

糖尿病與胰管腺癌獨特關聯性研究回顧

陳瑩臻^{1,2} 蘇聖強^{1,4} 洪乙仁^{1,4} 黃雅雯³ 許惠恒^{3,4}

¹ 國防醫學大學醫學院三軍總醫院內科部內分泌暨新陳代謝科

² 國軍花蓮總醫院內科部

³ 財團法人國家衛生研究院分子基因醫學研究所

⁴ 國防醫學大學醫學院

摘 要

胰管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma) 與糖尿病具有關聯性已廣為人知，而近年研究更指出其兩者之間關聯性所涉及病生理機轉及好發族群等之獨特性，其中尤以新發生糖尿病 (new-onset diabetes) 及急速惡化的糖尿病 (deteriorating diabetes) 為高危險群，最新研究更結合新糖尿病胰臟癌風險評分 (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer score, ENDPAC score)、基因檢測、多基因風險分數 (polygenic risk score) 以及相關生物標記 (biomarker) 陸續發展不同的篩檢工具，期待能整合出實用的早期胰管腺癌篩檢工具，早期發現，改善病人預後並降低胰管腺癌所造成健康威脅與醫療經濟上負擔。

關鍵詞：新發生糖尿病 (new-onset diabetes, NOD)
急速惡化的糖尿病 (deteriorating diabetes, DD)
胰管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma)
Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)
新糖尿病胰臟癌風險評分 (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer score, ENDPAC score)
多基因風險分數 (polygenic risk score)

前 言

依據衛生福利部 2024 年死因統計結果，惡性腫瘤高居國人十大死因之首，其中胰臟癌 (pancreatic cancer) 為十大癌症死因第七位，每年有近 3,000 位國人死於胰臟癌¹。然而綜觀全球，胰臟癌更一躍成為全球第六大癌症相關死因，整體五年存活率僅為 10%²，顯示胰臟癌為台灣、乃至全世界帶來巨大的健康威脅。胰臟

癌中約 90-95% 為源自胰管上皮細胞的胰管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma)，其具高度侵犯性、疾病進程快速，且多於晚期診斷，預後不佳；然而第一期胰管腺癌患者若接受適當外科切除，其五年存活率可高達 80%³，顯示早期篩檢與精確診斷的重要性。由於胰管腺癌整體發生率低且缺乏有效篩檢工具，全人口普篩並不可行⁴，高昂成本與偽陽性風險亦將增加臨床負擔。此外，現行生物標記與影像檢查對早期

病灶的偵測能力有限，易導致延遲診斷，使多數患者於不可切除期才被發現，凸顯建立有效篩檢策略之迫切性⁵。

近年研究重心逐漸轉向高風險族群的界定與辨識。早在 2007 年即提出胰管腺癌早期偵測的三步驟策略 (Define-Enrich-Find, DEF)⁶：首先界定高風險族群，其次透過診斷模型、基因或生物標記進行風險評估，最後再以影像工具確認診斷。近年尤以糖尿病與胰管腺癌兩者高度相關外⁷，越來越多證據顯示，特定形式的新發生糖尿病可能為胰管腺癌的早期表現。本文回顧相關研究，探討兩者的獨特關聯，並據此提出潛在的早期篩檢策略。

胰臟癌與糖尿病的傳統認知

依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的分類，胰臟癌可分為多種組織學亞型，包括：胰管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、侵襲性胰管內乳突狀黏液性腫瘤 (invasive intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)、胰臟神經內分泌腫瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, pNET)、腺鱗狀癌 (adenosquamous carcinoma, ASC)、侵襲性黏液性囊腫瘤 (invasive mucinous cystic neoplasm, MCN)、腺泡細胞癌 (acinar cell carcinoma, ACC)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)，以及實性假乳突瘤 (solid pseudopapillary tumor, SPT)⁸。其中，胰管腺癌為原發性胰臟癌中最常見的亞型，罹病後存活中位數僅約 3-5 個月，且淋巴結轉移率高，確診時多已出現遠端轉移⁹。由於早期症狀不明顯，臨床上常於出現黃疸或嚴重腹痛時才被診斷，多屬晚期；然而近年研究顯示，高血糖可能為胰臟癌的早期表現之一，且在糖尿病診斷後 3 年內即被診斷為胰管腺癌者占有相當比例，顯示糖尿病與胰管腺癌之間存在密切關聯¹⁰。事實上，糖尿病已被證實與多種癌症風險增加相關，尤以肝細胞癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、乳癌及膀胱癌最為明顯¹¹。然而，在所有與糖尿病相關的癌症中，胰管腺癌具有高度獨特性，

