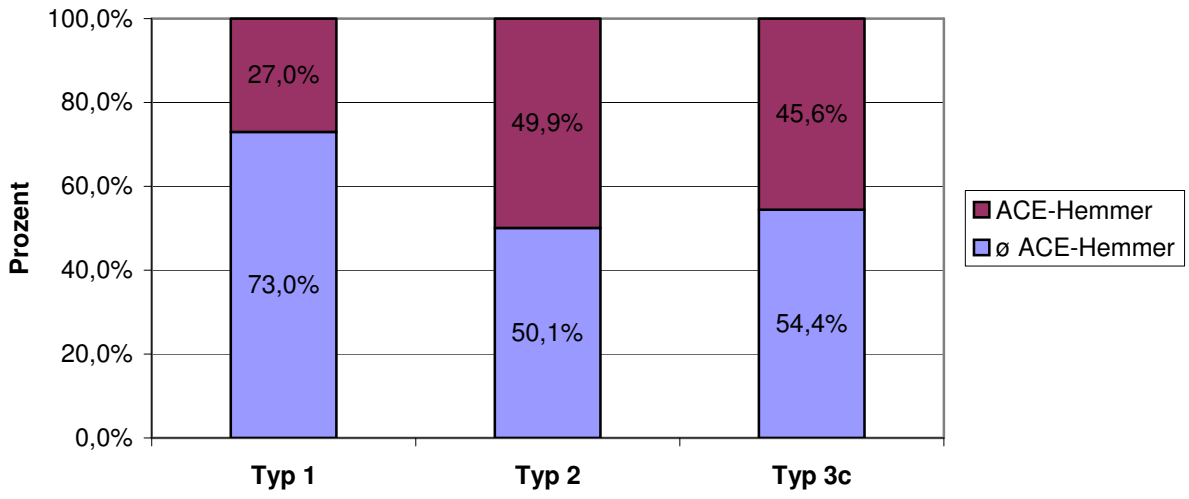

Abb. 15: Prozentuale Häufigkeit der Einnahme von ACE-Hemmern innerhalb der verschiedenen Diabetes-Subtypen

Tabelle 27: Korrelation zwischen Typ 1-3c und der Einnahme von ACE-Hemmern

Test	Diabetes-Subtyp	Gegenüberstellung	Korrelationswert (p)
Fisher´s Exact Test	**Typ 1** (27,0% ACE-Hemmer, 73,0% ø ACE-Hemmer)	**Typ 2** **Typ 3c**	0,0000 0,0000
	Typ 2 (49,9% ACE-Hemmer, 50,1% ø ACE-Hemmer)	**Typ 1** **Typ 3c**	0,0000 0,328
	Typ3c (45,6% ACE-Hemmer, 54,4% ø ACE-Hemmer)	**Typ 1** **Typ2**	0,0000 0,328
	Typ 3c	**Typ 1 + Typ 2**	0,330

5 Diskussion

Diabetes mellitus ist heute eine weit verbreitete Volkserkrankung, die bereits vor über 3000 Jahren Mediziner beschäftigte. Eine Verbindung zwischen Diabetes mellitus und dem Pankreas als Ursprungsorgan für diese Erkrankung war lange nicht bekannt. Ein sicheres Wissen über diese Verknüpfung entstand erst im 19. Jahrhundert. In der folgenden Zeit stand zunächst hinsichtlich der Entstehung des Diabetes mellitus der endokrine Funktionsverlust der Bauchspeicheldrüse im Vordergrund des medizinischen Interesses.

Eine differenzierte Betrachtung der Pathophysiologie des Diabetes mellitus entwickelte sich in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Auch der exokrine Funktionsverlust des Pankreas, sowohl bei Typ 1 Diabetikern, als auch bei Typ 2 Diabetikern, wurde in die Untersuchungen/Forschung verstärkt einbezogen [Lazarus et al. 1961, Chey et al. 1963, Vacca et al. 1964, Frier et al. 1976, Lankisch et al. 1982, Löhr et al. 1987]. Eine Erkrankung des exokrinen Pankreas als ätiologischer Faktor des Diabetes mellitus wird jedoch bis dato weitgehend vernachlässigt, was u.a. auch auf die initial uncharakteristische Symptomatik exokriner Pankreaserkrankungen zurückzuführen ist. Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust sind Symptome einer endokrinen Insuffizienz, die sich frühzeitig und unverkennbar diagnostizieren lassen. Krankheitsmerkmale einer exokrinen Funktionsstörung wie Fettmaldigestion mit Steatorrhoe und Oberbauchschmerz sind deutlich unspezifischer und treten erst in einem späteren Krankheitsverlauf in Erscheinung, was nicht selten zu Fehldiagnosen bzw. einer verspäteten Diagnose führt.

Es gilt als allgemein anerkannt, dass Pankreatitiden zu einer zeitweiligen oder persistierenden Störung des Glukosestoffwechsels führen können [Warren et al. 1950, Scuro et al. 1984, Büchler et al. 1996]. Die Häufigkeit pankreopriver Diabetesformen wird in der aktuellen Lehrmeinung mit 0,5-1% jedoch als gering angesehen [Günther 1961, Alberti 1988]. Dieser Diabetestyp (Typ 3c) findet bei der Klassifikation (besonders im hausärztlichen Rahmen) oft keine Beachtung. Es ist unter Hinweis auf die vorbestehenden Ausführungen davon auszugehen, dass chronische Pankreatitiden mit der Folge eines pankreopriven Diabetes mellitus klinisch nicht ausreichend diagnostiziert werden. Aufwändige direkte Pankreasfuntionstests und invasive, bildgebende diagnostische Verfahren (ERCP)

werden nur bei Patienten mit auffälliger klinischer Symptomatik oder bei begründeten Verdachtsfällen durchgeführt. Damit bleibt die Ätiologie bei vielen Diabetes-Fällen offen bzw. kann nicht eindeutig zugeordnet werden. Seit Einführung der Elastase-1-Messung im Stuhl zum Nachweis der exokrinen Pankreasfunktion steht ein vergleichsweise kostengünstiges, nicht invasives, spezifisches und sensitives diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches bereits in zahlreichen Pankreasfunktionsprüfungen zur Anwendung kam [Cavalot et al. 2004, Rothenbacher et al. 2005, Hardt et al. 2003b].

Unter der Hypothese, dass der Diabetes mellitus Typ 3c als pankreoprive Diabetesform sehr viel häufiger vorkommt als bisher angenommen, wurde diese Arbeit konzipiert. Zur Bestimmung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c wurden retrospektiv alle Akten von Patienten, die im Zeitraum von zwei Jahren (01.01.2003 - 31.12.2004) die Medizinische Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen im stationären oder ambulanten Rahmen zur Konsultation aufsuchten und bei denen die Diagnose Diabetes mellitus gestellt wurde, untersucht. Nach Erfassung aller vorhandenen Daten wurde eine kritische Reklassifizierung der Typen 1-3c nach dem erweiterten Vorschlag der ADA (2004) und der DDG (2001) vorgenommen, wobei sich auch Unterschiede zu den vorherigen klinischen Einteilungen ergeben konnten.

Folgende Bedingungen liegen der Typen-Einteilung dieser Studie zu Grunde:

- Typ 1 Diabetiker: Autoimmunphänomene nachweisbar oder das Vorhandensein konnte nicht ausgeschlossen werden (ICA, IAA, IA-2A, GAD-65A), (primäre) Insulinpflichtigkeit, C-Peptid-Level erniedrigt.
- Typ 2 Diabetiker: Übergewicht, Fehlen von Autoimmunphänomenen, Fehlen einer Pankreaserkrankung, C-Peptid-Level auffällig (erhöht).
- Typ 3c Diabetiker: Fehlen von Autoimmunphänomenen, exokrine Pankreasinsuffizienz (anhand der verminderten fäkalen Elastase-1) <u>und</u> eindeutiger Diagnose “chron. Pankreatitis“, “Pankreaslipomatose“, “chron. atrophes Pankreas“, “verdichtetes Pankreasorgan“ in mindestens einem bildgebenden Verfahren (ERCP, MRCP, CT, MRT, Sonographie).

Das analysierte Patientenkollektiv besteht aus 1868 Patienten (912 Frauen und 956 Männer). Nach erfolgter Reklassifikation ergab sich für diese Kohorte folgende Typen-Einteilung:
Als Typ 1 Diabetiker wurden 23,1% reklassifiziert (vorklassifiziert: 23,6%), die Typ 2 Diabetiker verringerten sich von 70,1% (vorklassifiziert) auf 67,7% (reklassifiziert) und die Typ 3c Patienten erhöhten sich im Zuge der Reklassifikation von 6,3% (vorklassifiziert) auf 9,2%.
Hierzu sei angemerkt, dass im Zuge der Reklassifikation 17 Patienten erstmals klassifiziert wurden, da sie in der Patientenakte nicht vorklassifiziert waren (siehe Kapitel 4.1.1). Auf die relativen Veränderungen hat dieser Einbezug nur geringste Auswirkung. Die reklassifizierte Typeneinteilung diente bei alle weiteren Untersuchungen der Datenanalyse als Bezugsfaktor.

5.1 Prävalenz der Diabetes-Subtypen 1-3c

Die WHO schätzt, dass 180 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus erkrankt sind [King et al. 1998]. In Deutschland geht die Deutsche-Diabetes-Gesellschaft von sechs Millionen Diabetikern aus [Kerner et al. 2001, Giani et al. 2004], dies entspricht etwa 7,6% der deutschen Bevölkerung. Die Internationale Diabetes Föderation sagt, dass 8% der Welt-Population betroffen sind. Sämtliche epidemiologische Untersuchungen der großen Diabetes-Organisationen beschreiben eine wachsenden Dendenz von Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus [ADA 2004, International Diabetes Federation 1994, McCarty et al. 1994]. Konkrete Zahlen zur epidemiologischen Lage des Subtyps 3c finden sich in der Literatur ausgesprochen wenig, dennoch ist das Interesse an diesem pankreopriven Diabetes und der Komorbidität von chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus gewachsen und in verschiedenen Studien publiziert [Rothenbacher et al. 2005, Hardt et al. 2000]. Die großen Gesundheits- und Diabetes-Organisationen schenken dem Subtyp 3c nur wenig Aufmerksamkeit. Es finden sich weder konkrete Zahlen zur Prävalenz noch detaillierte Definitionen, Klassifikationskriterien oder Therapievorschläge für diesen Subtyp.

In dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Dissertationsarbeit ergibt sich mit 9,2% (nach Reklassifikation) ein relativ hoher prozentualer Anteil an Typ 3c Diabetikern. Bereits in der Vorklassifikation zeigte sich mit 6,3% ein deutlich höherer Anteilswert als in der aktuellen Lehrmeinung mit 0,5-1% [Alberti 1988, Günther 1961] durchschnittlich unterstellt. In einer japanischen Studie an 17 500 Diabetikern wurden nur 1,7% pankreoprive Diabetes-Fälle beschrieben [Okuno et al. 1990]. Der hohe Anteil an Typ 3c Diabetikern in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv lässt sich durch das besondere Augenmerk der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen erklären. Die Mitarbeiter der Klinik sind durch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Wechselbeziehung zwischen exokriner Pankreasinsuffizienz und dem pankreopriven Diabetes mellitus für dieses Thema sensibilisiert, was zu einer differenzierteren Diagnostik und Klassifizierung der Patienten mit Diabetes mellitus führte. Durch Anwendung der Elastase-1-Messung im Stuhl und unter strenger Berücksichtigung der Klassifizierungs-Kriterien ergaben sich nicht selten bereits in der Vorklassifikation Korrekturen zugunsten eines höheren prozentualen Anteils an Typ 3c Patienten. Die vorliegenden Zahlen bestätigen bereits veröffentlichte Studien, die eine über den bisherigen Schätzungen liegende Anzahl an chronischen Pankreatitiden postulieren. Eine Prävalenz für chronische Pankreatitiden von 5-12,9% wird in diesen Studien nicht mehr ausgeschlossen [Hardt et al. 2000, Rothenbacher et al. 2005]. Bereits früher veröffentlichte Autopsie-Studien sprechen von 6-13% chronisch entzündlicher Veränderungen des Pankreas [Dörr 1964, Olsen 1978]. In einer weiteren Studie mit 3821 Autopsie-Fällen wurde bei 5,3% der Nicht-Diabetiker eine chronische Pankreatitis festgestellt, unter den an Diabetes erkrankten Personen konnte hingegen bei 11,2% eine chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse ausfindig gemacht werden [Blumenthal et al., Arch Surg 1963]. Andere Studien sprechen von ähnlich hohen Zusammenhängen zwischen chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus [Bank et al. 1975]. In der Untersuchung von Bank et al. [1975] weisen 91% der Patienten mit chronischer Pankreatitis eine abnorme Glukosetoleranz auf, unter den Patienten mit nicht kalzifizierender Pankreatitis sind es 70%. Eine weitere Veröffentlichung beschreibt, dass 8% oder mehr der Diabetes-Population an einem durch eine exokrine Pankreaserkrankung entstandenen Diabetes leiden [Hardt et al. 2008].

