

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Campus Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke

**Typ 2 Diabetes und kolorektale Karzinome
Untersuchungen zu klinischen, demographischen,
diabetes- und tumorspezifischen Charakteristika im
Patientengut einer großen Fachklinik für
Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephan Karl Bucker

aus
Nettetal
2010

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hubert Allgayer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Bärbel Otto

Mitbetreuung durch
die promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J.M. Nagel
Dr. med. A. Crispin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2010

Bisherige Publikationen (Abstrakts)

Berster JM, Bücken S, Allgayer H, Stark R, Crispin A, Göke B, Parhofer K.
Diabetiker präsentieren sich mit weniger fortgeschrittenen Stadien bei Diagnose
eines Kolonkarzinoms als Nicht-Diabetiker
Diabetes und Stoffwechsel 2008; Suppl 1 S75 (Abstrakt)

Berster JM, Bücken S, Stark R, Crispin A, Göke B, Parhofer K, Allgayer H.
Diabetiker präsentieren sich mit weniger fortgeschrittenen Stadien eines
Kolonkarzinoms als Nicht-Diabetiker
Z Gastroenterologie 2008; 46: 1022 (Poster 297)

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung.....	4
1.1 Epidemiologie: Allgemeines.....	4
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	4
1.2.1 Alter	5
1.2.2 Nikotin und Alkohol	6
1.2.3 Ernährung und Ernährungsgewohnheiten	6
1.2.4 Übergewicht und körperliche Bewegung	8
1.2.5 Protektive Faktoren.....	9
1.3 Diabetes mellitus und kolorektales Karzinom	11
1.3.1 Hyperinsulinämiehypothese.....	12
1.3.2 Pathogenese.....	13
1.3.3 Krankheitsverlauf	15
1.4 Vorsorge und Screening kolorektaler Karzinome	16
1.5 Fragestellung / Hypothesen / Ziele	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv.....	21
2.2 Datenerfassung	21
2.3 Einteilung der Patientengruppe	22
2.4 Erfasste Parameter.....	22
2.4.1 Demographische Daten	23
2.4.2 Gewicht und Körpergröße.....	23
2.4.3 Alkohol- und Nikotinkonsum	23
2.4.4 Angaben zum Primärtumor.....	24
2.4.4.1 Tumorlokalisierung.....	24
2.4.4.2 TNM-Stadium.....	25
2.4.4.3 UICC-Stadium.....	26
2.4.5 Diabetes bezogene Parameter	27
2.4.5.1 Diabetestyp	27
2.4.5.2 HbA1c	27
2.4.5.3 Diabetestherapie.....	28
2.4.5.4 Folgeerkrankungen/Komplikationen	28
2.4.6 Weitere medikamentöse Therapie	29
2.5 Statistische Datendarstellung	29
3 Ergebnisse	32
3.1 Gesamtkollektiv	32
3.2 Vergleich demographischer und diabetesbezogener Parameter	32
bei Patienten mit kolorektalen Tumoren und Typ 2 Diabetes vs. Patienten mit kolorektalen Tumoren ohne Typ 2 Diabetes (Nichtdiabetiker)	
3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung Rektumkarzinom:	34
Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung Kolonkarzinom:	34
Diabetes vs. Nichtdiabetes	

3.2.3	Alkohol- und Nikotinkonsum Rektumkarzinom:	35
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.4	Alkohol- und Nikotinkonsum Kolonkarzinom:.....	36
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.5	Body-Mass-Index Kolon- und Rektumkarzinom:.....	36
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.6	Begleit- und Folgeerkrankungen Rektumkarzinom:.....	37
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.7	Begleit- und Folgeerkrankungen Kolonkarzinom:	38
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.8	Medikamenteneinnahme Rektumkarzinom:	38
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.9	Medikamenteneinnahme Kolonkarzinom:.....	39
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.2.10	Antidiabetische Therapie: Vergleich Rektum- vs.	44
	Kolonkarzinom	
3.2.11	HbA1c: Vergleich Rektum- vs. Kolonkarzinom	47
3.3	Vergleich tumorspezifischer Parameter bei Patienten mit	49
	kolorektalen Tumoren und Typ 2 Diabetes vs. Patienten mit	
	kolorektalen Tumoren ohne Diabetes	
3.3.1	Tumorlokalisierung Kolon- und Rektumkarzinom	49
	Diabetes vs. Nichtdiabetes	
3.3.2	TNM-Stadium Rektumkarzinom: Diabetes vs.	55
	Nichtdiabetes	
	<i>T-Stadien</i>	55
	<i>N-Stadien</i>	56
	<i>M-Stadien</i>	56
3.3.3	TNM-Stadium Kolonkarzinom: Diabetes vs.	62
	Nichtdiabetes	
	<i>T-Stadien</i>	62
	<i>N-Stadien</i>	62
	<i>M-Stadien</i>	63
3.3.4	UICC-Stadium Rektumkarzinom: Diabetes vs.	68
	Nichtdiabetes	
	<i>Einflussfaktor: Geschlecht</i>	72
	<i>Body-Mass-Index</i>	72
	<i>HbA1c</i>	73
	<i>ASS-Einnahme</i>	73
	<i>Binär logistische Regression</i>	76
3.3.5	UICC-Stadium Kolonkarzinom: Diabetes vs.	76
	Nichtdiabetes	
	<i>Einflussfaktor: Geschlecht</i>	80
	<i>Body-Mass-Index</i>	80
	<i>HbA1c</i>	81
	<i>ASS-Einnahme</i>	81
	<i>Binär logistische Regression</i>	84

4	Diskussion	85
4.1	Selektionseffekte: klinische, demographische und tumorbezogene Charakteristika im Vergleich zur Literatur und dem Tumorregister München	86
4.1.1	Prävalenz, Häufigkeit und Koinzidenz der beiden Erkrankungen	86
4.1.2	Vergleich klinischer Parameter: kolorektales Karzinom..... mit Diabetes vs. ohne Diabetes	87
	<i>Body-Mass-Index</i>	88
	<i>Begleit- und Folgeerkrankungen</i>	88
	<i>Medikamenteneinnahme</i>	89
	<i>HbA1c</i>	91
	<i>Tumorlokalisation Kolon- vs. Rektum-</i> <i>karzinom</i>	92
	<i>Vergleich der TNM und UICC Stadien</i>	94
	<i>kolorektaler Karzinome: Diabetes vs. Nicht-</i> <i>diabetes</i>	
	<i>Vergleich unseres Patientenkollektivs mit den ..</i> <i>Daten des Tumorregisters München</i>	101
4.2	Aspirineffekte	107
4.3	Screeningeffekte Diabetiker vs. Nichtdiabetiker	110
5	Zusammenfassung	114
6	Literaturverzeichnis	117
7	Anhang	131
	Tabelle 15: Auflistung und Definition der erfassten Parameter	131
8	Danksagung	133
9	Lebenslauf	135

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie: Allgemeines

Weltweit erkrankten im Jahr 2002 cirka 1 Million Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Männer waren dabei mit etwa 550 000 Neuerkrankungen etwas häufiger betroffen als Frauen, mit 470 000 Neuerkrankungen.

Damit belegt das kolorektale Karzinom hinter Lungen- und Brustkrebs den 3. Rang und zählt somit zu den häufigsten Tumorerkrankungen. (PARKIN, 2005)

In Europa lag das kolorektale Karzinom mit geschätzten 413 000 Fällen im Jahr 2006 auf Rang 2. Dies entspricht einem Anteil von 12,9% an der Gesamtzahl der Tumorerkrankungen in Europa. Die Mortalität lag im Jahr 2006 dabei bei cirka 207 000 Todesfällen, wobei sich diese in den Jahren 2004 bis 2006 sogar um 1,8% erhöht hat. Das kolorektale Karzinom ist somit die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern und bei Frauen in Europa. (FERLAY, 2007)

Mit einer geschätzten Zahl von 73 000 Neuerkrankungen pro Jahr nimmt Deutschland im internationalen Vergleich eine absolute Spitzenposition ein, wobei sich diese Zahl seit cirka 1980 auf einem konstanten Niveau hält. Mit im Mittel 69 Jahren erkranken Männer etwa 6 Jahre früher an einem kolorektalen Karzinom als Frauen. Die kumulierten relativen 5 Jahres-Überlebensraten liegen in diesem Zusammenhang für Männer und für Frauen bei cirka 60%. (KREBS IN DEUTSCHLAND, 2008)

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist ein Sammelbegriff für alle malignen, epithelialen Primärtumoren des Kolons bzw. des Rektums.

Cirka 90% dieser Tumore entwickeln sich dabei auf dem Boden von Adenomen, welche als potentielle Vorläuferläsionen eines Adenokarzinoms gelten.

Diese gutartigen Tumore bilden sich etwa ab dem 40. Lebensjahr, so dass bei 25% der Erwachsenen, im Alter von 60 Jahren, asymptotische Adenome zu finden sind. Von diesen entwickeln etwa 20% der Patienten im Verlauf von 20 Jahren, über einen mehrstufigen Prozess, welcher die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und die Aktivierung von Onkogenen beinhaltet, ein kolorektales Karzinom.

(CAPELL, 2007 ; TISCHOFF, 2008 ; URSUS-NIKOLAUS RIEDE, 2004)

Ungefähr 10% der Tumore beinhalten ätiologisch andere Entitäten. Zu diesen zählen die Familiäre adenomatöse Polypose (FAP-Syndrom), ein autosomal dominant vererbtes Syndrom mit einem Karzinomrisiko von annähernd 100%, das Warthin-Lynch-Syndrom (HNPCC), ebenfalls ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, mit der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms meist schon vor dem 50. Lebensjahr (PARK, 2005) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn. (GOLDACRE, 2008 ; LIN, 2009)

Im Folgenden werden die wesentlichen Risikofaktoren für kolorektale Karzinome, mit besonderer Berücksichtigung des Typ2 Diabetes, dargestellt.

1.2.1 Alter

Unter den Risikofaktoren spielt das Alter der Patienten für die Entwicklung des Karzinoms eine wesentliche Rolle. Nur sehr selten wird ein kolorektales Karzinom bei Personen unter 40 Jahren diagnostiziert. Erst ab dem 50. Lebensjahr beginnt die Inzidenz allgemein anzusteigen, so dass ab diesem Zeitpunkt cirka 90% der Fälle zu finden sind. (KREBS IN DEUTSCHLAND, 2008)

1.2.2 Nikotin und Alkohol

Schon seit einigen Jahren wird ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und kolorektalem Karzinom vermutet. In einer Kohortenstudie von 1995 mit insgesamt 47.931 Personen, einer Beobachtungszeit von 6 Jahren und 205 neu aufgetretenen Fällen eines Kolonkarzinoms, fanden Giovannucci et al. beispielsweise einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Karzinom.

(GIOVANNUCCI, 1995 [A])

Eine Zusammenfassung von 8 Kohortenstudien, im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004, ergab ebenfalls, dass Personen, welche zwischen 30 und 45 Gramm Alkohol am Tag tranken, im Vergleich zu Personen ohne Alkoholkonsum, eine relative Risikoerhöhung für die Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms besitzen (RR:1.41, 95% CI, 1.16-1.72). (CHO, 2004) Wie zwei weitere Arbeiten aus dem Jahr 2008 zeigen, scheint das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms tatsächlich davon abzuhängen, wie viel Alkohol, über welchen Zeitraum konsumiert wird . (THYGESEN, 2008 ; TORIOLA, 2008)

Die Mehrzahl der Studien sieht das Zigarettenrauchen als einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms an. Allein in den USA zeigen 15 von 16 Studien nach 1970 eine positive Assoziation. Dort geht man sogar schon davon aus, dass möglicherweise jeder 5. Fall auf Tabakkonsum zurückzuführen ist. (GIOVANNUCCI, 2001 [A]) Zudem scheinen Personen mit starkem Zigarettenkonsum über einen langen Zeitraum signifikant früher an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. (PEPPONE, 2008)

1.2.3 Ernährung und Ernährungsgewohnheiten

1982 erschien eine erste große Arbeit, welche die zu dieser Zeit zur Verfügung stehenden Daten ausführlich und genau zusammenfasste. Diese kam zu dem

Schluss, dass Nahrung bzw. Nahrungsbestandteile für die Entwicklung von Karzinomen im Allgemeinen, aber auch speziell für die Entwicklung kolorektaler Karzinome eine große Rolle spielen. (COMMITTEE ON DIET, 1982)

Diese Aussagen werden unter anderem gestützt durch Migrationsstudien.

In diesem Zusammenhang unterscheidet man anhand der Inzidenz kolorektaler Karzinome weltweit Hoch-Risiko Gegenden, wie z.B. Nordamerika, Australien, Westeuropa und Japan, und Niedrig-Risiko Gegenden, wie z.B. Asien und Afrika. (PARKIN, 2005) Emigrieren Personen von einem Land mit geringer Inzidenz in ein Land mit hoher Inzidenz, so nimmt ihr Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, in Abhängigkeit von der Dauer ihres Aufenthaltes, stetig zu.

(Mc MICHAEL, 1980 ; LEE, 2007)

Westlicher Ernährungs- und Lebensstil, gekennzeichnet durch eine fett- bzw. fleischreiche Ernährung, sowie Übergewicht und Bewegungsmangel, scheint folglich eine der wesentlichen Ursachen des kolorektalen Karzinoms zu sein.

Obwohl der Beitrag einzelner Komponenten (fettreiche, ballaststoffarme Ernährung, Gallensäuren, etc.) noch nicht im Einzelnen geklärt ist, scheint der Sequenz fettreiche Ernährung, verstärkte Sekretion primärer Gallensäuren, vermehrte Produktion sekundärer, zytotoxischer Gallensäuren durch intraluminale bakterielle Prozesse, eine wichtige Bedeutung zuzukommen, wie klinisch und experimentell in vitro und in vivo gezeigt werden konnte. (ALLGAYER, 2002 ; BANDARU, 1981 ; VAN MUNSTER, 1993 ; NARISAWA, 1978)

Die epidemiologischen und klinischen Studien sind jedoch nicht einheitlich. Während ältere Arbeiten positive Assoziationen zwischen dem Konsum tierischer Fette und kolorektalen Karzinomen finden, zeigen neuere Arbeiten demgegenüber keinen signifikanten Zusammenhang. (WILLETT, 1990 ; FRANCO, 2005)

Ebenso zeigte sich in älteren Arbeiten, dass eine ballaststoffreiche Ernährung, das heisst eine Ernährung reich an Getreide, Obst und Gemüse, möglicherweise über die Bildung kurzkettiger Fettsäuren und Butyrat, vor kolorektalen Tumoren schützt.

(TROCK, 1990 ; BLOCK ,1992 ; WONG, 2006) Jedoch konnte auch diese Annahme in Übersichtsartikeln und großen Kohortenstudien nicht gehalten werden.

(RYAN-HARSHMAN, 2007 ; SCHATZKIN, 2007 ; LIN, 2005 ; FUCHS, 1999)

Demgegenüber zeigt die Mehrzahl der Studien, dass der Verzehr von rotem oder verarbeitetem Fleisch zu einer Risikoerhöhung bzgl. des kolorektalen Karzinoms führt. Rind-, Lamm-, und Schweinefleisch werden dabei unter dem

Begriff „rotes Fleisch“ zusammengefasst, während „verarbeitetes Fleisch“ gebratenes, gegrilltes, geräuchertes oder gepökelttes Fleisch einschließt. (FRANCO, 2005 ; NORAT, 2002)

Möglicherweise führt das Braten von Fleisch bei hohen Temperaturen zur Bildung von Kanzerogenen, wie z.B. heterozyklischen Aminen und polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen. Ebenso könnte aber auch die endogene Nitrosation von Hämoglobin, welches in rotem Fleisch enthalten ist, kanzerogen wirken. (SANTARELLI, 2008 ; NORAT 2005) Schließlich zeigte sich in einem Rattenmodell, dass rotes Fleisch dosisabhängig vermehrt zu DNA Einzel- und Doppelstrangbrüchen führt. (TODEN, 2007)

1.2.4 Übergewicht und körperliche Bewegung

Westlicher Ernährungs- und Lebensstil ist weiterhin gekennzeichnet durch Übergewicht und Bewegungsmangel. In einer großen, aktuellen Kohortenstudie zeigt sich in diesem Zusammenhang, dass Personen mit ballaststoffarmer, im Vergleich zu Personen mit ballaststoffreicher Ernährung weniger sportlich aktiv und häufiger übergewichtig sind. (NOMURA, 2007)

Übergewicht gilt darüber hinaus ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kolorektaler Karzinome, wobei die Höhe des BMI gegebenenfalls dafür ausschlaggebend ist. (MOGHADDAM, 2007) Jedoch scheinen Indizes für abdominelle Fettleibigkeit, wie z.B. der Hüft-Taillen-Umfang, sensitiver zu sein. (DAI, 2007)

Körperliche Bewegung hingegen scheint vor Dickdarntumoren zu schützen, wobei dies eher für das Kolon-, als für das Rektumkarzinom gilt. (GIOVANNUCCI, 1995 [B] HOWARD, 2008 ; MORADI, 2008) Ebenso scheinen Männer eher von körperlicher Aktivität zu profitieren als Frauen. Eine beschleunigte Darmpassage, die Funktion des Immunsystems, chronische Entzündung, die Höhe des Insulinspiegels bzw. der Insulin-like growth factors oder genetische Determinanten könnten Mechanismen sein über welche körperliche Bewegung schützend wirken könnte. (HARRISS, 2007)

1.2.5 Protektive Faktoren

Wie im Kapitel „Ernährung und Ernährungsgewohnheiten“ bereits geschildert, spielen die Art und Menge unserer Nahrung, zum einen als Risikofaktor für die Entwicklung kolorektaler Karzinome, zum anderen aber auch als protektive Faktoren eine wesentliche Rolle. So wird einer fett- und fleischarmen Diät, ebenso wie einer Ernährung, reich an Ballaststoffen, obwohl letzteres als sehr umstritten gilt, ein vor Darmtumoren schützender Effekt nachgesagt. (FRANCO, 2005)

Diese protektive Wirkung scheint unter anderem durch 2 Gruppen von Mikronährstoffen hervorgerufen zu werden, deren Funktion zum einen im Bereich der DNA-Methylierung, Synthese und Reparatur liegt, zum anderen Substanzen mit antioxidantischer Wirkung beinhaltet. So konnte in einer Reihe von Studien tatsächlich eine Risikoreduktion für kolorektale Karzinome gefunden werden, falls die

Ernährung reich an Folsäure, Vitamin B6, B12, E und C war. (KUNE, 2006 ; WHITE, 1997 ; GIOVANNUCCI, 1998) Eine neue, doppelblind, plazebo-kontrolliert durchgeführte, randomisierte Arbeit konnte jedoch bei einer Folsäuretagesdosis von 1 mg keinen schützenden Effekt vor kolorektalen Adenomen finden. (COLE, 2007) Als ein weiterer Nahrungsbestandteil scheint das, beispielsweise in der Milch vorhandene Calcium, eine wesentliche Rolle als protektiver Faktor zu spielen, wie eine im Jahr 2004 erschienene Analyse von 10 Kohortenstudien ergab. (CHO, 2004) Nützlich scheint jedoch nur eine Maximaldosis von 700 mg pro Tag zu sein, da darüber hinaus keine weitere Risikoreduktion zu beobachten war.

(WU K, 2002)

Schließlich wird schon seit vielen Jahren die Einnahme von Azetylsalizylsäure (ASS), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und ähnlichen Präparaten für den Einsatz als protektiver Faktor bezüglich der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms diskutiert. So reduziert die Einnahme von NSAR signifikant die Inzidenz kolorektaler Karzinome, wobei eine Minimaldosis von mindestens 300 mg pro Tag über wenigstens 6 Jahre eingenommen werden sollte, um eine schützende Wirkung zu erlangen. (FLOSSMANN, 2007 ; CHAN, 2008) Möglicherweise erfolgt diese zum einen über die Blockade der Aktivierung von NF-kappa B, einem wichtigen Transkriptionsfaktor, der unter anderem für Zellproliferation und Apoptose verantwortlich ist, zum anderen über die Aktivierung von PPARs (Peroxisom Proliferator Aktivierter Rezeptor), die als intrazelluläre Rezeptoren nach Bindung eines Liganden die Gentranskription regulieren. (KOMNINOU, 2003)

Bedacht werden sollten jedoch auf jeden Fall, die zum Teil schwer wiegenden kardiovaskulären und gastrointestinalen Nebenwirkungen dieser Präparate, so dass keine generelle Präventionsempfehlung ausgesprochen werden kann.

(ROSTOM, 2007)

1.3 Diabetes mellitus und kolorektales Karzinom

Risikofaktoren, wie westliche Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht, Bewegungsmangel und ein höheres Alter spielen nicht nur bei der Entwicklung kolorektaler Karzinome, sondern auch bei der Entstehung eines Diabetes mellitus eine wesentliche Rolle. (KOMNINO, 2003 ; NAGEL, 2006)

Besonders in den USA, aber auch im Rest der westlichen Welt, hat sich die Inzidenz des Übergewichtes, ein wesentlicher Faktor für die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ 2, in letzten 20 bis 30 Jahren nahezu verdoppelt. (DECKELBAUM, 2001) Dies spiegelt sich folgerichtig auch in der Anzahl der Diabetiker wieder.

Wurden im Jahr 1958 in den USA 1,6 Millionen neue Fälle eines Diabetes diagnostiziert, so stieg deren Anzahl im Jahr 2000 schon auf 12,1 Millionen. (ENGELGAU, 2004)

Aufgrund des fast zeitgleichen Anstiegs der Inzidenz kolorektaler Tumore und des Typ 2 Diabetes, wurde schon vor mehr als 20 Jahren ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen vermutet.

Die ersten Arbeiten der 80er Jahre fanden jedoch, indem sie die Karzinominzidenz insgesamt auf das Vorhandensein von unterschiedlichen chronischen Erkrankungen hin überprüften, keine Assoziation. (KUNE, 1988)

In den darauffolgenden Jahren führte man deshalb eine große Anzahl weiterer Arbeiten mit erheblich verbessertem Studiendesign durch. So fanden Will et al. in einer sehr großen prospektiven Studie, wobei sie für eine Vielzahl von Störfaktoren, unter anderem BMI, körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum korrigierten, eine signifikante Risikoerhöhung für die Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms, bei Vorliegen eines Diabetes mellitus. (WILL, 1998)

Der Zeitfaktor scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

Bestand der Diabetes 10 Jahre oder mehr vor der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms, desto stärker wurde dabei der Zusammenhang. Das heisst, je länger der Diabetes vorbesteht, desto größer ist das Risiko an einem solchen Karzinom zu erkranken. (LA VECCHIA, 1997 ; MARCHAND, 1997)

Uneinigkeit herrscht jedoch darüber, ob ein Diabetes das Risiko für eine proximale oder eine eher distale Lokalisation des kolorektalen Karzinoms erhöht (LIMBURG, 2004 ; SW 2008) und ebenso, ob Männer oder Frauen mit Diabetes ein größeres Risiko besitzen. (NILSEN, 2001 ; LIMBURG 2006)

Zusammenfassend kann man sagen, dass in den meisten Arbeiten eine positive Assoziation zwischen beiden Erkrankungen zu finden ist und sich das relative Risiko für Personen mit einem Diabetes mellitus ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, im Vergleich zu Personen ohne Diabetes, um durchschnittlich 30% erhöht.

(LARSSON, 2005) Dies gilt für das Kolon- und für das Rektumkarzinom, wobei der Zusammenhang für das Kolonkarzinom meist als stärker angegeben wird.

(YANG, 2005)

1.3.1 Hyperinsulinämiehypothese

In den letzten Jahren wurde die Hypothese entwickelt, dass die Hyperinsulinämie möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei Vorliegen eines Diabetes mellitus spielt.

So zeigte sich bei Patienten, deren Diabetes mellitus länger als ein Jahr mit Insulin behandelt wurde, im Vergleich zu Diabetikern ohne Insulintherapie, ein weiter erhöhtes Risiko für die Ausbildung kolorektaler Adenome bzw. Karzinome. (YANG, 2004 ; CHUNG, 2008) Ebenso führen Sulfonylharnstoffe, welche die endogene Insulinsekretion stimulieren, im Vergleich zu Metformin, zu signifikant erhöhter Krebs bezogener Mortalität (HR: 1,3, 95% CI: 1.1-1.6; p=0,012). (BOWKER, 2006)

Diese Aussagen werden gestützt durch Arbeiten, welche die Serum C-Peptid Konzentration, ein Marker für die endogene Insulinsekretion, untersuchten und dabei ebenfalls positive Assoziationen zwischen hohen C-Peptid Spiegeln und kolorektalen Adenomen bzw. Karzinomen fanden. (WEI, 2006 ; JENAB, 2007)

Neben der Höhe des Insulinspiegels spielen aber auch andere Faktoren wie der Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1), welcher Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen beeinflusst, eine wesentliche Rolle. So korrelieren hohe Level freien IGF1 bei Diabetikern und auch bei Patienten ohne Diabetes signifikant mit fortgeschrittenen Adenomen und kolorektalen Karzinomen. (SCHOEN, 2005 ; GUNTER, 2008) Damit gilt der Insulin-like Growth Faktor als unabhängiger Risikofaktor. (DUAN, 2005)

Schließlich scheint die Güte der Stoffwechseleinstellung, gemessen am HbA1c, Einfluss auf die Entwicklung von Dickdarmtumoren zu nehmen. In einer retrospektiven Studie zeigte sich, dass Patienten mit HbA1c Werten $\geq 7,5$ zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms jünger waren, fortgeschrittenere Tumoren aufwiesen und folglich an einer aggressiveren Form litten. (SIDDIQUI, 2008)

In Zahlen ausgedrückt scheint eine absolute Erhöhung des HbA1c um 1% mit einer Risikoerhöhung von 33% einherzugehen. (KHAW, 2004)

1.3.2 Pathogenese

Insulin, Insulin-like Growth Factor, bzw. dessen Bindungsproteine beeinflussen nicht nur den Stoffwechsel, sondern spielen auch eine wichtige Rolle für Proliferation, Differenzierung und Zellwachstum. Insulin übt dabei eher kurzzeitige Effekte aus, während IGF für Langzeiteffekte verantwortlich ist. (GIOVANNUCCI, 2001 [B])

Insulin-like Growth Factor Bindungsproteine komplexieren jedoch einen Großteil der IGF mit hoher Affinität, so dass diese ihre Wirkung nicht entfalten können. (FERRY,

1999) Hohe Insulinkonzentrationen, wie sie bei pathologischer Glukosetoleranz oder exogener Insulinzufuhr vorliegen, blockieren jedoch die Transskription der Gene in der Leber, welche für die Bildung der Bindungsproteine verantwortlich sind und führen somit zu einem größeren Anteil freier Insulin-like Growth Faktoren. (LEE, 1993 ; POWELL, 1991)

Insulin-, IGF- und Hybrid-Insulin/IGF Rezeptoren vermitteln dabei die proliferationsfördernden Effekte auf den Zellzyklus. (BACH, 2004 ; SOOS, 1990)

Nun konnte gezeigt werden, dass Zelllinien kolorektaler Karzinome, im Vergleich zu normalem Kolonepithel, eine größere Anzahl Insulin-, wie auch IGF-Rezeptoren exprimierten, so dass deren Dichte am Epithel deutlich erhöht wurde. (FREIER, 1999 ; CORLETA, 1996) Ebenfalls zeigte sich, dass IGF mit höherer Affinität an Rezeptoren von Karzinomzellen bindet als an Rezeptoren normaler Zellen.