其與糖尿病之間並非僅共享危險因子或代謝異常，而是呈現雙向影響。除糖尿病本身會增加胰管腺癌風險外，研究亦指出胰管腺癌可透過腫瘤衍生之致糖尿病因子誘發新發糖尿病，形成所謂的「反向因果」現象⁷。

流行病學上，大約 50-74% 的胰管腺癌相關糖尿病 (PDAC-related diabetes) 屬於近期發生 (病程約 2-3 年)¹²。其特徵為年齡大於 50 歲且合併明顯體重減輕，與典型第二型糖尿病發病時特徵為體重過重不同。因此在年齡大於 50 歲新發病的第二型糖尿病患者中，前兩年具有併發胰管腺癌最高風險，為一般人約 3-6 倍。但當糖尿病持續兩年以上，相對風險逐漸下降，惟終身仍維持在 1.5-3 倍的風險區間¹³。而在台灣本土資料則觀察到胰臟惡性腫瘤之發生比例於 65 歲以上族群最高，但本土糖尿病患者相較對照組之風險增加幅度則以 45-65 歲最為顯著¹⁴，顯示超過 45 歲以上糖尿病患若合併體重減輕等非典型特徵，亦須提高警覺。除新發生糖尿病，目前已知共同風險因子亦可幫助我們分辨高風險族群，以下說明兩者間共同風險因子。

胰管腺癌與糖尿病共同風險因子

一篇 2022 年探討胰管腺癌與新發生糖尿病之危險因子的文獻回顧與統合分析，整合 22 篇研究，顯示胰管腺癌個案平均年齡較一般糖尿病患者高 6.14 歲¹⁵。在新發生糖尿病患者中，與胰管腺癌高度相關的顯著危險因子包括：胰臟癌家族史、胰臟炎、膽結石、體重減輕、高血糖或血糖快速上升，以及較高的胰島素使用率，上述六項皆為顯著風險因子¹⁵。相較之下，抽菸與酒精攝取僅呈現輕度統計顯著性¹⁵。此外，不同地區 (美國、歐洲、亞洲) 之風險因子表現也不同，可能與飲食、肥胖及其與糖尿病的交互作用有關，並深受社會文化與族群基因影響¹⁵。相較歐美族群，東亞族群即使 BMI 較低，仍具有較高糖尿病風險，伴隨較高體脂率、內臟脂肪堆積、較早出現 β 細胞功能受損，且更早需胰島素治療¹⁶，顯示胰管腺癌風險因子評估系統可能仍須不同族群略需調整¹⁵。