Eine höhere Anzahl an Patienten mit chronischer Pankreatitis weist auch auf einen höheren Anteil an pankreopriven Diabetesformen hin als bisher angenommen. Die Schwerpunkt-Betrachtung der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen lässt - in Verbindung mit der Überarbeitung der Typeneinteilung durch die Reklassifikation - eine genauere Zuordnung der Diabetespatienten in die drei Subtypen zu. Mit 9,2% Typ 3c Diabetiker liegt der Anteilswert im Größenbereich bereits vermuteter Häufigkeiten nach differenzierter Klassifikation. Die Annahme, dass der pankreoprive Diabetes (Typ 3c) eine seltene Form des Diabetes mellitus darstellt, hängt damit zusammen, dass die Prävalenz der chronischen Pankreatitis als äußerst gering eingeschätzt wurde. Diese Meinung können mehrere Studien widerlegen (siehe oben).
Geht man davon aus, dass basierend auf Studien etwa 10% der Bevölkerung pathologische Zeichen in Morphologie und Funktion des Pankreas aufweisen [Dörr 1964, Olsen 1978, Cattell et al. 1957, Rothenbacher et al. 2005] und etwa 20% dieser Patienten einen Diabetes mellitus haben [Olsen 1978, Blumenthal 1963, Bank et al. 1975, Hardt et al. 2000 u. 2003a], so würde dies bedeuten, dass 2% der Bevölkerung an einem pankreopriven Diabetes erkrankt sind. Wendet man dies auf die Gesamt-Prävalenz von Diabetes in Deutschland an (7,6%), muss von 26,6% Typ 3c Diabetikern im Diabetes-Kollektiv ausgegangen werden. In dem von uns untersuchten Diabetiker-Kollektiv wurde eine Prävalenz von 9,2% für den Typ 3c ermittelt. Fasst man diese Erkenntisse zusammen und wendet sie auf das Krankengut der Diabetiker an, ergibt sich für den Typ 3c eine höhere Prävalenz als für den Typ 1 Diabetes. Demnach kann der pankreoprive Subtyp (Typ 3c) von Seiten der Medizin nicht mehr ignoriert werden. Es ergeben sich enorme Konsequenzen bezüglich der Wertigkeit des pankreopriven Diabetes und im Hinblick auf Diagnostik und Therapie dieses Subtyps (siehe Kapitel 5.3).

Für die beiden Diabetes-Subtypen 1 und 2 ergeben sich folgende Prävalenzen:
Als Typ 1 wurden 23,6% vorklassifiziert, nach der Reklassifikation waren es 23,1%. Innerhalb dieser Subgruppe ergaben sie die geringsten Korrekturen. 96,3% der reklassifizierten Typ 1 Patienten waren bereits in der Vorklassifikation dem Typ 1 zugeordnet. Die Klassifikation der Typ 1 Diabetiker scheint in der klinischen Praxis die geringsten Schwierigkeiten zu bereiten. Durch die beiden Klassifikationskriterien

Präsenz von Autoimmunphänomenen und primäre Insulinpflichtigkeit lassen sich die Typ 1 Diabetiker eindeutig zuordnen. Hierzu sei jedoch angemerkt, dass in dieser Studie unter die Typ 1 Diabetiker auch solche mit nicht bekanntem Antikörperstatus fielen, wenn die restlichen Kriterien erfüllt waren und andere Typen ausgeschlossen werden konnten. 94,5% der vorklassifizierten Typ 1 Patienten sind auch im Zuge der Reklassifikation als Typ 1 eingestuft worden, 3,0% fielen in die Gruppe der Typ 2 Patienten, und 2,5% wurden zugunsten der Typ 3c Diabetiker korrigiert.

Als Typ 2 wurden 70,1% vorklassifiziert, nach der Reklassifikation waren es 67,7%. Zwischen der Gruppe der Typ 2 Diabetiker und der Gruppe der Typ 3c Diabetiker ergaben sich die meisten Verschiebungen mit Korrekturen zu beiden Seiten. 93,8% der vorklassifizierten Typ 2 Patienten wurden auch nach der Reklassifizierung dem Typ 2 zugeteilt, 0,9% fielen im Zuge der Reklassifikation in das Kollektiv der Typ 1 Diabetiker, und immerhin 5,3% wurden anhand der Klassifikationskriterien abschließend als Typ 3c kategorisiert.

Folgende Korrekturen ergaben sich in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. 75,2% der vorklassifizierten Typ 3c Patienten wurden auch nach der Reklassifikation als Typ 3c beschrieben, deutliche 21,4% der vorklassifizierten Typ 3c wurden als Typ 2 reklassifiziert, und 3,4% der vorklassifizierten Typ 3c fielen durch die Anwendung der aufgestellten Kriterien in das Kollektiv der Typ 1 Diabetiker.

In der klinischen Praxis scheint die Differenzierung zwischen Typ 2 und Typ 3c schwierig zu sein. Beide Typen zeichnen sich durch das Fehlen von Autoimmunphänomenen aus, bezüglich weiterer Parameter ähneln sich die beiden Typen, was in den folgenden Kapiteln noch aufgezeigt wird. Das deutlichste Unterscheidungskriterium ist das Zeichen einer Pankreaserkrankung in mindestens einem bildgebenden Verfahren bei den Typ 3c Diabetikern. Zudem müssen Patienten in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker einen erniedrigten Elastasewert (< 200 µg/g) aufweisen. Um eine eindeutige Klassifizierung und Differenzierung vornehmen zu können, muss diesen beiden wichtigen Kriterien eine entsprechende Bedeutung in der initialen Diagnostik eingeräumt werden. Laut Patientenakten wurde nicht selten auf diagnostische Verfahren verzichtet oder sie wurden nicht ausreichend dokumentiert. Zukünftig sollte bei Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz im Rahmen der Erstdiagnose auch die exokrine Pankreasfunktion mit untersucht werden.

Patienten mit der klinischen Symptomatik einer chronischen Pankreatitis müssen mit bildgebenden Verfahren (MRT, Endosonografie, ERCP) untersucht werden, um eine pathologische Morphologie des Pankreas auszuschließen bzw. zu bestätigen.

In der Gesamtbetrachtung ist für eine korrekte Klassifizierung aller drei Diabetes-Subtypen von höchster Bedeutung, dass im Zuge der Diagnosestellung eine ausreichende Diagnostik erfolgt. Die alleinige Diagnose “Diabetes” ist nicht ausreichend und sollte immer durch den Zusatz des entsprechenden Subtyps vervollständigt werden, da sich für den jeweiligen Patienten unterschiedliche Therapieoptionen mit einem Zugewinn an Lebensqualität eröffnen. Für den Typ 1 bedeutet dies, dass immer eine immunologische Testung erfolgen sollte. Bei den Typen 1 und 2 sollte eine Pankreasdiagnostik durchgeführt werden, um eine Dysfunktion und/oder Dysmorphologie der Bauchspeicheldrüse auszuschließen bzw. zu bestätigen. Die relevanten Parameter müssen in der Patientenakte dokumentiert werden, um die Diagnose für (mit)behandelnden Kollegen und den Patienten nachvollziehbar zu machen. Die in der vorliegenden Studie ermittelte Prävalenz des Typ 3c Diabetes von 9,2% ist unter Berücksichtigung, dass bei vielen Patienten die exokrine Pankreasfunktion mittels bildgebender Verfahren und/oder Bestimmung der fäkalen Elastase-1 nicht untersucht wurde, keinesfalls als überschätzt anzusehen. Es ist davon auszugehen, dass bei entsprechend konsequent durchgeführter Initialdiagnostik der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse, der Anteil an pankreopriven Diabetikern wächst und der Anteilswert an Typ 3c Patienten mindestens in der Größenordung der der Typ 1 Diabetiker liegt oder diesen übersteigt.

5.1.1. Methode der Arbeit

Bei der vorliegenden Dissertationsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit einem großen Stichprobenumfang an 1868 Patienten. In erster Linie steht die Analyse der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im Vordergrund dieser Arbeit. Desweiteren wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf die Diabetes-Subtypen 1-3c untersucht.

Prospektive Studien werden in der wissenschaftlichen Arbeit meist höher bewertet als retrospektive Untersuchungen. An retrospektiven Studien, die an sich ein nicht-

interventionelles Untersuchungsmodell darstellen, wird kritisiert, dass sie zur Optimierung der Patientenversorgung nur gering beitragen [Lukas-Nülle et al. 2007]. Für viele Fragestellungen, so auch für die Prävalenzerhebung, stellen retrospektive Analysen dennoch ein wichtiges Studienmodell für die medizinische Forschung dar [Lorenz 1981]. Retrospektive Studien sind in großem Umfang von der sachgerechten Dokumentation der Patientenunterlagen abhängig, was nicht selten zu einer lückenhaften Datenerfassung führt. Dies wiederum hat zur Folge, dass wiederholt entsprechende Patientenanzahlen von der Datenanalyse ausgeschlossen werden müssen. Bei prospektiven Studien ist dies seltener der Fall, da die angestrebten Daten vollständiger und gezielter erfasst werden.

Dennoch ergeben sich für retrospektiven Studien wichtige Vorteile. Sie sind in der Regel ethisch unbedenklich, da sie keine Tier- oder Humanexperimente darstellen [Lindenschmidt et al. 1981], sie sind kostengünstiger als experimentelle Studien und können in einem kürzeren zeitlichen Rahmen durchgeführt werden. Zudem kann durch die retrospektive Untersuchung die Dokumentation der jeweiligen Klinik überprüft werden. Durch die explorative Analyse der retrospektiven Studien werden Hypothesen entwickelt, die durch prospektive Studien validiert werden können, so dass retrospektive Analysen unverzichtbarer Anteil der klinischen Forschung sind [Lorenz 1981].

Wie bereits beschrieben, lässt sich durch eine retrospektive Studie der Dokumentationsstatus einer Klinik/Abteilung untersuchen, was bei der vorliegenden Arbeit während der Datenerhebung und -analyse deutlich wurde. Grundlegende Parameter der Diabetesdiagnostik wie BMI und HBA_{1c} wurden nicht bei allen Patienten dokumentiert bzw. erhoben. Durch eine fehlende Dokumentation lässt sich nicht nachweisen, ob die entsprechenden Parameter bestimmt wurden. Eine lückenhafte Erhebung zeigte sich auch bei Nikotin- und Alkoholkonsum, die jedoch zu einer regelhaften Anamnese des Patienten gehören. Eine Nachlässigkeit im Rahmen der Diagnostik zeigt sich desweiteren bei fehlenden Befunden zu Diabetes assoziierten Antikörpern, die ein wesentliches Kriterium der Klassifikation des Diabetes mellitus darstellen. So mussten in dieser Studie z.B. auch Typ 1 Diabetiker als solche klassifiziert werden, bei denen der Antikörperstatus nicht dokumentiert wurde, wenn die restlichen Kriterien erfüllt waren und andere Typen ausgeschlossen werden konnten. Ein gewisser Anteil fehlender Werte lässt sich durch die

Befunderhebung in auswertigen Kliniken/Praxen erklären, dennoch sollte bei einer Erstkonsultation der Patienten mit fraglichem Antikörperstatus dieser bestimmt werden oder entsprechend vorliegende Befunde dokumentiert werden. Nur so kann eine exakte Typeneinteilung vorgenommen werden, die Anspruch jeder diabetologischen Abteilung sein sollte. Ähnlich verhält es sich mit immunologischen Befunden gegen Schilddrüsengewebe und Gliadine, die nur selten bestimmt wurden. Sicher ist eine Diagnostik bei fehlender Klinik in diesen Fällen kaum zu rechtfertigen. Insbesondere bei Typ 1 Diabetikern, bei denen vermehrt immunologische Zusatzerkrankungen (Hashimoto Thyreoiditis, Zöliakie, etc.) beobachtet werden, sollte eine immunologische Diagnostik jedoch nicht die Ausnahme darstellen. Zudem sollte bei Diabetikern mit fraglicher Klassifikation systematisch die fäkale Elastse-1 bestimmt werden, da mit einer deutlich höheren Anzahl von pankreopriven (Typ 3c) Diabetesfällen gerechnet werden muss.
Nur eine genaue Dokumentation der Patientendaten und Befunde lässt eine korrekte Klassifikation der Diabetes-Subtypen zu.