(GUO, 1992)

Zusammenfassend stimulieren Insulin und IGF dosisabhängig über ihre Rezeptoraktivierung durch Inhibierung von Apoptose, Beschleunigung der Epitheldifferenzierung und Proliferation das Wachstum von normalen und Karzinomzellen. (TRAN, 2006 ; WATKINS, 1990 ; BJÖRK, 1993 ; WU Y, 2002 ; BASERGA, 1995)

Das heisst, die Entwicklung kolorektaler Karzinome folgt auch bei Diabetikern der Adenom-Karzinom Sequenz, jedoch führt die erhöhte Proliferationsrate bei Patienten mit Diabetes mellitus, auf der einen Seite zu größerer statistischer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von DNA Schäden, auf der anderen Seite erhalten Karzinomzellen, wie im Text beschrieben, gegenüber normalem Epithel einen weiter gesteigerten Wachstumsvorteil. (NAGEL, 2006)

1.3.3 Krankheitsverlauf

Die bei einem Diabetes mellitus auftretenden erhöhten Plasma Insulin- bzw. Glukosespiegel und die damit verbundenen wachstumsfördernden Effekte, deuten daraufhin, dass Insulin schon frühzeitig Einfluss auf die Adenom-Karzinom Sequenz nimmt. (KEKU, 2005) Dies impliziert, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus auch negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat.

In einer großen populationsbasierten Studie, in die 9395 Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen wurden, fand man heraus, dass Diabetes mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Mortalität einhergeht. (POLEDNAK, 2006)

In einer weiteren Arbeit von Coughlin et al., in der ähnliche Ergebnisse gefunden wurden, sind diese unabhängig vom BMI und deuten darauf hin, dass Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ist. (COUGHLIN, 2004)

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Diabetes mellitus das Risiko für fortgeschrittene Stadien kolorektaler Adenome bzw. Karzinome erhöht. (ELWING, 2007 ; HU, 1999)

Die in diesem Zusammenhang aussagekräftigste Studie wurde 2003 von Meyerhardt et al. veröffentlicht. In ihr konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes ein signifikant reduziertes krankheitsfreies Überleben, ebenso wie eine geringere Überlebenschance nach 5 Jahren aufwiesen. Diabetiker überlebten nach Diagnose eines kolorektalen Karzinoms im Mittel 6 Jahre, während Patienten ohne Diabetes durchschnittlich 11,3 Jahre überlebten. (MEYERHARDT, 2003)

Möglicherweise zeigen Diabetiker insgesamt aggressivere Formen kolorektaler Karzinome mit ungünstigerem Gesamtverlauf als Nichtdiabetiker. Weitere Studien müssen jedoch klären, inwieweit auch andere Einflussfaktoren, wie beispielsweise

die allgemein erhöhte Inzidenz ernsthafter Begleiterkrankungen (koronare Herzerkrankungen) und/oder Spätkomplikationen dafür eine Rolle spielen.

1.4 Vorsorge und Screening kolorektaler Karzinome

Wie in Kapitel 1.1 (Epidemiologie) bereits ausführlich dargestellt wurde, zählt das kolorektale Karzinom zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen.

Da diese fast immer auf dem Boden von Adenomen entstehen und diese mit Hilfe endoskopischer Maßnahmen detektiert und entfernt werden können, kommt dem konsequenten Screening der Bevölkerung, im Rahmen der Prävention und Früherkennung kolorektaler Adenome bzw. Karzinome eine entscheidende Rolle zu.

Da die Prognose dieser Erkrankung ebenfalls stark vom Stadium der Erstdiagnose abhängt, kann die Früherkennung mithin zu einer Senkung der Gesamtmortalität beitragen.

Im Folgenden werden die Empfehlungen der 2008 aktualisierten S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, welche im Auftrag der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zusammengestellt wurde, bezüglich der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren der Darmkrebsvorsorge, sowie der Klassifizierung von Risikogruppen kurz dargestellt.

Diese besagt zusammenfassend, dass Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit durchschnittlichem Risiko, also leerer Familienanamnese für kolorektale Karzinome, Polypen und Adenome, ab dem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden sollten.

Als Screeningverfahren werden dabei nur der fäkale okkulte Blutstest (FOBT), die Sigmoidoskopie, sowie die komplette Koloskopie empfohlen. Alle weiteren

Möglichkeiten, wie immunologische und molekulare Testverfahren, ebenso wie CT oder MRT Kolonographie, stellen dabei im Moment noch keine Alternative dar.

Der fäkale okkulte Bluttest, welcher aus 3 Teststreifen für 3 aufeinanderfolgende Stühle besteht und mittels Pseudoperoxidasewirkung des Hämrestes im Hämoglobin auf makroskopisch nicht sichtbares Blut testet, sollte bei Personen, die jegliche endoskopische Screeningverfahren ablehnen, jährlich durchgeführt werden. Sollte das Testergebnis positiv ausfallen, ist jedoch eine komplette Koloskopie erforderlich. Allgemein stehen als endoskopische Verfahren die Sigmoido- und die Koloskopie zur Verfügung.

Erstere ist Personen zu empfehlen, welche eine komplette Koloskopie ablehnen und sollte alle 5 Jahre wiederholt werden. Zu bedenken gilt es jedoch, dass mit dieser Methode proximale Darmtumoren nicht detektiert werden können, weshalb es sich zusätzlich zur Sigmoidoskopie empfiehlt, jährliche FOBT Untersuchungen durchzuführen.

Von allen möglichen Screeningverfahren besitzt die komplette Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden kolorektaler Karzinome oder Adenome und wird deshalb als Standardverfahren empfohlen. Bei einem unauffälligen Untersuchungsbefund sollte sie nach 10 Jahren wiederholt werden. Allgemein liegen die Vorteile der endoskopischen Verfahren darin, dass sie, zum einen als einzige die Möglichkeit besitzen diagnostisch und therapeutisch zu wirken, zum anderen können mit ihnen auch nicht blutende Karzinome oder Adenome detektiert werden.

Wesentlich für das Erkennen von kolorektalen Tumoren im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ist jedoch auch die Einteilung der Patienten in klar definierte Gruppen, die aufgrund einer besonderen Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Darmtumoren aufweisen.

Laut der S3-Leitlinie können 3 solcher Gruppen mit zum Teil modifiziertem zeitlichen Ablauf des Screenings definiert werden. Die erste Gruppe beinhaltet Personen mit einem familiär gesteigerten Risiko, die zweite, nachgewiesene oder mögliche Anlageträger für ein hereditäres kolorektales Karzinom (FAP, HNPCC) und schließlich die dritte Gruppe, Risikopersonen auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn).

Den Personen mit familiär gesteigertem Risiko, zu denen Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom, sowie Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen zählen, wird demnach empfohlen, in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms bzw. des Adenoms beim Verwandten liegt, erstmals eine komplette Koloskopie durchzuführen. Bei einem unauffälligen Befund sollte die Koloskopie daraufhin alle 10 Jahre wiederholt werden.

Bei Verwandten eines Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), welche als Mutationsträger in Betracht kommen, sollte ab dem 10. Lebensjahr eine humangenetische Beratung der Familie, sowie eine prädiktive genetische Diagnostik durchgeführt werden. Wird bei diesen Patienten die Mutation bestätigt, oder ist es nicht möglich diese auszuschließen, sollte ab dem 10. Lebensjahr eine jährliche Rekto-sigmoidoskopie erfolgen. Sollten Adenome nachgewiesen werden, muss eine komplette Koloskopie durchgeführt werden.

Den Risikopersonen für ein hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom sollten ab dem 18. Lebensjahr genetische Beratungen und ab dem 25. Lebensjahr komplette Koloskopien empfohlen werden.

Schließlich sollten Patienten mit Pancolitis ulcerosa, welche mehr als 8 Jahre lang besteht und Patienten mit linksseitiger Kolitis, welche mehr als 15 Jahre lang besteht, jährlich mit Stufenbiopsien komplett koloskopiert werden.

Für Patienten mit Morbus Crohn kann im Moment keine gesonderte Empfehlung für die koloskopische Vorsorge gegeben werden. (SCHMIEGEL, 2008)

Nach der aktuellen Datenlage wurden folglich die Vorsorgemaßnahmen den genannte Gruppen, je nach deren Risikoprofil für die Entwicklung kolorektaler Karzinome, angepasst und modifiziert.

Da jedoch, nach aktuellem Kenntnisstand Diabetiker ein, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Durchschnitt 30-40% erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome aufzuweisen scheinen, rechnet eine Arbeit von J.M. Nagel Patienten mit Diabetes mellitus zu den Risikogruppen und schlägt einen Algorithmus für ein modifiziertes Darmkrebsscreening für insulinpflichtige Diabetiker vor. Dieses beinhaltet, dass Diabetikern über 50 Jahren, sowie bisher noch nicht insulinbehandelten Patienten auf jeden Fall zu einer Koloskopie geraten werden sollte, ebenso wie Patienten unter 50 Jahren in Abhängigkeit vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren (BMI, Fleischverzehr, Rauchen, Alkoholkonsum, Dauer der Insulintherapie). Zudem sollten die Screeningintervalle insulinpflichtiger Diabetiker auf 5 Jahre verkürzt werden. (NAGEL, 2006)

1.5 Fragestellung / Hypothesen / Ziele

Ausgehend vom derzeitigen Kenntnisstand der Daten ergeben sich folgende, klinisch wichtige Fragestellungen, die durch die vorliegende Arbeit näher untersucht und geklärt werden sollen. Ziel dieser Untersuchung ist es, die folgenden Fragestellungen mit entsprechenden Daten zu klären:

Unterscheiden sich Patienten mit Kolon-, bzw. Rektumkarzinomen und gleichzeitigem Typ 2 Diabetes, von denen mit Kolon-, bzw. Rektumkarzinomen, aber ohne Diabetes hinsichtlich:

- 1) allgemeiner klinischer und demographischer ?
und/oder
- 2) diabetes- und tumorbezogener Charakteristika (Tumorlokalisation,
Tumorstadium) ?

Die H1 Hypothese besagt, dass sich die Patienten mit Typ 2 Diabetes zumindest in einem der oben genannten Parameter unterscheiden, die H0 Hypothese, dass es bezüglich der oben genannten Parameter keine signifikanten Unterschiede gibt.

Es wird davon ausgegangen, dass sich beide Patientengruppen zumindest in einem Merkmal unterscheiden, z.B. Tumorstadium und/oder Tumorlokalisation.

Ausgehend von solchen Unterschieden werden mögliche klinische Konsequenzen in Zusammenschau mit den gefundenen Ergebnissen und der vorliegenden Literatur (z.B. Konsequenzen für das Screening), erörtert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie wurden Patienten mit einem Kolon-, bzw. Rektumkarzinom, welche sich nach Therapie (Operation +/- Chemotherapie, bzw. Operation +/- Radiochemotherapie) zu einer Anschlussheilbehandlung, im Zeitraum vom 01.07. 2004 bis 30.06.2007, in der Rehaklinik Ob der Tauber Bad Mergentheim, Fachklinik für Verdauungs-, Stoffwechselerkrankungen und Tumornachsorge, RehaZentren Baden-Württemberg, Deutsche Rentenversicherung Baden-Württemberg befanden, eingeschlossen.

Einschlusskriterium war die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor Beginn der Anschlussheilbehandlung. (siehe unten)

2.2 Datenerfassung

In einem ersten Schritt wurden die für die Studie vorgesehenen Patienten, durch die Eingabe des entsprechenden ICD-10-Codes (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten) in das klinikinterne EDV-System mit Namen und Geburtsdatum erfasst. Dabei wurden die ICD-10-Codes C18.0 bis C18.9 für bösartige Neubildung des Dickdarmes, C19 für bösartige Neubildung am rektosigmoidalen Übergang und C20 für bösartige Neubildung des Rektums, verwendet. Für den Typ2 Diabetes wurden die ICD-10-Codes E11.0 bis E11.9 eingesetzt.

Aufgrund der so entwickelten Liste konnten die EDV-basierten Krankenakten bzw. Arztbriefe aufgerufen und analysiert werden. Diese beinhalteten genaue Angaben über Familienanamnese, medizinische Vorgeschichte, diabetesbezogene, sowie onkologische und vegetative Anamnese, Angaben über aktuelle Beschwerden,

gegenwärtige Therapie, Aufnahme-, bzw. Vorbefunde, ebenso wie Informationen über den Rehabilitationsverlauf und die Rehabilitationsergebnisse, entsprechend dem Qualitätssicherungsprogramm der Deutschen Rentenversicherung.

Pro Patient wurden 30 Parameter erfasst und mit Hilfe des MS-Excel-Tabellenkalkulationsprogrammes zusammengestellt. (Anhang Tabelle: 16, Seiten: 131/132)

2.3 Einteilung der Patientengruppe

Nachdem alle Patienten mit den entsprechenden Parametern analysiert worden waren, wurde retrospektiv das Vorhandensein eines Diabetes mellitus aus den Patientenakten erfasst. Anhand dieses Parameters wurden folgende Gruppen der Daten gebildet und in der Auswertung miteinander verglichen:

1. Patienten mit Rektumkarzinom und Typ 2 Diabetes mellitus versus Patienten mit Rektumkarzinom ohne Diabetes mellitus
2. Patienten mit Kolonkarzinom und Typ 2 Diabetes mellitus versus Patienten mit Kolonkarzinom ohne Diabetes mellitus

In der nachfolgenden Auswertung wurden die so gebildeten Gruppen anhand der für diese Untersuchung zusammengestellten klinischen, demographischen und laborchemischen Charakteristika miteinander verglichen.

2.4 Erfasste Parameter

Nach dem oben beschriebenen Vorgehen wurden pro Patient die entsprechenden Daten aus den zur Verfügung stehenden Themenbereichen der Arztbriefe detektiert. Diese wurden als exakter Merkmalstyp mit entsprechender Ausprägung und Skalenniveau genau definiert und konnten, je nach Skalentyp (Nominal-,

Ordinalskala, oder metrische Skala), mit unterschiedlich hohem statistischen Informationsgehalt angegeben bzw. ausgewertet werden.

2.4.1 Demographische Daten

Als demographische Parameter wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum, das daraus berechnete Alter, sowie der Name des Patienten mit seinen Anfangsbuchstaben in Kurzform angegeben.

2.4.2 Gewicht und Körpergröße

Um den Body-Mass-Index (BMI), welcher indirekt den Anteil der Fettmasse am Körpergewicht abschätzt, berechnen zu können, wurden für jeden Patienten das Gewicht, sowie dessen Körpergröße erfasst. Die Angabe des Gewichtes erfolgte als ganze Zahl ohne Kommastelle in Kilogramm, während die Angabe der Körpergröße als Zahl mit 2 Kommastellen in Metern erfolgte.

Aus diesen Daten wurde mit folgender Formel der Body-Mass-Index berechnet:

$$\text{Body-Mass-Index (BMI)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Ein BMI ≤ 25 wurde in diesem Zusammenhang als „Normalgewicht“, ein Körpermassenindex von >25 hingegen als „Übergewicht“ klassifiziert.

2.4.3 Alkohol- und Nikotinkonsum

Die Aussagen der Patienten, zusammengestellt in den Krankenakten, über Menge und Frequenz des Genusses von Konsummitteln, wurden für die Untersuchung nach folgenden Gesichtspunkten eingeteilt:

Alkoholkonsum:

0 = kein Alkoholkonsum

1 = gelegentlicher (nicht täglicher) Alkoholkonsum

2 = regelmäßiger (täglicher) Alkoholkonsum

Nikotinkonsum:

0 = noch nie geraucht

1 = ehemaliger Raucher

2 = aktiver Raucher (Nikotinkonsum mindestens bis zur Operation)

2.4.4 Angaben zum Primärtumor

Neben der Lokalisation des Tumors, dem TNM-Stadium, dem daraus resultierendem UICC-Stadium, wurde schließlich bezüglich des Primärtumors das Operationsdatum erfasst. Wurde keine Operation durchgeführt wurde das Merkmal logischerweise als nicht zutreffend klassifiziert.

2.4.4.1 Tumorlokalisation

Als Einschlusskriterium galt eine Tumorlokalisation im Kolon bzw. Rektum.

In diesem Zusammenhang wurden Tumore im Bereich von Caecum und Colon sigmoideum, als Kolonkarzinome und Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm, oder weniger von der Anokutanlinie entfernt war, als Rektumkarzinome definiert. (FIELDING, 1991)

Des weiteren erfolgte eine genaue Einteilung in:

1 = Caecum

2 = Colon ascendens

3 = Colon transversum

4 = Colon descendens

5 = Colon sigmoideum

6 = Rectum

2.4.4.2 TNM-Stadium

Bezüglich der Angabe über Ausdehnung bzw. Metastasierung des Tumors wurde die 2002 aktualisierte pTNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) verwandt. (SOBIN, 2002)

Das heisst, es wurde ausschließlich die Klassifizierung nach histopathologischer Untersuchung des aus der Operation gewonnenen Materials aus den Arztbriefen übernommen.

T (Ausdehnung des Primärtumors)

Tx = keine Aussage über den Primärtumor möglich

T0 = kein Anhalt für Primärtumor

Tis = Carcinoma in situ

T1 = Tumorinfiltration in Submucosa

T2 = Tumorinfiltration in Muscularis propria

T3 = Tumorinfiltration über Muscularis propria hinaus in die Serosa
bzw. in das perikolische Fettgewebe

T4 = Tumorinfiltration in angrenzende Strukturen/Organe und/oder
Perforation des visceralen Peritoneums

N (regionäre Lymphknotenmetastasen)

Nx = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten

N2 = Metastasen in mehr als 3 regionären Lymphknoten

M (Fernmetastasen)

Mx = keine Aussage über Fernmetastasen möglich

Mx = keine Fernmetastasen vorhanden

M1 = Fernmetastasen vorhanden

2.4.4.3 UICC-Stadium

Die aus den Patientenunterlagen zur Verfügung stehende TNM-Klassifikation wurde in einem weiteren Schritt, zur genauen Beschreibung der Tumorausbreitung bzw. zur Beschreibung des Metastasierungsstadiums, in die UICC-Klassifikation nach folgendem Schema umgesetzt: (SOBIN, 2002)

Tabelle 1: UICC-Klassifikation

UICC-Stadium	Definition	TNM-System		
0	Carcinoma in situ	TIS	N0	M0
I	Infiltration nicht über Muscularis propria hinaus	T1/T2	N0	M0
II	Infiltration aller Wandschichten, Überschreitung der Darmwand	T3/T4	N0	M0
III	Regionale Lymphknoten metastasen	jedes T	N1-3	M0
IV	Fernmetastasen	jedes T	jedes N	M1

2.4.5 Diabetes bezogene Parameter

Neben den Angaben zum Primärtumor wurden für Patienten mit Diabetes mellitus, ebenfalls aus den verfügbaren Arztbriefen bzw. Krankenakten, entsprechende diabetesspezifische Parameter erfasst.

2.4.5.1 Diabetestyp

Nach den im EDV-System zur Verfügung stehenden Informationen, wurde der Diabetestyp in folgende 3 Kategorien eingeteilt:

1 = Typ 1-Diabetes: β -Zelldestruktion, immunologisch oder idiopathisch, die zu einem absoluten Insulinmangel führt

(ICD-10: E10.0-E10.9)

2 = Typ 2-Diabetes: Gekennzeichnet durch Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz

(ICD-10: E11.0-E11.9)

3 = Typ 3-Diabetes: Zusammenfassung aller anderen, selteneren Formen eines Diabetes mellitus

(ICD-10: E12.0 / E13.0-E13.7 / E14.0-E14.9)

Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese zwischen Typ 2 und Typ1, bzw. Typ 3 Diabetes mellitus wurden jedoch im weiteren Verlauf der Untersuchung Patienten mit Typ1 bzw. Typ 3 ausgeschlossen.

2.4.5.2 HbA1c

Der HbA1c entspricht dem prozentualen Anteil des glykosylierten Hämoglobins und markiert als „Blutzuckergedächtnis“ die Blutzuckerstoffwechsellage des Patienten in

den letzten 8 Wochen. Erfasst wurde, als Zahl mit einer Kommastelle, der während der Dauer der Anschlussheilbehandlung ermittelte HbA1c-Wert.

Patienten mit einem HbA1c $\leq 6,5\%$ wurden in diesem Zusammenhang als gut, Patienten mit einem Wert $>6,5\%$ als schlecht eingestellt betrachtet.

2.4.5.3 Diabetestherapie

Erfasst wurden unter diesem Punkt mittels ja/nein Schema (ja = das Medikament wurde eingenommen; nein = das Medikament wurde nicht eingenommen), also auf nominalem Skalenniveau, Informationen über die Art der medikamentösen Diabetestherapie, ebenso wie Informationen über Insulin-, oder rein diätetische Behandlung.

Die medikamentöse Therapie wurde in folgende pharmakologische Gruppen gegliedert: Biguanide, α -Glukosidasehemmer, Glitazone, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin.

2.4.5.4 Folgeerkrankungen/Komplikationen

Ebenso auf nominalem Skalenniveau wurde das Vorliegen von Folgeerkrankungen bzw. Komplikationen des Diabetes mellitus anhand entsprechender Angaben in den Arztbriefen detektiert. In die Untersuchung aufgenommen wurden, falls dies in den Unterlagen exakt benannt wurde, das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (KHK), einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), das Vorliegen eines Hirninfarktes, ebenso wie Angaben über diabetische Retino-, Nephro-, oder Neuropathie.

Lagen bei Patienten ohne Diabetes mellitus eine KHK, eine pAVK, oder ein Hirninfarkt vor, so wurde dies ebenfalls in die Studie aufgenommen.

2.4.6 Weitere medikamentöse Therapie

Für die Studie wurden aus den, in den Patientenakten zur Verfügung stehenden Daten über die medikamentöse Therapie, Angaben über die Einnahme von Antihypertensiva, Antidepressiva, Lipidsenkern und Angaben über die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) erfasst.

Alle anderen Medikamente, bzw. Medikamentengruppen, die zusätzlich zu den oben genannten eingenommen wurden, wurden unter dem Punkt „andere Medikamente“ zusammengefasst. Die Codierung erfolgte wiederum mittels ja/nein Schema.

2.5 Statistische Datendarstellung

Nach der Erfassung der Daten wurden diese mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 15.0 in 2 Schritten ausgewertet und entsprechend dargestellt.

Der 1. Schritt beinhaltete in diesem Zusammenhang die Beschreibung der erfassten Parameter mittels deskriptiver Statistik, durch welche, je nach Skalenniveau, die Häufigkeit, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Modalwert, sowie Minimum und Maximum angegeben werden konnten.

Die Beschreibung der Häufigkeit erfolgte unter Ermittlung der absoluten Fallzahl (n), der Prozent-, sowie gültigen Prozentzahl. Diese wurde erfasst, indem die Patienten mit fehlender Angabe bezüglich eines Merkmals nicht in die Berechnung eingeschlossen wurden.

Als gebräuchlichstes Maß zur Kennzeichnung der zentralen Tendenz wurden der Mittelwert als Zahl mit einer Kommastelle, sowie dessen Standardabweichung, ebenso mit einer Kommastelle angegeben.

Des Weiteren wurden der kleinste und größte Wert (Minimum und Maximum) berechnet.

In einem 2. Schritt wurden, um genauere Aussagen über einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen Messwerten zu erlangen, im Rahmen der induktiven/schließenden Statistik, Chi-Quadrat-Teste, Teste auf Normalverteilung, Mann-Withney-U Teste, sowie Modelle der binär logistischen Regression durchgeführt.

Der, in dieser Untersuchung benutzte Chi-Quadrat-Vierfelder-Test, dient dazu, die Häufigkeit eines Merkmals in 2 statistisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen und die Frage nach statistischer Signifikanz zu beantworten. Als Ergebnis dieses Testes wurde die asymptotische, 2-seitige Signifikanz mit entsprechender Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ angegeben. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant, ein Wert $\leq 0,01$ als hoch signifikant und eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,001$, als höchst signifikant eingestuft.

Um die Mediane intervallskalierter Variablen miteinander vergleichen zu können, wurde der Mann-Withney-U Test durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Daten primär mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Testes auf Normalverteilung überprüft. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,05 wich die gegebene Verteilung von der Normalverteilung ab. Der bei Fehlen einer normalverteilten Grundgesamtheit durchgeführte Mann-Withney-U Test wies bei einem p-Wert kleiner 0,05 auf das Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes hin.

Um anhand der Werte von Einflussvariablen das Vorhandensein, oder nicht Vorhandensein einer Eigenschaft vorhersagen, bzw. mehrere Einflussvariablen auf eine abhängige Variable testen zu können, wurde das Modell der binär logistischen Regression verwandt.

Zu diesem Zweck wurde die abhängige Variable dichotomisiert und gegen kontinuierliche, bzw. kategoriale Variablen getestet.

Die Entscheidung über statistische Signifikanz erfolgte, wie beschrieben, nach dem Verfahren der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit.

Neben dieser wurde in der Regressionsanalyse die Odds Ratio, ein Verfahren zum Vergleich der Expositionshäufigkeit von Fällen und Kontrollen, welches mathematisch dem relativen Risiko ähnelt, berechnet. Überschritt die Odds Ratio den Wert 1 wurde ein erhöhtes Risiko, unterschritt sie diesen Wert, wurde ein protektiver Effekt für Exponierte angenommen. In diesen Berechnungen sind zum Beispiel die Typ 2 Diabetiker als Exponierte definiert, um den Einflussfaktor Diabetes zu untersuchen. Um die statistische Präzision solcher beobachteten Effekte besser ausdrücken zu können, wurden Konfidenzintervalle mit einer 95-prozentigen Wahrscheinlichkeit die wahre Effektgröße einzuschließen, verwandt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Im Zeitraum vom 01.07.2004 bis 30.06.2007 wurden für die Studie insgesamt 934 Patienten rekrutiert, von denen jedoch 3 Personen mit Typ 1, 1 Person mit Typ 3 Diabetes mellitus und 4 Patienten wegen unklarer Angaben bezüglich ihrer Zuckerkrankheit ausgeschlossen wurden, so dass 926 Personen in die Auswertung einbezogen wurden. Von diesen hatten 561 (60,6%) ein Kolon-, und 365 (39,4%) ein Rektumkarzinom. Insgesamt 155 (16,7%) Patienten wiesen gleichzeitig einen Diabetes mellitus Typ 2 und ein kolorektales Karzinom auf.

Unter den Personen mit Kolonkarzinom befanden sich mit 18,5% (n=104) geringfügig mehr Diabetiker als in den übrigen Gruppen. (Tabelle 2, Seite 33)

Da sich Rektum- und Kolonkarzinom tumorbiologisch, klinisch und therapeutisch deutlich unterscheiden, werden beide Entitäten getrennt betrachtet.

3.2 Vergleich demographischer und diabetesbezogener Parameter bei Patienten mit kolorektalen Tumoren und Typ 2 Diabetes versus Patienten mit kolorektalen Tumoren ohne Typ 2 Diabetes (Nichtdiabetiker)

Im Folgenden wird die Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom und Diabetes mellitus mit der Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom ohne Diabetes mellitus, sowie die Gruppe der Patienten mit Kolonkarzinom mit Diabetes mit der Gruppe der Patienten mit Kolonkarzinom ohne Diabetes, anhand demographischer und diabetesbezogener Parameter miteinander verglichen.