病生理機轉

儘管病理生理機制尚未完全明朗，過去一度認為胰管腺癌與新發生糖尿病也與高胰島素抗性有關¹⁷，在臨床上時常與第二型糖尿病混淆。依據最新文獻發現，臨床上新診斷糖尿病病人約 1% 可能罹患未被診斷的胰管腺癌¹⁸。一觀察性研究受試者包括胰管腺癌治療前的胰管腺癌與新發生糖尿病患者及第二型糖尿病患者，且兩組皆為 3 年內新發糖尿病。實驗設計兩組皆接受混合餐耐受測試 (mixed meal tolerance test, MMTT) 以評估胰臟 β 細胞分泌胰島素的能力以及身體代謝碳水化合物、脂肪和蛋白質的能力¹⁹。結果發現與單純第二型糖尿病患者相比，新發生糖尿病的胰管腺癌病患胰島素敏感性高於 2.5 倍，胰島素分泌降低約 81%， β 細胞功能降低約 40%，且胰島素清除率較高¹⁹；以上結果顯示新發生糖尿病的胰管腺癌主要致病機轉為胰島素分泌能力受損，而非如第二型糖尿病以胰島素阻抗為主。不過新發生糖尿病的胰管腺癌仍有胰島素阻抗，只是較第二型糖尿病為輕而已。此外，新發生糖尿病的胰管腺癌患者的升糖素濃度約為第二型糖尿病的 1.5 倍，暗示前者可能具有比後者更嚴重的 α 細胞功能失衡。研究也發現 PDAC-related diabetes 患者中 GLP-1 或 GIP 與第二型糖尿病相比無差別¹⁹，或許暗示腸泌素並不是造成新發生糖尿病的胰管腺癌 β 細胞功能較差的主因。這些病生理特徵可能意指新發生糖尿病的胰管腺癌需要與第二型糖尿病不同的治療方式以及篩檢策略¹⁹。

胰管腺癌高風險糖尿病族群

新發生糖尿病被證實是胰管腺癌高風險族群，然而急速惡化的糖尿病 (Deteriorating Diabetes, DD) 也被發現與胰管腺癌高度相關，根據 2025 年發表的 PANDOME 研究²⁰，針對這些胰管腺癌高風險糖尿病族群更明確的定義，如下：

新發生糖尿病 (NOD)：年齡通常 ≥ 50 歲之

個體在過去 3 年內首次診斷糖尿病，且需要確認是否一等親有胰臟癌病史。

急速惡化的糖尿病 (DD)：指已罹患糖尿病超過 2 年、且過去 6 個月內 HbA1c 上升超過 2%，此惡化無法以體重增加或用藥不遵從解釋的個案。

此為期六年的 PANDOME 前瞻性研究納入 625 人，符合上述條件的人有 109 位，後續接受磁振造影檢查，影像異常的受試者接受內視鏡超音波並進行超音波導引切片，急速惡化糖尿病組中發現一例 1B 期胰管腺癌，整體檢出率為 0.9% (1/109)²⁰。儘管檢出率不高，然而此研究首次在散發型族群中由篩檢所偵測到的早期胰管腺癌，雖現有證據不支持以磁振造影廣泛對民眾進行篩檢²⁰，但此篇研究指出影像檢查尤其是磁振造影對於診斷胰管腺癌確有角色。

另有一篇 2024 年針對澳洲女性族群的研究指出，「不穩定糖尿病」(unstable diabetes) 令胰管腺癌風險增加 2.5 倍，且風險於 3 個月內飆升至 5.76 倍。該研究將不穩定糖尿病定義為：至少 2 年穩定治療後，因血糖控制惡化而需調整或新增降血糖藥物者；其中需加用胰島素的患者，其 3 個月內罹患胰管腺癌的風險比高達 7.67²¹。此研究強調長期穩定糖尿病病患糖化血色素突然惡化，或是突然需加入新的藥物，尤其是胰島素，更該提高警覺。以上兩篇研究提供胰管腺癌篩檢族群的可能方向，進一步提高準確度仍須納入相關風險因素，形成更具體的篩檢機制。幾種針對胰管腺癌的篩檢工具：生物標記 (Biomarker)、新糖尿病胰臟癌風險評分 (ENDPAC score)、基因檢測與多基因風險分數陸續被證實有助於早期診斷，也具臨床可行性，以下逐項討論：

胰管腺癌相關生物標記

臨床應用最廣的胰管腺癌生物標記為腫瘤抗原 Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)，研究顯示約 85% 胰管腺癌病人會升高，敏感度約為 79%，特異度 82%，雖其濃度於診斷兩年前即會升高，惟其敏感度仍有限，且約有 5-10% Lewis