5.2 Die Subtypen 1-3c unter dem Einfluss verschiedener Parameter

5.2.1 Demographische Einflüsse

Von den 1868 Diabetikern dieser Studie sind 912 (48,8%) Frauen und 956 (51,2%) Männer. Dies entspricht in etwa der Normalverteilung in der Bevölkerung. Für das von uns untersuchte Diabetiker-Kollektiv ergibt sich folgende Geschlechts-Aufteilung in den drei Subtypen: Typ 1 (49,4% Männer, 50,6% Frauen), Typ 2 (50,6% Männer, 49,4% Frauen), Typ 3c (60,5% Männer, 39,5% Frauen).
Eine Auffälligkeit zeigt sich im Vergleich zwischen der Geschlechtsverteilung der Typ 1 und der Typ 3c Diabetiker mit einem deutlich höheren Männeranteil bei den Typ 3c Diabetikern, ein analoger signifikanter Unterschied zugunsten männlicher Patienten zeigt sich im Vergleich Typ 2 versus Typ 3c. Der Anteil männlicher Erkrankter in der Gruppe der Typ 3c Patienten liegt vergleichweise deutlich über dem Anteil in den

beiden Gruppen Typ 1 und Typ 2, deren Geschlechtsverteilung in etwa der Normalverteilung entspricht. Andere Studien, die den Zusammenhang von fäkaler Elastase-1 (erniedrigte Werte sind Kriterium für dem Typ 3c) und der Geschlechtsverteilung prüften, haben keine signifikante Korrelation ausfindig gemacht [Hardt et al 2003a, Cavalot et al. 2004]. In Untersuchungen dieser Studie zeigten sich jedoch die beschriebenen statistisch abgesicherten Abhängigkeiten. Der höhere Anteil an Männern unter dem Typ 3c Diabetikern stützt die Hypothese, dass Alkohol die dominierende Ursache der chronischen Pankreatitis darstellt [Etemad et al. 2001, Layer et al. 1994b, Mergener et al. 1997]. Alkoholabusus wird für 70-80% der Fälle verantwortlich gemacht [Lankisch et al. 1993a, Mergener et al. 1998]. In einem aktuellen Suchtsurvey im Auftrag des Robert Koch-Instituts führen die Männer in allen Kategorien des risikoreichen Alkoholkonsums (Männer > 30g/Tag, Frauen > 20g/Tag) vor den Frauen. Riskanten Alkoholkonsum weisen 12% der Männer, aber nur 6% der Frauen auf. In die Kategorie “gefährlicher Alkoholkonsum” fallen 3,7% der Männern und 1,2% der Frauen [Augustin et al. 2005].

Wie nicht anders zu erwarten, liegt das mittlere Alter der Typ 1 Diabetiker (39,4 Jahre) höchst signifikant unter dem Durchschnittsalter der Typ 2 (mittleres Alter: 62,2 Jahre) und der Typ 3c Patienten (mittleres Alter: 58,7). Das frühere Erkrankungsalter durch die immunologische Ätiologie des Typ 1 ist hinlänglich bekannt. Bei der Korrelationsprüfung zwischen Typ 2 versus Typ 3c ergibt sich keine Signifikanz. Die Patienten beider Subtypen zeigen einen vergleichsweise höheren Altersdurchschnitt mit späterem Erkrankungsalter als die Typ 1 Diabetiker. Das vermehrte Auftreten exokriner Dysfunktion im mittleren bis höheren Alter, was zumindest für den Typ 3c zutrifft, wurde bereits in anderen Studie beschrieben [Rothenacher et al. 2005, Hardt 2004].

Sicherlich wirft der höhere Männeranteil und das mittlere bis höhere Erkrankungsalter der Typ 3c Patienten Fragen auf. Westlicher Lebensstil mit Gebrauch und Missbrauch von Genussmitteln (Alkohol, Nikotin, fettreiche Nahrung etc.) bietet ein Erklärungsmodell für eine mit dem Alter zunehmende Funktionsschwäche des Pankreas und einem höheren Anteil männlicher Patienten. Trotzdem müssen weitere Erklärungsansätze wie genetische und autoimmunologische Prozesse [Witt et al. 2000, Whitcomb et al. 1996] und die Diagnostik der chronischen Pankreatitis der Forschung unterzogen und in der klinischen Praxis diskutiert und erörtert werden

5.2.2 HBA_{1c} und Body-Mass-Index (BMI)

Bei der Korrelationsprüfung der HBA_{1c}-Werte zu den drei Diabetes-Subtypen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die mittleren HBA_{1c}-Werte liegen bei 7,7% für den Typ 1, für den Typ 2 bei 7,5% und für den Typ 3c Diabetiker bei 7,8%. Alle durchschnittlichen Werte liegen zwar im tolerablen Rahmen, trotzdem erscheinen die Werte für eine Klinik mit diabetologischen Schwerpunkt verbesserungswürdig. Als Referenzbereich für das an der Universitätsklinik Gießen angewendete Verfahren zur Bestimmung des HBA_{1c}-Wertes wird 4,3-6,1% angegeben. Weiter sei angemerkt, dass bei den von uns untersuchten 1868 Patienten lediglich bei 1707 (91,4%) HBA_{1c}-Werte bestimmt bzw. in den Krankenunterlagen dokumentiert wurden. Zur optimalen Behandlung und Untersuchung der diabetologischen Patienten sollte jedoch der Verlaufsparameter bei allen Patienten regelmäßig bestimmt und festgehalten werden.

Der BMI wurde als Parameter in die Studie aufgenommen, um einen Zusammenhang der drei Subtypen mit dem Körpergewicht der Patienten zu überprüfen. Mit einem Korrelationswert von p=0,0000 besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Typ 1 (mittlerer BMI: 25,0 kg/m^2) und Typ 2 (mittlerer BMI: 30,3 kg/m^2). Ebenso hoch signifikant (p=0,0000) ist der Unterschied zwischen dem BMI der Typ 2 Diabetiker und dem BMI der Typ 3c Diabetiker (mittlerer BMI: 26,6 kg/m^2). Stellt man die Gruppe der an Typ 1 Diabetes Erkrankten den Typ 3c Patienten gegenüber, ergibt sich eine signifikante Differenz mit p=0,020. Wie auch beim HBA_{1c}, so sei hier angemerkt, dass nur bei 1673 (89,6%) der von uns untersuchten 1868 Patienten Angaben zu Körpergröße und -gewicht in den Akten zu finden waren. Diese Angaben sollten standardmäßig bei allen Patienten erfasst und dokumentiert werden
Der durchschnittlich hohe BMI in der Gruppe der Typ 2 Diabetiker überrascht nicht. Ein erhöhter BMI ist Einschlusskriterium in der Klassifikation des Typ 2. Eine Störung der Glukosetoleranz tritt vermehrt bei Übergewicht auf. Neben der genetischen Disposition spielt Adipositas als Realisationsfaktor eine entscheidende Rolle. Übergewicht gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes [Carey et al. 1997, Morris et al. 1989, Standl 1995].

Ebenso war ein geringer BMI in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker zu erwarten. Ein meist schlanker, normalgewichtiger Patient ist Merkmal für den Diabetes mellitus Typ 1 (DDG 2001).

Der BMI der exokrin insuffizienten Typ 3c Diabetiker liegt schwach über dem für den BMI definierten Normbereich und deutlich unter dem Wert der exokrin suffizienten Typ 2 Diabetiker. Wie in anderen Studien bereits aufgezeigt, ist ein verminderter fäkale Elastase-1-Wert meist mit einer Steatorrhoe und einer Störung der Fettdigestion verbunden [Cavalot et al. 2004, Hardt et al. 2000, 2001, 2003a+b], so dass eine Maldigestion als Ursache des geringeren Körpergewichts bei den Typ 3c Patienten im Vergleich zu den Typ 2 Patienten in Frage kommt. Die exokrinen und endokrinen Funktionseinheiten des Pankreas sind anatomisch und funktionell eng miteinander verbunden, so dass sich Störungen in beiden Systemen durchaus wechselseitig aufeinander auswirken können [Adler et al. 1975, Hendersen 1969]. Die Aufnahme von Fettsäuren ist abhängig von der exokrinen Pankreasleistung. Fettsäuren als Nahrungsbestandteil verursachen eine Freisetzung von Inkretinhormonen aus dem Darm, die wiederum die Insulinausschüttung auf Glukosereize steigern [Herrmann et al. 1995]. Ist die exokrine Pankreasfunktion gestört, wirkt sich dies negativ auf die Insulinsekretion aus, was wiederum einen Manifestationsfaktor für Diabetes darstellen kann. Für den pankreopriven Diabetes mellitus können sich aus der Erkenntnis dieses Zusammenhangs neue Therapie-Möglichkeiten eröffnen.

5.2.3 Antikörper (Zöliakie, Schilddrüse, Diabetes)

In der vorliegenden Studie wurden drei Antikörper als Parameter in die Datenerhebung aufgenommen. Die Erhebung der Diabetes-Antikörper (Inselzell-Antikörper, GAD65-Antikörper, Insulin-Autoantikörper) diente in erster Linie der Klassifikation des Typ 1 Diabetes und zur Abgrenzung der Subtypen 2 und 3c. Desweiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob autoimmune Prozesse im Zusammenhang mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz stehen, was insbesondere anhand des Typ 3c Diabetes untersucht werden sollte. Bei an Typ 1 erkrankten Patienten werden nicht selten weitere immunologische Erkrankungen beobachtet (Hashimoto Thyreoditis, Zöliakie etc.), so dass auch dieser Frage nachgegangen

werden sollte. Für diese Untersuchungen wurden Schilddrüsen-Antikörper (TPO-Antikörper, Tg-Antikörper, TSH-Antikörper) und Zöliakie-Antikörper (IgA-Gliadin-AK, IgG-Gliadin-AK, IgA-anti-Transglutaminase) in die Studie aufgenommen.
Von den 431 als Typ 1 klassifizierten Diabetikern wurde lediglich bei 208 Patienten (48,3%) der immunologische Status bezüglich Diabetes-Antikörpern erhoben bzw. in den Krankenakten dokumentiert. Bei 223 Fällen - einem beträchtlichen Anteil - fehlten anamnestische und diagnostische Befunde zur Immunologie. So wurden auch Fälle mit fehlendem Antikörperstatus, und bei denen aufgrund der Klassifikationskriterien andere Subtypen ausgeschlossen werden konnten, als Typ 1 eingestuft. Es ist jedoch zur Bestimmung der Diabetestypen von großer Bedeutung, Untersuchungen zu Diabetes assoziierten Antikörpern durchzuführen, da diese ein wichtiges Unterscheidungskriterium für die verschiedenen Diabetes-Subtypen darstellen. Für die zukünftige Diagnostik wird empfohlen, zumindest im Rahmen der Erstdiagnose Antikörper-Bestimmungen durchzugeführt. Nur so ist eine exakte Typeneinteilung möglich.
Diverse Studien und Forschungsgruppen haben sich mit der Frage beschäftigt, in wieweit autoimmunologische Prozesse zur Entstehung einer exokrinen Pankreasdysfunktion beitragen. Die Zerstörung der ß-Zellen durch Antikörper ist zumindest für den Typ 1 Diabetes schon lange bekannt. Studien fanden heraus, dass die ursprünglich für inselzellspezifisch gehaltenen ICA 69-Antikörper auch in exokrinem Pankreasgewebe expremiert werden [Mally et al. 1996]. Auch andere Untersuchungen beschreiben zirkulierende Antikörper gegen Proteine exokriner Zellen, was eine Rolle bei der Entstehung des Diabetes mellitus spielen könnte [Kobayashi et al. 1990, Panicot et al. 1999]. Vom Auftreten eines Diabetes mellitus bei Patienten mit Autoimmunpankreatitiden wird ergänzend berichtet [Tanaka et al. 2002, Klöppel et al. 2003].
In dieser Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Antikörpern für Zöliakie und Schilddrüse im Vergleich der drei Diabetes-Subtypen ermittelt werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss die geringe Fallzahl der immunologischen Untersuchungen berücksichtigt werden (siehe Kapitel Ergebnisse/Datenanalyse). Insgesamt fiel jedoch auf, dass die prozentual häufigsten positiven Befunde für Schilddrüsen- und Zöliakieantikörper den Typ 1 Diabetikern zuzuordnen sind.

5.2.4 Alkohol- und Nikotinkonsum

Alkohol und Nikotin werden als gesundheitsschädigende Substanzen angesehen, deren Konsum ein erhöhtes Risiko an malignen Erkrankungen, aber auch an Diabetes mellitus und chronischer Pankreatitis darstellt. In der anamnestischen Diagnostik sollte stets nach Alkohol- und Nikotinkonsum gefragt werden. In der vorliegenden Studie wurden die drei Diabetes-Subtypen auf Alkohol- und Rauchverhalten untersucht.