Tabelle 2: Vergleich der Anzahl der Patienten mit kolorektalen Tumoren mit und ohne Typ 2 Diabetes

	Gesamtkollektiv	mit DM	ohne DM
Kolon-und Rektumkarzinom N (%)	926 (100)	155 (16,7)	771 (83,3)
Kolonkarzinom N (%)	561 (60,6)	104 (18,5)	457 (81,5)
Rektumkarzinom N (%)	365 (39,4)	51 (14,0)	314 (86,0)

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Die Patienten mit Rektumkarzinom waren im Durchschnitt $66,6 \pm 10,9$ (Mittelwert MW \pm Standardabweichung SD) Jahre alt, wobei der jüngste ein Alter von 40, der älteste Patient ein Alter von 90 Jahren aufwies. Personen mit einem Diabetes waren in diesem Zusammenhang mit durchschnittlich $69,8 \pm 8,5$ Jahren und einem p-Wert von 0,029 signifikant älter, als Personen ohne Diabetes ($66,1 \pm 11,1$). (Tabelle: 3, Seite 40/41)

Bei der Betrachtung der Geschlechtsverteilung befanden sich im Gesamtkollektiv der Patienten mit Rektumkarzinom 62,7% (n=229) Männer und 37,3% (n= 136) Frauen. Die Subgruppe der Diabetiker wies 60,8% (n=31) Männer und 39,2% (n=20) Frauen auf. In der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes befanden sich 63,1% (n=198) Männer und 36,9% (n=116) Frauen. Ein Vergleich der Stichproben mit und ohne Diabetes ergab bei einem p-Wert von 0,756 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Männer und Frauen in den genannten Gruppen. (Tabelle 3, Seite 40/41)

3.2.2 Alters- und Geschlechtsverteilung Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Patienten mit Kolonkarzinom waren im Mittel $68,4 \pm 11,2$ Jahre alt, was in etwa den Angaben des Krebsregisters in Bayern über das Alter der gemeldeten Neuerkrankungen entspricht. (BEVÖLKERUNGSBEZOGENES KREBSREGISTER BAYERN, 2004)

Patienten mit Kolonkarzinom und Diabetes mellitus waren im Durchschnitt $70,9 \pm 8,8$ Jahre alt, wobei der jüngste 48 und der älteste 88 Jahre alt war. Bei einem Mittelwert von $67,9 \pm 11,6$ Jahren und einem p-Wert von 0,035 waren die Patienten ohne Diabetes signifikant jünger, als die Patienten mit Diabetes.

(Tabelle: 4,Seite 42/43)

Wurde die Geschlechtsverteilung betrachtet, so befanden sich unter den Kolonkarzinompatienten insgesamt 49,7% (n=279) Männer und 50,3% (n=282) Frauen. Die Gruppe der Diabetiker wies 54,8% (n=57) Männer und 45,2% (n=47) Frauen auf. Bei einem p-Wert von 0,251 und einer Anzahl von 48,6% (n=222) Männern und 51,4% (n=235) Frauen in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung der Subgruppen mit und ohne Diabetes. (Tabelle 4, Seite 42/43)

3.2.3 Alkohol- und Nikotinkonsum Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Erfasst wurden folgende Kategorien: kein, gelegentlicher, sowie regelmäßiger Alkoholkonsum. Dabei zeigte sich, dass 12,4% der Patienten mit einem Rektumkarzinom regelmäßig alkoholische Getränke zu sich nahmen. Bei Diabetikern war der Prozentsatz mit 10% geringer als bei Patienten ohne Diabetes mellitus mit 12,8%. Ein durchgeführter Chi-Quadrat Test (dichotomisiert: kein und gelegentlicher versus regelmäßiger Alkoholkonsum) konnte jedoch bei einem p-Wert von 0,574 keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes nachweisen. (Tabelle: 3, Seite 40/41)

Wurde der Nikotinkonsum betrachtet, erschien auf den ersten Blick die Zahl von 66 (19,2%) aktiven Rauchern relativ gering, addierte man jedoch die ehemaligen Raucher (n= 48, 13,9%) hinzu, so entsprachen die Daten in etwa dem allgemeinen Tabakkonsum in Deutschland. (LAMPERT, 2004) Wurden die Gruppen mit bzw. ohne Diabetes mellitus miteinander verglichen, wird klar, dass Patienten mit Diabetes mellitus häufiger mit dem Nikotinkonsum aufgehört hatten als Patienten ohne Diabetes. (Tabelle: 3, Seite 40/41)

3.2.4 Alkohol- und Nikotinkonsum Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Wurden Patienten mit Kolonkarzinom in gleicher Weise betrachtet, fanden sich ähnlich Werte, jedoch war die Anzahl der Diabetiker mit regelmäßigem Alkoholkonsum, im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus, geringfügig höher (17,3% vs. 12,6%). Ein signifikanter Unterschied konnte bei einem p-Wert von 0,210 jedoch nicht nachgewiesen werden. (Chi-Quadrat Test: Dichotomisiert: kein und gelegentlicher versus regelmäßiger Alkoholkonsum) (Tabelle: 4, Seite 42/43)

Wurde der Nikotinkonsum analysiert befanden sich unter den Kolonkarzinompatienten 17% (n=90) und in den Subgruppen der Patienten mit und ohne Diabetes 11% (n=11) bzw. 18,4% (n=79) aktive Raucher. Auch in der Gruppe der Patienten mit Kolonkarzinom konnte der Trend nachgewiesen werden, dass Patienten mit Diabetes mellitus häufiger mit dem Rauchen aufgehört hatten, als Patienten ohne Diabetes. (Tabelle: 4, Seite 42/43)

3.2.5 Body-Mass-Index Kolon- und Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Nach der im Kapitel 2.4.2 beschriebenen Formel wurde aus den Angaben über das Gewicht und die Körpergröße, der Body-Mass-Index (BMI) für alle Gruppen der Untersuchung berechnet. Dabei wiesen Diabetiker unter den Patienten mit Rektumkarzinom einen BMI von $27,15 \pm 2,96$ auf, während Patienten ohne Diabetes einen durchschnittlichen BMI von $26,07 \pm 4,41$ zeigten. Bei einem p-Wert von 0,018 war der BMI bei Patienten mit Diabetes signifikant höher, als bei Patienten ohne Diabetes.

Unter ausschließlicher Betrachtung der Fälle mit Kolonkarzinom wiesen die Patienten mit Diabetes ebenso einen signifikant höheren BMI, im Vergleich zu den Patienten

ohne Diabetes auf. (Kolonkarzinom: DM 28,87+/- 4,89 vs. kein DM 26,23+/-4,54 ;
p=0,000) (Tabellen: 3 und 4, Seite 40/41 und 42/43)

3.2.6 Begleit- und Folgeerkrankungen Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Wie zu erwarten war, wiesen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus deutlich mehr Begleit-, bzw. Folgeerkrankungen auf, als Patienten ohne Diabetes. So waren mit 19,6% der Diabetiker, im Vergleich zu 9,6% der Personen ohne Diabetes signifikant (p=0,033) mehr Diabetiker an einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) erkrankt. Mit 3,9% der Diabetiker, im Vergleich zu 1,9% der Nichtdiabetiker, wiesen zwar mehr Patienten mit Diabetes eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) auf, dies war jedoch bei einem p-Wert von 0,363 statistisch nicht signifikant. Auffällig war jedoch das Ergebnis für die Untersuchung des Parameters Hirninfarkt. So wiesen nur 2% der Diabetiker versus 2,5% der Patienten ohne Diabetes in dieser Untersuchung einen Apoplex auf (p=0,802).

Bei einer Lebenszeit-Prävalenz von 15% und einem 2 bis 3fach erhöhten Risiko für Diabetiker einen Schlaganfall zu entwickeln (GLEIXNER, 2005), scheint dies an fehlenden Informationen in den analysierten Arztbriefen zu liegen.

Wurden diabetische Komplikationen, wie Nephro-, Retino-, oder Neuropathie betrachtet, so zeigte sich wiederum, wie zu erwarten war, ein Übergewicht auf Seiten der Diabetiker. Insgesamt schienen die Zahlen, mit Ausnahme des Parameters Neuropathie (DM: 13,7%, kein DM: 0,6% ; p=0,000), jedoch sehr gering, was jedoch, neben fehlenden Informationen, zum Teil auch an der mangelnden Durchführung von Screeninguntersuchungen in Deutschland liegen könnte. (ICKS, 2006)

(Tabelle: 3, Seite 40/41)

3.2.7 Begleit- und Folgeerkrankungen Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Wurden Patienten mit Rektumkarzinom nicht in die Auswertung eingeschlossen, zeigten sich für die analysierten Folgeerkrankungen bei den Personen mit Kolonkarzinom in der Studie sehr ähnliche Ergebnisse.

So wiesen wiederum mit 14,6% der Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu 8,1% der Patienten ohne Diabetes und einem p-Wert von 0,042, die Diabetiker signifikant häufiger eine Koronare Herzerkrankung (KHK) auf. Mit 5,8% der Diabetiker, versus 2,4% der Personen ohne Diabetes waren zwar mehr, jedoch nicht signifikant ($p=0,071$) mehr Patienten mit Diabetes an einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) erkrankt. Wurde der Parameter Hirninfarkt betrachtet wiesen im Allgemeinen wiederum, sowohl in der Gruppe der Diabetiker, als auch in der Gruppe der Personen ohne Diabetes sehr wenige Patienten einen Apoplex auf. (DM: 1,9%, kein DM: 3,5%) Dies dürfte jedoch auch in der Subgruppe der Kolonkarzinompatienten an fehlenden Informationen in den für die Untersuchung analysierten Arztbriefen liegen. (siehe Kapitel 3.2.6)

Wie zu erwarten war, wiesen die Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant häufiger Folgeerkrankungen der Zuckerkrankheit, wie Retinopathie oder Neuropathie auf. (Retinopathie: $p=0,000$; Neuropathie: $p=0,000$) (Tabelle 4, Seite 42/43)

3.2.8 Medikamenteneinnahme Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Die Anzahl der Begleiterkrankungen von Diabetikern und Patienten ohne Diabetes spiegelte sich auch in der Art und Menge der Einnahme bestimmter Medikamente, bzw. Medikamentengruppen wider. Wie Tabelle 3 zeigt nahmen nahezu $\frac{3}{4}$ (70,6%) der Diabetiker antihypertensive Medikamente ein, während dies nur 39,8% der

Patienten ohne Zuckerkrankheit taten. Ebenso deutlich fiel das Ergebnis für lipidsenkende Medikamente, wie zum Beispiel Statine und Fibrate, aus. (DM vs. kein DM: 21,6% vs. 8%) In beiden Fällen war dieser Unterschied auch rechnerisch signifikant. (Antihypertensiva: $p=0,000$; Lipidsenker: $p=0,003$)

Der gleiche Trend wurde für den Gebrauch von Acetylsalicylsäure (ASS) beobachtet. So nahmen Diabetiker mit 23,5%, im Vergleich zu Nichtdiabetikern (10,8%), bei einem p-Wert von 0,011 signifikant häufiger ASS ein. Insgesamt konsumierten 80,4% aller Patienten mit Diabetes neben den genannten Präparaten (Antihypertensiva, Antidepressiva, Lipidsenker, ASS) noch weitere Medikamente. Im Vergleich zu den Nichtdiabetikern mit 66,6%, war auch dieser Unterschied statistisch signifikant ($p=0,049$). Auffällig war nur, dass Personen mit Diabetes mellitus mit 5,9% geringfügig seltener Antidepressiva zu sich nahmen, als Patienten ohne Diabetes (6,4%) ($p=0,894$). (Tabelle: 3, Seite 40/41)

3.2.9 Medikamenteneinnahme Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Tabelle 4 listet unter anderem die Einnahme der in dieser Studie untersuchten Medikamentengruppen von Patienten mit einem Kolonkarzinom mit oder ohne Diabetes mellitus auf. Auch hier konsumierten Diabetiker wesentlich mehr Pharmaka, als Patienten ohne Diabetes. So nahmen Patienten mit Diabetes auch in dieser Subgruppe bei p-Werten von 0,000 sowohl signifikant häufiger Antihypertensiva, als auch Lipidsenker ein. ASS wurde bei einem p-Wert von 0,006 von Diabetikern ebenfalls hochsignifikant häufiger eingenommen.

Der entgegengesetzte Trend konnte nur bei der Einnahme von Antidepressiva beobachtet werden. In dieser Subgruppe konsumierten Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant häufiger eben genannte Medikamente ($p=0,011$). (Tabelle: 4, Seite 42/43)

Tabelle 3: Demographische und diabetesbezogene Basischarakteristika:
Patienten mit Rektumkarzinom und Diabetes versus Patienten mit
Rektumkarzinom ohne Diabetes

	Rektumkarzinom			p (a)
	Gesamtkollektiv	mit DM	ohne DM	
Alter:				
Mittelwert	66,6	69,8	66,1	0,029 (b)
SD	10,9	8,5	11,1	
Median	68	72	68	
Minimum	40	49	40	
Maximum	90	86	90	
Geschlecht:				
Männlich N (%)	229 (62,7)	31 (60,8)	198 (63,1)	0,756
Weiblich N (%)	136 (37,3)	20 (39,2)	116 (36,9)	
Alkoholkonsum:				
Kein N (%)	149 (43,1)	22 (44,0)	127 (42,9)	0,574 (c)
Gelegentl. N (%)	154 (44,5)	23 (46,0)	131 (44,3)	
Regelm. N (%)	43 (12,4)	5 (10,0)	38 (12,8)	
Nikotinkonsum:				
Kein N (%)	230 (66,9)	31 (63,3)	199 (67,5)	0,183 (d)
Ehemalig N (%)	48 (13,9)	12 (24,5)	36 (12,2)	
Aktiv N (%)	66 (19,2)	6 (12,2)	60 (20,3)	
BMI: (kg/m²)				
Mittelwert	26,22	27,15	26,07	0,018 (b)
SD	4,25	2,96	4,41	
Median	25,88	27,23	25,72	
Begleiterkrankungen:				
KHK N (%)	40 (11,0)	10 (19,6)	30 (9,6)	0,042
pAVK N (%)	8 (2,2)	2 (3,9)	6 (1,9)	0,071
Hirnfarkt N (%)	9 (2,5)	1 (2,0)	8 (2,5)	0,410

Fortsetzung Tabelle 3 Seite 41

Fortsetzung Tabelle 3

Folgeerkrankungen:

Nephropathie N (%)	1 (0,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0,013
Retinopathie N (%)	1 (0,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0,013
Neuropathie N (%)	9 (2,5)	7 (13,7)	2 (0,6)	0,000

Medikamente :

Antihypert. N (%)	161 (44,1)	36 (70,6)	125 (39,8)	0,000
Antidepress. N (%)	23 (6,3)	3 (5,9)	20 (6,4)	0,894
Lipidsenker N (%)	36 (9,9)	11 (21,6)	25 (8,0)	0,003
ASS N (%)	46 (12,6)	12 (32,5)	34 (10,8)	0,011
Andere N (%)	250 (68,5)	41 (80,4)	209 (66,6)	0,049

- (a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz), ansonsten Angabe der Testverfahren
- (b) Berechnung mittels Mann-Withney-U-Test (2-seitige Signifikanz)
- (c) Alkoholkonsum dichotomisiert in kein und gelegentlichen versus regelmäßigen Alkoholkonsum
- (d) Nikotinkonsum dichotomisiert in kein und ehemaligen versus aktiven Nikotinkonsum

Tabelle 4: Demographische und diabetesbezogene Basischarakteristika:
Patienten mit Kolonkarzinom und Diabetes versus Patienten mit
Kolonkarzinom ohne Diabetes

	Kolonkarzinom			p (a)
	Gesamtkollektiv	mit DM	ohne DM	
Alter:				
Mittelwert	68,4	70,9	67,9	0,035 (b)
SD	11,2	8,8	11,6	
Median	70	71	70	
Minimum	33	48	33	
Maximum	95	88	95	
Geschlecht:				
Männlich N (%)	279 (49,7)	57 (54,8)	222 (48,6)	0,251
Weiblich N (%)	282 (50,3)	47 (45,2)	235 (51,4)	
Alkoholkonsum:				
Kein N (%)	264 (50,0)	49 (50,0)	215 (50,0)	0,210 (c)
Gelegentl. N (%)	193 (36,6)	32 (32,7)	161 (37,4)	
Regelm. N (%)	71 (13,4)	17 (17,3)	54 (12,6)	
Nikotinkonsum:				
Kein N (%)	373 (70,5)	72 (72,0)	301 (70,2)	0,076 (d)
Ehemalig N (%)	66 (12,5)	17 (17,0)	49 (11,4)	
Aktiv N (%)	90 (17,0)	11 (11,0)	79 (18,4)	
BMI: (kg/m²)				
Mittelwert	26,72	28,87	26,23	0,000 (b)
SD	4,72	4,89	4,54	
Median	26,35	28,41	26,65	
Begleiterkrankungen:				
KHK N (%)	52 (9,3)	15 (14,6)	37 (8,1)	0,042
pAVK N (%)	17 (3,0)	6 (5,8)	11 (2,4)	0,071
Hirnfarkt N (%)	18 (3,2)	2 (1,9)	16 (3,5)	0,410

Fortsetzung Tabelle 4 Seite 43

Fortsetzung Tabelle 4

Folgeerkrankungen:

Nephropathie N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Retinopathie N (%)	7 (1,2)	7 (6,7)	0 (0,0)	0,000
Neuropathie N (%)	20 (3,6)	18 (17,3)	2 (0,4)	0,000

Medikamente :

Antihypert. N (%)	307 (54,7)	78 (75,0)	229 (50,1)	0,000
Antidepress. N (%)	53 (9,4)	3 (2,9)	50 (10,9)	0,011
Lipidsenker N (%)	67 (11,9)	24 (23,1)	43 (9,4)	0,000
ASS N (%)	99 (17,6)	28 (26,9)	71 (15,5)	0,006
Andere N (%)	397 (70,8)	79 (76,0)	318 (69,6)	0,197

- (a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz), ansonsten Angabe der Testverfahren
- (b) Berechnung mittels Mann-Withney-U-Test (2-seitige Signifikanz)
- (c) Alkoholkonsum dichotomisiert in kein und gelegentlichen versus regelmäßigen Alkoholkonsum
- (d) Nikotinkonsum dichotomisiert in keinen und ehemaligen versus aktiven Nikotinkonsum

3.2.10 Antidiabetische Therapie: Vergleich Rektum- versus Kolonkarzinom

Unter diesem Aspekt wurden, zum einen eine Behandlung mit oralen Antidiabetika, zum anderen eine Therapie mit Insulin erfasst. Beide Therapieformen konnten entweder getrennt, oder kombiniert durchgeführt werden.

In dieser Studie wurden 21,6% der Patienten mit Rektumkarzinom mit Medikamenten aus der Gruppe der Biguanide therapiert. 35,3% der Patienten und somit die meisten bekamen in dieser Subgruppe Sulfonylharnstoffe zur antidiabetischen Therapie.

11,8% der Diabetiker mit Rektumkarzinom nahmen Alpha-Glukosidasehemmer ein. Glinide und Glitazone spielten in diesem Kollektiv für die Behandlung des Diabetes mellitus keine wesentliche Rolle.

Schließlich wurden 21,6% der Typ 2 Diabetiker unter den Rektumkarzinompatienten mit Insulin therapiert, was in etwa dem deutschlandweiten Durchschnitt entspricht.

(HAUNER, 2005) (Tabelle: 5, Seite 46)

Wurden die Patienten mit Kolonkarzinom betrachtet, zeigte sich, dass in dieser Subgruppe Diabetiker mit 43,7% am häufigsten Biguanide einnahmen. An zweiter Stelle lag mit 27,2% die Therapie mittels Sulfonylharnstoffen. 7,8% der Patienten mit Kolonkarzinom nahmen Alpha-Glukosidasehemmer ein. Eine weitere Blutzuckereinstellung mit Hilfe von Insulin erfolgte bei 23,3% der Diabetiker.

Glitazone und Glinide spielten auch in dieser Subgruppe keine wesentliche Rolle.

Insgesamt schien es für diese Untersuchung sinnvoll Patienten mit Rektumkarzinom versus Patienten mit Kolonkarzinom bezüglich ihrer antidiabetischen Therapie miteinander zu vergleichen.

So stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Kolonkarzinom bei einem p-Wert von 0,007, im Vergleich zu Patienten mit einem Rektumkarzinom, signifikant häufiger Biguanide einnahmen. Diabetiker mit Rektumkarzinom wurden nicht häufiger mit Sulfonylharnstoffen oder anderen Medikamenten therapiert, wie die entsprechenden

p-Werte zeigen. (Sulfonylharnstoffe: $p=0,310$; Alpha-Glukosidasehemmer: $p=0,417$;
Glitazone: $p=0,480$; Glinide: $0,610$; Insulin: $0,809$) (Tabelle: 5, Seite 46)

Tabelle 5: Vergleich der antidiabetischen Therapie bei Diabetikern mit Rektum- versus Kolonkarzinom

	Rektumkarzinom	Kolonkarzinom	p(a)
Biguanide N (%)	11 (21,6)	45 (43,7)	0,007
Alpha-Glukosidase-Hemmer N (%)	6 (11,8)	8 (7,8)	0,417
Glitazone N (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,480
Sulfonylharnstoffe N (%)	18 (35,3)	28 (27,2)	0,301
Glinide N (%)	1 (2,0)	1 (1,0)	0,610
Insulin N (%)	11 (21,6)	24 (23,3)	0,809

(a) Berechnung Rektumkarzinom versus Kolonkarzinom mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

3.2.11 HbA1c: Vergleich Rektum- versus Kolonkarzinom

Unter den Patienten mit Diabetes mellitus und Rektumkarzinom lag der HbA1c- Wert im Mittel bei 6,6 +/- 1,2%.

Wurden die Werte, getrennt in $\leq 6,5\%$ für „gut eingestellt“ und $>6,5\%$ für „schlecht eingestellt“, bearbeitet, so zeigten mit 61,5% jedoch mehr als die Hälfte der Diabetiker mit Rektumkarzinom eine gute Stoffwechseleinstellung. Im Umkehrschluss zeigten natürlich 38,5% eine schlechte Einstellung.

Wurden die Patienten mit Kolonkarzinom betrachtet, so lag der HbA1c-Wert in dieser Gruppe im Schnitt bei 6,8 +/- 1,3%.

Wurden die Angaben zur Güte der Diabeteseinstellung ausgearbeitet, ergab sich bei den Patienten mit Diabetes und Kolonkarzinom, dass 51,5% eine gute Blutzuckereinstellung aufwiesen, während bei der anderen Hälfte, also 48,5%, definitionsgemäß der Blutzucker schlecht eingestellt war.

Schließlich ergab ein Vergleich der Mittelwerte des HbA1c der Patienten mit Rektum- und Kolonkarzinom keinen signifikanten Unterschied. ($p=0,402$)

(Tabelle: 6, Seite 48)

Tabelle 6: Vergleich der HbA1c-Werte bei Diabetikern mit Rektum- versus Kolonkarzinom

	Rektumkarzinom	Kolonkarzinom	p(a)
HbA1c:			
Mittelwert	6,6	6,8	0,402
SD	1,2	1,3	
Median	6,1	6,5	
HbA1c:			
<=6,5% N (%)	24 (61,5)	35 (51,5)	
> 6,5% N (%)	15 (38,5)	33 (48,5)	

(a) Berechnung mittels Mann-Withney-U Test (2-seitige Signifikanz)

3.3 Vergleich tumorspezifischer Parameter bei Patienten mit kolorektalen Tumoren und Typ 2 Diabetes versus Patienten mit kolorektalen Tumoren ohne Diabetes

Im Folgenden werden tumorspezifische Parameter, wie die Tumorlokalisation und die Stadieneinteilung der kolorektalen Karzinome (TNM- und UICC-Stadium) analysiert und zwischen den Subgruppen der Patienten mit und ohne Diabetes miteinander verglichen.

3.3.1 Tumorlokalisation Kolon- und Rektumkarzinom Diabetes versus Nichtdiabetes

Für 750 Patienten ohne Diabetes konnten in der Analyse der kolorektalen Karzinompatienten Angaben über die spezifische Lokalisation des Tumors gefunden und ausgewertet werden. Von diesen wiesen N=314 ein Rektum und N=436 ein Kolonkarzinom auf. Mit N=176 Fällen war das Kolon sigmoideum dabei mit Abstand am häufigsten betroffen. An zweiter Stelle befand sich das Kolon ascendens mit N=105 und folgend mit N=72 Patienten das Caecum. Beide Lokalisationen gehören zum proximalen, bzw. rechtsseitigen Kolon. Schließlich wiesen 45 Patienten einen Kolon descendens und 38 Patienten einen Kolon transversum Tumor auf.

(Tabelle: 7, Seite 51) (Grafik: 1, Seite 52)

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patienten mit Diabetes mellitus. Hier wiesen von 147 Fällen 51 ein Rektum- und 96 ein Kolonkarzinom auf. Wiederum fanden sich unter den Kolonkarzinompatienten die meisten (n=40) im Bereich des Sigmas, gefolgt vom Kolon ascendens (n=24), dem Caecum mit 16 und dem Kolon transversum bzw. descendens mit jeweils 8 Patienten.

(Tabelle: 7, Seite 51) (Grafik: 2, Seite 53)

Wurden in dieser Untersuchung die Lokalisation des Tumors in Bezug auf das Vorhandensein eines Diabetes mellitus geprüft, fand man, wie oben bereits in

absoluten Fallzahlen ausgedrückt, auch in Prozentzahlen keine signifikanten Unterschiede der Tumorlokalisation zwischen Diabetikern und Patienten ohne Diabetes. (Grafik: 3, Seite 54) Für einen Chi-Quadrat-Test wurden unter diesem Gesichtspunkt die Angaben über die Lokalisation des Karzinoms in proximale (von Caecum bis einschließlich Kolon transversum) und distale (von Kolon descendens bis einschließlich Rektum) Lage dichotomisiert und gegen das Vorliegen eines Diabetes mellitus geprüft. Bei einem p-Wert von 0,332 konnte dabei keine statistische Signifikanz zwischen Diabetes und proximaler bzw. distaler Lokalisation nachgewiesen werden. Auch ein Chi-Quadrat-Test, für den diesmal als proximal eine Lokalisation vom Caecum bis einschließlich Colon transversum und eine distale Lokalisation vom Colon descendens bis zum Sigma definiert wurde, erbrachte ebenfalls bei einem p-Wert von 0,903 keinen signifikanten Unterschied, so dass der Diabetes in unserem Patientenkollektiv bezüglich der Tumorlokalisation keinen wesentlichen Einfluss zeigte.