抗原陰性族群 (Le^{a-}/Le^{b-}) 無法表現 CA19-9，因此多用於疾病與治療反應監測^{22,23}。研究發現若 CA19-9 陰性，腫瘤抗原 Duke pancreatic monoclonal antigen type 2 (DUPAN-2) 升高與惡性度及不良預後有關，可作為互補的生物標記²⁴。其餘腫瘤抗原有 Carbohydrate antigen 125 (CA125)、Carbohydrate antigen 242 (CA242)、Carcinoembryonic antigen (CEA)、Mucin 5 AC (MUC5 AC) 等，其中 CA125 可能與腫瘤由良性往惡性轉化有關²⁵，而 CA242 與 CA19-9 相比有較佳的特異度²⁶。CEA 與晚期預後較有關，不適用於早期篩檢²⁷。

其餘生物標記如 Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1)、外泌體 (Exosomes)、循環腫瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA) 等，均有一定的敏感度及特異度，值得一提的是外泌體敏感度可達 88%，特異度 86%，曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) 高達 0.93。原因為胰管腺癌所誘發的外泌體可透過干擾免疫微環境引發全身性代謝改變，且可能與外泌體攜帶的基因有關，這些基因提升骨骼肌的胰島素阻抗，並干擾胰島素受體訊號傳遞途徑，進而導致葡萄糖代謝異常，促成糖尿病的發生以及體重下降^{28,29}；也有研究指出外泌體與細胞激素 (Cytokine) 會誘發脂肪細胞過度脂解，過程

管腺癌的患者中，能以 AUC 0.87 的表現進行有效辨識；當分數設定為 ≥3 時，可達到 80% 的敏感度與 80% 的特異度¹³，因此後續 PANDOME 研究參考新糖尿病胰臟癌風險評分模型，將新發生糖尿病且 ENDPAC score ≥3 分、急速惡化糖尿病且 ENDPAC score ≥5 分列為高風險族群²⁰。考量到現今醫療體系逐漸轉向以糖化血色素 (HbA1c) 作為臨床監測依據。因此 2024 年一項回溯性世代研究以新發生糖尿病患者為對象，建立修正版新糖尿病胰臟癌風險評分模型³¹。

修正版新糖尿病胰臟癌風險評分模型納入四個族群：亞裔與太平洋島民、白人、非裔、西班牙裔，納入條件為 2011–2018 年間在南加州地區 HbA1c ≥ 6.2–6.5% 且年齡介於 50–84 歲的患者，結果發現同樣的新糖尿病胰臟癌風險分數在不同族群中，預測胰管腺癌的效能並不相同，尤其是亞裔與太平洋島民敏感度較差 (AUC 僅 0.71)，明顯低於其他族群 (AUC: 0.75-0.77)，可能原因是該族群個案數最少，導致陽性預測值雖高，但敏感度卻最低 (新糖尿病胰臟癌風險評分風險分數 ≥5 時僅 29% vs. 50-60%)，若將此模型套用在亞裔族群，可能會漏掉許多胰管腺癌患者，儘管此研究最後將四個族群合併分析後，可偵測更多胰管腺癌個案 (AUC: 0.75)³¹。

基因檢測與胰臟癌基因風險

表一：新糖尿病胰臟癌風險評分 (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer score, ENDPAC score)

空腹血糖變化 A				體重變化 B		年齡 C	
診斷前一年		診斷當下		下降 6 kg	+6分	≤ 59歲	-1分
<100 mg/dL	-1分	126-160 mg/dL	+4分	下降 4-5.9 kg	+4分	60-69 歲	0分
100-109 mg/dL	-2分	>160 mg/dL	+5分	下降 2-3.9 kg	+2分	≥ 70歲	+1分
110-125 mg/dL	-3分			增加或下降 1.9 kg	0分		
兩者相加即為 A 分數 (範圍: 1-4 分)				增加 2-3.9 kg	-2分		
ENDPAC score = 血糖變化分數 A + 體重變化分數 B + 年齡分數 C				增加 4-5.9 kg	-4分		
				增加 6 kg	-6分		

且胰管腺癌相對風險可達 6.5³³，一篇台灣之研究針對 527 名台灣胰管腺癌病患之血液樣本進行外顯子定序，最常見的突變基因為 BRCA2 (3.60%)，其次為 ATR (2.66%) 與 ATM (1.9%)³⁴。