Bei 338 (18,1%) der von uns untersuchten 1868 Patienten wurde der Alkoholkonsum dokumentiert, was eine nicht unerhebliche anamnestische Lücke darstellt. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 vs. Typ 3c ergab sich mit p=0,006 ein signifikanter Unterschied zu erhöhtem regelmäßigen Alkoholkonsum in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Ergänzend wurden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigte sich mit p=0,021 eine signifikante Differenz zu erhöhtem regelmäßigen Alkoholkonsum in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Alle weiteren Korrelationsprüfungen ergaben keine abgesicherten Ergebnisse. In diversen Untersuchungen wurde Alkohol bereits als wichtige Ursache bei der Entstehung einer chronischen Pankreatitis postuliert, was demnach auch für den pankreopriven Diabetes mellitus Typ 3c gilt [Comfort et al. 1946, Bordalo et al. 1977, Sarles 1984, Etemad et al. 2001, Noronha et al. 1981, Fölsch 1991]. Diese These konnte mit der vorliegenden Studie soweit unterstützt werden. Patienten der Gruppe Typ 3c Diabetes konsumieren vergleichweise häufiger Alkohol als Patienten der beiden anderen Subtypen. Andere Forschungsgruppen konnten Alkohol nicht als Hauptfaktor der chronischen Pankreatitis ausmachen [Rothenbacher et al. 2005, Hardt et al. 2000]. Einige Studien sehen Alkohol allenfalls als ursächlich für einen akuten Schub einer Pankreatitis [Frulloni et al. 2001].

Bei 572 (30,6%) der von uns untersuchten 1868 Patienten wurde Nikotinkonsum dokumentiert, was auch hier für die klinische und anamnestische Diagnostik betrachtet einen hohen Anteil fehlender Angaben darstellt. Von den 572 Patienten geben 290 (50,7%) Patienten an, dass sie regelmäßig rauchen. Dies stellt in dem von uns untersuchten Diabetikerkollektiv einen hohen Prozentsatz dar. Signifikant

mehr Raucher finden sich im Kollektiv der Typ 1 Patienten im Vergleich zu den Typ 2 und Typ 3c Diabetikern. Jüngst wurde in einer Studie eine signifikant positive Korrelation zwischen Nikotinabusus und exokriner Pankreasinsuffizienz beschrieben [Rothenbacher et al. 2005]. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein erhöhter Raucheranteil im Kollektiv der Typ 3c Diabetiker festgestellt werden.

5.2.5 Einnahme von ACE-Hemmern

In einer Studie von Rothenbacher et al. [2005] wurde beschrieben, dass der Einsatz von ACE-Inhibitoren das relative Risiko einer exokrinen Pankreasinsuffizienz signifikant senkt. Die Studie wurde an 9958 gesunden, 50 bis 75-jährigen Personen durchgeführt, bei denen 13% einen fäkale Elastase-1-Wert unter 200 µg/g aufzeigten. Desweiteren ist bekannt, dass ACE-Hemmer die Insulinsensitivität steigern. ACE-Inhibitoren führen bei diabetischer Nephropathie zu einer verminderten Proteinurie und einer verminderten Progression der Nierenerkrankung, so dass ihr Einsatz auch in protektiver Weise empfohlen wird.

In der vorliegenden Studie sollte der therapeutische Einsatz dieser Medikamentengruppe in den drei Diabetes-Subtypen verglichen werden.

Zwischen Typ 1 und Typ 2 ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Typ 2 Diabetiker nimmt nahezu die Hälfte der 1265 Patienten ACE-Hemmer ein, in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker sind es weniger als ein Drittel der 431 Patienten. Stellt man Typ 1 gegenüber Typ 3c besteht ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied zur erhöhten Einnahme von ACE-Hemmern in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 versus Typ 3c zeigt sich kein abgesicherter Unterschied. Zusammenfassend zeigt sich, dass in dem Kollektiv der Typ 2 und der Typ 3c Diabetiker häufiger ACE-Inhibitoren rezeptiert werden als in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker.

Bei der Analyse nach möglichen Zusammenhängen zwischen dem Elastasewert der Patienten (als Ausdruck der exokrinen Pankreasfunktion) und der Einnahme von ACE-Hemmern oder anderen Antihypertensiva konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied eruiert werden.

5.2.6 Häufigkeit der Cholelithiasis

Der Stellenwert der Cholelithiasis als ätiologischer Faktor der chronischen Pankreatitis führt in der Literatur zu kontroversen Diskussionen. Eine erste Veröffentlichung von Opie [1901] deklarierte die Gallensteinerkrankung als einen der Hauptfaktoren bei der Entstehung der akuten Pankreatitis, was später bestätigt wurde [Jones et al. 1987, Ohlsson et al. 1991]. Andere Studien betreiten einen Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und rezidivierenden Pankreatitiden bzw. chronischen Pankreatitiden, die ohne Zweifel durch wiederholte akute Schübe entstehen [Bernhard et al. 1991, Grendell et al. 1989, DiMagno et al. 1993]. Andere Forschungsgruppen bezeichnen Gallensteinerkrankungen als seltenen ätiologischen Faktor [Büchler et al. 1996].

Die unterschiedlichen Thesen boten Anlass, die Gallensteinerkrankung im Vergleich der drei Diabetes-Subtypen zu betrachten. Bei unseren Untersuchungen zeigten sich abgesicherte Zusammenhänge. Zwischen Typ 1 und Typ 2 ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied zu einem deutlich höheren prozentualen Anteil an positiven Befunden unter den Typ 2 Diabetikern. Stellte man Typ 1 gegenüber Typ 3c bestand ein signifikanter Unterschied zu einem höheren Befundanteil in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker. Bei der Gegenüberstellung Typ 2 zu Typ 3c ergab sich keine signifikante Differenz. Ergänzend wurden in der Datenanalyse die Erkrankten aus der Gruppe der Typ 1 Patienten und der Typ 2 Patienten zu einem gemeinsamen Kollektiv zusammengefasst und dem Kollektiv der Typ 3c Patienten gegenübergestellt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Bereits andere Autoren haben erörtert, ob bei Diabetikern ein erhöhtes Risiko an Cholelithiasis besteht [Lieber 1952]. Anhand von Autopsie-Studien wurde bei 43% der untersuchten Typ 2 Diabetiker eine Cholelithiasis nachgewiesen [Goldstein et al. 1963]. Adipositas und metabolisches Syndrom stellen prädisponierende Faktoren für eine Gallensteinerkrankung dar, die wiederum durch Stenose und Fibrose der Papilla Vateri eine chronisch obstruktive Pankreatitis begünstigt, wenn nicht hauptursächlich entstehen lassen kann. Auch Hardt et al. [2001, 2002] diskutierten die Fragestellung eines möglichen Einflussfaktors von Gallensteinen auf die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis. Die Untersuchungen ergaben bei 30,8% der Gallenstein-Patienten pathologische Werte der fäkalen Elastase-1, in der Kontrollgruppe waren es nur 19%. Bei 77% zeigten sich Veränderungen im Sinne einer chronischen

Pankreatitis (Kontrollgruppe: 47%). Die hohe Komorbidität von chronischer Pankreatitis und Cholelithiasis wurde von weiteren Studien bestätigt [Rothenbacher et al. 2005, Olsen 1978, Dörr 1964, Tarnasky et al. 1997].
In unserem Patientenkollektiv konnte ein signifikanter Unterschied zu gehäuften Gallensteinerkrankungen in dem Kollektiv der Typ 2 Diabetiker und der Patienten mit pankreopriven Diabetes (Typ 3c) im Gegensatz zu den Typ 1 Diabetikern ermittelt werden. Die widersprüchlichen Thesen zu diesem Themenkomplex werden weiter untersucht werden müssen.

5.3. Therapie der Diabetes-Subtypen 1-3c

Für die Diabetes-Subtypen 1 und 2 gibt es Leitlinien und diverse Therapieempfehlungen und Therapiestandards, die weitgehend bekannt sind und in der Klinik eingesetzt werden (siehe Kapitel 2.1.8). Demgegenüber finden sich in der Literatur kaum Angaben zur Therapie des pankreopriven Diabetes (Typ 3c).
In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde untersucht, wie die drei Subtypen aktuell in der Klinik therapiert werden, wobei vier verschiedene Therapieregime erfasst wurden (nur Diät, nur Insulin, nur orale Antidiabetika (OAD), Insulin + OAD). In der Gruppe der Typ 1 Diabetker werden 88,2% ausschließlich mit Insulin therapiert (3,9% Kombination aus OAD + Insulin, 6,0% diätetische Maßnahmen, 1,9% nur OAD), was in dieser Gruppe das mit Abstand häufigste therapeutische Verfahren darstellt und den Leitlinien der DDG [2001] entspricht. Bei denjenigen Typ 1 Patienten, die durch Diät oder nur mit oralen Antidiabetika therapiert werden, handelt es sich um Erstdiagnosen oder erst jüngst diagnostizierte Diabetiker. Die Typ 2 Diabetiker werden wie folgt therapiert: 37,6% nur OAD, 27,8% nur Insulin, 21,6% Kombination aus OAD + Insulin, 13,0% diätetische Maßnahmen. Auch dieses Verteilungsmuster zeigt keine Auffälligkeiten und orientiert sich an den geltenden Therapieempfehlungen. Insgesamt muss gesagt werden, dass die Therapie immer individuell an den Patienten und dessen Stadium der Erkrankung angepasst wird und somit auch von Therapienormen abweichen kann.
Wie zuvor erwähnt, bietet die Literatur nur wenige Diskussionen und Empfehlungen zur Behandlung des pankreopriven Diabetes. In unserem Krankengut der Typ 3c

Diabetiker wurden 42,4% ausschließlich mit Insulin therapiert, 25,0% erhalten nur OAD, 17,4% werden mit einer Kombination aus Insulin und OAD behandelt, 15,1% erhalten Aufklärung über diätetische Maßnahmen. Insgesamt ähnelt dieses Therapiemuster der Verteilung im Kollektiv der Typ 2 Diabetiker, wobei die alleinige Insulintherapie in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker den prozentual häufigsten Therapiemodus darstellt.

In einer Studie von Cavalot et al. [2004] wird die Insulintherapie bei exokriner Funktionsstörung kritisch überdacht. Subkutan, extern zugeführtes Insulin erreiche nicht die lokal benötigte Konzentration wie bei körpereigener Sekretion. Es bedürfe jedoch einer hohen Insulin-Konzentration, um einen positiv trophischen Effekt auf die Azinus-Zellen auszuüben, so dass die exokrine Funktion aufrechterhalten werden kann.

Neben der Therapie zur Aufrechterhaltung eines möglichst normalen Glukosestoffwechsels zur Verhinderung diabetischer Folgeerkrankungen mittels Diät, oralen Antidiabetika und Insulin, sollten insbesondere beim pankreopriven Diabetes mellitus (Typ 3c) weitere ergänzende und die Erkrankung umfassender angehende Therapieoptionen diskutiert werden.

Legen wir dem pankreopriven Diabetes eine chronische Pankreatitis mit folgender exokriner Dysfunktion zugrunde, so sollten selbstverständlich zunächst ursächliche Faktoren (Alkohol- und Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypercalcämie etc.) minimiert bzw. beseitigt werden. Auch eine stadiengerechte Schmerztherapie muss durchgeführt werden [Mössner et al. 1998]. Das exokrine Pankreas zeichnet sich durch eine hohe Reservekapazität aus, so dass erst ab einem Funktionsverlust von > 90% eine Steatorrhoe als Folge der Fettmaldigestion in Erscheinung tritt [DiMagno et al. 1973]. Eine eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion mit Verlust der Pankreaslipase als Enzym der Fettverdauung kann zudem zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (E, D, K und A) führen. Diese Überlegungen führen zu weiteren Therapieoptionen bei Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus.

Unter Berücksichtigung der Pathophysiologie des Typ 3c Diabetes ergeben sich Besonderheiten, die sich auf die Therapie dieses Subtyps auswirken und sich von etablierten Therapieschemata der Typen 1 und 2 abgrenzen. Es galt früher als schwierig den pankreopriven Diabetes einzustellen, da die Kapazität der Insulinsekretion bei Typ 3c Patienten vermindert ist oder bei einem Teil der

Diabetiker fehlt (z.B. nach Pankreatektomie) [Klöppel et al. 1978], ebenso ist die Glukagon-Sekretion herabgesetzt oder erschöpft [Larsen 1993], so dass die regulatorischen Mechanismen des Glukosestoffwechsels fehlen und somit eine Einstellung des Blutzuckers Schwierigkeiten bereitet. Zudem steigt die Plasma-Konzentation von Somatostatin, was zu einer Reduktion der Blutglukose-Spiegel bei Patienten ohne endokrine Insulinsekretion beiträgt [Larsen et al. 1990]. Infolge der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auch die Inkretin-Ausschüttung verringert [Ebert et al. 1980].

Patienten mit einem pankreopriven Diabetes, die keine eigene Insulinsekretion mehr aufweisen, müssen bedingt durch die charakteristische Pathophysiologie dieses Typs durch eine intensivierte Insulintherapie mit häufigen Blutzucker-Kontrollen therapiert werden, da die Stoffwechsel-Einstellung bei diesen Typ 3c Diabetikern schwieriger ist [Sjoberg et al. 1989]. Für all jene Typ 3c Patienten, die noch über eine eigene Insulinrestfunktion verfügen, gilt jedoch, dass sie wie bisher mit den etablierten Modellen therapiert werden können. Je nach Compliance des Patienten kann mit einem konventionellen oder intensiviert konventionellen Therapieschema behandelt werden. Untersuchungen zum Einsatz von oralen Antidiabetika bei Patienten mit Typ 3c Diabetes fehlen weitgehend. Bei einer Therapie mit OAD müssen hier wie bei den anderen Subtypen Risikofaktoren und Nebenwirkungen abgewogen werden. Alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose) können gastrointestinale Beschwerden verschlimmern, so dass ihr Einsatz bei Patienten mit exokriner Insuffizienz nicht zu empfehlen ist. Sulfonylharnstoffe sind bei einer fehlenden ß-Zell-Funktion ebenfalls nicht indiziert. Zudem steigern sie das Risiko von Hypoglykämien [Lankisch et al. 2000].