Tabelle 7: Vergleich der Tumorlokalisation der kolorektalen Karzinome bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

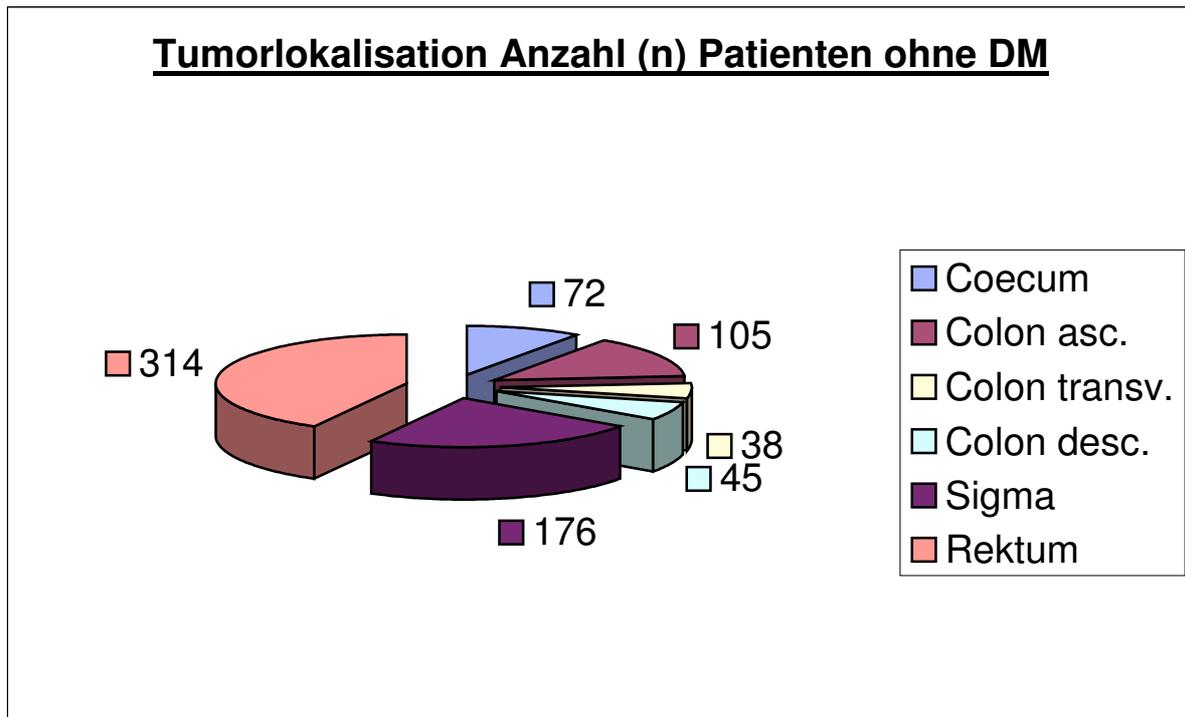
	mit DM	ohne DM	p(a)
Caecum N (%)	16 (10,9)	72 (9,6)	0,903 (b)
Colon asc. N (%)	24 (16,3)	105 (14,0)	
Colon transv. N (%)	8 (5,4)	38 (5,1)	
Colon desc. N (%)	8 (5,4)	45 (6,0)	
Sigma N (%)	40 (27,2)	176 (23,5)	
Rektum N (%)	51 (34,7)	314 (41,9)	0,332 (c)

(a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

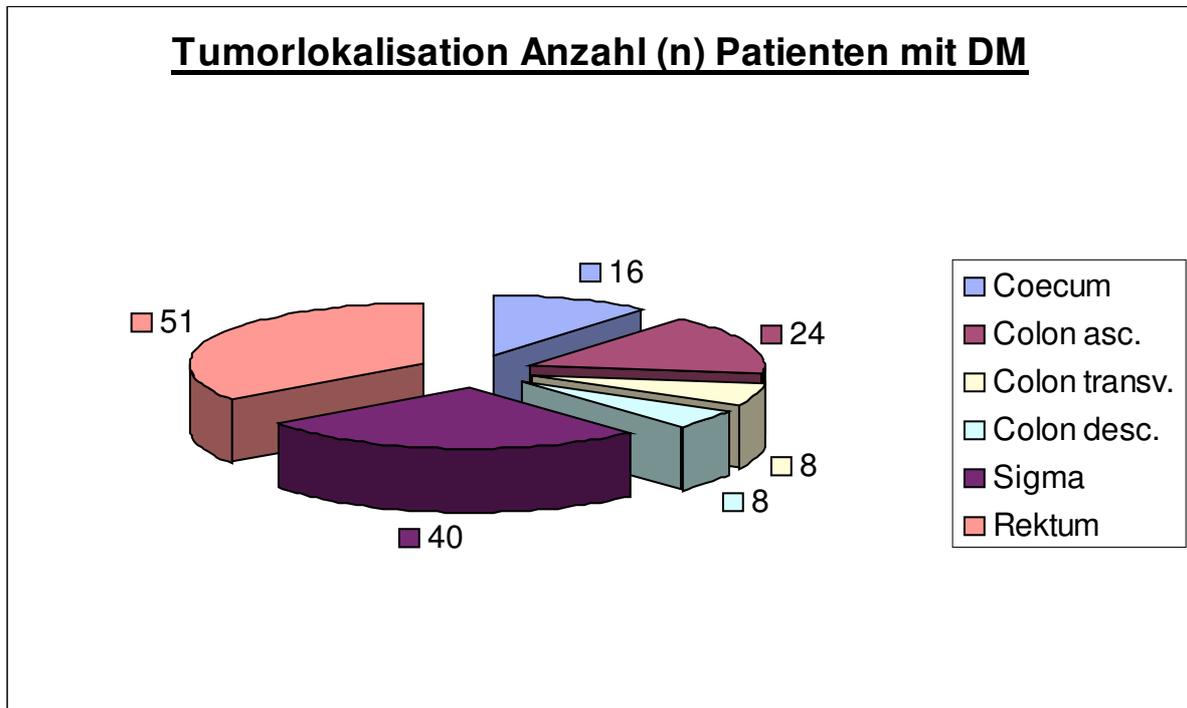
(b) Tumorlokalisation dichotomisiert in proximal: Caecum bis Colon transv. versus distal: Colon desc. bis Sigma

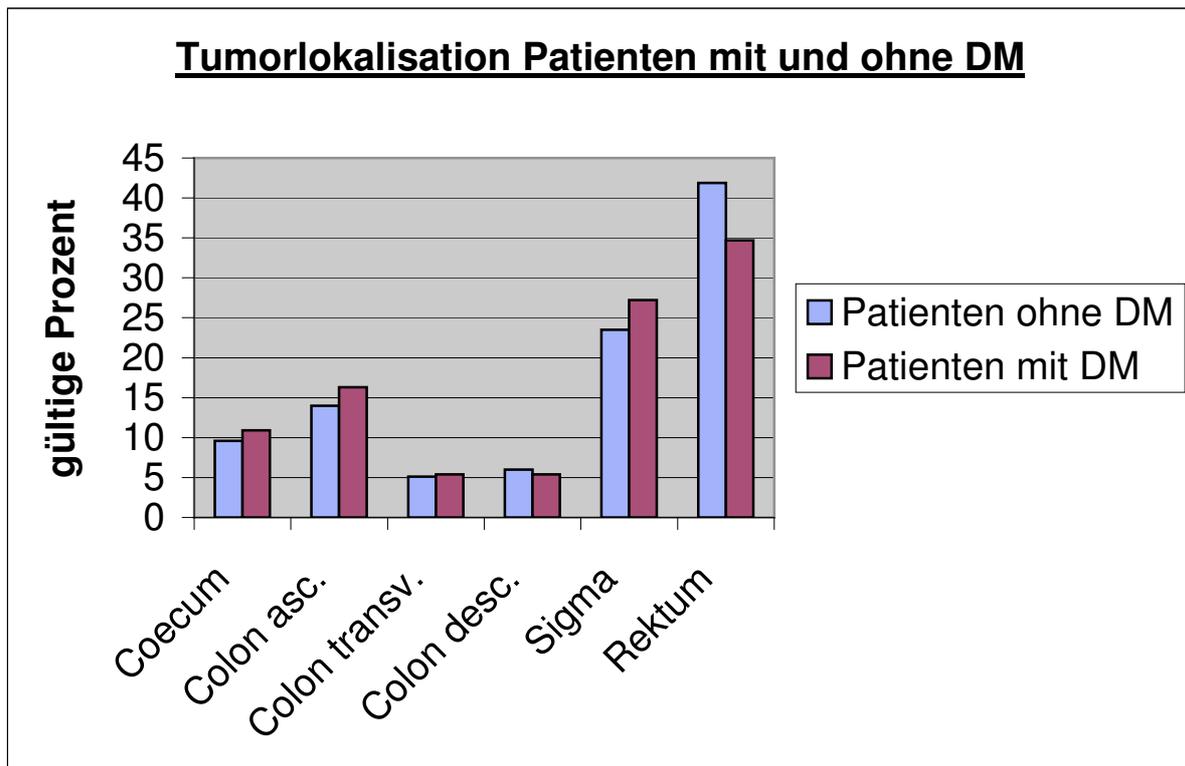
(c) Tumorlokalisation dichotomisiert in proximal: Caecum bis Colon transv. versus distal: Colon desc. bis Rektum

Grafik 1: Tumorlokalisation und Anzahl (n) der Patienten ohne Diabetes mit Kolon- bzw. Rektumkarzinom



Grafik 2: Tumorlokalisation und Anzahl (n) der Patienten mit Diabetes mit Kolon- bzw. Rektumkarzinom



Grafik 3: Vergleich der Tumorlokalisation bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

3.3.2 TNM-Stadium Rektumkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Um detaillierte Informationen darüber zu gewinnen, in welchem Tumorstadium Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes in Deutschland diagnostiziert werden, wird das TNM-Stadium benützt.

T-Stadien:

Wurde die Größe des Primärtumors, also die lokale Ausbreitung betrachtet (T-Stadium), konnten für 285 von 314 Patienten ohne Diabetes, Informationen gewonnen werden.

Nur 2 Fälle (0,7%) wiesen dabei ein Carcinoma in situ, einen Tumor, der das Epithel nicht überschreitet auf. Bei 1 Patienten war keine Aussage über den Primärtumor möglich. Die meisten Patienten (n=153; 53,7%) wurden im Stadium T3 diagnostiziert, während 22 Personen, bzw. 7,7%, im organüberschreitendem Stadium T4 entdeckt wurden. In den lokal weniger weit fortgeschrittenen Formen T1 und T2 fanden sich 30 (10,5%) und 77 (27%) Patienten. Dies bedeutet, dass über die Hälfte der Patienten ohne Diabetes (n=175; 56%) erst in den lokal weiter fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden.

Wurden Patienten mit Typ 2 Diabetes betrachtet, zeigte sich in diesem Zusammenhang jedoch die genau umgekehrte Verteilung des T-Stadiums. So wurden über die Hälfte der Diabetiker in den lokal geringer ausgebreiteten Stadien T1 (n=8; 18,2%) und T2 (n=17; 38,6%) diagnostiziert. Auf die Stadien T3 und T4 entfielen demnach 16 (36,4%) bzw. 3 (6,8%) Patienten. Ein Carcinoma in situ, ebenso wie das Stadium Tx wurden bei keinem Diabetiker mit Rektumkarzinom diagnostiziert. (Tabelle: 8, Seite 58 ; Grafik: 4, Seite 59)

Ein im Anschluss durchgeführter Chi-Quadrat-Test, in welchem die gering fortgeschrittenen Formen Tis, T1 und T2 und die weiter fortgeschrittenen Formen T3 und T4 gegen das Vorhandensein eines Diabetes getestet wurden, konnte bei einem

p-Wert von 0,021 einen signifikanten Zusammenhang aufweisen. Dieser bedeutet, dass Patienten mit Diabetes mellitus in diesem Kollektiv signifikant häufiger im Tumorstadium T1 und T2 diagnostiziert wurden, als Patienten ohne Diabetes.

N-Stadien:

Wurde im Zusammenhang des TNM-Stadiums ausschließlich der Lymphknotenbefall betrachtet, so wiesen knapp über die Hälfte der Patienten mit Diabetes (56,5%; n=26) keine Lymphknotenmetastasen auf, während auf die N-Stadien N1 und N2 39,1% (n=18) der Patienten entfielen. Genau gesagt, befanden sich im Stadium N1 17,4% (n=8) und im Stadium N2 21,7% (n=10) der Diabetiker. Für 2 Personen mit Diabetes konnten keine genauen Angaben über die Metastasierung von Lymphknoten erhoben werden.

Mit 62,3% (n=180) wurden auch die meisten Fälle ohne Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnose des Rektumkarzinoms ohne Lymphknotenmetastase (N0) erkannt. Auf die Stadien N1 und N2 entfielen hingegen 25,6% (n=74) bzw. 10% (n=29) der Fälle ohne Typ 2 Diabetes mellitus.

Wurden die Subgruppen mit und ohne Diabetes miteinander verglichen, zeigte sich zwar einerseits, dass die Diabetiker insgesamt häufiger Lymphknotenmetastasen aufwiesen (Stadium N1 und N2: 39,1%; n=18), als Patienten ohne Diabetes (Stadium N1 und N2: 35,6%; n=103), andererseits war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,564 rechnerisch nicht signifikant.

(Tabelle: 8, Seite 58 ; Grafik: 5, Seite 60)

M-Stadien:

In Bezug auf das Vorliegen von Fernmetastasen konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes gefunden werden. So wurden Diabetiker zwar etwas häufiger im Stadium M1 diagnostiziert (n=6; 13%), als Fälle ohne Diabetes (n=31; 10,7%), jedoch waren all diese Unterschiede nicht signifikant

($p=0,636$).

(Tabelle: 8, Seite 58 ; Grafik: 6, Seite 61)

Tabelle 8: Vergleich der TNM-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit Diabetes versus ohne Diabetes

	Rektumkarzinom		
	mit DM	ohne DM	p(a)
T-Stadien: N (%)			
Tis	0 (0,0)	2 (0,7)	0,021 (b)
T1	8 (18,2)	30 (10,5)	
T2	17 (38,6)	77 (27,0)	
T3	16 (36,4)	153 (53,7)	
T4	3 (6,8)	22 (7,7)	
Tx	0 (0,0)	1 (0,4)	
N-Stadien: N (%)			
N0	26 (56,5)	180 (62,3)	0,564 (c)
N1	8 (17,4)	7 (2,6)	
N2	10 (21,7)	29 (10,0)	
Nx	2 (4,3)	6 (2,1)	
M-Stadien: N (%)			
M0	33 (71,7)	206 (71,0)	0,636 (d)
M1	6 (13,0)	31 (10,7)	
Mx	7 (15,2)	53 (18,3)	

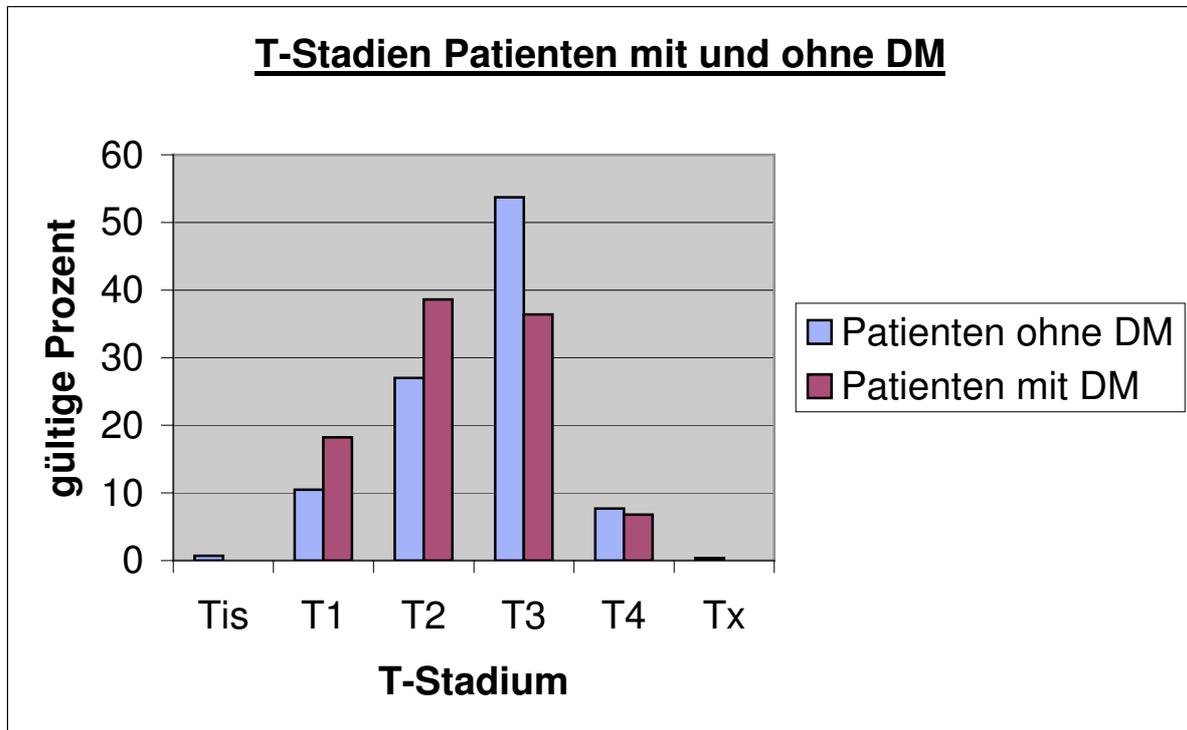
(a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) T-Stadium dichotomisiert in Tis, T1, T2 versus T3 und T4

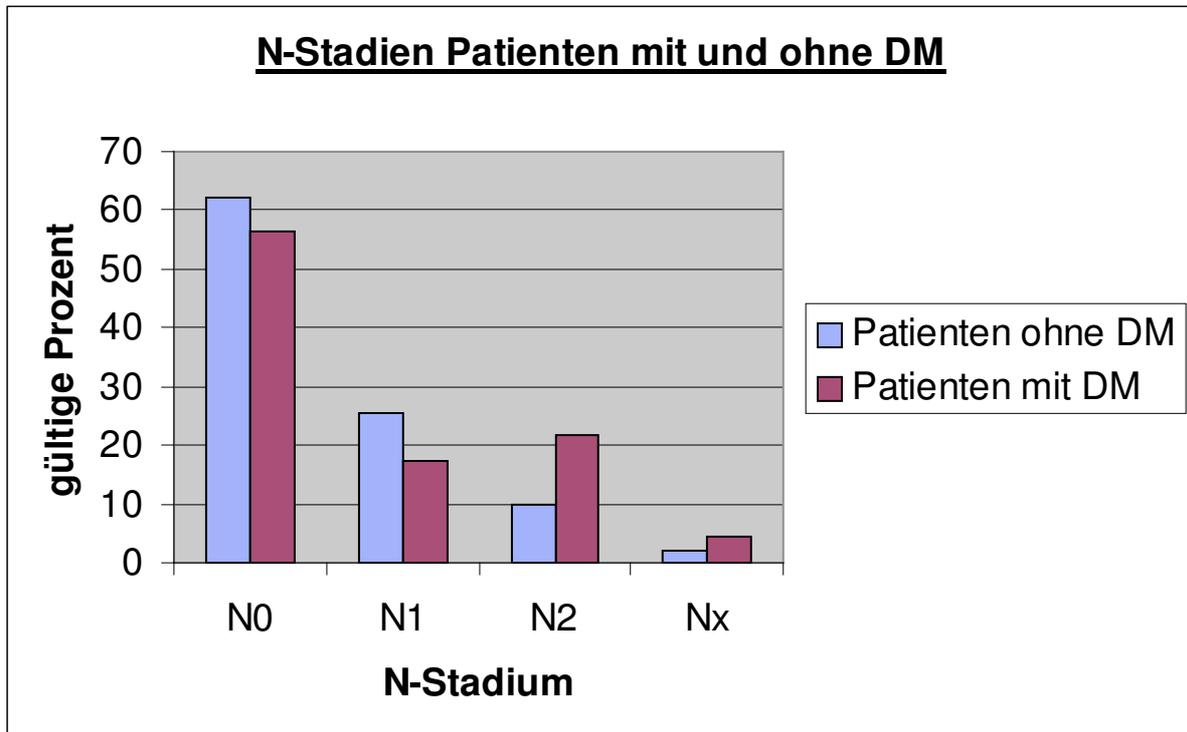
(c) N-Stadien dichotomisiert in N0 versus N1 und N2

(d) M-Stadien dichotomisiert in M0 versus M1

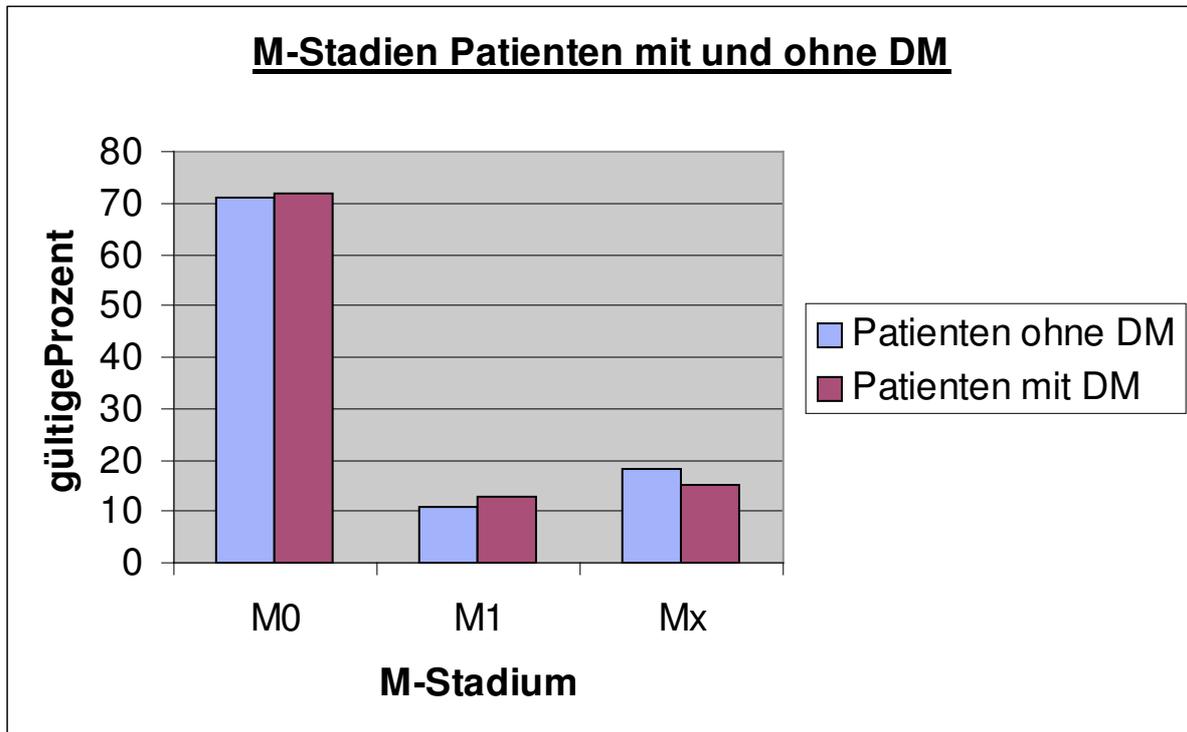
Grafik 4: Vergleich der T-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit versus ohne Diabetes



Grafik 5: Vergleich der N-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit versus ohne Diabetes



Grafik 6: Vergleich der M-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit versus ohne Diabetes



3.3.3 TNM-Stadium Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

T-Stadien:

In der isolierten Betrachtung der Kolonkarzinompatienten, wurden 252 Patienten ohne Diabetes mellitus im Stadium der lokalen Tumorausbreitung T3 diagnostiziert (56,8%). Der zweitgrößte Anteil fiel dabei mit 17,6% (n=78) auf das Stadium T2, gefolgt vom Stadium T4 mit 15,3% und 68 Personen und dem Stadium T1 mit 10,1%, oder 45 Fällen, bei einem Patienten konnte die lokale Tumorausbreitung nicht beurteilt werden. Ein Carcinoma in situ wurde in keinem Fall diagnostiziert. Folglich befanden sich die meisten Patienten in den lokal weiter fortgeschrittenen Stadien T3 und T4.

Wurde die Subgruppe mit Diabetes betrachtet, so wies mit 62,2% (n=61) dort ebenfalls die Mehrzahl der Patienten das Stadium T3 auf, gefolgt vom Stadium T2 mit 18,4% (n=18) und dem Stadium T4 mit 12,2% (n=12). Von den insgesamt 98 Patienten mit gültiger Angabe des TNM-Stadiums, befand sich schließlich der geringste Anteil im Stadium T1 (n=6 ; 6,1%).

Wurden beide Gruppen miteinander verglichen, so wurde insgesamt der überwiegende Anteil der Patienten in den Stadien T3 und T4 diagnostiziert, wobei der größte Unterschied das Stadium T3 betraf (DM: 61%, n=62,2 ; kein DM: 56,8%, n=252). Insgesamt wiesen beide Gruppen keine bedeutenden Unterschiede in der Verteilung auf die T-Stadien, der lokalen Tumorausbreitung, auf.

(Tabelle: 9, Seite 64 ; Grafik: 7, Seite 65)

N-Stadien:

Tabelle 9, ebenso wie die Grafik 8 zeigen die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes. Dabei zeigte sich deutlich, dass der überwiegende Anteil der Diabetiker in einem Stadium ohne Lymphknotenmetastasen (N0) diagnostiziert wurde. Genau gesagt, entfielen auf

das Stadium N0 78,6% (n=77) und auf die Stadien mit befallenen Lymphknoten N1 und N2 21,4%.

Demgegenüber befanden sich bei den Patienten ohne Diabetes 63,7% (n=283) im Stadium N0, gefolgt vom Stadium N1 mit 23% (n=102) und dem Stadium N2 mit 12,8% (n=57). Insgesamt wiesen demnach 35,8% der Patienten ohne Diabetes Lymphknotenmetastasen auf.

Wurden die Subgruppen mit und ohne Diabetes miteinander verglichen, zeigte sich bei einem p-Wert von 0,006, dass die Diabetiker signifikant häufiger im Stadium N0 diagnostiziert wurden als die Nichtdiabetiker und diese wiederum signifikant häufiger in den Stadien N1 und N2.

(Tabelle: 9, Seite 64 ; Grafik: 8, Seite 66)

M-Stadien:

In einem letzten Schritt wurde im Zusammenhang des TNM-Stadiums das Vorliegen von Fernmetastasen in beiden Gruppen analysiert. (DM vs. kein DM)

Von den 99 gültigen Fällen mit Diabetes wurden 68 (68,7%) ohne Hinweis auf das Vorhandensein einer Fernmetastase diagnostiziert, während im Umkehrschluss 9 (9,1%) Personen eine Metastase aufwiesen. 22,2% konnten jedoch durch die Angabe Mx nicht beurteilt werden.

Patienten ohne Diabetes fanden sich zwar, im Vergleich zu Patienten mit Diabetes, häufiger im Stadium M1 (n=69 ; 15,3%), dies war jedoch bei einem p-Wert von 0,107 statistisch nicht signifikant.