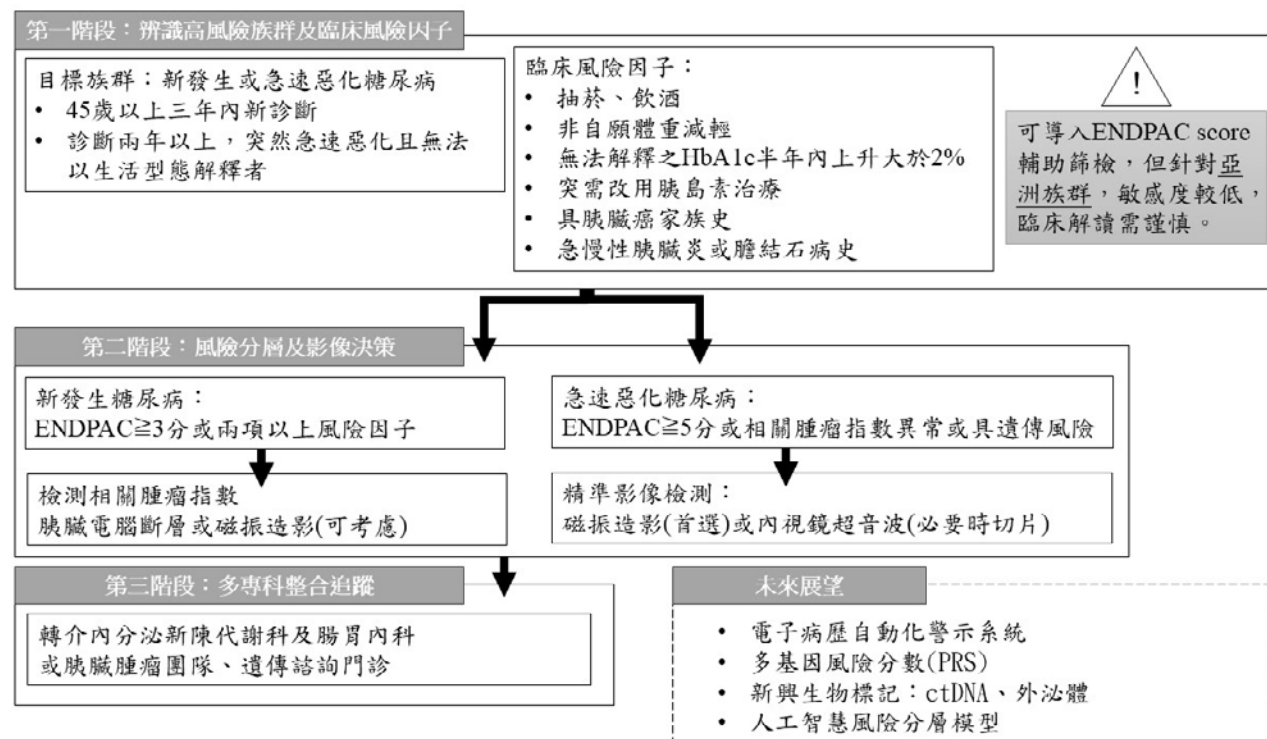
遺傳疾病也需納入考量，如 Peutz-Jeghers Syndrome、Li-Fraumeni Syndrome、Lynch Syndrome、Hereditary Pancreatitis 及 Familial Pancreatic Cancer¹⁵。Peutz-Jeghers Syndrome 屬體染色體顯性遺傳疾病，此類 STK11 突變胰臟癌風險極高，相對風險高達 132，累積風險於 70 歲達 25.6%；Lynch Syndrome 也是體染色體顯性遺傳疾病，與一系列 MMR 基因有關 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)，胰管腺癌相對風險 5-9，具此類突變的胰管腺癌 PD-L1 表現較高，會抑制淋巴結中抗原特異性 T 細胞的增殖，並降低調節型 T 細胞 (Tregs) 的凋亡，削弱抗癌免疫反應^{15,35}。