Weitere Probleme in der Therapie des Typ 3c Diabetes ergeben sich durch den eventuell begleitenden Alkoholabusus mit Beeinträchtigung der Leberfunktion und inadäquater Ernährung. Aufgrund des erhöhten Risikos an Laktatazidosen sollte bei Typ 3c Patienten mit Alkoholabusus kein Metformin eingesetzt werden. Insgesamt muss bei Typ 3c Diabetikern zwischen Patienten mit Alkoholabusus und solchen ohne Suchtproblematik unterschieden werden, da nicht alle pankreopriven Diabetiker eine Alkoholkrankheit aufweisen.

All diese Besonderheiten des pankreopriven Diabetes führten in der Vergangenheit zu der Annahme, dass es sich bei diesem Diabetestyp um einen Brittle-Diabetes

(wiederholt auftretende Episoden an Hypoglykämien) handelt. Eine retrospektive Studie an Patienten mit totaler Pankreatektomie kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten nach Pankreasentferung jedoch vergleichsweise nicht mehr hypoglykämische Episoden auftreten als bei Typ 1 Diabetikern [Jethwa et al. 2006]. Eine weitere Studie an 35 Patienten mit Typ 3c Diabetes konnte ebenfalls kein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien bei pankreopriven Diabetikern im Vergleich zu Typ 1 und Typ 2 Patienten feststellen [Nauck et al., unveröffentlichte Daten]. Es handelt sich beim Typ 3c Diabetes also nicht wie bisher angenommen immer um einen Brittle-Diabetes, sondern um einen Subtyp, der wie jeder andere Subtyp einer auf ihn speziell abgestimmten Therapie bedarf. Es ist davon auszugehen, dass durch die ungenaue Klassifikation viele Patienten, die an einem Typ 3c Diabetes erkrankt sind, bisher suboptimal behandelt werden, weil sie einem anderen Diabetes-Subtyp zugeordnet werden. Genaue klinische Studien zur Therapie des Typ 3c Diabetes fehlen bisher, was insbesondere durch die fehlende Aufmerksamkeit zu diesem Thema bedingt ist. An dieser Stelle sei wiederholt, dass in unserer Studie 9,2% der Diabetiker an einem pankreopriven Typ 3c erkrankt sind. Wenn sich diese Zahl auf die Gesamtheit der Diabetiker anwenden lässt, würde dies bedeuten, dass die Prävalenz des Typ 3c in der Größenordnung des Typ 1 oder darüber liegt. Um zu verhindern, dass eine große Anzahl an Diabetikern suboptimal therapiert wird, muss der Existenz des Typ 3c Rechnung getragen werden und in der Konsequenz die Diagnostik und Therapie dieses Subtyps verstärkt untersucht werden.

Einen weiteren therapeutischen Ansatz stellt die Behandlung mit Pankreasenzymen (überwiegend Pankreatin-Präparate aus Schweinepankreata) dar, die bei pankreatogener Steatorrhoe und Gewichtsverlust indiziert sind. Zur Anwendung von Enzympräparaten bei chronischer Pankreatitis liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor [Layer et al. 1994, Löser et al. 1995b, Kühnelt et al. 1991]. Eine Enzymsubstitution bei Patienten mit pankreopriven Diabetes mellitus erscheint sinnvoll, wenn entsprechende Symptome vorliegen. Bisher wurden jedoch erst wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt. Eine Untersuchung zeigte einen günstigen Effekt der zugeführten Enzyme auf den Glukosestoffwechsel bei pankreopriven Diabetes [Mohan et al. 1998]. Weitere Studien konnten keinen signifikanten Einfluss aufzeigen [Glasbrenner et al. 1990, O'Keefe et al. 2001]. Diese Studien wurden bei insulinbehandelten Patienten durchgeführt. Aufgrund von

theoretischen Überlegungen zum entero-insulinären System (siehe Kapitel 5.2.2) erscheint eine Untersuchung zur Enzymsubstitution bei Diabetikern mit erhaltener ß-Zellsekretion und exokriner Insuffizienz jedoch sinnvoll. Zudem wird der Einsatz von Pankreasenzymen bei akuten und chronischen, gastroenterologischen Schmerzen (Meteorismus, Völlegefühl, Oberbauchschmerz, Steatorrhoe etc.) im Zuge einer Pankreatitis diskutiert. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die in den Pankreasenzymen enthaltenen Proteasen über eine negative Rückwirkung einen in der Duodenalschleimhaut synthetisierten Releasingfaktor abbauen. Dadurch wird die Pankreassekretion gehemmt, was wiederum zu einer Druckerniedrigung in den Gängen und zur Schmerzlinderung führt. Einige Autoren konnten positive Ergebnisse bezüglich der Schmerzlinderung durch Enzymgabe beim Menschen nachweisen [Isaksson et al. 1983, Guyan et al. 1990, Slaff et al. 1984]. Andere Studien konnten hingegen keinen Benefit durch Pankreasenzyme ausfindig machen [Halgreen et al. 1986, Mössner 1999, Brown et al. 1997]. Durch die kontroverse Datenlage ist der Einsatz von Pankreasenzymen zur Schmerztherapie der Pankreatitis bisher nicht etabliert, sollte aber auch im Hinblick auf die Therapie des Typ 3c Diabetes weiter erörtert und untersucht werden.
Auch der Zusammenhang zwischen fettlöslichen Vitaminen und pankreopriven Diabetes mellitus sollte diskutiert werden. In einer tierexperimentellen Studie konnte Vitamin D als fettlösliches Vitamin mit einer gewissen immunsuppressiven Wirkung die Entstehung eines Typ 1 Diabetes verhindern [Saggese et al. 1989, Casteels et al. 1998]. In einer weiteren klinischen Untersuchung zeigte sich ein präventiver Zusammenhang von Vitamin D und Diabetes Typ 1 [Hyppönen et al. 2001].

Abschließend muss wiederholt werden, dass das Bewusstsein dafür geschaffen werden muss, dass die Prävalenz des Diabetes Typ 3c weitaus häufiger sein dürfte als bisher angenommen. Die Anerkennung dieser Diabetesform als quantitativ bedeutsames Problem wird zu weiteren Untersuchungen insbesondere auch der Therapie dieses Diabetestyps führen. Es muss das Interesse bei Klinikern und Forschern für diesen Diabetes-Subtyp geweckt werden, um eine Entwicklung in diesem Themenkomplex zu erreichen und um weitere Therapieoptionen zu eröffnen bzw. anzuerkennen.

6 Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in Deutschland mit erheblichen Folgen für Patienten und das sozialmedizinische System. Eine sorgfältige Klassifizierung der Diabetes-Subtypen ist für eine optimale Versorgung und damit zur Vermeidung weitreichender Folgeerkrankungen überaus wichtig. In der Praxis wird derzeit nur den Typen 1 und 2 Beachtung geschenkt, da der pankreoprive Diabetes mellitus (Typ 3c) als eher selten definiert wird.

In dieser Studie wurde die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im diabetologischen Krankengut der Medizinischen Poliklinik III des Universitätsklinikums Gießen unter der Hypothese, dass die Häufigkeit dieses vernachlässigt scheinenden Subtyps sehr viel höher liegt als bisher propagiert, untersucht. Das Krankengut umfasst eine große Stichprobe an 1868 Patienten der Jahre 2003 und 2004 (912 Frauen, 956 Männer), deren Akten anhand von aufgestellten Klassifikationskriterien ausgewertet wurden. Anschließend erfolgte eine Reklassifizierung der Diabetestypen 1-3c, hier ergab sich eine Verteilung von 23,1% Typ 1, 67,7% Typ 2 und 9,2% Typ 3c. Dies stellt ein erstaunlich hohes Ergebnis für die Prävalenz der pankreopriven Diabetesform dar.

Die hohe Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c sowohl in der Vor- als auch in der Reklassifikation erklärt sich einerseits durch den Schwerpunkt der Medizinischen Poliklinik III und andererseits durch das besondere Augenmerk und die gesteigerte Sensibilität für diesen Diabetestyp. Das Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit sich mit diesem Problem zu beschäftigen, zumal die tatsächliche Häufigkeit des pankreopriven Subtyps eher über der Prävalenz des Typ 1 Diabetes liegt. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Prävalenz von 9,2% für den Typ 3c Diabetes ist keinesfalls als überschätzt anzusehen, da die zur Klassifikation benötigten Parameter (fäkale Elastase-1, Bildgebung des Pankreas) nicht bei allen Diabetikern untersucht wurden.

Im Zuge der Ergebnis-Analyse der vorliegenden Arbeit werden Charakteristika des Typ 3c Diabetes aufgezeigt. Der Anteil an männlichen Erkrankten ist in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker deutlich erhöht. Der mittlere BMI der Typ 3c Patienten liegt signifikant unter dem der Typ 2 Diabetiker und signifikant über dem durchschnittlichen BMI der Subgruppe Typ 1. Bezüglich des HBA_{1c} werden keine signifikanten Zusammenhänge ermittelt. Patienten mit Typ 3c Diabetes sind

signifikant älter als der Typ 1 Patient. Im Vergleich zur Gruppe der Typ 2 Diabetiker zeigt sich keine signifikante Alters-Abweichung. Bei den Antikörperbefunden gegen Schilddrüsengewebe und Gliadine können aufgrund der geringen Datenmenge keine relevanten Aussagen gemacht werden. Große diagnostische bzw. dokumentarische Lücken zeigen sich auch bei dem Diabetes assoziierten Antikörperstatus, was insbesondere für die Diagnostik des Typ 1 einen unentbehrlichen Parameter darstellt. Ein signifikanter Unterschied besteht hinsichtlich des vermehrten Alkoholkonsums in der Gruppe der Typ 3c Diabetiker im Gegensatz zu den Typen 1 und 2, was bereits in anderen Studien festgestellt wurde. Bei der Untersuchung des Nikotinkonsums zeigen sich signifikant mehr Raucher in der Gruppe der Typ 1 Patienten als in den Subtypen 2 und 3c. An einer Cholelithiasis sind signifikant mehr Typ 2 und Typ 3c Diabetiken im Vergleich zur Gruppe der Typ 1 Diabetiker erkrankt. Dieses Ergebnis lässt sich durch andere Studien stützen.
Insgesamt ist bei der Patientendokumentation anzumerken, dass die Nikotin- und Alkoholanamnese, sowie die Datenerhebung für BMI und HBA_{1c} lückenhaft ist.
Der durchschnittliche Typ 3c Patient ist schlank, die Diagnose wird im mittleren bis höheren Lebensalter gestellt, Männer sind häufiger betroffen als Frauen und er wird meist durch eine diabetische Stoffwechsellage auffällig. In der Bildgebung werden morphologische Veränderungen des Pankreas diagnostiziert, zudem ist der fäkale Elastase-1 Wert vermindert. Nicht selten zeigen sich klinisch Steatorrhoe, Obstipation, Oberbauchschmerz und eventuell Ikterus bei Cholestase, Alkoholkonsum wird häufiger beobachtet. Typ 3c Diabetiker mit Insulinrestsekretion können nach den etablierten Therapiemodellen behandelt werden. Es muss zwischen Patienten mit und ohne Alkoholsucht-Problematik unterschieden werden. Der Einsatz von Pankreasenzymen und die Substitution von Vitaminen bei diesem Subtyp bedarf weiteren Untersuchungen.

Die hohe Prävalenz des pankreopriven Diabetes in dieser Arbeit stützt andere bisher veröffentlichte Studienergebnisse und sollte zum Anlass genommen werden, dass ein vermehrtes Augenmerk und eine gesteigerte Sensibiltät auf diesen unterschätzten Subtyp gelegt wird, insbesondere um eine optimale und umfassende Versorgung der Betroffenen zu gewährleisten.

7 Summary

Diabetes mellitus is the most common metabolic disease in Germany which has a considerable impact on patients and the social medical system. A careful classification of the diabetes subtypes is of huge importance for an optimum treatment and, therefore, for a prevention of extensive secondary complications. In practice, only type 1 and type 2 have been taken into consideration, because pancreoprive diabetes mellitus (type 3c) is rather defined as being seldom.