(Tabelle: 9, Seite 64 ; Grafik: 9, Seite 67)

Tabelle 9: Vergleich der TNM-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit Diabetes versus ohne Diabetes

	Kolonkarzinom		p(a)
	mit DM	ohne DM	
T-Stadien: N (%)			
Tis	0 (0,0)	0 (0,0)	0,545 (b)
T1	6 (6,1)	45 (10,1)	
T2	18 (18,4)	78 (17,6)	
T3	61 (62,2)	252 (56,8)	
T4	12 (12,2)	68 (15,3)	
Tx	1 (1,0)	1 (0,2)	
N-Stadien: N (%)			
N0	77 (78,6)	283 (63,7)	0,006 (c)
N1	12 (12,2)	102 (23,0)	
N2	9 (9,2)	57 (12,8)	
Nx	0 (0,0)	2 (0,5)	
M-Stadien: N (%)			
M0	68 (68,7)	285 (63,3)	0,107 (d)
M1	9 (9,1)	69 (15,3)	
Mx	22 (22,2)	96 (21,3)	

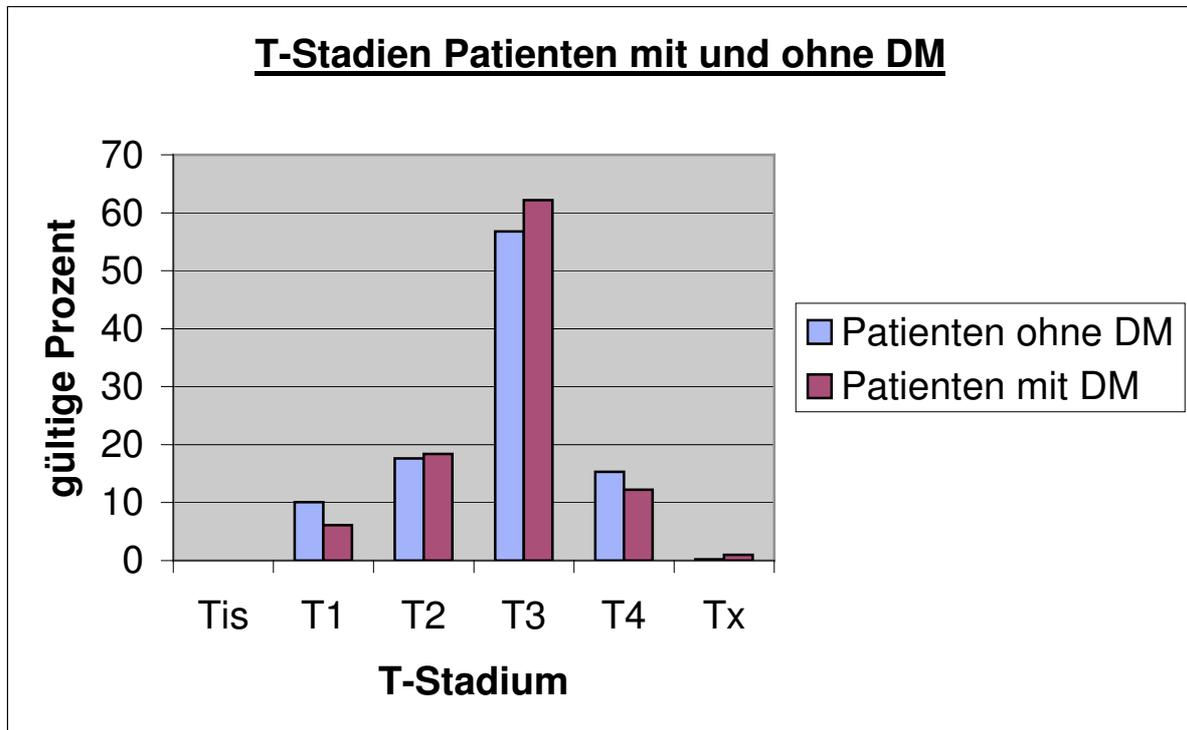
(a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) T-Stadium dichotomisiert in Tis, T1, T2 versus T3 und T4

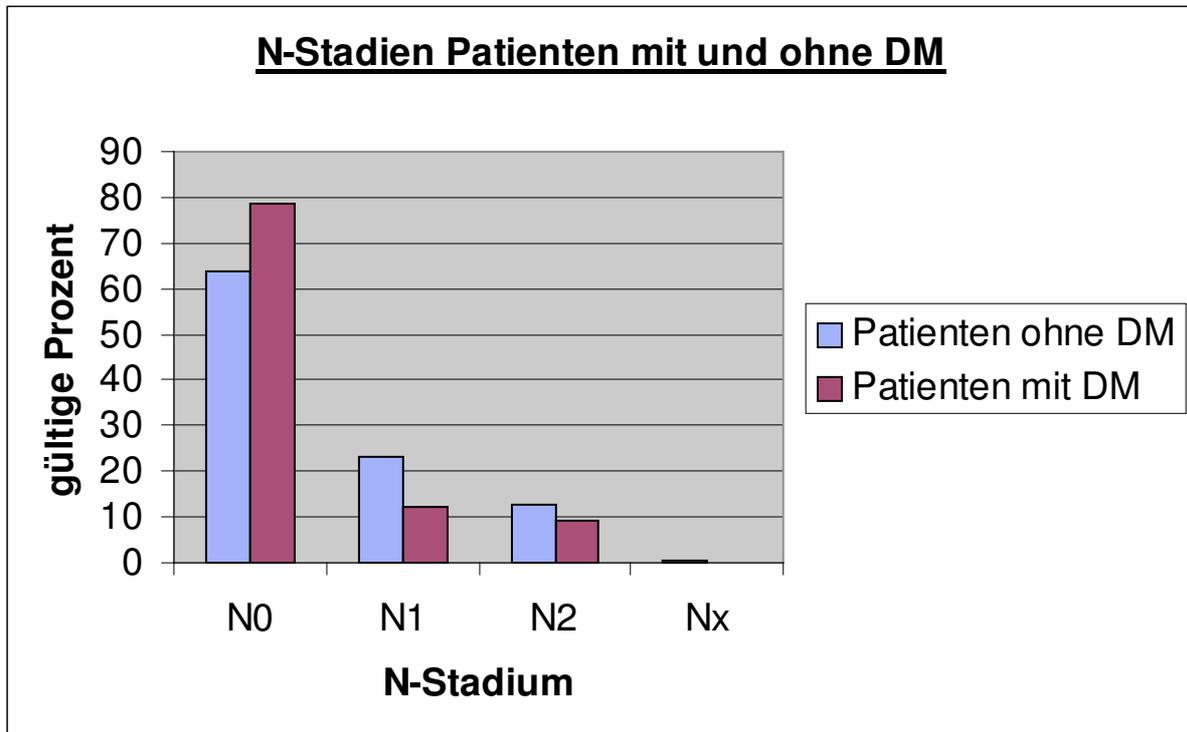
(c) N-Stadien dichotomisiert in N0 versus N1 und N2

(d) M-Stadien dichotomisiert in M0 versus M1

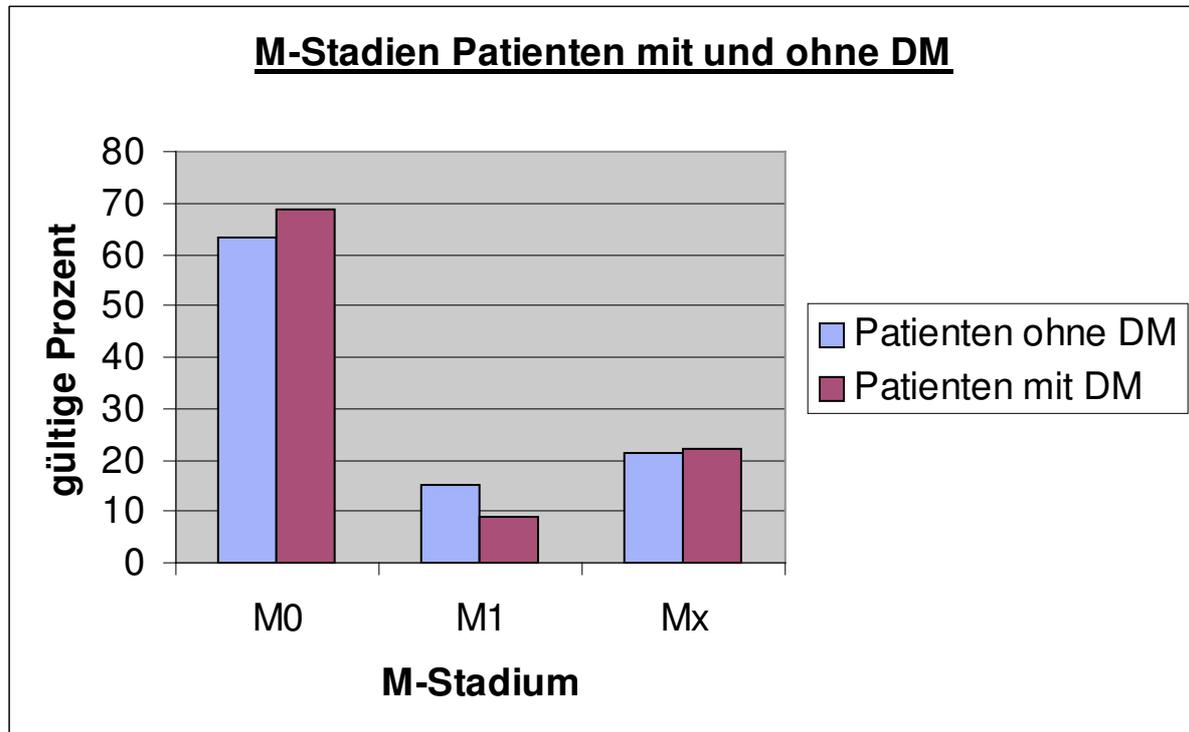
Grafik 7: Vergleich der T-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes



Grafik 8: Vergleich der N-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes



Grafik 9: Vergleich der M-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes



3.3.4 UICC-Stadium Rektumkarzinom Diabetes versus Nichtdiabetes

Um die im TNM-Stadium gewonnenen Ergebnisse leichter darstellen und auswerten zu können, wurden diese in die UICC-Klassifikation übertragen. Die Tatsache, dass in der UICC-Klassifikation nicht-metastasierte (UICC 0 bis 2) von metastasierten Stadien (UICC 3 und 4) getrennt dargestellt werden (unabhängig vom T-Stadium), war für diese Studie sehr hilfreich.

So konnten die Patienten ohne Diabetes der Tumor-Stadien 1 und 2, insgesamt 80 (28%) der Fälle, im UICC-Stadium 1 und weitere 91 (31,8%) der Tumor-Stadien 3 und 4, im UICC-Stadium 2 zusammengefasst werden. Alle Patienten mit einer, oder mehr vorhandenen Lymphknotenmetastasen (n= 82 ; 28,7%) wurden in die UICC-Klassifikation Stadium 3 eingeordnet, während Patienten mit Nachweis einer Fernmetastase (n=31 ; 10,8%) dem Stadium 4 zugeordnet wurden.

Damit befanden sich in der Gruppe der Patienten mit Rektumkarzinom ohne Diabetes über die Hälfte (60,5%) der Fälle in den Stadien UICC 0 bis 2, während sich die restlichen 39,5% die UICC-Stadien 3 und 4, mit Vorliegen von Metastasen, teilten. Das heisst, 60,5% der Fälle ohne Diabetes wiesen keine Metastasen auf, während 39,5% der Fälle, solche zeigten.

Auf die gleiche Weise wurden die Diabetiker auf die Gruppen der UICC-Klassifikation aufgeteilt. So befanden sich 40,9% (n=18) im Stadium 1, gefolgt vom Stadium 3 mit 29,5% (n=13). Auf die Stadien 2 und 4 entfielen schließlich 7 (15,9%) bzw. 6 (13,6%) der Fälle. Damit wurden auch in der Subgruppe der Diabetiker deutlich weniger Patienten in einem metastasierten Stadium diagnostiziert.

(Tabelle: 10, Seite 70)

Wurden beide Subgruppen, also Patienten mit und ohne Diabetes miteinander verglichen, konnte die sich im TNM-Stadium andeutende Beobachtung, dass Patienten mit Diabetes häufiger Lymphknoten-, oder Fernmetastasen aufwiesen,

durch die Trennung in metastasierte (UICC 3 und 4) und nicht metastasierte Stadien (UICC 0 bis 2) der UICC-Klassifikation, deutlicher herausgearbeitet werden. So wurden Patienten mit Rektumkarzinom und Diabetes mit insgesamt 43,1% häufiger in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert, als Patienten ohne Diabetes mit insgesamt 39,5%. Im Umkehrschluss zeigte sich natürlich, dass Diabetiker mit 56,8% etwas seltener die Stadien 0 bis 2 aufwiesen, als Fälle ohne Diabetes mellitus mit 60,5%. Im folgenden wurden die UICC-Stadien in metastasierte (UICC 3 und 4) und nicht metastasierte (UICC 0 bis 2) dichotomisiert und auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Testes überprüft. Es bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p= 0,644$) zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern.

(Tabelle 10, Seite 70 ; Grafik: 10, Seite 71)

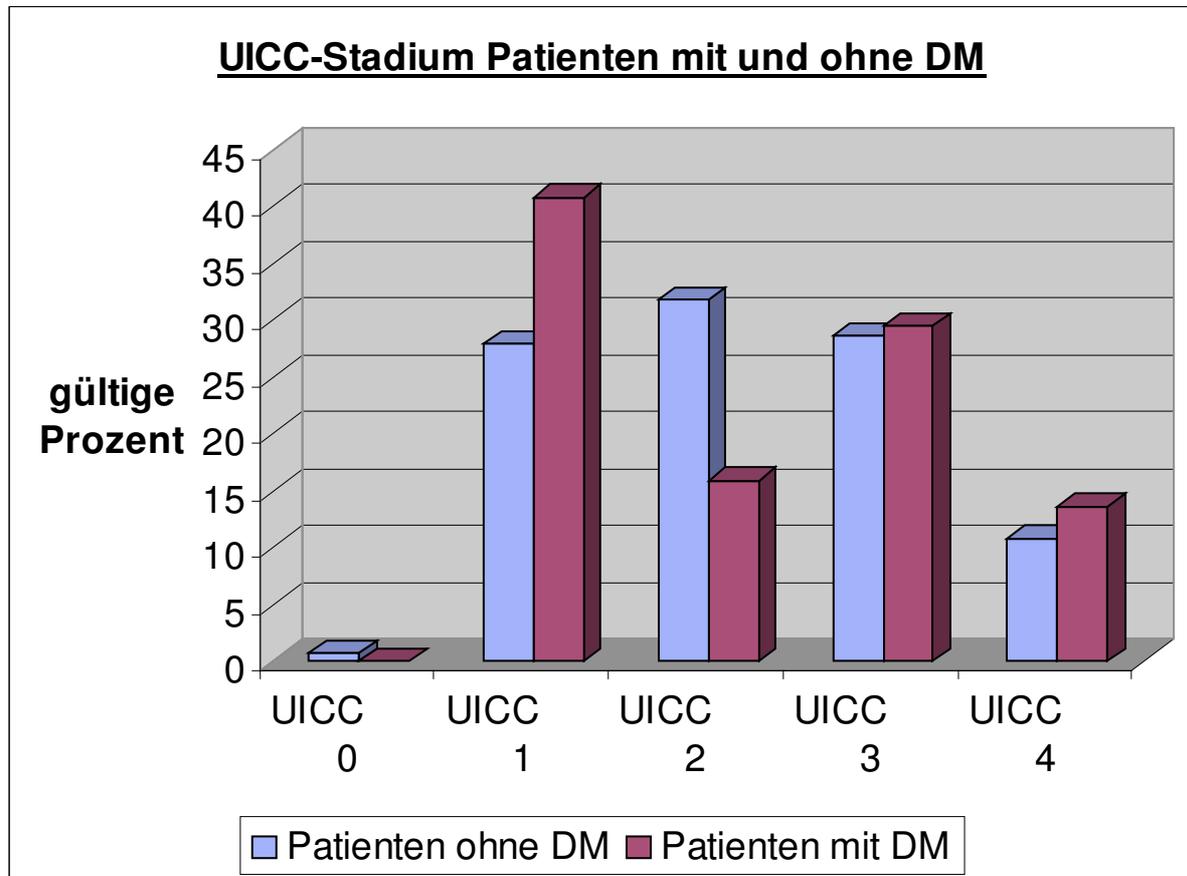
Tabelle 10: Vergleich der UICC-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit und ohne Diabetes

	Rektumkarzinom		p(a)
	mit DM	ohne DM	
UICC-Stadium			
N (%)			
UICC 0	0 (0,0)	2 (0,7)	0,644 (b)
UICC 1	18 (40,9)	80 (28,0)	
UICC 2	7 (15,9)	91 (31,8)	
UICC 3	13 (29,5)	82 (28,7)	
UICC 4	6 (13,6)	31 (10,8)	

(a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 versus UICC 3 und 4

Grafik 10: Grafische Darstellung der UICC-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom mit und ohne Diabetes



Einflussfaktoren Rektumkarzinom:

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurde der Einfluss einiger Faktoren, bzw. gemessener Parameter überprüft, um gegebenenfalls weitere Risikofaktoren für die Entwicklung kolorektaler Karzinome, bzw. Störfaktoren auf Ergebnisse der Untersuchung, herausarbeiten zu können.

Einflussfaktor Geschlecht:

Um herausarbeiten zu können, ob Frauen bzw. Männer ein erhöhtes Risiko besitzen, in höheren Tumorstadien diagnostiziert zu werden, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Geprüft wurden in einer Vierfelder Tafel die UICC-Stadien 0 bis 2 bzw. 3 und 4 gegen das Geschlecht. Von 206 Männern befanden sich 120 in der Gruppe der nicht metastasierten und 86 in der Gruppe der metastasierten Stadien. Von den 124 eingeschlossenen Frauen zeigten 46 Metastasen, während 78 keine aufwiesen. Obwohl bei Männern etwas häufiger Metastasen diagnostiziert wurden, war dieser Unterschied nicht signifikant. ($p=0,404$)

Einflussfaktor Body-Mass-Index:

In einer weiteren Vierfelder Tafel wurde der BMI, dichotomisiert in ≤ 25 und >25 , den UICC-Stadien 0 bis 2 bzw. 3 und 4, gegenübergestellt. Mit insgesamt 195 Patienten besaßen, im Vergleich zu 129 deutlich mehr Personen einen BMI >25 und wiesen auch häufiger Metastasen auf, jedoch konnte auch hier kein rechnerisch signifikanter Unterschied gefunden werden. ($p=0,182$)

In einer vorangegangenen Untersuchung wurden jedoch, wie in Kapitel 3.2.5 bereits berichtet, unter den Diabetikern signifikant mehr Patienten mit einem BMI >25 gefunden.

Einflussfaktor HbA1c:

In der Literatur gibt es Anhalt dafür, dass das Risiko für Diabetiker ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten weiter erhöht ist.

(siehe Kapitel: 1.3.1)

Aus diesem Grund wurde der Aspekt auch in dieser Studie ebenfalls mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Testes überprüft. Die HbA1c-Werte wurden zu diesem Zweck in gut eingestellt ($\leq 6,5\%$) und schlecht eingestellt ($> 6,5\%$) aufgeteilt und wiederum den metastasierten und nicht metastasierten UICC-Stadien gegenübergestellt. Von 18 Patienten mit Rektumkarzinom und gut eingestellten Blutzuckerwerten wiesen 7 Metastasen und 11 keine Metastasen auf. Im Vergleich dazu wiesen von insgesamt 15 Diabetikern mit schlecht eingestellten HbA1c-Werten, deutlich mehr Personen Metastasen auf. Bei einem p-Wert von 0,227 waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant. Genau gesagt bedeutet dies, dass Patienten mit einem HbA1c-Wert $> 6,5\%$ zwar tendenziell häufiger, aber nicht signifikant häufiger Metastasen aufwiesen.

Einflussfaktor ASS-Einnahme:

Wie in Kapitel 1.2.5 bereits beschrieben, ist schon seit vielen Jahren für Acetylsalicylsäure (ASS) eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung kolorektaler Karzinome bekannt. (FLOSSMANN, 2007 ; CHAN, 2008)

Aus diesem Grund wurde auch in dieser Studie der Einfluss von ASS auf das diagnostizierte Tumorstadium untersucht.

In einem ersten Schritt wurde das Gesamtkollektiv der Patienten in 2 Gruppen, die eine mit, die andere ohne Einnahme von ASS unterteilt und in einem Chi-Quadrat-Test den metastasierten bzw. nicht metastasierten UICC-Stadien gegenübergestellt. Bei einem p-Wert von 0,892 konnte jedoch kein statistischer Zusammenhang

gefunden werden. Das heisst, dass unter dem Gesamtkollektiv der Patienten mit einem Rektumkarzinom die Einnahme von ASS keinen Einfluss auf das Vorliegen von Metastasen hatte. Da jedoch, wie bereits in Kapitel 3.2.8 berichtet, die Diabetiker in dieser Untersuchung signifikant häufiger ASS einnahmen ($p=0,011$), wurden diese Berechnungen in einem weiteren Schritt auch getrennt in den Subgruppen der Patienten mit und ohne Diabetes durchgeführt.

So befanden sich im Kollektiv der Diabetiker mit ASS Einnahme in den UICC-Stadien 1 und 2 70% ($n=7$) der Patienten, während auf die Stadien 3 und 4 30% ($n=3$) entfielen.

Demgegenüber wiesen 58,1% ($n=18$) der Patienten ohne Diabetes, wiederum mit ASS-Einnahme die UICC-Stadien 1 und 2 auf, 41,9% ($n=13$) wurden in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert.

Ein Chi-Quadrat Test zeigte, dass Diabetiker mit ASS-Einnahme, im Vergleich zu Nichtdiabetikern mit ASS-Einnahme nicht signifikant häufiger ($p=0,501$) in den UICC-Stadien 1 und 2 diagnostiziert wurden.

Dies bedeutet, dass bei Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes der ASS Effekt (gemessen als Prozentsatz der Patienten in den günstigeren UICC-Stadien 1 und 2) tendentiell, jedoch statistisch nicht signifikant ausgeprägter war

(UICC 1,2 mit DM: 70% vs. UICC 1,2 ohne DM: 58,1% ; $p=0,501$).

Zu bedenken gilt es jedoch, dass die Kollektive der Patienten mit und ohne Diabetes, bzw. mit und ohne ASS-Einnahme, aufgeteilt auf die UICC-Stadien, sehr geringe Fallzahlen aufweisen.

(Tabelle: 11, Seite 75)

Tabelle 11: Vergleich der Effekte einer ASS-Einnahme auf die Verteilung der UICC-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom und Diabetes versus ohne Diabetes

	Diabetes (a)		kein Diabetes (a)	
	ASS (b)	kein ASS	ASS (b)	kein ASS
UICC-Stadium N (%)				
UICC 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
UICC 1	6 (60,0)	12 (35,3)	7 (22,6)	73 (28,6)
UICC 2	1 (10,0)	6 (17,6)	11 (35,4)	80 (31,4)
UICC 3	1 (10,0)	12 (35,5)	8 (25,8)	74 (29,0)
UICC 4	2 (20,0)	4 (11,8)	5 (16,1)	26 (10,2)

(a) $p=0,892$; Berechnung Gesamtkollektiv (Diabetes und Nicht-Diabetes) ASS vs. kein ASS gegen die UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 vs. UICC 3 und 4 mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) $p=0,501$; Berechnung Diabetes und ASS vs. Nichtdiabetes und ASS gegen die UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 vs. UICC 3 und 4 mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

Binär logistische Regression:

Da es in einer Untersuchung meist nicht nur einen Faktor oder Parameter gibt, der Einfluss auf das Ergebnis nehmen kann und sich Einflussfaktoren auch noch gegenseitig beeinflussen können, wurden binär logistische Regressionen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die UICC-Stadien, als abhängige Variable in die nicht metastasierten (UICC 0 bis 2) und die metastasierten Stadien (UICC 3 und 4) dichotomisiert. Im folgenden wurden die unabhängigen Variablen Geschlecht (männlich/weiblich), BMI, Diabetes (DM/kein DM), Nikotin (Raucher/Nichtraucher) und die ASS Einnahme (ja/nein), in die Regressionsanalyse eingeschlossen und auf ihren Einfluss auf die UICC-Stadien getestet.

In dieser Untersuchung zeigte sich jedoch, dass weder das Geschlecht (OR: 1,064, 95% CI: 0,631-1,795; $p=0,815$), noch der BMI (OR: 1,034, 95% CI: 0,977-1,095; $p=0,246$), noch der Diabetes (OR: 0,746, 95% CI: 0,375-1,485; $p=0,404$), noch der Nikotinkonsum (OR: 1,376, 95% CI: 0,803-2,359; $p=0,245$), noch die Einnahme von ASS (OR: 0,876, 95% CI: 0,422-1,818; $p=0,722$) einen Einfluss auf das diagnostizierte UICC-Stadium hatten.

3.3.5 UICC-Stadium Kolonkarzinom: Diabetes versus Nichtdiabetes

Wurden die Patienten mit Kolonkarzinom untersucht, zeigte sich folgende Verteilung der Patienten mit und ohne Diabetes auf die UICC-Stadien.

Diabetiker wurden mit 46% ($n=46$) am häufigsten im UICC-Stadium 2 diagnostiziert, gefolgt vom Stadium 1 mit 25% ($n=25$). Auf die Stadien 3 und 4 entfielen 20% ($n=20$), bzw. 9% ($n=9$) der Patienten mit Diabetes. Damit wurden über die Hälfte der Personen (71%, $n=71$) ohne Vorliegen einer Metastase diagnostiziert.

Patienten ohne Diabetes wiesen mit 35% ($n=157$) ebenfalls am häufigsten das UICC-Stadium 2 auf, jedoch diesmal knapp gefolgt vom Stadium 3 ($n=113$; 25,2%).

Die restlichen Stadien 1 und 4 waren mit 24,3% (n=109) und 15,6% (n=70) besetzt. (Tabelle: 12, Seite 78 ; Grafik: 11, Seite 79)

Wurden beide Subgruppen miteinander verglichen, zeigte sich, dass Patienten mit Kolonkarzinom und Diabetes seltener Metastasen aufwiesen, als solche ohne Diabetes. So war die Anzahl der Diabetiker in den Stadien 3 und 4 bei einem p-Wert von 0,029 signifikant geringer, als die der Patienten ohne Diabetes.

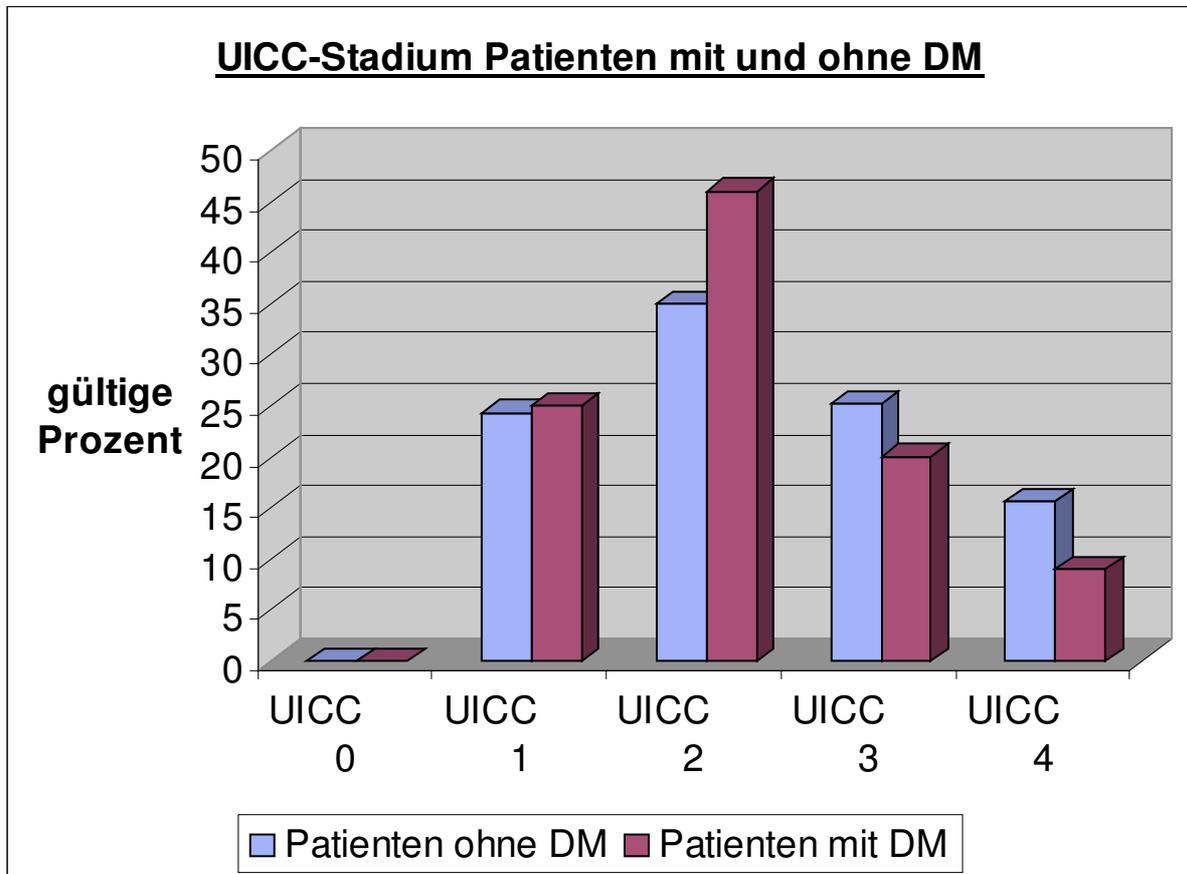
Tabelle 12: Vergleich der UICC-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes

	Kolonkarzinom		p(a)
	mit DM	ohne DM	
UICC-Stadium			
N (%)			
UICC 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0,029 (b)
UICC 1	25 (25,0)	109 (24,3)	
UICC 2	46 (46,0)	157 (35,0)	
UICC 3	20 (20,0)	113 (25,2)	
UICC 4	9 (9,0)	0 (15,6)	

(a) Berechnung Diabetes versus Nicht-Diabetes mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 versus UICC 3 und 4

Grafik 11: Grafische Darstellung der UICC-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom mit und ohne Diabetes



Einflussfaktoren Kolonkarzinom:

In den nachfolgenden Berechnungen wurde der Einfluss verschiedener Variablen, wie zum Beispiel, das Geschlecht, der BMI, der HbA1c-Wert und die Einnahme von ASS auf die UICC-Stadien bei Vorliegen eines Kolonkarzinoms, untersucht.