由此可知，具上述基因突變或遺傳疾病之病患，其篩檢策略應與一般族群有所區別，建議至少自 40 歲起接受篩檢，或提前於一等親最年輕發病年齡前 10 年開始。另有一類家族性胰

管腺癌患者，定義為至少一名一等親罹患胰管腺癌，其終生罹病風險約為 16-39%，明顯高於一般族群，然而其致病基因尚未明確，顯示胰管腺癌仍可能存在尚未被鑑定之致病基因^{15,33}。

2023 年另一項研究結合新糖尿病胰臟癌風險評分模型與家族病史，開發一份數位問卷，分為兩部分：第一部分針對符合新糖尿病胰臟癌風險評分高風險標準者，納入胰管腺癌高風險追蹤；第二部分由受試者自評個人及家族癌症病史，若得分 ≥ 3 分，則視為具顯著家族風險，建議轉介遺傳諮詢門診。研究結果顯示，在 453 名受試者中，僅 220 人 (63.2%) 具備足夠資料以評估 ENDPAC 分數，最終有 4 人 (0.9%) 被納入追蹤，其中 2 人於後續追蹤中確診為早期胰管腺癌³⁶。

這個研究的優勢在於，一份簡單、低成本、非侵入式的應用程式問卷能有效識別具有遺傳性癌症或胰管腺癌高風險的族群，不過還是有考慮：第一，可能為患者帶來不必要的焦慮與誤解；第二，病人的自述不盡正確，約 1/3 的患者無法回想近期血糖是否有上升，研究最後也



圖一：本流程整合臨床高風險特徵、ENDPAC score、腫瘤標記與影像檢查，作為高風險族群之風險分層與後續評估建議。

建議可以結合電子病歷（血糖、體重變化），自動偵測糖尿病高風險族群²¹。

多基因風險分數 (Polygenic Risk Score, PRS) 與胰管腺癌及糖尿病之關聯：

2025 年一針對胰管腺癌多基因風險分數研究³⁷，分析胰管腺癌與糖尿病之關聯，並建立三種風險預測模型：模型一納入傳統風險因子，並結合胰管腺癌與第二型糖尿病之 PRS；模型二進一步整合胰管腺癌與第二型糖尿病相關的遺傳資訊，建構以新發生糖尿病為核心的複合型胰管腺癌風險分數；模型三則僅採用傳統風險因子（如年齡、吸菸、HbA1c 等）。研究結果顯示，雖然模型一具有一定的預測能力，但模型二則顯著優於其他兩者，其 Harrell's C-index 達 0.823 (95% 信賴區間 0.806-0.840)，AUC 達 0.719，陽性預測值高達 13.25%，遠高於一般新發生糖尿病之胰管腺癌盛行率（約 0.8%）³⁷。模型二所建構的複合型風險分數，並非單一疾病風險的加總，由於第二型糖尿病與胰管腺癌相關糖尿病具有不同致病機轉，前者多伴隨體重增加，而後者常表現為體重下降；因此僅透過同時整合胰管腺癌與第二型糖尿病的 PRS，較難真實地反映其疾病本質³⁷。

而在台灣進行之胰臟癌病例對照研究中（278 例病例、658 名對照）為基礎，驗證 25 個已知胰臟癌相關之單核苷酸多態性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)，有 7 個與胰臟癌風險顯著相關³⁸，未來是否能與胰管腺癌相關糖尿病相互結合，發展成台灣獨有的具預測價值的多基因風險分數，仍待進一步研究。

結語與未來展望

綜合現有證據，胰管腺癌的早期診斷仍具高度挑戰，且缺乏高準確性的篩檢工具，未來胰管腺癌早期偵測策略可能更著重多層次風險評估模式，而非依賴單一篩檢工具，因此本文嘗試提出台灣導向之高風險糖尿病病人胰管腺癌篩檢流程建議（圖一）。考量東亞族群具有較低 BMI、較早 β 細胞功能失調等代謝特性，現有西方建立之預測模型是否適用於台灣族群仍

需驗證，未來有必要建立本土前瞻性世代研究，且除持續改善新興篩檢工具外，若能進一步結合電子病歷自動化警示系統與人工智慧風險分層模型，相信有機會建立更具成本效益且符合台灣臨床環境之早期偵測策略，以提升胰管腺癌早期診斷率並改善病人預後。

