UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
Katedra Chorób Wewnętrznych
10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18, tel/fax 089 538 63 67
e-mail: bandurska.endo@gmail.com

Recenzja pracy doktorskiej lekarz Doroty Łukasiewicz pod tytułem „Analiza czynników ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę typu 2"

Cukrzyca w XXI wieku jest jedną z najczęstszych chorób na świecie i według danych International Diabetes Federation liczba chorych na cukrzycę z 415 mln w 2015 roku wzrośnie do 642 mln w roku 2045. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych na cukrzycę są oczywiście choroby sercowo-naczyniowe, ale także choroby nowotworowe stanowią jedną z częstszych przyczyn zgonów w tej grupie chorych. Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem do 2030 roku przewidywany jest wzrost częstości nowotworów złośliwych do 22,2 mln. Biorąc więc pod uwagę dane epidemiologiczne dotyczące wzrostu zachorowań zarówno na cukrzycę jak i nowotwory złośliwe niewątpliwie w najbliższym dwudziestoleciu nastąpi wzrost zachorowalności i śmiertelności na nowotwory złośliwe chorych na cukrzycę. Od lat dane literaturowe dowodzą istotnych związków pomiędzy cukrzycą a występowaniem niektórych typów nowotworów złośliwych. Trwające od lat badania nad czynnikami ryzyka pozwolą w przyszłości na opracowanie nowych modeli zapobiegania i wdrożenia odpowiednio wcześnie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. W związku z tym uważam, że podjęcie przez lekarz Dorotę Łukasiewicz tak ważnego tematu rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Analiza czynników ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę typu 2" za niezwykle cenne.

Przedstawiona do recenzji praca zawiera 111 stron, zilustrowana została 11 barwnymi rycinami i 5 tabelami. Praca ma typowy układ obejmujący wstęp, cele pracy, materiał i metody, omówienie wyników badań własnych oraz dyskusję zakończoną wnioskami.

We wstępie doktorantka omawia epidemiologię cukrzycy na świecie i w Polsce, zachorowania na nowotwory na świecie i w Polsce, a następnie skupia się na występowaniu nowotworów u chorych na cukrzycę z uwzględnieniem cukrzycy typu 1 i 2. W odrębnym

rozdziale zostały przez autorkę pracy bardzo dokładnie omówione czynniki wpływające na rozwój nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę z podkreśleniem roli hiperinsulinemii i insulinooporności, tkanki tłuszczowej, hormonów płciowych, a także co jest niezwykle ważne modeli leczenia cukrzycy. Przedstawione przez doktorantkę dane z piśmiennictwa świadczą o jej dużej znajomości problemu oraz podkreślają słuszność podjęcia przez nią realizacji niezwykle ciekawych i nowatorskich celów rozprawy doktorskiej, takich jak porównanie częstości występowania nowotworów złośliwych w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z populacją ogólną, ocena czynników ryzyka występowania nowotworów złośliwych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 (wskaźnik masy ciała - BMI, palenie papierosów, obciążenie wywiadem rodzinnym, czas trwania cukrzycy typu 2, wyrównanie metaboliczne wyrażone średnim odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_1C), choroby współistniejące, a także analiza wpływu leczenia stosowanego w cukrzycy na rozwój nowotworów.

Materiał i metody badań zostały prawidłowo dobrane i opisane. Doktorantka poddała analizie dane z dokumentacji 1087 chorych na cukrzycę leczonych w Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku do roku 2011. Spośród tych osób wyodrębniła grupę 74 (6,8%) chorych na cukrzycę typu 2, które w trakcie obserwacji i leczenia w Poradni zachorowały na nowotwór złośliwy. Kryterium wyłączenia stanowiło jednoczasowe rozpoznanie cukrzycy typu 2 i nowotworu złośliwego lub w czasie 12 miesięcy od jej rozpoznania. Grupę kontrolną utworzono przez losowanie z grupy analizowanej po 2 osoby w tym samym wieku i tej samej płci.