In this study, the prevalence of diabetes mellitus type 3c is analyzed from the diabetic patients of the medical polyclinic III of the University Hospital of Gießen. Apparently, the undiagnosed subtype is much higher frequented than being considered so far. The study is based on a collective of 1868 patients from 2003 and 2004 (912 women, 956 men). All patients data was evaluated on the basis of established classification criteria. This is followed by a re-classification of the diabetes type 1-3c. The result is a dispersion of 23.1% for type 1, 67.7% for type 2 and 9.2% for type 3c, which shows an impressively high result of the prevalence of pancreoprive diabetes.

The high prevalence of diabetes mellitus type 3c, in the pre-classification as well as in the re-classification, explains itself on the one hand by the emphasis of the medical polyclinic III and on the other hand by the high attention and increased sensibility for this subtype. This result emphasizes the importance of this issue. Type 3c diabetes mellitus appears to be more frequent than type 1 diabetes mellitus. In the present study, the prevalence of 9.2% of the diabetes type 3c is by far not considered as being overestimated, because the parameters (fecal elastase-1, radiology of pancreas) needed for the classification were not analyzed of all diabetics.

Analyses of these results show the characteristics of diabetes type 3c. The number of males among diabetics type 3c is obviously increased. The average BMI of type 3c patients is positioned significantly under the one of diabetes type 2 and significantly over the average of subtype 1. Regarding HBA_{1c} no relation is found. Patients with diabetes type 3c are older than patients with type 1. In comparison with the group of type 2 diabetics no derivation of age is shown. For the investigation of antibodies against thyroid and gliadine no relevant statements can be made because of missing data. Huge diagnostic and documental lacks are also shown with the status of diabetic-antibodies. Yet, this is a necessary parameter for the diagnosis of type 1. A significant difference can be seen in the increased alcohol consumption among

diabetics of type 3c in contrast to types 1 and 2 which has already been described in literature before. The number of smokers counted in group of type 1 is significantly higher than in the subtypes 2 and 3c. In comparison to type 1, notably more type 2 and type 3c patients have gallstone disease. This result is supported by other studies.

Overall, as for the documentation of data, it is to be mentioned that the variables of nicotine, alcohol, as well as BMI and HBA_{1c} are incomplete.

The average patient of type 3c is slim; the diagnosis is made for middle- to old-aged persons; men are more often affected than women and, most of the time, the disease is noticed by a diabetic metabolism. Type 3c diabetics show a noticeable morphology of pancreas and, moreover, the level of fecal elastase-1 is diminished. It is not unusual that steatorrhoe, obstipation, epigastric pain and, possibly, icterus in combination with cholestasis are diagnosed. Moreover, the consumption of alcohol is higher. Type 3c diabetics with a rest of insulin-secretion can be treated by established models of therapy. It has to be distinguished between patients with and without alcohol-addiction. The substitution of pancreatic enzymes and vitamins has to be further examined for this subtype.

The high prevalence of pancreoprive diabetes, shown in this study, supports other already issued results of scientific research and should be seen as a motive for taking a closer look and increased sensibility on this underestimated subtype, especially, to assure an ideal and careful treatment of these patients.

8 Anhang

8.1 Muster des standardisierten Erhebungsbogens

	Parameter	Label	Patient X
1	Patienten-ID		
2	Patienten-Initialien		
3	Geburtsdatum		
4	Alter	[in Jahren] bis 1.1.2004	
5	Geschlecht	männlich/weiblich	
6	vorklassifizierter Diabetestyp	Typ 1-3c	
7	Diabetesdauer	[in Jahren]	
8	Body-Mass-Index (BMI)	[kg/m^2]	
9	Größe	[m]	
10	Gewicht	[kg]	
11	Diabetes assoziierte Antikörper (gesamt)	ja/nein	
12	ICA-AK	ja/nein	
13	ICA-AK (Level)		
14	GAD-65A-AK	ja/nein	
15	GAD-65A-AK (Level)		
16	IAA-AK	ja/nein	
17	IAA-AK (Level)		
18	primäre Insulinpflichtigkeit	ja/nein	
19	Insulinbedarf	[IU]	
20	Insulintherapie	konventionell/intensiviert	
21	C-Peptid-Kategorie	fehlend/erniedrigt/regulär/erhöht	
22	C-Peptid (Level)	[µg/l]	
23	fäkale Elastase-1-Kategorie	schwere/moderate Insuffizienz, reguläre Funktion	
24	fäkale Elastase-1 (Level)	[µg/g]	
25	exokrine Insuffizienz	ja/nein (in Patientenakten beschrieben)	
26	Alkoholkonsum	ja/nein	
27	Alkoholmenge	[g/Tag]	
28	Nikotinkonsum	ja/nein	
29	Nikotinmenge	[packyears]	
30	ERCP (durchgeführt)	ja/nein	
31	ERCP (pathologische Pankreaszeichen)	ja/nein	
32	Cambridge-Klassifikation	I-IV	
33	MRCP (durchgeführt)	ja/nein	

34	MRCP (pathologische Pankreaszeichen)	ja/nein	
35	CT (durchgeführt)	ja/nein	
36	CT (pathologische Pankreaszeichen)	ja/nein	
37	Sono (durchgeführt)	ja/nein	
38	Sono (pathologische Pankreaszeichen)	ja/nein	
39	MRT(durchgeführt)	ja/nein	
40	MRT(pathologische Pankreaszeichen)	ja/nein	
41	pathol. Radiologie Pankreas (gesamt)	ja/nein	
42	Familenanamnese für Typ 1	ja/nein	
43	Familenanamnese für Typ 2	ja/nein	
44	Familenanamnese für chron. Pankreatitis	ja/nein	
45	Zystische Fibrose, Pankeas-Ca, Hereditäre Hämochromatose	ja/nein	
46	Gallensteine	ja/nein	
47	HBA_{1c}	[%]	
48	orale Antidiabetika (gesamt)	ja/nein	
49	Metformin	ja/nein	
50	Sulfonylharnstoff	ja/nein	
51	Acarbose	ja/nein	
52	Glinide	ja/nein	
53	Glitazone	ja/nein	
54	Schilddrüsen-Antikörper (gesamt)	ja/nein	
55	TPO-AK	ja/nein	
56	TPO-AK (Level)		
57	Tg-AK	ja/nein	
58	Tg-AK (Level)		
59	TSH-AK	ja/nein	
60	TSH-AK (Level)		
61	Zöliakie-Antikörper (gesamt)	ja/nein	
62	IgA-Gliadin-AK	ja/nein	
63	IgA-Gliadin-AK (Level)		
64	IgG-Gliadin-AK	ja/nein	
65	IgG-Gliadin-AK (Level)		
66	IgA-anti-Transglutaminase	ja/nein	
67	IgA-anti-Transglutaminase (Level)		
68	andere Autoimmunphänomene	ja/nein	
69	Eisen	[µg/dl]	
70	Ferritin	[µg/l]	
71	Transferrin	[g/l]	

72	ACE-Hemmer	ja/nein	
73	andere Antihypertensiva	ja/nein	
74	orale Kontrazeptiva	ja/nein	
75	reklassifizierter Diabetestyp	Typ 1-3c	
76	reklassifizierter Diabetestyp = vorklassifizierter Diabetestyp	ja/nein	

9 Veröffentlichungen

Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Klör HU, Bretzel RG, Hardt PD (2005): Diabetes mellitus Typ 3c. Ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild? Erste Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 1922 Patienten. Deutscher Diabetes Kongress, Leipzig, 2006.

Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Klör HU, Bretzel RG, Hardt PD (2005): Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (typ 3c). Europäischer Pankreaskongress, Tampere (Finnland), 2006.

Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Bretzel RG, Klör HU, Hardt PD (2007): Interaktionen zwischen endokrinem und exokrinem Pankreas – eine retrospektive Untersuchung an 1922 Patienten mit Diabetes mellitus. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 2007.

Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Klör HU, Bretzel RG, Hardt PD (2005): Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, Salzburg, 2007.

Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Klör HU, Hardt PD (2009): Determinants of exocrine pancreatic funktion as measured by fecal elastase-1 concentration (FEC) in patients with diabetes mellitus. Eur J Med Res (2009) 14: 1-6.

10 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

11 Literaturverzeichnis

Adler G, Kern HF (1975): Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin. Horm Metab Res 7: 290-296.

Alberti KG (1988): Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tiengo A, Alberti KGMM, DelPrato S, Vranic M (eds.). Diabetes secondary to Pancreatopathy. International Congress Series 762, Amsterdam: Excerpta Medica: 7-20.

Alberti KG, Zimmet, PZ (1998b): Definition, diagnosis and classifikation of diabetes mellitus and ist complications. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15: 539-553.

American Diabetes Association (1997): American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997. Diabetes Care 20 (Suppl 1): 1-70.

American Diabetes Association (2000): Clinical Practice Recommandations 2000. Diabetes Care 23.

American Diabetes Association (2004): American Diabetes Association: clinical practice recommandations 2004. Diabetes Care 27 (Suppl 1): 5-10.

Andren-Sandberg A, Hardt PD (2008): Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-University. Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. JOP. J Pancreas (online) 9: 541-575.

Augustin R, Kraus L (2005): Alkoholkonsum, alkoholbezogene Probleme und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurvey 2003. Sucht 51: 29 -39.

Austenat E, Semmler S (2005): Diabetes mellitus. In: Harrisons Innere Medizin - Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.). Band 2, 16. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin: 2315-2344.

Banerji MA, Lebovitz HE (1989): Insulin-sensitive and Insulin-resistant variants in NIDDM. Diabetologia 20: 784-792.

Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA (1981): Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia 20: 87-93.

Battegay E, Hunziker S, Spinas GA (2005): Durst/Polydipsie. In: Siegenthalers Differentialdiagnosen: Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose. Siegenthaler W (Hrsg.). 19. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart: 40-43 u. 798.

Bernhard JP, Laugier P (1991): The pathogenesis of chronic pancreatitis. In: Johnson CD, Imrie CW, (eds.). Pancreatic disease: progress and prospects. Berlin: Springer Verlag: 185-193.

Blumenthal HAT, Probstein JG, Berns AW (1963): Interrelationship of Diabetes Mellitus and Pankreatitis. Arch Surg 87: 844-850.

Boden G (1997): Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 8: 235-239.

Böhm BO (2001): Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus. In: Klinische Diabetologie. Böhm BO, Palitzsch KD, Rosak C, Spinas GA (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 3-11.

Bolondi L, Li BS, Gaiani S, Barbara L (1989):Sonography of chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am 27: 815-833.

Bonner-Weir S, Orci L (1982): New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. Diabetes 31: 883-889.

Bosseckert H (1994): Die Bedeutung der partiellen und totalen Pankreatektomie für die Digestion. In: Delbrück H, Layer P, Kaiser D, Bosseckert H, Ditschuneit H (Hrsg.): Die Gesichter der Pankreasinsuffizienz. Einhorn-Presse, Reinbek: 71-102.

Braganza JM (1998): A framework for the aetiogenesis of chronic pancreatitis. Digestion 59 Suppl 4: 1-12.

Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA (1997): Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 92: 2032-2035.

Brückel J, Kerner W (2006): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 1 Suppl 2: 177-S180.

Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P (1996): Pankreaserkrankungen. Karger, Basel.

Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al. (1995): Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. Clin Endocrinol Metab 80: 3739-3745.

Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Salomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. (1997): Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 145: 614-619.

Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F, Soresi M, Ansaldi N, Castro M, Montalto G (2001): Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italien Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Dic Dis Sci 46: 1335-1342.

Casteels K, Waer M, Boullion R, et al. (1998): 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice band protects against diabetes. Clin Exp Immunol 112: 181-187.

Cattell RB, Colcock BP, Pollack JL (1957): Stenosis of the sphincter of oddi. NEJM 10: 429-435.

Cavallini G, Bovo P, Vaona B, DiFrancesco V, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Andreasus MC, Tebaldi M, Sgarbi D, Agnelini G, Talamini G, Procacci C, Pederzoli P, Filippin M (1996): Chronic obstructive pancreatitis in humans is a lithiasis disease. Pancreas 13: 66-70.

Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P, Gallo M, Matiello L, Trovati M, Gaia E (2004): Pancreatic elastase-1 in stool, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual β-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 27: 2052-2054.

Cederholm J, Wibell L (1985): Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test: a study in subjects with normoglycaemia, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest. 45: 741-751.

Chey WY, Shay H, Shuman CR (1963): External pancreatic secretion in diabetes mellitus. Ann Internal Med 59: 812-821.

Ching CK, Rhodes JM (1997): Diabetes mellitus and pancreatic disease. In: Pickup J, Williams G (eds.). Textbook of Diabetes. Blackwell Science Publications, Oxford: 24.1-24.24.

Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH (1946): Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. Gastroenterology 6: 239-285, 376-408.

Copenhagen Pancreatitis Study Group (1981): Copenhagen Pancreatitis Study. An interim report from a prospective epidemiological multicenter study. Scand J Gastroenterol 16: 305-312.

Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S, Tait B, Harrison LC, Colman PG (1999): Lack of association between duration of breast feeding or introduction of cow´s milk and development of islet autoimmunity. Diabetes 48: 2145-2149.

Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M (1995): Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. Diabetes 44: 408-413.

DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH (1973): Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Eng J Med 288: 813-815.

DiMagno EP, Layer P, Clain JE (1993): Chronic pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, (eds.). The pancreas: biology, pathophysiology and disease. New York: Raven Press: 665-706.

Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P (1998): Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. Clin Chem 44: 869-875.

Domschke S, Bloom SR, Adrian TE, Lux G, Domschke W (1988): Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: Plasma und gastroduodenal mucosal profiles of regulatory peptides (Gastrin, Motilin, Secretin, Cholezystokinin, Gastric Inhibitory Polypeptide, Somatostatin, VIP, Substance P, Pancreatic Polypeptide, Glucagon, Enteroglucagon, Neurotensin). Hepato-gastroenterol 35: 229-237.

Doppl WE, Schnell-Kretschmer H, Sziegoleit A, Klör HU (1994): Pankreaselastase 1 im Stuhl – ein neuer Parameter zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. Medwelt 45: 97-99.

Dörr W (1964): Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verhdlg Dtsch Ges Inn Med 70: 718-758.

Dürr GHK, Otte M, Forell MM, Bode JC (1978): Fecal chymotrypsin: A study of the diagnostic value by comparison with the secretin-cholecystokinin test. Digestion 17: 404-409.

Dyck WP, Rudick J, Hoexter B, Janowitz HD (1969): Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion. Gastroenterology 56: 531-537.

Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution (1980): Diabetologia 19: 198-204.

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al. (1989): Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 321: 337-343.

Esposito I, Friess H, Büchler MW (2001): Molecular mechanisms in chronic pancreatitis. Zentralbl Chir 126: 867-872.

Etemad B, Whitcomb DC (2001): Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic development. Gastroenterology 120: 682-707.

European Diabetes Policy Group 1999 (1999): A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. Diabet Med 16: 716-730.

Evidenzbasierte Diabetes Leitlinien DDG (2001): Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

Fölsch UR (1991): Exokrines Pankreas. In: Hierholzer K, Schmidt RF: Pathophysiologie des Menschen, Weinheim.

Forrest JA, Menser MA, Burgess JA (1971): High frequency of diabetes mellitus in young patients with congenital rubella. Lancet 11: 332-334.

Forsmark CE (2002): Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Auflage, Saunders, Philadelphia London New York: 943-969.

Foulis AU, Stewart JA (1984): The pancreas in recent-onest type1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. Diabetologia 26: 456-461.

Freeny PC, Lawson T (1982): Radiology of the pancreas. Springer, New York.

Frier BM, Saunders JHP, Wormsley KG, Bouchier IAD (1976): Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. Gut 17: 685-691.

Frulloni L, Cavallini G (2001): Autoimmunity and Chronic Pancreatitis: A Concealed Relationship. JOP. J Pancreas (online); 2: 61-68.

Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Aktualisierte Version auf den Webseiten der DDG „www.deutsche-diabetes-

gesellschaft.de“/Evidenzbasierte Leitlinien/Epidemiologie. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.).

Goldstein ME, Schein CJ (1963): The significance of biliary tracts disease in the diabetic: ist unique features. Am J Gastroenterol 39: 630.

Grendell JH, Cello JP (1989): Chronic pancreatitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, (eds.). Gastrointestinal disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia: WB Saunders: 1842-1872.

Gröger G, Layer P (1995): Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. Europ J Gastroenterol Hepat 7: 740-746.

Günther O (1961): Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Akademie-Verlag, Berlin.

Guyan PM, Uden S, Braganza JM (1990): Heightened free radical activity in pancreatitis. Free Radic Biol Med 8: 347-354.

Halgreen H, Pedersen TN, Worning H (1986): Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 21: 104-108.

Hardt PD, Klör HU (1998): Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: Pancreatic Disease. Second edition. Johnson CD, Imrie CW (eds.). Springer-Verlag, London: 235-241.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Oezcueruemez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, Bretzel RG, Zekorn T, Klör HU (2000): Pancreatic exocrine function in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. Acta Diabetologia 37: 105-110.

Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU (2001): Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. Dig Dis Sci 46: 536-539.

Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schneller-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU (2002): Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pancreatology 2: 30-32.

Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU (2002b): Faecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreaticography for the diagnosis of chronic pankreatitis. Pancreas 25: 6-9.

Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG (2003a): High Prevalence of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1021 diabetic patients. Pancreatology 3: 395-402.

Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Klör HU (2003b): High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. Dig Dis Sci 48: 1688-1692.

Hardt PD (2004): Chronische Pankreatitis und pankreopriver Diabetes mellitus: Raritäten oder relevante Entitäten? Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG (2008): Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care 31: 165-169.

Häring HU, Matthaei S (2006): Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie; 1 Suppl 2: 205-210.

Heij HA, Obertop H, Schmitz PI, Blankenstein MV, Westbroeck DL (1986): Evaluation of the secretin-cholecystokinin test for chronic pancreatitis by discriminant analysis. Scand J Gastroenterol 21: 35-40.

Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA (1981): The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. Gut 22: 158-167.

Henderson JR (1969): Why are the islets of Langerhans? Lancet 2: 469-570.

Herold G (2005): Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold (Hrsg.). Köln.

Herrmann C, Göke R, Fehmann HC, Richter G, Arnold R, Göke B (1995): Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide secretion in response to nutrients. Digestion 56: 117-126.

Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, Sanders R, Adams DF, Alderson PO, Finberg HJ, Abrams HL (1982): A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology 143: 129-133.

Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen S (2001): Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. Lancet 358: 1500-1503.

Ibars EP, Sanchez de Rojas EA, Quereda LA, Ramis RF, Sanjuan VM, Peris RT (2002): Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? World J Surg 26: 479-486.

Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W (2001): Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus. Z Gastroenterol 39: 823-830.

International Diabetes Federation (1994). Triennial Report (1991-1994) and Directory. International Diabetes Federation, Brussels.

Isaksson G, Ihse I (1983): Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. Dic Dis Sci 28: 97-102.

Jaeger C, Hatziagelaki E, Stroedter A, Becker F, Scherer S, Petzold R, Federlin K, Bretzel RG (1999): The Giessen-Bad Oeynhausen family study: improved prediction of type 1 diabetes in a low incidence population of relatives using combinations of islet autoantibodies in a dual step model. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107: 496-501.

Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels JA, Bramhall SR, Mirza DF (2006): Diabetic control after total pancreatectomy. Dig Liver Dig 38: 415-419.

Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA, et al. (1987): Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. Ann Surg 205: 123-128.

Kahl S, Leodolter A, Glasbrenner B, Schulz HU, Malfertheiner P (2001): Chronische Pankreatitis: Bildgebung und Funktionstests. Chir Gastroenterol 17: 288-293.

Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P (2002): Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pankreatitis: A prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 55: 507-511.

Kapellen TM, Galler A, Böttner A, Kiess W (2004): Epidemiologie, Behandlungsstrategie und Prävention von Typ 2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschrift 129: 1519-1523.

Karow T, Lang-Roth R (2005): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie – vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.

Kasugai T, Kuno N, Kizu M, Kobayashi S, Hittori K (1972): Endoscopic pancreatocholangiography. Gastroenterology 63: 227.

Kaw M, Brodmerkel GJ Jr (2002): ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. Gastrointest Endosc 55: 157-162.

Kellerer M, Häring HU (2003): Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme Verlag, Stuttgart.

Kerner W, Fuchs C, Redaélli M, Boehm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H (2001): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Evidenzbasierte Diabetes Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

King H, Aubert R, Herman W (1998): Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 21:1414-1431.

Klöppel G, Bommer G, Commandeur G, Heitz P (1978): The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Immunocytochemical and ultrastructural studies. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 377: 157-174.

Klöppel G, Maillet B (1991): Chronic pancreatitis: evolution of the disease. Hepatogastroenterology 38: 408-412.

Klöppel G, Jüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D (2003): Autoimmune Pancreatitis: Pathological, clinical and immunological features. Pancreas 27: 14-19.

Knopf H, Ellert U, Melchert H (1999): Sozialschicht und Gesundheit. Gesundheitswesen 61: 169 -177.

Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med 346: 393-403.

Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, Morinaga S, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K (1990): Pancreatic cytokeratin: an antigen of pancreatic exokrine cell antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 33: 363-370.

Köbberling J (1969): Untersuchungen zur Genetik des Diabetes mellitus. Diabetologia 5: 329.

Korc M, Owerbach D, Quinto C, Rutter WJ (1981): Pancreatic islet-acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin. Science 213: 351-353.

Korc M (1993): Islet growth factors: Curing diabetes and preventing chronic pancreatitis? (Editorial). J Clin Invest 92: 1113-1114.

Kramer MT, Tan HT (1968): The peri-insular acini of the pancreas of the rat. Z Zellforschung 86: 163-170.

Kühnelt P, Mundlos S, Adler G (1991): Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. Z Gastroenterol 29: 417-421.

Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Talaulicar M, Williams B, Creutzfeldt W (1982): Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. Digestion 25: 210-216.

Lankisch PG (1989): Exokrine Pankreasinsuffizienz: rationale und rationelle Funktionsdiagnostik. Dtsch Med Wschr; 114: 715-717.

Lankisch PG (1991): Stellenwert der Labordiagnostik bei entzündlichen Pankreaserkrankungen. Medwelt 42: 804-810.

Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W (1993a): Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. Digestion 54: 148-155.

Lankisch PG (1993b): Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation. Int J Pancreatol 14: 9-20.

Lankisch PG, Seidenstricker F, Otto J, Luebbers H, Mahlke R, Stoeckmann F, Foelsch U, Creutzfeldt W (1996): Secretin-pancreaocymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. Pancreas 12: 149-152.

Lankisch PG, Nauck M. Diabetes und chronische Pankreatitis (2000): Wann, wie oft und wie zu therapieren? Dtsch Arztebl 2000 97: 1894, 1627, 1511.

Lankisch PG (2001): Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis: Was ist wirklich erforderlich? Dtsch Med Wschr; 126 Suppl 2: 96-101.

Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Damkjaer Nielsen M, Worning H (1990): Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. Metabolism 39: 138-43.

Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Nielsen MD, Worning H (1992): The effect of insulin withdrawal on intermediary metabolism in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. Acta Endocrinol 124: 510-515.

Larsen S (1993): Diabetes secondary to chronic pancreatitis. Gut 42: 551-554.

Laszik Z, Pap A, Farkas G, Ormos J (1989): Endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Arch Patol Lab Med 113: 47-51.

Lauber H, Mehnert H (2003): Ernährungstherapie. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme Verlag, Stuttgart.

Layer P, Holtmann G (1994): Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 15: 1-11.

Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, Magno EP (1994b): The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterol 107: 1481-1487.

Lazarus SS, Volker BW (1961): Pancreas in maturity-onset. Arch Path (Chicago) 71: 44-48.

Lebovitz HE (1999): Type 2 diabetes: an overview. Clin Chem 45: 1339-1345.

Lembcke B, Braden B, Stein J (1994): Diagnosis of steatorrhea. Z Gastroenterol 32: 256-261.

Lembcke B, Braden B, Stein J, Lankisch PG (1995): Pankreasfunktionstest: Indirekte Tests, quantitative Stuhlfettbestimmung, Sekretin-Pankreozymin-Test. Verdauungskrankheiten 13: 248-255.

Levitt NS, Adams G, Salmon J, Marks INS, Musson G, Swanepoel C, Levy M, Byrne MJ (1995): The prevalence and severity of mikrovaskular complications in pancreatic diabetes and IDDM. Diabetes Care 18: 971-974.

Levy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F (2006): Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Gastroenterol Clin Biol. Jun-Jul: 30: 838-44.

Lieber MM (1952): The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. Ann Surg 135: 394-395.

Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. (1993): Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors on non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Eng J Med. 329: 1988-1992.

Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y (2000): Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 35: 136-141.

Lindenschmidt TO, Beger HG, Lorenz W (1981). Chirurg 52: 281-288.

Lindstrom TH, Arnqvist HJ, von Schenk HH, Ludvigsson J (1992a): Effect of conventional and intensified insulin therapy on free-insulin profiles and glycemic control in NIDDM. Diabetes Care 15: 27-34.

Loeschke K (1979): Maldigestion/Malabsorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz. Internist; 20: 369-376.

Löhr M, Klöppel G (1987): Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. Diabetologia 30: 757-762.

Löser C, Fölsch UR (1995a): Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Dtsch Med Wschr 121: 243-247.

Löser C, Fölsch UR (1995b): Differentialtherapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz – aktuelle Aspekte und zukünftige Perspektiven der Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen. Z Gastroenterol 33: 715-722.

Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR (1996): Feacal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 39: 580-586.

Löser C (1998): Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Praxis 87: 1542-1547.

Lorenz W (1981): Retrospektive Studien in der Chirurgie – Eine Einführung in die Terminologie und Problematik. Langenbecks Arch Chir 355: 387-391.

Lowenfels AB, Maisonneuve P (2002): Epidemiology of chronic pancreatitis and the risk of cancer. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P: Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and treatment. Blackwell Science Ltd, Oxfort.