參考文獻

1. 衛生福利部。113 年死因統計結果新聞稿[Internet]. 衛生福利部; 2024 [cited 2025 December 29]. Available from: <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-82775-1.html>
2. Leiphrahpam PD, Chowdhury S, Zhang M, Bajaj V, Dhir M, Are C. Trends in the Global Incidence of Pancreatic Cancer and a Brief Review of its Histologic and Molecular Subtypes. *J Gastrointest Cancer* 2025;56(1):71.
3. Aslam A, Hamid H, Fatima E, et al. Inflammatory biomarkers in the pathogenesis of pancreatic cancer: A literature review. *World J Clin Oncol* 2025;16(10):109385.
4. Zwahlen M, Low N, Borisch B, et al. Population based screening - the difficulty of how to do more good than harm and how to achieve it. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13061.
5. Smith LM, Mahoney DW, Bamlet WR, et al. Early detection of pancreatic cancer: Study design and analytical considerations in biomarker discovery and early phase validation studies. *Pancreatol* 2024;24(8):1265-79.
6. Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin Oncol* 2007;34(4):284-94.
7. Slim I, Ach K, Chefii R, et al. Diabetes mellitus as an early symptom of pancreatic cancer diagnosed three years later. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70(1):76-9.
8. Luo G, Fan Z, Gong Y, et al. Characteristics and Outcomes of Pancreatic Cancer by Histological Subtypes. *Pancreas* 2019;48(6):817-22.
9. Lei S, Mao Y, Yang Q, Yan H, Wang J. Trends in pancreatic cancer incidence, prevalence, and survival outcomes by histological subtypes: a retrospective cohort study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2025;13:goaf030.
10. Ode KL, Imai Y, Norris AW. Approach to the Patient with Pancreatogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2026;111(2):e569-76.
11. Safadi H, Balogh Á, Lám J, Nagy A, Belicza É. Associations between diabetes and cancer: A 10-year national population-based retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;211:111665.
12. Yang J, Wen C, Guo H, Chai Y, Sun G, Cheng H. Targeting early diagnosis and treatment of pancreatic cancer among the diabetic population: a comprehensive review of biomarker screening strategies. *Diabetol Metab Syndr* 2025;17(1):176.
13. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018;155(3):730-9.e3.
14. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasm of the pancreas in relation to diabetes: a population-based study in Taiwan. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1177-9.