Einflussfaktor Geschlecht:

Um zu überprüfen, ob das Geschlecht Einfluss auf die Verteilung der Patienten in die UICC-Stadien hatte, wurde mit folgendem Ergebnis ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für diesen wurden Männer und Frauen mit den Gruppen der metastasierten (UICC 3 und 4) und nicht metastasierten (UICC 0 bis 2) Stadien verglichen. Von 273 Männern wiesen in diesem Fall 92 Metastasen auf, während beinahe doppelt so viele (n=181) ohne Metastase diagnostiziert wurden. Diese Gruppen lagen bei den Frauen mit 120 (mit Metastasen) und 156 (ohne Metastasen) Fällen wesentlich näher beieinander. Zudem konnte der p-Wert von 0,019 nachweisen, dass Frauen signifikant häufiger in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert wurden, als Männer.

Einflussfaktor Body-Mass-Index:

Bei einem Mittelwert von 26,72 +/- 4,72 (siehe Kapitel 3.2.5) konnte man bereits erkennen, dass der mit Hilfe des BMI geschätzte Anteil an Körperfettmasse, bei allen Patienten mit Kolonkarzinom in dieser Studie im Schnitt erhöht war.

Mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Testes wurde die Wirkung auf die Verteilung der UICC-Stadien überprüft. Zu diesem Zweck wurde der BMI in ≤ 25 , für normalgewichtig und > 25 , für übergewichtig, dichotomisiert. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit einem Body-Mass-Index > 25 , bei einem p-Wert von 0,551 nicht signifikant häufiger Metastasen aufwiesen, als Personen mit einem BMI ≤ 25 .

Einflussfaktor HbA1c:

In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob die Güte der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Einfluss auf das diagnostizierte Stadium der Tumorerkrankung hatte. Die HbA1c-Werte wurden zu diesem Zweck in 2 Gruppen unterteilt: 1. HbA1c-Werte $\leq 6,5\%$, für gut eingestellt und 2. HbA1c-Werte $> 6,5\%$, für schlecht eingestellt. Von 35 gut eingestellten Patienten wiesen in dieser Berechnung 7, und von 31 schlecht eingestellten Diabetikern 12, Metastasen auf. Das heisst, dass Patienten mit einem HbA1c-Wert $> 6,5\%$ zwar tendentiell häufiger in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert wurden, eine Signifikanzberechnung erbrachte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,094$).

Einflussfaktor ASS-Einnahme:

Auch in die Berechnungen der Kolonkarzinompatienten wurde der Faktor ASS (Acetylsalicylsäure) mit einbezogen. In einem ersten Schritt wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes der Einfluss von ASS auf die UICC-Stadien des Gesamtkollektivs der Patienten mit Kolonkarzinom überprüft. Bei einem p-Wert von 0,005 zeigte sich in diesem Zusammenhang, dass Patienten ohne ASS Einnahme hochsignifikant deutlich mehr Metastasen aufwiesen, als Personen mit ASS.

In einem weiteren Schritt wurden diese Berechnungen auch für die Subgruppen der Patienten mit und ohne Diabetes durchgeführt.

So wurden von insgesamt 28 Patienten mit Diabetes und ASS Einnahme 25 (89,2%) in den UICC-Stadien 1 und 2 diagnostiziert, während 3 Patienten (10,7%) die UICC-Stadien 3 und 4 aufwiesen.

Demgegenüber wurden 48 (67,6%) Patienten ohne Diabetes mit ASS-Einnahme in den UICC-Stadien 1 und 2 und 23 (32,4%) in den Stadien 3 und 4 diagnostiziert.

Mit Hilfe eines Chi-Quadrat Testes wurde dieser Unterschied (UICC 1,2 mit DM, mit ASS: 89,2% versus UICC 1,2 ohne DM, mit ASS: 67,6%) auf statistische Signifikanz überprüft. Bei einem p-Wert von 0,027 zeigte sich, dass die Diabetiker mit ASS-Einnahme tatsächlich signifikant häufiger in den UICC-Stadien 1 und 2 diagnostiziert wurden, als Patienten mit ASS ohne Diabetes.

(Tabelle: 13, Seite 83)

Tabelle 13: Vergleich der Effekte einer ASS-Einnahme auf die Verteilung der UICC-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom und Diabetes versus ohne Diabetes

	Diabetes (a)		kein Diabetes (a)	
	ASS (b)	kein ASS	ASS (b)	kein ASS
UICC-Stadium				
N (%)				
UICC 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
UICC 1	9 (32,1)	16 (22,2)	24 (33,8)	85 (22,5)
UICC 2	16 (57,1)	30 (41,7)	24 (33,8)	133 (35,2)
UICC 3	2 (7,1)	18 (25,0)	15 (21,1)	98 (25,9)
UICC 4	1 (3,6)	8 (11,1)	8 (11,3)	62 (16,4)

(a) $p=0,005$; Berechnung Gesamtkollektiv (Diabetes und Nicht-Diabetes) ASS vs. kein ASS gegen die UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 vs. UICC 3 und 4 mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

(b) $p=0,027$; Berechnung Diabetes und ASS vs. Nichtdiabetes und ASS gegen die UICC-Stadien dichotomisiert in UICC 0 bis 2 vs. UICC 3 und 4 mittels Chi-Quadrat nach Pearson (2-seitige Signifikanz)

Binär logistische Regression Kolonkarzinom:

In der Subgruppe der Patienten mit Kolonkarzinom wurde ebenfalls ein Modell der binär logistischen Regression durchgeführt, um den Einfluss multipler Faktoren auf das UICC-Stadium zu testen.

Zu diesem Zweck wurden wiederum die UICC-Stadien als abhängige Variable in die nicht metastasierten (UICC 0 bis 2) und die metastasierten Stadien (UICC 3 und 4) dichotomisiert. Im Anschluss wurden die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht (männlich/weiblich), BMI, Diabetes (DM/kein DM), Nikotinkonsum (Raucher/Nichtraucher) und die ASS Einnahme (ja/nein) in die Regressionsanalyse eingeschlossen und auf ihren Einfluss auf die UICC-Stadien getestet.

Dabei ergab sich, dass das Alter ($p=0,189$), der BMI ($p=0,179$) und das Rauchverhalten ($p=0,643$) keinen Einfluss auf das diagnostizierte UICC-Stadium hatten. Die Odds Ratio von 1,604 (95% CI: 0,958 bis 2,684) zeigte ein erhöhtes Risiko für die UICC-Stadien 3 und 4, für Patienten ohne ASS, allerdings war dies bei einem p-Wert von 0,072 nicht signifikant.

Die einzigen Parameter mit Einfluss auf die UICC-Stadien, waren das Geschlecht und das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2. Bei einem p-Wert von 0,020 und einer Odds Ratio von 0,639 (95% CI: 0,438 bis 0,931) wiesen Männer ein signifikant geringeres Risiko auf in einem metastasierten Kolonkarzinomstadium diagnostiziert zu werden.

Demgegenüber zeigten Patienten ohne Diabetes, bei einem p-Wert von 0,047 und einer Odds Ratio von 1,666 (95% CI: 1,006 bis 2,757), ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die höheren Tumorstadien.

Das bedeutet, dass dieser, auf den Diabetes bezogene Unterschied, auch nach Korrektur für die oben genannten Faktoren weiter bestand.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde der klinisch wichtigen Frage nachgegangen, ob und in wieweit sich Diabetiker mit kolorektalen Karzinomen von Nicht-Diabetikern mit kolorektalem Karzinom, hinsichtlich klinischer, laborchemischer und tumorbezogener Parameter unterscheiden. Darüber hinaus wurde geprüft, welchen Einfluss das Vorhandensein eines Typ 2 Diabetes auf das Vorliegen des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben kann.

Zur Klärung dieser Fragen wurden die eingangs formulierten Hypothesen anhand des vorliegenden Krankengutes überprüft. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Beobachtungen aus der Literatur wurde in dieser Arbeit als Hauptbefund festgestellt, dass sich Diabetiker mit Kolonkarzinom signifikant häufiger in einem Stadium ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) befinden, als Nicht-Diabetiker. Wurde die UICC-Klassifikation betrachtet, so wiesen Diabetiker signifikant häufiger die nicht metastasierten Stadien 0 bis 2 auf. Dieser Unterschied blieb auch nach Korrektur von Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum, sowie Einnahme von ASS weiter bestehen.

Bei Diabetikern mit Rektumkarzinom zeigte sich ebenfalls unerwartet, dass diese sich im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern zum Diagnosezeitpunkt signifikant häufiger in niedrigeren T-Stadien befanden.

Im Folgenden sollen mögliche Gründe für diese Diskrepanzen und mögliche Konsequenzen für Vorsorgestrategien erörtert werden. Dazu gehören insbesondere die mögliche Selektion unseres Patientengutes mit abweichenden demographischen, klinischen und tumorbezogenen Charakteristika im Vergleich zu Patienten aus der Literatur und zu einer Referenzgruppe aus der allgemeinen Bevölkerung

(TUMORREGISTER MÜNCHEN, 2006), Einflüsse der Aspirineinnahme und die Entdeckung von Tumoren in früheren Stadien bei Diabetikern, im Vergleich zu Nicht-Diabetikern aufgrund eines möglicherweise intensiveren Screenings.

4.1 Selektionseffekte: klinische, demographische und tumorbezogene Charakteristika im Vergleich zur Literatur und dem Tumorregister München

4.1.1 Prävalenz, Häufigkeit und Koinzidenz der beiden Erkrankungen

In unserem Patientengut wiesen 39,4% (n=365) ein Rektumkarzinom und 60,6% (n=561) ein Kolonkarzinom auf. Nach der bereits beschriebenen Gruppeneinteilung befanden sich im Patientenkollektiv der Rektumkarzinome 14% (n=51) mit einem Diabetes mellitus Typ 2, während in der Gruppe der Kolonkarzinompatienten 18,5% (n=104) an einem Diabetes erkrankt waren.

In der Arbeit von Hu et al. fanden sich unter den 892 Patienten, welche im Zeitraum von 18 Jahren ein kolorektales Karzinom entwickelt hatten, nur 62 Patienten mit einem Diabetes mellitus (7,19%). (HU, 1999)

In Arbeiten von Limburg und Meyerhardt lag die Anzahl der Diabetiker unter den Karzinompatienten mit 7,6%, bzw. 7,9% ebenfalls in dieser Größenordnung.

(LIMBURG, 2005 ; MEYERHARDT, 2003)

Bei einer Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland von circa 7% (HAUNER, 2003 [B] ; HAUNER, 2005) sind die Zahlen in unserer Arbeit im Vergleich dazu mehr als doppelt so hoch. Obwohl die Gründe dafür vielschichtig sind, ist anzunehmen, dass dies möglicherweise zumindest teilweise auf einer speziellen Patientenselektion beruht, da die Klinik, aus welcher die Patienten rekrutiert wurden, als Fachklinik für Verdauungs-Stoffwechselerkrankungen und

Tumorerkrankungen eine besonders hohe Anzahl an Patienten mit beiden Erkrankungen aufweist und somit ein Selektionseffekt zu vermuten ist.

Patienten mit einem Rektumkarzinom und Diabetes waren im Mittel 69,8 Jahre alt und somit signifikant älter als die Vergleichsgruppe ohne Diabetes mit 66,1 Jahren ($p=0,029$).

Ähnliche Verhältnisse fanden sich beim Kolonkarzinom. In dieser Subgruppe waren die Diabetiker mit 70,9 Jahren ebenfalls signifikant älter, als die Patienten ohne Diabetes ($p=0,035$).

Auch im Vergleich zu anderen Arbeiten waren unsere Patienten im Mittel tendentiell älter. So lag insgesamt das mittlere Alter zwischen 55 und 65 Jahren, wobei das Alter der Diabetiker ebenfalls höher war.

(WILL 1998: Männlich, mit DM: 57,4 vs. ohne DM: 52,9 ; weiblich mit DM: 57,8 vs. ohne DM 51,7 / LIMBURG 2005: mit DM: 62,3 vs. ohne DM: 61,5 / MEYERHARDT 2003: mit DM: 65,5 vs. ohne DM: 61,6)

Bezüglich der Geschlechtsverteilung fanden sich in unserer Untersuchung unter den Diabetikern mit Rektumkarzinom mehr Männer (60,8%) als Frauen (39,2%), wohingegen das Verhältnis unter den Fällen mit Kolonkarzinom deutlich ausgeglichener war (Männer: 54,8%, Frauen: 45,2%), ein Befund, der ebenfalls im Gegensatz zu den in der Literatur gefundenen Prozentzahlen steht.

4.1.2 Vergleich klinischer Parameter: kolorektales Karzinom mit Diabetes versus ohne Diabetes

Ein systematischer Vergleich der Patientengruppen mit kolorektalem Karzinom und Diabetes mit denen ohne Diabetes, hinsichtlich Body-Mass-Index, Begleit- und Folgeerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Tumorlokalisation, sowie Tumorstadium, liefert weitere klinisch wichtige Erkenntnisse.

Body-Mass-Index:

In einer Metaanalyse fanden Moghaddam et al., dass eine Erhöhung des Body-Mass-Index um 2 kg/m^2 , unabhängig von anderen Faktoren, zu einer Risikoerhöhung von durchschnittlich 7% führt. (MOGHADDAM, 2007)

In unserer Untersuchung lag der BMI bei Patienten mit Rektumkarzinom ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus im Mittel bei $26,07 \pm 4,41$, während Diabetiker bei einem Mittelwert von $27,15 \pm 2,96$ signifikant übergewichtiger waren ($p=0,018$).

Der gleiche signifikante Unterschied konnte bei den Patienten mit Kolonkarzinom gefunden werden (ohne DM: $26,23 \pm 4,54$; mit DM: $28,87 \pm 4,89$; $p=0,000$).

Mit einem BMI bei Diabetikern von 27,5, im Vergleich zu einem Wert von 25,4 bei Fällen ohne Diabetes, fanden Meyerhardt et al. dabei sehr ähnliche Ergebnisse.

(MEYERHARDT, 2003)

In der Arbeit von Limburg et al. (mit DM: 30,6 ; ohne DM: 26,8), sowie von Hu et al. zeigte sich die gleiche Verteilung, wobei der Unterschied in letztgenannter Arbeit am deutlichsten war (mit DM, 28,0 ; ohne DM: 24,0).

(LIMBURG, 2005 ; HU, 1999)

In diesen Arbeiten wurde der eigentlich interessierende Zusammenhang zwischen Diabetes und kolorektalem Karzinom rechnerisch gegen den BMI korrigiert.

Da sich der Diabetes mellitus Typ 2 gehäuft auf dem Boden eines metabolischen Syndroms, welches unter anderem mit stammbetonter Adipositas einhergeht, entwickelt waren diese Ergebnisse jedoch zu erwarten.

Begleit- und Folgeerkrankungen:

19,6% der Patienten mit Diabetes und Rektumkarzinom wiesen in dieser

Untersuchung eine koronare Herzkrankheit (KHK) auf. 3,9% waren an einer pAVK

(peripher arterielle Verschlusskrankheit) erkrankt. 13,7%, bzw. jeweils 2% der Fälle mit Diabetes und Rektumkarzinom wiesen mikroangiopathische Komplikationen, wie Neuropathie, bzw. Nephro- und Retinopathie auf.

In der Gruppe der Patienten mit Diabetes und Kolonkarzinom wurden bei 14,6% eine KHK, bei 5,8% eine pAVK, bei 17,3% eine Neuropathie und schließlich bei 6,7% eine Retinopathie diagnostiziert. Im Vergleich zu den Nichtdiabetikern wiesen diese sowohl in der Gruppe der Rektum-, als auch in der Gruppe der Kolonkarzinompatienten insgesamt signifikant häufiger Begleit- und Folgeerkrankungen auf. (siehe Kap. 3.2.6 und 3.2.7)

In einer Arbeit von Görlitz et al., welche die Prävalenzen der Folgeerkrankungen von Typ 2 Diabetikern, die in den Jahren 2004 bis 2006 in das bayerische DMP (Disease Management Programm) eingeschrieben worden waren untersuchte, zeigte sich, dass insgesamt 18,3% der Diabetiker an einer makroangiopathischen Folgeerkrankung litten. Unter diesen wiesen 8,9% eine pAVK und 6,8% einen Zustand nach Herzinfarkt auf. 18,8% zeigten eine mikroangiopathische Folgeerkrankung, darunter 12,2% eine Neuro-, 7,4% eine Nephro- und schließlich 5,8% eine Retinopathie. (GÖRLITZ, 2008)

Die Daten unserer Untersuchung gleichen in der Aufteilung makro- und mikroangiopathischer Erkrankungen zwar den Ergebnissen von Görlitz et al., zeigen jedoch im Detail, insbesondere im Bereich der Nephro-, Retino- und Neuropathie zum Teil deutliche Unterschiede auf, was jedoch auf mangelnden Informationen in den analysierten Arztbriefen beruhen könnte.

Medikamenteneinnahme:

Wie zu erwarten nahmen die Diabetiker sowohl in der Gruppe der Rektum-, als auch in der Gruppe der Kolonkarzinompatienten insgesamt wesentlich häufiger

Medikamente ein, was jedoch sicherlich an der signifikant höheren Rate an Begleit-, bzw. Folgeerkrankungen in dieser Gruppe liegen dürfte. (siehe Kap. Begleit- und Folgeerkrankungen Seite 88/89)

Da die Einnahme von nicht steroidal Antiphlogistika, zum einen einen protektiven Effekt auf die Entwicklung kolorektaler Karzinome ausübt (FLOSSMANN, 2007 ; CHAN, 2008 ; ROSTOM, 2007 ; SMITH, 2008) und sich, zum anderen bezüglich der Einnahme von ASS zwischen Patienten mit und ohne Diabetes große Unterschiede fanden, wurde in dieser Arbeit detailliert auf diesen Zusammenhang eingegangen.

So nahmen insgesamt 23,5% der Diabetiker, im Vergleich zu nur 10,8% der Patienten ohne Diabetes unter den Rektumkarzinompatienten ASS ein. Eine ähnliche Differenz zeigte sich mit 26% versus 15,5% auch in der Gruppe der Kolonkarzinompatienten. In beiden Subgruppen nahmen Diabetiker jeweils signifikant häufiger ASS ein. (Rektumkarzinom: $p=0,011$; Kolonkarzinom: $p=0,006$)

In den Vergleichsarbeiten finden sich jedoch nur selten genauere Angaben, bzw. statistische Berechnungen über die Einnahme von ASS. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte jedoch sowohl in der Studie von Will et al., als auch in der Arbeit von Hu et al. kein Unterschied bezüglich der Einnahme von ASS in den Gruppen der Diabetiker und Nichtdiabetiker gefunden werden. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass in unserer Untersuchung Patienten mit Diabetes signifikant häufiger kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufwiesen, die in der Literatur als solche nicht berücksichtigt wurden.

Bezüglich eines gesteigerten Risikos für die Entwicklung kolorektaler Karzinome bei Insulintherapie (YANG, 2004), kann aufgrund zu geringer Fallzahlen in dieser Arbeit keine Bewertung abgegeben werden.

HbA1c:

In unserer Untersuchung wiesen Patienten mit einem Rektumkarzinom im Mittel einen HbA1c-Wert von $6,6 \pm 1,2$ auf, bei Kolonkarzinompatienten betrug der HbA1c $6,8 \pm 1,3$. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,402 nicht signifikant.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien in Deutschland, welche HbA1c-Werte von 7,1 bzw. 7,2% fanden, so scheinen Patienten in unserer Untersuchung besser eingestellt zu sein, als Vergleichskollektive.

(ROTHENBACHER, 2002 ; ICKS, 2006)

In einer prospektiven Studie innerhalb der Cancer-Norfolk Study von Khaw, lag der mittlere HbA1c-Wert bei Patienten mit Diabetes, bzw. noch nicht diagnostizierter Zuckerkrankheit sogar bei 8,2% (KHAW, 2004). Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2006, in welcher die Zusammenhänge zwischen multiplen Faktoren, unter anderem des C-Peptid Spiegels und des HbA1c-Wertes, auf die Entwicklung kolorektaler Adenome untersucht wurden, fand hingegen einen mittleren HbA1c-Wert von 5,41 innerhalb der Fälle (Patienten mit Adenom).

In dieser Gruppe befanden sich jedoch Patienten mit und ohne Diabetes.

(WEI, 2006)

In der bereits genannten Arbeit von Khaw et al. konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine absolute Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1% mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko von 1,34 (95% CI, 1,12-1,59; $p=0,001$) für die Entwicklung kolorektaler Karzinome assoziiert war. Diese Risikoerhöhung blieb auch nach Korrektur gegen das Alter, das Geschlecht, den BMI, sowie den Nikotinkonsum weiter bestehen. (KHAW, 2004)

Die Arbeit von Wei et al. fand heraus, dass bei einem Vergleich der niedrigsten mit den höchsten HbA1c-Werten des Patientenkollektivs, das Risiko für die Entwicklung

kolorektaler Adenome zwar erhöht (RR: 1,47; 95% CI, 0,89-2,44), bei einem p-Wert von 0,16 statistisch jedoch nicht signifikant war. (WEI, 2006)

Eine retrospektive Analyse von Siddiqui et al. an 155 Patienten mit Diabetes mellitus, welche in den Jahren 1997 bis 2001 an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren, fand bei einem Gruppenvergleich <7,5% für gut und \geq 7,5% für schlecht eingestellten Diabetes, dass Patienten mit HbA1c-Werten \geq 7,5% an weiter fortgeschrittenen Karzinomen litten (OR: 2; 95% CI, 1,0-4,1; p=0,04).

(SIDDIQUI, 2008)

In unserer Untersuchung wurden Patienten mit Rektumkarzinom und HbA1c-Werten $>6,5\%$ zwar häufiger (56,3%) in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert, als Patienten mit HbA1c-Werten $\leq 6,5\%$ (43,7%), jedoch war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,227 nicht signifikant.

In der Subgruppe der Patienten mit Kolonkarzinom war dieser Unterschied mit 63,2% für die HbA1c-Werte $>6,5\%$ versus 36,8% für die Werte $\leq 6,5\%$, einerseits noch ausgeprägter, andererseits jedoch ebenfalls nicht signifikant (p=0,094).

Tumorlokalisation Kolon- versus Rektumkarzinom:

In dieser Studie wiesen Patienten ohne Diabetes mit 41,9% zwar häufiger ein Rektumkarzinom auf, als Patienten mit Diabetes (34,7%), jedoch konnten keine nennenswerten Unterschiede innerhalb der unterschiedlichen Lokalisationen eines Kolonkarzinoms festgestellt werden.

Limburg et al. fanden in ihrer großen prospektiven Studie, innerhalb der Women's Health Study, bei einem follow up von 14 Jahren und insgesamt 870 neu aufgetretenen kolorektalen Karzinomen, eine statistisch signifikante Erhöhung des relativen Risikos für Patienten mit Diabetes, an einem proximalen (RR: 1,9; 95% CI, 1,3-2,6), nicht jedoch an einem distalen Kolonkarzinom zu erkranken

(RR: 1,1; 95% CI, 0,6-1,8). Ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Rektumkarzinom war ebenfalls nicht signifikant (RR, 0,8; 95% CI, 0,4-1,6).

(LIMBURG, 2004)

In einer Fall Kontroll Studie aus dem Jahr 2005 fand man jedoch bei einer Odds Ratio von 1,45 (95% CI, 1,25-1,7) für das Kolonkarzinom und einer Odds Ratio von 1,34 (95% CI, 1,08-1,68) eine Risikoerhöhung für beide Fälle. (YANG, 2005)

Schließlich fanden Hu et al. in ihrer Arbeit eine positive Assoziation zwischen Diabetes und proximaler, sowie distaler Lokalisation eines Kolonkarzinoms.

(HU, 1999)

Eine Metaanalyse von Larsson, in die 6 Fall Kontroll Studien und 9 Kohortenstudien eingeschlossen wurden, fand zusammenfassend ein mittleres relatives Risiko von 1,43 (95% CI, 1,28-1,6) für das Kolonkarzinom und ein relatives Risiko von 1,33 (95% CI, 1,14-1,54) für das Rektumkarzinom und somit keinen wesentlichen Unterschied in der Risikoerhöhung. Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen proximaler und distaler Lokalisation eines Kolonkarzinoms gefunden. (LARSSON, 2005)

In unserer Untersuchung konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen proximaler (Caecum bis Kolon transversum) und distaler (Kolon descendens bis Rektum) Lokalisation bei Patienten mit und ohne Diabetes festgestellt werden ($p=0,332$).

Wurden allein Patienten mit Kolonkarzinom (ohne Rektumkarzinom) betrachtet, ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede ($p=0,903$) zwischen proximaler und distaler Lokalisation, Befunde, die mit den Ergebnissen der zuvor beschriebenen Metaanalyse übereinstimmen.

Vergleich der TNM und UICC Stadien kolorektaler Karzinome: Diabetes versus Nichtdiabetes

In der bereits mehrfach zitierten, prospektiven Arbeit von Will et al. entwickelten, bei einem durchschnittlichen follow-up von 13 Jahren, insgesamt 3.218 Patienten ein kolorektales Karzinom. 2,6% dieser Patienten wiesen zusätzlich einen Diabetes mellitus auf. Nach Korrektur für Alter, BMI, Rasse, Familienanamnese, Ess- und Trinkverhalten, sowie Raucherstatus, Bildung und ASS Einnahme wiesen Männer mit Diabetes ein signifikant erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome auf (RR: 1,3; 95% CI, 1,03-1,65). Frauen mit Diabetes mellitus hingegen wiesen ein nicht signifikant erhöhtes Risiko auf (RR: 1,16; 95% CI, 0,87-1,53). (WILL, 1998)

Die ebenfalls schon häufig angegebene, prospektive Arbeit von Hu et al. fand bei einem follow-up von 18 Jahren und 892 neu aufgetretenen Fällen kolorektaler Karzinome nach Korrektur für Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Östrogen- und ASS-Einnahme, Familienanamnese und körperlicher Aktivität, ebenfalls eine Erhöhung des relativen Risikos für Diabetiker von 1,43 (95% CI, 1,10-1,87). Dieser Zusammenhang war für das Kolonkarzinom (RR: 1,49; 95% CI, 1,09-2,06) stärker ausgeprägt, als für das Rektumkarzinom (RR: 1,11; 95% CI, 0,56-2,21).

Eine weitere prospektive Arbeit von Limburg et al. innerhalb der Iowa Women's Health Study an insgesamt 35.230 Frauen konnte bei einem follow up von 14 Jahren und 870 neu aufgetretenen Fällen kolorektaler Karzinome ebenfalls eine statistisch signifikante Erhöhung des relativen Risikos bei Frauen mit Diabetes für die Entwicklung proximaler Kolonkarzinome finden (RR: 1,4; 95% CI, 1,1-1,8). Das Risiko für Diabetiker an einem distalen Kolonkarzinom (RR: 1,1; 95% CI, 1,3-2,6), oder an einem Rektumkarzinom (RR: 0,8; 95% CI, 0,4-1,6) zu erkranken war demgegenüber jedoch nicht signifikant erhöht. (LIMBURG, 2005)

Zusammenfassend fand die Metaanalyse von Larsson, in die 15 Studien mit 2.593.935 Patienten eingeschlossen wurden, welche im Zeitraum zwischen 1966 und 2005 durchgeführt wurden, insgesamt ein relatives Risiko von 1,43 (95% CI, 1,28-1,60) für das Kolonkarzinom und 1,33 (95% CI, 1,14-1,54) für das Rektumkarzinom. Diese Ergebnisse fanden sich übereinstimmend in den Fall-Kontroll- und in den Kohortenstudien, sowie in den Arbeiten aus den United States und Europa. (LARSSON, 2005)

Insgesamt zeigt die aktuelle Datenlage, dass ein Diabetes mellitus das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung durchschnittlich um etwa 30% erhöht, was in einem weiteren Schritt gegebenenfalls modifizierte Strategien für das Screening und die Vorsorge von Patienten mit Diabetes mellitus bezüglich der Frühdiagnose kolorektaler Adenome/Karzinome mittels Koloskopie nötig macht.