Lukas-Nülle M, et al. (2007): Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien – Eine Analyse am Beispiel chronischer Schmerzpatienten. Gesundh ökon Qual manag 12: 247-252.

Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu A, Uhl W, Ditschuneit H (1987a): Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 2: 59-66.

Malfertheiner P, Buchler M, Muller A, Ditschuneit H (1987b): Fluorescein dilaurate serum test: A rapid tube-less pancreatic function test. Pancreas 2: 53-60.

Malfertheiner P, Büchler MW (1989): Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am 27: 51-64.

Malfertheiner P, Glasbrenner B (1995): Exokrine Pankreasfunktionstests. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV (Hrsg.): Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Gustav Fischer, Jena Stuttgart: 147-155.

Mally IM, Cirulli V, Hayek A, Otonkosky T (1996): ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. Diabetologia 39: 474-480.

Martin S, Kolb H (1998): Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetes und Stoffwechsel 7: 17-24.

Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH (1996): Biliary sludge: a risk factor for “idiopathic” pancreatitis. Can J Gastroenterol 6: 385-388.

McCarty D, Zimmet P (1994): Diabetes 1994 to 2010. Global Estimates and Projections. International Diabetes Institute, Melbourne.

Mergener K, Baillie J (1997): Chronic pancreatitis. Lancet 350: 1379-1385.

Mergener K, Baillie J (1998): Acute pancreatitis. BMJ 316: 44-48.

Mitchell CJ, Playforth MJ, Kelleher J, McMahon MJ (1983): Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 18: 5-8.

Mössner J, Logsdon CD, Goldfine ID, Williams JA (1996): Regulation of pancreatic acinar cell insulin receptors by insulin. Am J Physiol 247: G155-G160.

Mössner J, Keim V, Niederau C, Büchler M, Singer MV, Lankisch PG, Göke B (1998): Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis. Z Gastroenterol 36: 359-367.

Mössner J (1999): Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of enzymes. Surg Clin North Am 79: 861-872.

Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA (1989): Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. Am J Epidemiol 130: 112-121.

Müller MK, Schönfeld von J, Singer MV (1996): Die insuloazinäre Achse. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV (Hrsg.): Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Fischer-Verlag: 73-82.

Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H (1993): Endosonography in chronic pancreatitis – a comparison between endoscopic retrograde

pancreaticography and endoscopic ultrasonography. Endoscopy 25: 565-570.

Newman B, Selby JV, King MC, Slemanda C, Fabsitz R, Friedman GD (1987): Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. Diabetologia 30: 763-768.

Niederau C, Grendell JH (1985): Diagnosis of chronic pancreatitis. Gastroenterology 88: 1973-1995.

Noronha M, Salgadinho A, Ferreira de Almeida M, Dreiling D, Bordalo O (1981): Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. Am J Gastroenterol 77: 114-119.

Okazaki K (2002): Clinical relevance of autoimmune-related pancreatitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 16: 365-378.

Okuno G, Oki A, Kawakami F, Doi K, Baba S (1990): Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan; a study by questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 10: 65-71.

Ohlsson K, Genell S (1991): Pathophysiology of acute pancreatitis. In: Johnson CD, Imrie CW, (eds). Pancreatic disease: progress and prospects. Berlin: Springer Verlag; 213-226.

Olsen TS (1978): The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsie material. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavia, Section A 86: 361-364.

Opie EL (1901): The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull John Hopkins Hosp 12: 182-188.

Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN (1993): Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Int Med 118: 529-540.

Pandol SJ (2002): Pancreatic physiology and secretory testing. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): Gastrointestinal and Liver Disease. Band 1, 7. Auflage, Saunders, Philadelphia London New York: 871-880.

Panicot L, Mas E, Thivolet C, Lombardo D (1999): Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. Diabetes 48: 2316-2323.

Pareja E, Artugues E, Aparisi E, Fabra R, Martinez V, Trullenque R (2002): Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. Pancreatology 2: 478-483.

Patel JY, Weir GC (1976): Increased somatostatin content of islets from streptozotocin-diabetic rats. Clin Endocrinol 5: 191-194.

Perusicova J (2004): Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Vnitr Lek. May; 50: 375-378.

Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC (2000): SPINK 1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterology 119: 615-623.

Pirart J (1978): Diabetes mellitus and ist degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 und 1973. Diabet Care 1: 252.

Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, Curran S, Wareham NJ (2001): Low fecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. Scand J Gastroenterol 36: 1056-1061.

Rayfield EJ, Seto Y (1987): Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. Diabetes 11: 1126-1137.

Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, Eisenbarth GS (1999): Genetic determination of islet cell autoimmunity in monogytogotic twins. Br Med J 318: 698-702.

Riede UN, Denk H, Stolte M, Schaefer HE (1999/2001): Hepatopankreatisches System. In: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie.Thieme-Verlag, Stuttgard New York: 787-796.

Rifkin H, Porte D (Hrsg.) (1990): Ellenberg and Rifkin´s diabetes mellitus: theory and practice. 4th edition, Elsevier Science Publishing Co., New York: 346-456.

Robinson PJ, Sheridan MB (2000): Pancreatitis: Computed tomography and magnetic resonance imaging. Eur Radiol 10: 401-408.

Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H (2005): Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population based study. Scand J Gastroenterol 40: 697-704.

Saggese G, Frederico G, Balestri M, Torriolo A (1989): Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II moleculares. J Endocrinol Invest 12: 329-335.

Sarles H (1984): Epidemiology and pathophysiology of chronic pankreatitis and the role of the pancreatic stone protein. Clin Gastroenterol 13: 895-912.

Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA (1989a): Classification of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. Digestion 43: 234-236.

Sarles H, Bernard JP, Johnson C (1989b): Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. Annu Rev Med 40: 453-468.

Sarner M, Cotton BP (1984): Classification of pancreatitis. Gut 25: 756-759.

Schadewaldt H (1975): Geschichte des Diabetes mellitus. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Schölmerich J (2006): Medizinische Therapie 2005/2006, Springer 2006.

Scott FW (1990): Cow´s milk and insulin dependent diabetes mellitus: is there a relationship? Am J Clin Nutr 51: 489-491.

Scuro LA, Angnelini G, Cavallini G, Vantini I (1984): The late outcome of acute pancreatitis. In: Gyr KL, Singer MV, Sarles H (eds.). Pancreatitis: Concepts and Classification. Amsterdam: Excerpta Medica, Amsterdam: 403-408.

Secknus R, Mössner J (2000): Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. Chirurg 71: 249-252.

Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF (1999): Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreato-
graphy in patients with pancreatitis. Radiology 210: 605-610.

Singer MV (1989): Zur modernen Klassifikation der Pankreatitis. Internist 30: 698-704.

Singer MV, Gyr K, Sarles H (1985): Revised classification of pancreatitis. Report of the second international symposium on the classification of pancreatitis in marseilles, France, March 28-30, 1984. Gasroenterology 89: 683-690.

Singer MV, Müller MK (1995): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. Gustav Fischer-Verlag; Jena, Stuttgart: 313-324.

Sjoberg RJ, Kidd GS (1989): Pancreatic diabetes mellitus. Diabetes Care 12: 715-724.

Slaff J, Jacobsen D, Tillman CR, Curington C, Toskes P (1984): Protease-specific suppresssion of pancreatic exocrine secretion. Gastroenterology 87: 44-52.

Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Clarke P, Siegenberg D, Chuttani R, Ferrucci JT (1995): Pancreatic duct: MR cholangiopancreatography with a tree-dimensional fast spinecho technique. Radiology 196: 459-464.

Spinas GA (2001): Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. In: Klinische Diabetologie. Böhm BO, Palitzsch KD, Rosak C, Spinas GA (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 13-24.

Standl E (1995): Hyperinsulinemia and atherosclerosis. Clin Invest Med 19 (4): 261-266.

Standl E, Janka HU, Mehnert H (2003): Therapie mit nichtinsulinotopen oralen Antidiabetika. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. Thieme Verlag, Stuttgart.

Steer ML, Waxman I, Freedman S (1995): Chronic pancreatitis. N Eng J Med 332: 1482-1490.

Stein J (1996): Where to place human elastase-1 in the diagnosis of pancreatic insufficiency. Z Gastroenterol 34 (Supple 4): 5-10.

Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B (1996): Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. Clin Chem 42: 222-226.

Stein J, Caspary WF (1997): Faecal tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. Clin Lab 43: 361-368.

Stein J, Spirchez Z, Lembcke B, Caspary WF (1997): Untersuchungen zur Bedeutung der Elastase-Bestimmung als einen neuen nicht-invasiven Test der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Z Gastroenterol, Suppl 1: 122-129.

Strian F, Halsbeck M (2003): Neurologische Erkrankungen. In: Diabetologie in Klinik und Praxis. Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). Thieme-Verlag, Stuttgartt: 802-805.

Sziegoleit A (1984): A novel proteinase from human pancreas. Biochemical J 219: 735-742.

Sziegoleit A, Linder D (1991): Die menschliche Pankreaselastase 1. Biochemische und klinische Aspekte. Medwelt 42: 682-684.

Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N, Kodaira N, Yamamoto H, Tatami M, Saito M, Watahiki H, Takahashi M (1994): Breathhold MR cholangiopancreatography

with a long- echo-train fast spinecho sequence and a surface coil in chronic pancreatitis. Radiology 192: 73-78.

Tarnasky PR, Hoffmann B, Aabakken et al. (1997): Sphincter of oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 7: 1125-1129.

Tayler SI, Lecture L (1992): Molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes 41: 1473-1490.

Teich N, Keim V (2001): Pathogenetische Konzepte der chronischen Pankreatitis. Zentralbl Chir 126: 884-888.

The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus 1998 (1998): Report of the Expert Committee on the diagnosis and classifikation of diabetes mellitus. Diabetes Care 21, Suppl 1: 5-19.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classifikation of Diabetes mellitus (2003): Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 26: 3160-3167.

Thomas L (Hrsg.) (1998): Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg. 5. Auflage.

Thorsgaard Pedersen N, Worning H (1996): Chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 31 Suppl 216: 52-58.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 13) Group (1995): Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnodes non-insulin dependent diabetes followed for three years. Brit Med J 310: 83.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34) Group (1998): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 352: 854-865.

Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, Eisentraut AM (1970): Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 49: 837-848.

Unger RH (2002): Lipotoxic diseases. Ann Rev Med 53: 319-336.

Van de Kamer JH, ten Bockel H, Weijers HA (1949): Rapid method for the determination of fat in feces. J Biol Chem 177: 347-355.

Vazquez SE, Wiersema MJ (2000): The role of endoscopic ultrasonography in diagnosis, staging, and management of pancreatic disease states. Curr Gastroenterol Rep 2: 125-132.

Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, Colman PO, Pilcher C, Bingley PJ, Eisenbarth GS (1998): Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell autoantibody) in type 1 diabetes: Combinatorial islet autoantibody workshop. Diabetes 47: 1857-1866.

Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H, Räsänen L, Aro A, Knip M, Ilonen J, Akerblom HK, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group (2000): Cow´s milk consumption, HLA-DQB1 Genotype, and Type 1 Diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. Diabetes 49: 912-917.

Von Engelhardt D (Hrsg.) (1989): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte: Grundzüge – Texte – Bibliographie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: 3-110.

Walkowiak J, Herzig KH (2001): Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. Eur J Clin Invest 31: 425-430.

Warren KW, Fallis LS, Barron J (1950): Acute pancreatitis and diabetes. Ann Surg 132: 1003-1010.

WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1965): Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 310: 1-44.

WHO Study Group (1985): Diabetes mellitus. Geneva.

Williams JA, Gildfine ID (1985): The insulin-pancreatic acinar axis. Diabetes 34: 980-986.

Whitcomb D, Preston R, Aston C, et al. (1996): A gene for ereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. Gastroenterology 110: 1975-1980.

Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M (2000): Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 25: 213-216.

Zhang Y, Wat N, Stratton IM, Warren-Perry MG, Orho M, Groop L, et al. (1996): UKPDS 19: heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and beta 3-adrenergic-receptor mutations to insulin resistance and obesity respectevly with no evidence for glycogen synthase gene mutations. UK Prospective Diabetes Study. Diabetologia 39: 1505-1511.

Ziegler AG, Hummel M, Scherbaum WA (2003): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes. In: Diabetologie in Klinik und Praxis. Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.). Thieme-Verlag, Stuttgart: 802-805.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zur Entstehung und Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit beigetragen haben.

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P.D. Hardt, meinem Doktorvater, für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Vielen Dank für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, die Beratung und Unterstützung sowie für die kritischen Korrekturlesungen.

Ein weiteres Dankeschön an Dr. med. Nils Ewald für seine kollegiale Betreuung und die motivierenden Worte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Hollenhorst vom Hochschulrechenzentrum für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt und nicht als letztes möchte ich meiner Familie danken, meinen Eltern Lena und Rolf, meinem Großvater Alois und meiner Schwester Katharina. Ihr seid in allen Lebenslagen eine beständige Unterstützung.

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from the electronic version of the paper.