15. Mellenthin C, Balaban VD, Dugic A, Cullati S. Risk Factors for Pancreatic Cancer in Patients with New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(19):4684.
16. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281(1):64-91.
17. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):226-37.
18. Stefanova I, Thompson N, Oldfield L, et al. Cost-Effectiveness of Biomarker-Associated Early Pancreatic Cancer Detection in New-Onset Diabetes. *JAMA Netw Open* 2025;8(10):e2538031.
19. Toledo FGS, Li Y, Wang F, et al. Pancreatic cancer-related diabetes and type 2 diabetes differ in multiple aspects of glucose homeostasis. *Diabetologia* 2025;68(12):2854-66.
20. Frank RC, Shim B, Lo T, et al. Pancreatic Cancer Screening in New-onset and Deteriorating Diabetes: Preliminary Results From the PANDOME Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;111(1):e148-55.
21. Ali S, Coory M, Donovan P, et al. Association between unstable diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer. *Pancreatol* 2024;24(1):66-72.
22. Lin Z, Adeniran EA, Cai Y, et al. Early Detection of Pancreatic Cancer: Current Advances and Future Opportunities. *Biomedicines* 2025;13(7):1733.
23. Kinny-Köster B, Habib JR, Wolfgang CL, He J, Javed AA. Favorable tumor biology in locally advanced pancreatic cancer-beyond CA19-9. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(5):2484-94.
24. Shimizu Y, Sugiura T, Ashida R, et al. ASO Author Reflections: Prognostic Role of Preoperative Duke Pancreatic Monoclonal Antigen Type 2 Values in Patients with Pancreatic Cancer: Focusing on the Usefulness in Patients with Normal CA19-9. *Ann Surg Oncol* 2023;30(9):5801-2.
25. Gautam SK, Khan P, Natarajan G, et al. Mucins as Potential Biomarkers for Early Detection of Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(6):1640.
26. Dou H, Sun G, Zhang L. CA242 as a biomarker for pancreatic cancer and other diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019;162:229-39.
27. van Manen L, Groen JV, Putter H, et al. Elevated CEA and CA19-9 serum levels independently predict advanced pancreatic cancer at diagnosis. *Biomarkers* 2020;25(2):186-93.
28. De Lellis L, Florio R, Di Bella MC, et al. Exosomes as Pleiotropic Players in Pancreatic Cancer. *Biomedicines* 2021;9(3):275.
29. Qiao Z, Wang E, Bao B, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating exosomal glypican-1 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Lab Med* 2024;55(5):543-52.
30. Lin YC, Hou YC, Wang HC, Shan YS. New insights into the role of adipocytes in pancreatic cancer progression: paving the way towards novel therapeutic targets. *Theranostics* 2023;13(12):3925-42.
31. Chen W, Zhou B, Luong TQ, et al. Prediction of pancreatic cancer in patients with new onset hyperglycemia: A modified ENDPAC model. *Pancreatol* 2024;24(7):1115-22.
32. Wang CA, Hou YC, Hong YK, et al. Intercellular TIMP-1-CD63 signaling directs the evolution of immune escape and metastasis in KRAS-mutated pancreatic cancer cells. *Mol Cancer* 2025;24(1):25.
33. Blanco Abad C, Gomila Pons P, Campos Ramírez S, et al. Hereditary Pancreatic Cancer: Advances in Genetic Testing, Early Detection Strategies, and Personalized Management. *J Clin Med* 2025;14(2):367.
34. Cheng SM, Su YY, Chiang NJ, et al. Germline mutations of homologous recombination genes and clinical outcomes in pancreatic cancer: a multicenter study in Taiwan. *J Biomed Sci* 2024;31(1):21.
35. Ghidini M, Lampis A, Mirchev MB, et al. Immune-Based Therapies and the Role of Microsatellite Instability in Pancreatic Cancer. *Genes (Basel)* 2020;12(1):33.
36. Klatte DCF, Clift KE, Mantia SK, et al. Identification of individuals at high-risk for pancreatic cancer using a digital patient-input tool combining family cancer history screening and new-onset diabetes. *Prev Med Rep* 2023;31:102110.
37. Zhou Y, Wu Z, Zeng L, Chen R. Combining genetic and non-genetic factors to predict the risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes mellitus. *BMC Med* 2025;23(1):224.
38. Shan YS, Chen LT, Wu JS, et al. Validation of genome-wide association study-identified single nucleotide polymorphisms in a case-control study of pancreatic cancer from Taiwan. *J Biomed Sci* 2020;27(1):69.

A Review of the Unique Association Between Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Ying-Chen Chen^{1,2}, Sheng-Chiang Su^{1,4}, Yi-Jen Hung^{1,4},
Ya-Wen Huang³, Wayne Huey-Herng Sheu^{3,4}

¹*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical University, Taipei, Taiwan*

²*Department of Internal Medicine, Hualien Armed Forces General Hospital*

³*Institute of Molecular and Genomic Medicine, National Health Research Institutes, Taiwan*

⁴*College of Medicine, National Defense Medical University, Taipei, Taiwan*

The relationships between diabetes and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) have been regarded as complex and bidirectional. Recent evidence suggest that PDAC-related diabetes exhibits unique pathophysiological features and distinct high-risk populations, particularly individuals with new-onset diabetes and rapidly worsening glycaemic control. Recent advances have incorporated clinical prediction models, including the Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer (ENDPAC) model, together with genetic testing, polygenic risk scores, and feasible biomarkers, to develop novel screening approaches. These efforts seek to establish effective strategies for the early detection of PDAC in clinical practice.