Ze względu na ograniczony zasób chorych w jednym przypadku mężczyzny w wieku 72 lat do grupy kontrolnej włączono kobietę w tym samym wieku. Pacjenci z grupy kontrolnej do 2016 roku nie zachorowali na nowotwór złośliwy.

W grupie chorych na cukrzycę typu 2 i rozpoznanym nowotworem analizowano rodzaj i częstość występowania poszczególnych typów nowotworów. Na podstawie BMI zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej zostały wyodrębnione podgrupy chorych z prawidłowym BMI (< 25 kg/m^2), nadwagą (25-29 kg/m^2) oraz otyłością (> 30 kg/m^2) i oceniony rozkład BMI w poszczególnych typach nowotworów. Wyrównanie metaboliczne oceniono na podstawie odsetka HbA_1C, który stanowił podstawę wyodrębnienia spośród badanych osób podgrup z $HbA_1C < 7\%$ (ze średnią glikemią < 154 mg/dl), 8-9% (ze średnią glikemią 154-183 mg/dl) i $> 9\%$ (ze średnią glikemią > 214 mg/dl). Ocenie poddano również choroby współistniejące takie jak nadciśnienie tętnicze oraz rodzaj stosowanych leków hipotensyjnych, hiperlipidemię oraz chorobę wieńcową na podstawie przebytego zawału lub wykonanej koronarografii.

Dokładnej analizie poddano stosowanie ASA, statyn, betaadrenolityków, ACE inhibitorów oraz leczenie przeciwhiperglikemiczne.

Doktorantka zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej określiła rodzaj stosowanej insuliny z uwzględnieniem insuliny ludzkiej i analogowej, czas trwania insulinoterapii, średnie dawki dobowe, maksymalne i przeliczone na kg/masy ciała na dobę. Spośród doustnych leków przeciwcukrzycowych ocenie poddano stosowanie metforminy i pochodnych sulfonylomocznika I, II, III generacji z uwzględnieniem dawek i czasem ich stosowania.

W obu grupach średnie stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, TG i stosunek stężenia triglicerydów do HDL (TG/HDL) uznano jako pośredni parametr mający związek z insulinoopornością. Ryzyko względne zachorowania na nowotwór złośliwy pacjentów z cukrzycą typu 2 obliczono po skorygowaniu względem BMI, stosowania statyn, rodzinnego obciążenia nowotworem oraz paleniem papierosów.

Ogółem doktorantka analizie poddała dokumentację medyczną 74 osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznanym nowotworem złośliwym: 44 (59,5%) kobiety i 30 (40,5%) mężczyzn. Średni czas trwania cukrzycy w grupie badanej do czasu rozpoznania nowotworu wynosił 131,9 ± 80,5 miesięcy. Najczęstszymi nowotworami były: rak nerki, stwierdzony u 16 pacjentów oraz rak jelita grubego i odbytnicy rozpoznany u 14 (18,9%) osób, podczas gdy najczęstszymi nowotworami w populacji ogólnej są rak płuca, jelita grubego i piersi u kobiet. Najwyższy średni BMI miały pacjentki z rakiem trzonu macicy 36,1 kg/m^2, gruczołu piersiowego 32,6 kg/ m^2, nerki 31,6 kg/ m^2 i rakiem jelita grubego 31,3 kg/ m^2. W badanej grupie 21 (28,4%) osób miało nadwagę i 40 (54,1%) otyłość, w grupie kontrolnej odpowiednio 49 (33%) i 76 (51,4%). Najwyższy odsetek HbA_1C występował w grupie chorych z rakiem trzustki 9,32%, nerki 8,54%, pęcherzyka żółciowego 7,7% i jelita grubego 7,26%. Średni odsetek HbA_1C w grupie pacjentów z nowotworem był porównywalny z grupą kontrolną i wynosił odpowiednio 7,4 ± 1,4% i 7,17+1,17%. Wśród chorych z cukrzycą typu 2 i nowotworem stosowano statyny u 29 (39,2%) chorych, a więc rzadziej niż w grupie kontrolnej, bo u 82 (55,4%). Średnie stężenie cholesterolu w grupie badanej wynosiło 177,6 ± 50,9 mg/dl i było niższe niż w grupie kontrolnej 191,7 ± 37,4 mg/dl. Istotnie statystycznie różniły się także średnie wartości stężeń HDL 44,7 ± 14 mg/dl w grupie badanej i 53,7 ± 13,7 mg/dl w grupie kontrolnej. Pacjenci z nowotworem istotnie statystycznie rzadziej otrzymywali metforminę 49 (66,2%) w porównaniu do 116 (78,4%) chorych z grupy kontrolnej. Średnia dawka dobowa metforminy była istotnie niższa w grupie badanej i wynosiła 1029,5 ± 852 mg w porównaniu do średniej dawki 1315,9 ± 900 mg w grupie chorych bez nowotworu. Chorzy z nowotworem istotnie częściej leczeni byli pochodnymi sulfonylomocznika 64 (86,5%) pacjentów w porównaniu do 109 (73,6%) z grupy