In der Übersichtsarbeit von Nagel wird deshalb empfohlen bei jedem Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus über 50 Jahren, zum einen eine komplette Koloskopie durchzuführen, und zum anderen die weiteren Screeningintervalle auf 5 Jahre zu verkürzen. Bei Vorliegen eines Polypen sollte eine Kontrollkoloskopie schon nach 3 Jahren erfolgen (NAGEL, 2006).

Ein Ziel unserer Arbeit war es demnach, detaillierte Information über das TNM- bzw. UICC-Stadium von Patienten mit Diabetes und kolorektalem Karzinom zu erfassen, um zu analysieren in welchem Tumorstadium Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes in Süddeutschland (Tumorregister München) diagnostiziert werden.

In der Betrachtung des TNM-Stadiums wiesen 39,1% (N1 und N2) der Diabetiker mit Rektumkarzinom in unserer Untersuchung, im Vergleich zu 35,6% (N1 und N2)

der Patienten mit Rektumkarzinom ohne Diabetes zwar häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger ($p=0,564$) Lymphknotenmetastasen auf.

Bezüglich der Diagnose von Fernmetastasen konnte zwischen den beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p= 0,636$).

Ausschließlich in der Betrachtung der T-Stadien konnte eine signifikante Differenz beobachtet werden. So wurden bei einem p-Wert von 0,021 Patienten mit Diabetes signifikant häufiger in den Tumorstadien T0 bis T2 diagnostiziert.

Wurden die Ergebnisse der TNM-Stadieneinteilung in das Schema der UICC-Klassifikation übertragen, konnten jedoch, indem die UICC-Stadien in metastasierte (UICC 3 und 4) und nicht metastasierte (UICC 0 bis 2) Klassen dichotomisiert wurden, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Diabetes und Rektumkarzinom und den Patienten ohne Diabetes und Rektumkarzinom gefunden werden ($p=0,644$).

In einem Modell der binär logistischen Regression konnte schließlich gezeigt werden, dass in dieser Untersuchung weder das Geschlecht ($p=0,815$), noch der BMI ($p=0,246$), noch der Nikotinkonsum ($p=0,245$), noch die Einnahme von ASS ($p=0,722$) Einfluss auf das diagnostizierte Tumorstadium hatten.

In der Metaanalyse von Larsson et al. wurde zwar, wie bereits beschrieben eine Erhöhung des relativen Risikos (RR: 1,33; 95% CI, 1,14-1,54) für Diabetiker an einem Rektumkarzinom zu erkranken beobachtet, jedoch konnten weitere Arbeiten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Diabetes und Rektumkarzinom feststellen.

So fanden Limburg et al. in ihrer schon erwähnten Studie aus dem Jahr 2005 bei einem relativen Risiko von 0,8 (95% CI, 0,4-1,6) keine Assoziation zwischen Diabetes und Rektumkarzinom. (LIMBURG, 2005)

Eine weitere prospektive Arbeit von Limburg et al. aus dem Jahr 2006 fand unter den Männern mit Diabetes zwar eine Risikoerhöhung an einem distalen kolorektalen Karzinom zu erkranken, jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant (SIR: 1,43; 95% CI, 0,82-2,32). Unter den Frauen dieser Untersuchung stellte ein Diabetes mellitus keinen Risikofaktor für die Entwicklung distaler kolorektaler Karzinome dar (SIR: 0,74; 95% CI, 0,58-2,09). (LIMBURG, 2006)

Insgesamt scheint der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Kolonkarzinom in den Vergleichsarbeiten generell stärker zu sein, als zwischen Diabetes mellitus und Rektumkarzinom.

In unserer Arbeit muss einschränkend jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl der Patienten mit Diabetes und Rektumkarzinom bei 51 Patienten, insbesondere in der Verteilung auf die einzelnen Tumorstadien, relativ gering war. Zudem konnten bei 22,2% der Patienten mit Diabetes und bei 21,3% der Patienten ohne Diabetes keine Angaben über das Vorliegen von Fernmetastasen gewonnen werden (TNM-Stadium: Mx).

Leider konnten in den vorliegenden Arbeiten keine detaillierten Informationen über das diagnostizierte TNM- bzw. UICC-Stadium der Patienten mit Diabetes und Rektumkarzinom gefunden werden, weshalb ein direkter Vergleich dieser Klassifikationen mit den Ergebnissen unserer Arbeit nicht möglich war.

Wurde das TNM-Stadium ausschließlich bei den Patienten mit Kolonkarzinom betrachtet, entfielen bezüglich der lokalen Tumorausbreitung (T-Stadium) 6,1% der Patienten mit Diabetes mellitus auf das Stadium T1, 18,4% auf das Stadium T2 und schließlich 62,2% und 12,2% auf die Stadien T3 und T4. Patienten ohne Diabetes wurden mit 10,1% im Stadium T1, mit 17,6% im Stadium T2 und mit 56,8% bzw. 15,3% im Stadium T3 bzw. T4 diagnostiziert. Bei einem p-Wert von 0,545 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes und den

lokal geringer (Tis bis T2), bzw. weiter fortgeschrittenen (T3 und T4) T-Stadien festgestellt werden.

Demgegenüber wiesen die Diabetiker mit Kolonkarzinom bei einem p-Wert von 0,006 signifikant seltener Lymphknotenmetastasen auf als Patienten ohne Diabetes. So wiesen Patienten mit Diabetes mellitus mit 78,6% das Stadium N0, mit 12,2% das Stadium N1 und schließlich mit 9,2% das Stadium N2 auf. Patienten ohne Diabetes wurden demgegenüber mit 63,7% im Stadium N1 und mit 23,0% bzw. 12,8% in den Stadien N1 bzw. N2 diagnostiziert.

Des weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes zwar häufiger das Stadium M0 aufwiesen, jedoch war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,107 statistisch nicht signifikant.

(mit DM: M0: 68,7%, M1: 9,1% versus ohne DM: M0: 63,3%, M1: 15,3%)

In der Übertragung der Werte in die UICC-Klassifikation wiesen insgesamt 71,0% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Stadien UICC 1 und 2 und 29,0% die Stadien UICC 3 und 4 auf. Demgegenüber entfielen 59,3% der Patienten ohne Diabetes auf die UICC-Stadien 1 und 2, während 40,8% in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert wurden. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,029 statistisch signifikant. Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in dieser Untersuchung signifikant häufiger in den UICC-Stadien 0 bis 2 diagnostiziert wurden und folglich, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant seltener Lymphknoten, bzw. Fernmetastasen aufwiesen, wobei diese Differenz unter gleichzeitiger Betrachtung der TNM-Stadien am ehesten auf die Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit und ohne Diabetes rückführbar schien.

In einem Modell der binär logistischen Regression blieb die Risikoerhöhung von Patienten ohne Diabetes mellitus in den UICC-Stadien 3 und 4 diagnostiziert zu

werden bei einer Odds Ratio von 1,666 (95% CI, 1,006-2,757; $p=0,047$) auch nach Korrektur gegen das Alter, das Geschlecht, den BMI, die ASS-Einnahme, sowie den Nikotinkonsum weiter bestehen.

In demselben Modell konnte gezeigt werden, dass Männer ein niedrigeres Risiko aufwiesen in den Stadien 3 und 4 diagnostiziert zu werden. (OR: 0,639; 95% CI, 0,438-0,931; $p=0,020$)

Weder das Alter (OR: 0,989; 95% CI, 0,972-1,006; $p=0,189$), noch der BMI (OR: 1,027; 95% CI, 0,988-1,069; $p=0,179$), noch der Nikotinkonsum (OR: 0,906; 95% CI, 0,597-1,375; $p=0,643$) noch die Einnahme von ASS (OR: 1,604; 95% CI, 0,958-2,684; $p=0,072$) hatten jedoch Einfluss auf das Ergebnis.

Ein direkter Vergleich des TNM-Stadiums bei Patienten mit und ohne Diabetes konnte nur mit der Studie von Meyerhardt et al. aus dem Jahr 2003 erfolgen, da in den übrigen Vergleichsarbeiten keine detaillierten Informationen über das diagnostizierte Tumorstadium erhoben worden waren.

In diese Arbeit wurden insgesamt 3.549 Patienten mit Kolonkarzinom, darunter 287 (7,9%) mit Diabetes und 3.262 (92,1%) ohne Diabetes eingeschlossen, welche an einer Studie zum Vergleich unterschiedlicher adjuvanter Chemotherapie Regime in den Jahren 1988 bis 1992 teilgenommen hatten. Ziel dieser Arbeit war es Patienten mit und ohne Diabetes hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens, ihres krankheitsfreien und ihres rezidivfreien Überlebens zu vergleichen.

Im Kollektiv der Patienten mit Diabetes wiesen in dieser Studie 1,4% das TNM-Stadium T1, 6,6% das Stadium T2 und schließlich 63,1% bzw. 28,9% die Stadien T3 bzw. T4 auf. Demgegenüber wurden Patienten mit Diabetes mit 2,1% im Stadium T1, mit 9,4% im Stadium T2, sowie mit 63,8% und 24,7% in den Stadien T3 und T4 diagnostiziert. Ein signifikanter Unterschied konnte bei einem p-Wert von 0,340 nicht festgestellt werden. (MEYERHARDT, 2003)

Im Vergleich zu den Ergebnissen unserer Arbeit wurden demnach Patienten mit Diabetes auch in der Studie von Meyerhardt zwar häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger in den T-Stadien 3 und 4 diagnostiziert.

Wurde in dieser Arbeit das N-Stadium betrachtet, so wiesen 16,4% der Patienten mit Diabetes das Stadium N0, 64,4% das Stadium N1 und 19,2% das Stadium N2 auf. Demgegenüber wurden 19,7% der Patienten ohne Diabetes im Stadium N0, 60,6% im Stadium N1 und 19,7% im Stadium N2 diagnostiziert. Somit wiesen Patienten ohne Diabetes seltener Lymphknotenmetastasen auf. Signifikante Unterschiede konnten jedoch auch in Bezug auf das N-Stadium zwischen Patienten mit und ohne Diabetes nicht gefunden werden ($p=0,390$). (MEYERHARDT, 2003)

Wie bereits berichtet wiesen jedoch Patienten mit Diabetes in unserer Arbeit signifikant seltener Lymphknotenmetastasen auf ($p=0,006$), ein somit sehr wichtiger Unterschied der beiden Arbeiten.

Leider wird auch in der Studie von Meyerhardt et al. nicht auf das Vorliegen von Fernmetastasen eingegangen, weshalb in einem weiteren Schritt ein Vergleich der M-Stadien, sowie der UICC-Stadien nicht möglich war.

Wie bereits ausführlich geschildert haben viele epidemiologische Studien gezeigt, dass das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome für Patienten mit Diabetes mellitus erhöht ist. Die genauen Angaben über das Ausmaß der Risikoerhöhung schwanken zwar je nach Studiendesign und Patientenkollektiv, jedoch konnte die bereits mehrfach zitierte Metaanalyse von Larsson et al. eine durchschnittliche Risikoerhöhung von 30% feststellen. (LARSSON, 2005)

Desweiteren konnte in der Arbeit von Meyerhardt et al. gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes ein signifikant schlechteres 5-Jahres krankheitsfreies Überleben (Disease free survival: DFS mit DM: 48% versus DFS ohne DM: 59%; log rank $p<0,0001$), sowie Gesamtüberleben

(Overall survival: OS mit DM: 57% versus OS ohne DM: 66%; log rank $p < 0,0001$) hatten. Die mittlere Überlebenszeit für Diabetiker betrug in diesem Zusammenhang 6,0 Jahre und für Patienten ohne Diabetes 11,3 Jahre. (MEYERHARDT, 2003) Bei einem insgesamt laut der Vergleichsliteratur eher ungünstigerem Gesamtverlauf der Tumorerkrankung bei Diabetikern wäre demnach zu erwarten gewesen, dass auch in unserer Untersuchung Patienten mit Diabetes eher in den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien, also mit einer größeren Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen, diagnostiziert werden, als Patienten ohne Diabetes. Da dies jedoch nicht der Fall ist und sich unsere Daten bezüglich der Tumorstadien scheinbar im Widerspruch zur Literatur befinden, ist es notwendig mögliche Erklärungen dafür zu suchen. Ein Grund könnte ein Selektionseffekt unseres Patientengutes sein (Anschlussrehabilitation in einer Fachklinik). Um einen solchen zu erhärten, oder unwahrscheinlich zu machen, ist ein Vergleich unseres Patientenkollektives mit verschiedenen weiteren Vergleichsgruppen notwendig.

Vergleich unseres Patientenkollektivs mit den Daten des Tumorregisters München:

Im Folgenden werden die Daten unseres Patientenkollektivs mit den Daten des Tumorregisters München verglichen.

Als eines der 6 klinischen Krebsregister in Bayern erfasst dieses seit dem Jahr 1978 alle neu aufgetretenen Tumorfälle, deren Krankheitsverlauf, sowie die Anzahl der Todesfälle an den entsprechenden Krebserkrankungen in Oberbayern.

Neben diesen Daten werden noch weitere, detaillierte demographische und tumorspezifische Parameter, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht und das Tumorstadium erfasst und analysiert.

In unserer Untersuchung war die Gesamtzahl der Patienten mit Rektumkarzinom im Mittel 66,6 +/- 10,9 Jahre alt. Verglichen mit den Daten des Tumorregisters München konnte bei einem Mittelwert von 66,7 +/- 10,8 Jahren kein Unterschied festgestellt werden.

Insgesamt 62,7% waren männlichen und 37,3% weiblichen Geschlechts. Hier zeigte sich eine Diskrepanz der Daten, so befanden sich unter den Patienten mit Rektumkarzinom in Oberbayern mit 56,71% weniger Männer und demgegenüber mit 43,29% mehr Frauen.

Wurde das TNM-Stadium bei Patienten mit Rektumkarzinom betrachtet, wurde deutlich, dass Patienten unserer Untersuchung häufiger das T2 Stadium (unsere Daten T2: 28,6% versus Tumorregister: 24,08) und etwas seltener das Stadium T4 (unsere Daten T4: 7,6 versus Tumorregister: 11,61) aufwiesen. Die Stadien T1 (11,6% versus 12,28%) und T3 (51,4% versus 52,03%) glichen sich weitestgehend.

Auch bei den N-Stadien waren die Differenzen insgesamt eher gering. So wurden in unserer Studie geringgradig mehr Patienten mit Rektumkarzinom ohne Vorliegen einer Lymphknotenmetastase diagnostiziert, als im Tumorregister (N0: 61,5% versus 55,59%).

Auch für die M-Stadien konnte nur ein geringer Effekt festgestellt werden. So wurde bei unseren Patienten etwas häufiger kein Vorliegen einer Fernmetastase beobachtet, als bei denen aus dem Tumorregister (M0: 71,4% versus 81,87% und M1: 10,3% versus 18,13%).

Zu bedenken gilt es jedoch, dass für die Fälle unserer Studie bei 18,2% keine Angaben über das Vorliegen von Fernmetastasen zu finden waren (Mx), während Fälle mit der Klassifikation Mx im Tumorregister nicht vorkamen.

Bei Patienten mit Rektumkarzinom fanden sich in unserer Studie häufiger die Stadien UICC 1 und 2 (UICC 1 und 2: 59,4% versus 49,19%) und seltener das Stadium UICC 4 (UICC 4: 11,2% versus 21,98%).

(TUMORREGISTER MÜNCHEN, 2006) (Tabelle: 14 Seite: 105)

In der Subgruppe der Fälle mit Kolonkarzinom unseres Kollektivs waren die Patienten im Mittel 68,4 +/- 11,2 Jahre alt, gegenüber den Patienten aus dem Tumorregisters mit im Mittel 70,0 +/- 11,3 Jahren.

Im Patientenkollektiv des Krebsregisters befanden sich 51,27% Männer und 48,73% Frauen, wohingegen unsere Studie 49,7% Männer und 50,3% Frauen beinhaltete. Patienten mit Kolonkarzinom dieser Untersuchung wiesen mit 17,7% versus 14,07% der Fälle des Tumorregisters wiederum häufiger das Stadium T2 und seltener das Stadium T4 auf (T4: 14,8% versus 19,65%). Die Stadien T1 und T2 mit 9,5% versus 9,1% und 57,7% versus 57,18% glichen sich weites gehend.

Auch bezüglich des N-Stadiums wurde deutlich, dass die Patienten unseres Kollektivs sich nur gering von denen des Tumorregisters unterschieden (N1 und N2: 33,2% versus 39,11%).

Bezüglich der Fernmetastasen befanden sich mit 14,2% weniger Patienten unserer Studie im Stadium M1, als Patienten des Tumorregisters München mit 20,22%, wobei es wiederum anzumerken gilt, dass 21,5% der Patienten unseres Kollektivs im Stadium Mx diagnostiziert wurden.

In der Betrachtung der UICC-Klassifikation wurden insgesamt 61,4% der Patienten unseres Kollektivs in den nicht metastasierten Stadien UICC 1 und 2 diagnostiziert, während auf die Stadien 3 und 4 38,6% entfielen. Patienten des Tumorregisters wurden demgegenüber mit 50,93% in den UICC-Stadien 1 und 2 und mit 48,25% in den Stadien 3 und 4 diagnostiziert.

(TUMORREGISTER MÜNCHEN, 2006) (Tabelle: 15, Seite: 106)

Zusammenfassend betrachtet sind die Differenzen unseres Patientengutes, im Vergleich zu dem aus dem Tumorregister München in der Größenordnung von ca. 10% für die überwiegende Zahl der klinischen, demographischen und tumorbezogenen Parameter, so dass daher Selektionseffekte in unserem Patientengut gegenüber der angenommenen Normalbevölkerung insgesamt als eher gering einzustufen sind und deshalb weitere Faktoren für die Diskrepanz unserer Ergebnisse diskutiert werden müssen.

Tabelle 14: Vergleich der TNM- und UICC-Stadien bei Patienten mit Rektumkarzinom unserer Arbeit mit den Daten des Tumorregisters München

Rektumkarzinom		
	Daten unserer Arbeit	Daten Tumorregister
T-Stadien: N (%)		
Tis	2 (0,6)	keine Angaben
T1	38 (11,6)	511 (12,28)
T2	94 (28,6)	1002 (24,08)
T3	169 (51,4)	2165 (52,03)
T4	25 (7,6)	483 (11,61)
Tx	1 (0,3)	keine Angaben
N-Stadien: N (%)		
N0	206 (61,5)	2313 (55,59)
N1	82 (24,5)	892 (21,44)
N2	39 (11,6)	795 (19,11)
Nx	8 (2,4)	161 (3,87)
M-Stadien: N (%)		
M0	239 (71,4)	3415 (81,87)
M1	37 (10,3)	756 (18,13)
Mx	60 (18,2)	keine Angaben

Tabelle 15: Vergleich der TNM- und UICC-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom unserer Arbeit mit den Daten des Tumorregisters München

Kolonkarzinom		
	Daten unserer Arbeit	Daten Tumorregister
T-Stadien: N (%)		
Tis	0 (0)	keine Angaben
T1	51 (9,5)	987 (9,10)
T2	96 (17,7)	1526 (14,07)
T3	313 (57,7)	6203 (57,18)
T4	80 (14,8)	2132 (19,65)
Tx	2 (0,4)	keine Angaben
N-Stadien: N (%)		
N0	360 (66,4)	6186 (57,02)
N1	114 (21,0)	2302 (21,22)
N2	66 (12,2)	1941 (17,89)
Nx	2 (0,4)	419 (3,86)
M-Stadien: N (%)		
M0	353 (64,3)	8675 (79,78)
M1	78 (14,2)	2199 (20,22)
Mx	118 (21,5)	keine Angaben

4.2 Aspirineffekte

Wie in Kapitel 1.2.5 bereits geschildert wird die Einnahme von Azetylsalizylsäure als protektiver Faktor bezüglich der Entwicklung kolorektaler Karzinome in der Fachliteratur schon seit vielen Jahren diskutiert.

So konnte in einer prospektiven Arbeit von Chan et al. an 47.363 Männern bei einem durchschnittlichen follow-up von 18 Jahren und 975 neu aufgetretenen Fällen kolorektaler Karzinome gezeigt werden, dass Personen, welche mindestens 2 mal pro Woche Aspirin eingenommen hatten, ein relatives Risiko von 0,79 (95% CI, 0,69-0,90), im Vergleich zu Personen ohne regelmäßige Einnahme besaßen. Diese Risikoreduktion war jedoch nur bei einer durchgehenden Aspirineinnahme von 6 bis 10 Jahren signifikant ($p=0,008$). (CHAN, 2008)

Eine weitere Arbeit von Flossmann et al. an zwei großen prospektiv randomisierten Studien (British Doctors Aspirin Trial und UK-TIA Aspirin Trial) konnte bei einem follow-up von 20 Jahren ebenfalls eine Inzidenzreduktion kolorektaler Karzinome bei Einnahme von Aspirin über fünf oder mehr Jahre feststellen (HR: 0,63; 95% CI, 0,47-0,85; $p=0,002$). (FLOSSMANN, 2007)

Schließlich konnte in einer großen Übersichtsarbeit, in welcher unter anderem 7 Kohortenstudien analysiert wurden, gezeigt werden, dass die Aspirineinnahme in diesen zu einer Reduktion des relativen Risikos von durchschnittlich 22% bezüglich der Entwicklung kolorektaler Karzinome führte. (DUBE, 2007)

Im Hinblick auf diesen protektiven Effekt und aus der Tatsache heraus, dass die Ergebnisse unserer Arbeit bezüglich des diagnostizierten Tumorstadiums bei Diabetikern scheinbar im Widerspruch zur Literatur stehen, war es notwendig die Einnahme von Aspirin, als möglichen Einflussfaktor auf unsere Ergebnisse auch in dieser Arbeit ausführlich zu diskutieren.

So nahmen in unserer Studie 23,5% der Diabetiker mit Rektumkarzinom, im Vergleich zu 10,8% der Patienten ohne Diabetes, bei einem p-Wert von 0,011 signifikant häufiger ASS ein. Um einen möglichen Einfluss von Aspirin auf das diagnostizierte Tumorstadium nachweisen zu können, wurden ein Chi-Quadrat-Test, ebenso wie ein Modell der binär logistischen Regression angewandt. Bei einem p-Wert von 0,501 des Chi-Quadrat-Testes wiesen Patienten mit Diabetes und ASS-Einnahme, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mit Aspirineinnahme jedoch nicht signifikant häufiger die UICC-Stadien 0 bis 2 auf, wie es unter Einfluss von ASS zu erwarten gewesen wäre. Auch mit Hilfe der binär logistischen Regression, unter Einbeziehung multipler potentieller Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes, Nikotinkonsum) ,konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden (OR: 0,876, 95% CI: 0,422-1,818; p=0,722), so dass in der Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom ein Einfluss von ASS auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden konnte.

Patienten mit Diabetes und Kolonkarzinom nahmen bei einem p-Wert von 0,006 ebenfalls signifikant häufiger ASS ein (mit DM: 26,9% vs. ohne DM: 15,5%).

Im Unterschied zu den Patienten mit Rektumkarzinom zeigte sich in einem Chi-Quadrat-Test jedoch, dass Diabetiker mit ASS-Einnahme, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mit ASS-Einnahme, tatsächlich signifikant häufiger die UICC-Stadien 0 bis 2 aufwiesen (p=0,027). Bei einer Odds Ratio von 1,604 (95% CI, 0,958-2,684) im Modell der bereits beschriebenen binär logistischen Regression wiesen Patienten ohne ASS-Einnahme zwar ein höheres Risiko für die UICC-Stadien 3 und 4 auf, jedoch war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant (p=0,072).

In der bereits mehrfach genannten prospektiven Arbeit von Hu et al. nahmen mit 40, bzw. 38% der Patienten mit, bzw. ohne Diabetes, zwar insgesamt deutlich mehr Patienten ASS ein, als in unserer Arbeit, jedoch war der Gruppenunterschied

zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern eher gering. Nach Korrektur gegen multiple Faktoren (BMI, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Menopause und Östrogeneinnahme, familiäres Risiko für kolorektale Karzinome, körperliche Bewegung, Konsum von rotem Fleisch, ASS-Einnahme) blieb die Risikoerhöhung für Diabetiker an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken weiter bestehen (RR: 1,43; 95% CI, 1,10-1,87; $p=0,009$), so dass ein Einfluss von ASS auf das Ergebnis ausgeschlossen werden konnte. (HU, 1999)

In der Studie von Will et al. nahmen unter den Männern 12,8% mit Diabetes und 12,3% ohne Diabetes Aspirin ein, während 21,6% der Frauen mit Diabetes und 21,9% der Frauen ohne Diabetes ASS konsumierten. Auch in dieser Arbeit war der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes, im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeit (Kolonkarzinom: mit DM: 26,9% vs. ohne DM: 15,5%) sehr gering ausgeprägt. Nach Korrektur gegen mögliche Störfaktoren (unter anderem: Alter, BMI, familiäres Risiko, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, ASS-Einnahme) blieb die Risikoerhöhung für Diabetiker an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken sowohl bei Männern (IDR: 1,30; 95% CI, 1,03-1,65), als auch bei Frauen (IDR: 1,16; 95% CI, 0,87-1,53) weiter bestehen, so dass auch in dieser Studie ein Einfluss von ASS ausgeschlossen werden konnte. (WILL, 1998)

In den Arbeiten von Limburg et al. (LIMBURG, 2005) und Meyerhardt et al. (MEYERHARDT, 2003) wurde der Parameter Aspirineinnahme nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Zusammenfassend konnte ein Einfluss von ASS auf die Ergebnisse unserer Arbeit in der Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom sowohl in der Untersuchung des Chi-Quadrat-Testes ($p=0,501$) als auch mit Hilfe der binär logistischen Regression ($p=0,722$) ausgeschlossen werden, obwohl die Patienten mit Diabetes signifikant häufiger Aspirin konsumierten ($p=0,011$).

Im Gegensatz dazu konnte der bereits beschriebene Chi-Quadrat-Test in der Gruppe der Patienten mit Kolonkarzinom nachweisen, dass Patienten mit Diabetes signifikant von der Aspirineinnahme in der Verteilung auf die UICC-Stadien profitierten ($p=0,027$). Andererseits konnte die durchgeführte binär logistische Regression keinen signifikanten Einfluss von ASS auf die Ergebnisse feststellen ($p=0,072$). Diese Diskrepanz könnte jedoch in der sehr geringen Fallzahl von Patienten mit Diabetes und ASS-Einnahme innerhalb des Chi-Quadrat-Testes, insbesondere bezüglich der UICC-Stadien 3 und 4 ($n=3$) begründet sein.

Im Unterschied zu den Arbeiten von Hu et al. (HU,1999) und Will et al. (WILL, 1998) kann letztendlich ein geringer Effekt von Aspirin auf die Verteilung der UICC-Stadien bei Patienten mit Kolonkarzinom in unserer Arbeit jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

4.3 Screeningeffekte Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

Neben den Aspirineffekten sind für die beobachteten Diskrepanzen unserer Befunde mit denen der Literatur insbesondere Screeningeffekte zu diskutieren, mit der Hypothese, dass Diabetiker in unserer Studie deswegen in einem früheren Tumorstadium diagnostiziert werden als Nichtdiabetiker, weil erstere sich in regelmäßigerer ärztlicher Betreuung mit entsprechenden Versorgungsstrukturen befinden könnten und damit möglicherweise ein besserer Vorsorgeeffekt bezüglich der Entwicklung kolorektaler Karzinome zum Tragen kommen könnte.

Aus diesem Grund ist es notwendig im Folgenden die Versorgungssituation und die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen von Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland näher zu betrachten.

Ein wichtiger Schritt dazu war die Einführung der Disease Management Programme (DMP).

Im Rahmen dieser Programme und der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden regelmäßige Vorsorge-, bzw. Kontrolluntersuchungen bezüglich der Einstellungsgüte des Diabetes mellitus (MATTHAEI, 2009), sowie seiner Folgeerkrankungen (Makro-, Mikroangiopathie, diabetische Retino-, Nephro-, Neuropathie) angeboten. So sollten bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen noch keine Retinopathie besteht einmal jährlich augenärztliche Untersuchungen nach standardisiertem Schema erfolgen. (HAMMES, 2009) Ebenfalls jährlich sollte eine Bestimmung der Albuminkonzentration im Urin, sowie Screening-Untersuchungen bezüglich einer diabetischen Neuropathie durchgeführt werden. (HASSLACHER, 2009 ; ZIEGLER, 2009)

Eine Arbeit von Martin et al., welche im Rahmen der ROSSO-(Retrospective Study „Self-monitoring of Blood Glucose and Outcome in patients with Type 2 Diabetes“) Studie Langzeitkomplikationen von insgesamt 3268 Patienten mit Diabetes mellitus erhob, konnte unter anderem zeigen, dass Diabetiker mit 22,6% an einer koronaren Herzerkrankung, mit 6,2% an einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit und mit 65,7% an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren. (MARTIN, 2006)

Um zum einen im Rahmen der Vorsorge Frühsymptome zu erkennen und zum anderen schon bestehende Begleiterkrankungen leitliniengerecht zu therapieren, ist eine engmaschige ärztliche Betreuung notwendig.

So konnte in einer Arbeit zur Diabetikerversorgung in Südwürttemberg gezeigt werden, dass bei 84% der Teilnehmer eine vierteljährige HbA1c Bestimmung, bei 78% in den letzten 12 Monaten eine Fußuntersuchung und bei 89% eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt wurde. (BLUMENSTOCK, 2006)

Eine weitere Studie von Martin et al., welche retrospektiv die Krankheitsverläufe von insgesamt 3268 Patienten mit Diabetes mellitus von 192 zufällig ausgewählten hausärztlichen bzw. internistischen Praxen in Deutschland untersuchte, konnte

zeigen, dass über 70% der Patienten in den ersten 7 Jahren nach Diabetesdiagnose mindestens 3 bis 4 mal pro Jahr in ärztlicher Behandlung waren. (MARTIN, 2008)

Eine Fall-Kontroll-Studie von Versicherten der AOK Hessen konnte zudem nachweisen, dass Diabetiker im Mittel signifikant häufiger ärztliche Leistungen pro Jahr in Anspruch nahmen, als Patienten ohne Diabetes.

(DM: 126 +/- 0,8 versus ohne DM: 76 +/- 0,4; $p < 0,0001$) (HAUNER, 2003 [A])

Obwohl sich in Modellen, wie dem sächsischen Betreuungsmodell, durchaus Verbesserungen in der Ergebnisqualität zeigten - der HbA1c konnte von 7,1 im ersten Quartal 2000 auf durchschnittlich 6,8 im vierten Quartal 2001 gesenkt werden – ist die Versorgungssituation in Deutschland jedoch sicherlich noch nicht optimal.

(SCHULZE, 2003 ; SCHERBAUM, 2003 ; ICKS, 2006)

Ob in diesem Rahmen auch spezielle Vorsorgeuntersuchungen zur Frühentdeckung kolorektaler Tumore (Hämokultteste und/oder Koloskopien) angeboten wurden, ist aus diesen Studien nicht ersichtlich. Möglich wäre auch, dass Symptome kolorektaler Karzinome wie Blutbeimischung im Stuhl und/oder Änderung der Stuhlgewohnheiten vom medizinischen Personal schneller erkannt und die Patienten daher frühzeitiger entsprechender weiterführender Diagnostik zugeführt werden können.

Ebenso könnte es möglich sein, dass Diabetiker durch ein engeres Arzt-Patienten Verhältnis häufiger die Vorsorgeprogramme für kolorektale Karzinome mittels einer kompletten Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr in Anspruch nehmen und somit im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes in günstigeren Tumorstadien diagnostiziert werden, entsprechende Studien dazu fehlen bisher.

In diesem Zusammenhang schlägt eine Arbeit von Nagel einen Algorithmus für ein modifiziertes Screening insulinpflichtiger Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor. Dieser beinhaltet zum einen, dass allen mit Insulin behandelten Diabetikern über 50 Jahre zu einer Screening-Koloskopie geraten werden sollte, ebenso wie allen

Patienten mit Diabetes mellitus vor Beginn einer Insulintherapie. Für Patienten unter 50 Jahren sollte, in Abhängigkeit weiterer Risikofaktoren, wie zum Beispiel Dauer der Insulintherapie, Body-Mass-Index, Nikotin- und Alkoholkonsum eine individuelle Entscheidung getroffen werden, eine komplette Koloskopie durchzuführen.

Zusätzlich sollten die Screeningintervalle bei insulinbehandelten Diabetikern auf 5 Jahre, bzw. bei Vorliegen eines Polypen auf 3 Jahre verkürzt werden.

(NAGEL, 2006)

Wie die Ergebnisse unserer jedoch zeigen, könnte es möglich sein, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, insgesamt durch eine höhere Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen, ebenso wie ein engeres Arzt-Patienten Verhältnis, bereits entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen zugeführt wurden.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit wird demnach als mögliche Erklärung der Beobachtung, dass Diabetiker mit Kolonkarzinom, im Vergleich zu Nichtdiabetikern in einem früheren Tumorstadium diagnostiziert werden, das Zusammenspiel mehrerer Faktoren angenommen, insbesondere der Einfluss diabetesbezogener Vorsorgeprogramme mit der Wahrscheinlichkeit einer früheren Tumorentdeckung in dieser Patientengruppe. Darüber hinaus scheint auch ein stärkerer prophylaktischer Effekt der Aspirineinnahme zum Tragen zu kommen, da bei Diabetikern eine signifikant häufigere Einnahme festgestellt wurde. Ein Selektionseffekt aufgrund unseres Patientengutes dagegen ist zwar möglich, insgesamt aber aufgrund des Vergleiches mit Referenzpatienten aus der Literatur und dem Tumorregister München als eher gering einzustufen.

4 Zusammenfassung

Einleitung: Das kolorektale Karzinom gehört weltweit mit ca. 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten Tumorerkrankungen. Als Risikofaktoren gelten im wesentlichen ein westlicher Ernährungs- und Lebensstil, gekennzeichnet durch eine fett- bzw. fleischreiche Ernährung, sowie Übergewicht und Bewegungsmangel. Eine Vielzahl von Studien der letzten Jahre konnte jedoch ebenfalls eine Risikoerhöhung von durchschnittlich 30% für Diabetiker bezüglich der Entwicklung kolorektaler Karzinome feststellen. Wir untersuchten deshalb, inwieweit sich Patienten mit und ohne Diabetes im Hinblick auf klinische, demographische, diabetes- und tumorbezogene Parameter unterscheiden.

Material und Methoden: In diese Untersuchung wurden 926 Patienten mit Kolon- bzw. Rektumkarzinom, die sich im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 zu einer Anschlussheilbehandlung in der Reha-Klinik Ob der Tauber Bad Mergentheim befanden, eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte durch die Analyse EDV-basierter Krankenakten bzw. Arztbriefe. Retrospektiv wurde der Parameter Diabetes mellitus erfasst. Somit war es möglich in Subgruppen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus bezüglich kolorektaler Karzinome, hinsichtlich demographischer, diabetes- und tumorbezogener Parameter miteinander zu vergleichen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 15.0 unter der Angabe von Häufigkeitsverteilungen, sowie der Verwendung von Chi-Quadrat-, Mann-Whitney-U- und Kolmogorov-Smirnov-Testen, sowie Modellen der binär logistischen Regression.

Ergebnisse: Die Gruppe der Rektumkarzinompatienten wies insgesamt 365 Personen auf, darunter 51 (14,0%) mit Diabetes und 314 (86,0%) ohne Diabetes. 62,7% waren Männer und 37,3% waren Frauen. Patienten mit Diabetes waren im Mittel älter (MW \pm SD: 69,8 \pm 8,5 vs. 66,1 \pm 11,1; p=0,029), hatten einen signifikant höheren BMI (BMI: 27,15 \pm 2,96 vs. 26,07 \pm 4,41; p=0,018), wiesen häufiger eine KHK (19,6% vs. 9,6%; p=0,033) und eine Neuropathie (13,7% vs. 0,6%; p=0,000) auf und nahmen signifikant häufiger Antihypertensiva (70,6% vs. 39,8%; p=0,000), Lipidsenker (21,6% vs. 8,0%; p=0,003) und ASS (23,5% vs. 10,8%; p=0,011) ein, als Patienten ohne Diabetes. Der mittlere HbA1c lag bei 6,6 \pm 1,2%. Bezüglich des TNM-Stadiums wurden sie signifikant häufiger in den T-Stadien 1 und 2 diagnostiziert (56,8% vs. 37,5%; p=0,021). Die N- und M-Stadien, sowie die UICC-Stadien

unterschieden sich nicht signifikant. Weder das Geschlecht ($p=0,815$), noch der BMI ($p=0,246$), noch der Diabetes ($p=0,404$), noch die Einnahme von ASS ($p=0,722$) hatten einen signifikanten Einfluss auf das UICC-Stadium.

Die Subgruppe der Kolonkarzinome wies demgegenüber 561 Patienten, 104 (18,5%) mit Diabetes und 457 (81,5%) ohne Diabetes auf. Darunter befanden sich insgesamt 49,7% Männer und 50,3% Frauen. Patienten mit Diabetes waren in dieser Gruppe älter ($MW\pm SD$: 70,9 vs. 67,9; $p=0,035$), waren übergewichtiger (BMI: 28,87 \pm 4,89 vs. 26,23 \pm 4,54; $p=0,000$), hatten signifikant häufiger eine KHK (14,6% vs. 8,1%; $p=0,042$), sowie eine Neuropathie (17,3% vs. 0,4 %; $p=0,000$) und nahmen häufiger Antihypertensiva (75% vs. 50,1%; $p=0,000$), Lipidsenker (23,1% vs. 9,4%; $p=0,000$) und ASS (26,9% vs. 15,5%; $p=0,006$) ein, als Patienten ohne Diabetes. Der HbA1c lag im Mittel bei 6,8 \pm 1,3%. Diabetiker wurden bezüglich des TNM-Stadiums signifikant häufiger im Stadium N0, ohne Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, diagnostiziert (78,6% vs. 63,7%; $p=0,006$), während die T- und M-Stadien keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Die Übertragung in die UICC-Stadien konnte zeigen, dass Patienten ohne Diabetes signifikant häufiger die metastasierten Stadien UICC 3 und 4 aufwiesen und somit ein höheres Risiko besaßen in diesen (UICC 3 und 4) diagnostiziert zu werden. Dieser Unterschied blieb auch nach Korrektur gegen das Alter, das Geschlecht, den BMI, sowie die Einnahme von ASS weiter bestehen. (OR: 1,666, 95% CI: 1,006-2,757; $p=0,047$) In demselben Modell konnte gezeigt werden, dass Männer ein geringeres Risiko für die UICC-Stadien 3 und 4 besaßen. (OR: 0,639, 95% CI: 0,438-0,931; $p=0,020$) In einer selektiven Berechnung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Diabetes und ASS-Einnahme, im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mit Aspirineinnahme signifikant häufiger die UICC-Stadien 0 bis 2 aufwiesen ($p=0,027$).

Bezüglich der Tumorlokalisation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen proximal und distal, bzw. Diabetes und Nichtdiabetes gefunden werden ($p=0,903$).

Diskussion: Patienten mit Diabetes und Kolonkarzinom wiesen ein geringeres Risiko auf, in einem metastasierten Tumorstadium (UICC 3 und 4) diagnostiziert zu werden, als Patienten ohne Diabetes. Diese Diskrepanz blieb auch nach Korrektur gegen mögliche Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI und ASS Einnahme weiter bestehen, wobei ein protektiver Effekt von ASS nicht komplett ausgeschlossen werden konnte, da bei Diabetikern unter anderem eine signifikant häufigere Einnahme festgestellt wurde. Da bisherige epidemiologische Studien ein höheres

Risiko für fortgeschrittene Tumoren bei Diabetikern zeigen, sind unsere Ergebnisse unerwartet und stehen scheinbar im Widerspruch zur Vergleichsliteratur.

Möglicherweise können unsere Ergebnisse auf einen Vorsorgeeffekt bzw. die häufigere Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen zurückgeführt werden. Ein Selektionseffekt unserer Daten im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt ist möglich, jedoch als eher gering einzustufen.

6 Literaturverzeichnis

- Allgayer H, Kolb M, Stuber V, Kruis W. Effects of bile acids on base hydroxylation in a model of human colonic mucosal DNA. *Cancer Detect Prev.* 2002; 26(1): 85-9
- Bach LA. The insulin-like growth factor system: Towards clinical applications. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 155-64
- Bandaru S. Diet and Excretion of Bile Acids. *Cancer Research* 1981; 41: 3766-3768
- Baserga R. The insulin-like growth factor 1 receptor: a key to tumor growth? *Cancer Res.* 1995; 55: 249-52
- Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Gemeldete Neuerkrankungen: Fallzahlen. 2004
- Björk J, Nilsson J, Hultcrantz R, Johansson C. Growth-regulatory effects of sensory neuropeptides, epidermal growth factor, insulin, and somatostatin on the non-transformed intestinal epithelial cell line IEC-6 and the colon cancer cell line HT 29. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28: 879-84
- Block G, Paterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer.* 1992; 18: 1-29
- Blumenstock G, Matziou P, Weigel I, Selbmann H-K. Beschreibung der Diabetikerversorgung aus Patientensicht – Befragungsergebnisse im Diabetes-Modellvorhaben Südwürttemberg. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2006; 1: 173-180
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006; 29: 254-8

- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*. 2008; 134: 21-8
- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 1015-22
- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004; 140(8): 155
- Chung YW, Han DS, Park KH, Eun CS, Yoo KS, Park CK. Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea. *Dis Colon Rectum*. 2008 ; 51 : 593-7
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomised clinical trial. *Jama*. 2007; 297: 2351-9
- Committee on Diet, Nutrition, and Cancer, Assembly of Life Sciences, National Research Council. *Diet, Nutrition, and Cancer*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1982
- Corleta HE, Capp E, Corleta OC. Insulin receptor tyrosine kinase activity in colon carcinoma. *Braz J Med Biol Res*. 1996; 29: 1593-7
- Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 1169-7
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4199-206

- Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res.* 2001; 9 Suppl 4: 239S-243S
- Duan QH, Wang ZG, Zhu GB, Lu ZX, Shi LY, Nie SF. Study on the relation between serum insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3 and colorectal cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2005; 26: 132-4
- Dube C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D. The use of Aspirin for primary prevention of colorectal cancer: A systemic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 365-375
- Elwing JE, Gao F, Davidson NO, Early DS. Type 2 diabetes mellitus: the impact colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1866-71
- Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 945-50
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Onkology* 2007; 18: 581-592
- Ferry RJ Jr, Katz LE, Grimberg A, Cohen P, Weinzimer SA. Cellular actions of insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Metab Res.* 1999; 31: 192-202
- Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International

Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol. 1991 ; 6(4): 325-44

- Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet. 2007; 369: 1603-13
- Franco A, Sikalidis AK, Solis Herruzo JA. Colorectal cancer: influence of diet and lifestyle factors. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). 2005; 97: 432-448
- Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. Gut. 1999; 44: 704-8
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med. 1999; 340: 169-76
- Giovannucci E [A], Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine—low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst. 1995; 87(4): 265-73
- Giovannucci E [B], Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Annals of internal medicine. 1995; 122: 327-34
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med. 1998; 129: 517-24
- Giovannucci E. [A] An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10(7): 725-31

- Giovannucci E. [B] Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr.* 2001; 131: 3109S-20S
- Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis.* Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach. 5. Auflage, Jahrgang 2006/2007
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and celiac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr; 20(4) : 297-304
- Görlitz N, Keller M, Ziegler AG. Auswertung des Disease Management Programms Typ-2-Diabetes in Bayern - Prävalenzen von Folgeerkrankungen. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2008; 3
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wasserteil-Schmoller S, Rohan TE, Manson JE, Howard BV, Wylie-Rosett J, Anderson GL, Ho GY, Kaplan RC, Li J, Xue X, Harris TG, Burk RD, Strickler HD. Insulin, insulin-like growth factor-1 endogenous estradiol, and the risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res.* 2008; 68: 329-37
- Guo YS, Narayan S, Yallampalli C, Singh P. Characterization of insulin-like growth factor 1 receptors in human colon cancer. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1101-8
- Hammes H.P., Lemmen K.D., Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie.* 2009; 4 Suppl 2: S 131- S 135
- Harriss DJ, Cable NT, George K, Reilly T, Renehan AG, Haboubi N. Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med.* 2007; 37: 947-60
- Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Diabetische Nephropathie. *Diabetologie.* 2009; 4 Suppl 2: S 127-S 130

- Hauner H [A], Köster I, von Ferber L. Ambulante Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus im Jahr 2001. Analyse einer Versicherungsstichprobe der AOK Hessen / KV Hessen. Dtsch Med Wochenschr. 2003; 128: 2638-2643
- Hauner H [B], Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1988 – 2001 Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. Dtsch med Wochenschr. 2003; 128: 2632-2638
- Hauner H. Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. Dtsch med Wochenschr. 2005; 130: S64-S65
- Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behaviour, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Cancer Causes Control. 2008; Apr 25
- Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 1334
- Icks A, Rathmann W, Haaster B, Mielk A, Holle R, Löwel H, Giani G, Meisinger C. Versorgungsqualität und Ausmaß von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten der KORA-Survey 2000. Dtsch Med Wochenschr. 2006; 131: 73-78
- Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, Norat T et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and the risk of colon and rectum cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2007; 121: 368-76

- Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmons JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 2076-81
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 915-9
- Komninou D, Ayonote A, Richie JP, Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med.* 2003; 228: 396-405
- Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008
- Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.* 1988; 48: 4399-404
- Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer.* 2006; 56: 11-21
- Lampert L, Burger M, Ziese T. Tabakkonsum in Deutschland – Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. *Gesundheitswesen.* 2004; 66
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1679-87
- La Vecchia C, Negri E, Recarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 1007-10

- Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control*. 2007; 14(1):78-85
- Lee PD, Conover CA, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993; 204: 4-29
- Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW, Jacobs DR Jr, Lazovich D, Hong CP, Nicodemus KK, Folsom AR. Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 133-7
- Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK, Ahlquist DA, Melton LJ 3rd, Sellers TA, Cerhan JR. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1872-9
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Rexrode KM, Liu S, Manson JE, Lee IM, Buring JE. Dietary intakes of fruit, vegetables, and fiber, and the risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women (United States). *Cancer Causes Conrtol*. 2005; 16: 225-33
- Lin OS. Aquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol Biol*. 2009 ; 472: 361-72
- Marchand LL, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Research*. 1997; 57: 4787-7494
- Martin S, Schramm W, Schgneider B, Neeser K, Weber C, Heinemann L, Ludwig V, Kolb H, Scherbaum WA. Epidemiologie von Langzeitkomplikationen bei Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der ROSSO-Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2006; 1

- Martin S, Heinemann L, Lodwig V, Schneider B, Kolb H. Analyse der Versorgungsqualität bei Typ-2-Diabetes bei gesetzlich und privat versicherten Patienten. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2143-2150
- Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H.-U, Joost H.-G, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie. 2009; 4 Suppl 2: S 138-S 143
- McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. Int J Cancer. 1980; 25(4): 431-7
- Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB 3rd, Fuchs CS. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 433-40
- Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 2533-47
- Moradi T, Gridley G, Björk J, Dosemeci M, Ji BT, Berkel HJ, Lemeshow S. Occupational physical activity and the risk for cancer of the colon and rectum in Sweden among men and women by anatomic subsite. Eur J Cancer Prev. 2008; 17: 201-8
- Nagel JM, Göke B. Diabetes mellitus Typ 2 – ein Risikofaktor für kolorektale Karzinome Review der Evidenz und Algorithmus für ein modifiziertes Screening. Z Gastroenterol 2006; 44: 1153-1165
- Narisawa T, Reddy BS, Weisburger JH. Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models. Gastroenterol Jpn. 1978; 13: 206-12

- Nilsen TI, Vatten LJ, Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer*. 2001; 84: 417-22
- Nomura AM, Hankin JH, Henderson BE, Wilkens LR, Murphy SP, Pike MC, Le Marchand L, Stram DO, Monroe KR, Kolonel LN. Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18: 753-64
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response metaanalysis of the epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002; 98: 241-56
- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani M et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 906-16
- Oh SW, Kim YH, Choi YS, Chang DK, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Yun SH, Lee WY, Chun HK, Kim DH, Shim SG. The comparison of the risk factors and clinical manifestations of proximal and distal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 ; 51 : 56-61
- O'Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk : a multisite case-control study. *J Chronic Dis*. 1985; 38(5): 435-41
- Park JG, Kim IJ. Hereditary colorectal cancer, 2005. *Korean J Gastroenterol*. 2005 ; 45(2) : 78-87
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- Peppone LJ, Mahoney MC, Cummings KM, Michalek AM, Reid ME, Moysich KB, Hyland A. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Feb 9

- Polednak AP. Comorbid diabetes mellitus and risk of death after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *Cancer Detect Prev.* 2006; 30: 466-72
- Powell DR, Suwamichkul A, Cabbage ML, DePaolis LA, Snuggs MB, Lee PD. Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Biol Chem.* 1991; 266: 18868-76
- Riede UN, Werner M, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 5., komplett überarbeitete Auflage 2004, Georg Thieme Verlag
- Rostom A, Dube C, Lewing G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systemic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 376-89
- Rothenbacher D, Rüter G, Saam S, Brenner H. Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ergebnisse aus 12 Hausarztpraxen. *Dtsch med Wochenschr.* 2002; 127: 1183-1187
- Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can Fam Physician.* 2007; 53: 1913-20
- Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of the epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer.* 2008; 60: 131-44
- Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Thompson FE. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1353-60

- Scherbaum WA, Hauner H. Versorgung von Menschen mit Diabetes in Deutschland – wo stehen wir heute? Dtsch Med Wochenschr. 2003; 128: 1159-1160
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll H.-J, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008 Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.-9. Juni 2007). Z Gastroenterol. 2008; 46: 799-840
- Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. Gastroenterology. 2005; 129: 464-75
- Schulze J, Rohte U, Müller G, Kunath H. Verbesserung der Versorgung von Diabetikern durch das sächsische Betreuungsmodell. Dtsch Med Wochenschr. 2003; 128: 1161-1166
- Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, Dredar S, Lillie BB, Cryer B. Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behaviour in patients with colorectal cancer: A case-control study. Dig Dis Sci. 2008;
- Smith CJ, McKay GA, Fisher M. Diabetes, colorectal cancer and cyclooxygenase 2 inhibition. Int J Clin Pract. 2008; 62(5): 810-5
- Sobin LH, Wittekind CH et al. TNM Classification of malignant tumours 6th edition. Wiley and Sons, New York 2002
- Soos MA, Whittaker J, Lammers R, Ullrich A, Siddle K. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-1 can form hybrid dimmers. Characterisation of hybrid receptors in transfected cells. Biochem J. 1990; 270: 383-90

- Thygesen LC, Wu K, Gronbaek M, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol intake and colorectal cancer: a comparison of approaches for including repeated measures of alcohol consumption. *Epidemiology* 2008; 19(2): 258-64
- Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA, High red meat diets induce greater numbers of colonic DNA double-strand breaks than white meat in rats: attenuation by high-amylose maize starch. *Carcinogenesis*. 2007; 28. 2355-62
- Toriola AT, Kurl S, Laukanen JA, Mazengo C, Kauhanen J. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer: the Findrink study. *Eur J Epidemiol*. 2008 Apr 12
- Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce WR, Giacca A. Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology*. 2006; 14: 1830-7
- Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and metaanalysis of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82: 650-61
- Tumorregister München. Tumorspezifische Auswertungen: Rektum-/Kolonkarzinom. 2006
- Van Munster IP, Nagengast FM. The role of carbohydrate fermentation in colon cancer prevention. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1993; 200: 80-6
- Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*. 1990; 45: 372-5
- Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E. C-peptide, insulin-like growth factor binding protein-1, glycosylated

- hemoglobin, and the risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 750-5
- White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 769-74
 - Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: Another complication of diabetes mellitus? *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 816-825
 - Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1664-72
 - Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 235-43
 - Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 437-46
 - Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D. Circulating insulin-like growth factor-1 levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res.* 2002; 62: 1030-5
 - Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1044-50
 - Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 587-94
 - Ziegler D, Bierwirth R, Forst T, Hilz M, Jacob S, Lobmann R. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie.* 2009; 4 Suppl 2: S 118- S 126

7 Anhang

Tabelle 16: Auflistung und Definition der erfassten Variablen

Variable	Definition
Alter	Geburtsdatum
Geschlecht	1-männlich, 2-weiblich
Gewicht	Kilogramm
Körpergröße	Zentimeter
Diabetestyp	0-kein Diabetes, 2-Diabetes Typ 2
Alkohol	0-kein Alkoholkonsum, 1-gelegentlicher Konsum, 2- regelmäßiger Konsum
Nikotin	0-Nichtraucher, 1-ehemaliger Raucher, 2-aktiver Raucher
HbA1c	Zahl mit einer Kommastelle
KHK	0-nein, 1-ja
pAVK	0- nein, 1-ja
Hirnfarkt	0-nein, 1-ja
Nephropathie	0-nein, 1-ja
Retinopathie	0-nein, 1-ja
Neuropathie	0-nein, 1-ja
Antihypertensiva	0-nein, 1-ja
Antidepressiva	0-nein, 1-ja
Lipidsenker	0-nein, 1-ja
ASS	0-nein, 1-ja
Andere Medikamente	0-nein, 1-ja
Biguanide	0-nein, 1-ja

Fortsetzung Tabelle 16

Alpha-Glukosidase-Hemmer	0-nein, 1-ja
Glitazone	0-nein, 1-ja
SH	0-nein, 1-ja
Glinide	0-nein, 1-ja
Insulin	0-nein, 1-ja
Tumorlokalisation	1-Caecum, 2-Colon asc., 3-Colon transv., 4-Colon desc., 5-Sigma, 6-Rektum
TNM-Stadium	
T-Stadium	Tx, Tis, T1, T2, T3, T4
N-Stadium	Nx, N0, N1, N2
M-Stadium	Mx, M0, M1
UICC-Stadium	UICC 0, UICC 1, UICC 2, UICC 3, UICC 4

8 Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hubert Allgayer, Schwerpunkt Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Rehaklinik Ob der Tauber Bad Mergentheim, RehaZentren Baden-Württemberg, für die große Unterstützung und das mehrmalige Korrekturlesen bedanken. Er stand mir zu jeder Zeit mit großer Geduld und persönlichem Engagement in zahlreichen Gesprächen bei der Entstehung meiner Arbeit zur Seite. Vielen Dank!

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. Jutta Nagel, Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, der es gelang in vielen gemeinsamen Arbeitsstunden mit zahlreichen Anregungen und Hilfen meine Motivation stets aufrecht zu erhalten.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Klaus Parhofer, Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München für seine wissenschaftliche Betreuung und logistische Unterstützung besonders im Rahmen der Auswertung meiner Arbeit.

Herrn Dr. A. Crispin, Institut für Biometrische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München und Frau R. Stark, Helmholtz Institut München danke ich für ihre kompetente und stets schnelle Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Rehaklinik Ob der Tauber, Bad Mergentheim RehaZentren Baden Württemberg bedanken, die es mir ermöglichten meine Arbeiten in der Klinik schnellstmöglich durchzuführen.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die mir zu jeder Zeit die nötige Kraft gegeben haben und deren Unterstützung ich mir immer sicher sein konnte.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Stephan Karl Bücken
geboren am 19.03.1982 in Nettetal

Schulbildung

1988-1993	Besuch der Grundschule an der Gänselieselstraße in München
1993-2002	Besuch des Theresien-Gymnasiums München; Humanistischer Zweig
2002	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

2002-2003	Senioren- und Pflegeheim im Horst-Salzman-Zentrum München
-----------	---

Hochschulstudium

2003-2010	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2005	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2010	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