kontrolnej. Nie odnotowano różnic w stosowaniu insulinoterapii w obu grupach (częstości iniekcji, średnich dawek, czasu leczenia, rodzaju insuliny). W analizie regresji Coxa wykazano, że stosowanie insuliny istotnie statystycznie redukowało ryzyko względne wystąpienia nowotworu u chorych z cukrzycą (p=0,031). Podobnie na redukcję ryzyka wpływał czas stosowania metforminy.

Dyskusja, w której doktorantka porównuje wyniki badań własnych z danymi z piśmiennictwa została przeprowadzona poprawnie. Pracę kończy 6 następujących wniosków stanowiących podsumowanie uzyskanych przez autorkę wyników badań:

1. Cukrzyca zwiększa ryzyko występowania niektórych nowotworów złośliwych.
2. Profil występujących nowotworów u osób z cukrzycą jest inny niż w populacji ogólnej.
3. Znacznie zwiększone ryzyko występowania raka nerki, jelita grubego, trzustki, piersi, endometrium nakazuje zwiększony nadzór onkologiczny i wdrożenie badań profilaktycznych w celu wczesnego wykrycia nowotworów w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.
4. Większość nowotworów rozpoznawanych jest w ciągu pierwszych dziesięciu lat od zachorowania na cukrzycę.
5. Sposób leczenia cukrzycy ma wpływ na ryzyko występowania nowotworów. Wpływ czasu stosowania metforminy na redukcję ryzyka nowotworów wskazuje na konieczność jej częstszego, jak najwcześniejszego włączania, także w stanach przedcukrzycowych.
6. Stosowanie statyn u chorych z cukrzycą może zmniejszać ryzyko rozwoju nowotworów.

Recenzent po dokładnym zapoznaniu się z przedstawioną do oceny pracą ma jednak następujące uwagi: pomimo, że doktorantka jako jeden z ważniejszych czynników ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych uznała palenie papierosów i zawarła w celach pracy to w grupie kontrolnej brak danych dotyczących tego nałogu, czas trwania cukrzycy do czasu rozpoznania nowotworu złośliwego powinien być wyrażony w latach a nie miesiącach oraz, że wniosek 2 i 3 mogłyby być sformułowane jako jeden.

W podsumowaniu pragnę jednak podkreślić, że praca lekarz Doroty Łukasiewicz jest napisana poprawnym językiem polskim, w sposób staranny, ze znajomością warsztatu naukowego. Ponadto rozprawa jest oparta na unikalnej grupie chorych na cukrzycę typu 2 z województwa podlaskiego leczonych od początku rozpoznania choroby w Ośrodku Białostockim. Uwagi dotyczące braku liczby osób palących tytoń w grupie kontrolnej, jak również sposobu przedstawienia przez doktorantkę czasu trwania cukrzycy do czasu rozpoznania nowotworu złośliwego i połączenia wniosków 2 i 3 na pewno zostaną uwzględnione przed opublikowaniem pracy i w niczym nie umniejszają jej wartości. Dlatego wnioskuję do Rady

Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Doroty Łukasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

25. 03. 2019