O C E N A
pracy doktorskiej lek. med. Doroty Łukasiewicz
pt.: „Analiza czynników ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych z cukrzycą typu 2".

Praca lek. med. Doroty Łukasiewicz pt.: „Analiza czynników ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych z cukrzycą typu 2" została wykonana w Oddziale Chorób Wewnętrznych, Diabetologii, Endokrynologii i Reumatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marii Górskiej.

Przedstawiona do recenzji praca składa się ze 110 stron maszynopisu, 18 rycin i 5 tabel. Autorka powołała się na 257 pozycji piśmiennictwa naukowego.

W części wstępnej Autorka omówiła epidemiologię cukrzycy i nowotworów na Świecie i w Polsce, następnie przedstawiła najważniejsze czynniki, które wpływają na rozwój nowotworów u chorych na cukrzycę. Omówiła rolę insuliny w rozwoju nowotworów, rolę hiperglikemii, tkanki tłuszczowej, otyłości w rozwoju nowotworów. Zaprezentowała wpływ obecności cukrzycy, sposobu leczenia na rozwój nowotworów i rokowanie u pacjentów z nowotworem złośliwym.

Omówienie to stanowi interesujące, bardzo nowoczesne opracowanie, które dobrze uzasadnia podjęcie badań własnych.

Celem pracy Autorki było: 1) porównanie częstości występowania nowotworów złośliwych w badanej grupie chorych z cukrzyca typu 2 z populacją ogólną na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów opracowanego przez Centrum Onkologii w warszawie w 2011 roku; 2) ocena czynników ryzyka występowania nowotworów złośliwych w grupie chorych z cukrzycą typu 2 takich jak: masa ciała, wskaźnik masy ciała, obciążenie rodzinne nowotworem, czas trwania cukrzycy, wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz wpływ chorób współistniejących jak: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba wieńcowa oraz hiperlipidemia; 3) ocena wpływu stosowanego leczenia cukrzycy na rozwój nowotworu.

Do badania włączono 1087 chorych leczonych w Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku do roku 2011. Wyodrębniono grupę 74 osób z cukrzycą typu 2, które w toku obserwacji zachorowały na nowotwór złośliwy. Grupę kontrolną utworzono poprzez losowanie dla każdego pacjenta z grupy badanej z osób w tym

samym wieku i tej samej płci. Grupę kontrolną stanowiło 148 osób. W każdej grupie badano częstość występowania poszczególnych nowotworów.

Analizowano czynniki ryzyka w obu grupach oraz stosowane leczenie. W analizie statystycznej stosowano test t-studenta, test U-Manna-Whitneya, test chi^2 oraz metody analizy wariancji (Anova). Do oceny ryzyka wystąpienia nowotworów wykorzystano metodę regresji proporcjonalnego hazardu Coxa przy użyciu współczynnika ryzyka (HR). W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p<0,05$ jako znamienny statystycznie. Pośród 74 osób z cukrzycą typu 2 u których rozpoznano nowotwór złośliwy 44 osoby były płci żeńskiej a 30 osób płci męskiej. Średni czas trwania cukrzycy badanej grupy liczył 131,9 ± 80,5 miesięcy. U 21,6% rozpoznano raka nerki, u 18,9% rozpoznano raka jelita grubego i odbytu. Najwyższy średni wskaźnik masy ciała zaobserwowano u pacjentów z rakiem trzonu macicy i wynosił 36,1 kg/m^2, podczas gdy u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – 32,6 kg/m^2, zaś z rakiem nerki – 31,6 kg/m^2, a u osób z rakiem jelita grubego – 31,3 kg/m^2.

W obserwowanej grupie chorych 28,4% miało nadwagę a u 54,1% rozpoznano otyłość. Najwyższe średnie stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c stwierdzono u osób z rakiem trzustki – 9,32%, z rakiem nerki – 8,54%, Średnia wartość HbA1c w grupie osób z rozpoznanym rakiem i w grupie kontrolnej nie różniły się istotnie.

Wśród osób z rozpoznanym rakiem rzadziej stosowano statyny niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie cholesterolu w obserwowanej grupie było istotnie niższe w porównaniu do średniego stężenia cholesterolu w grupie kontrolnej. Istotnie niższe stężenie średnie cholesterolu HDL stwierdzono u osób z rozpoznanym rakiem w porównaniu do średniego stężenia cholesterolu HDL u osób w grupie kontrolnej.

Chorzy z grupy badanej istotnie rzadziej przyjmowali metforminę w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Średnia dawka dobowa metforminy u osób z badanej grupy była istotnie niższa w porównaniu do średniej dawki dobowej u osób z grupy kontrolnej. Chorzy z badanej grupy z rozpoznanym rakiem częściej leczeni byli pochodnymi sulfonylomocznika aniżeli chorzy z grupy kontrolnej.

Autorka nie znalazła istotnych różnic w częstości stosowania insulinoterapii w obu porównywanych grupach. Podobne były średnie dawki insuliny, rodzaje insulin w obu porównywanych grupach.

Dla 222 chorych z cukrzycą typu 2 tzn. grupą badanych i z grupą kontrolną przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego za pomocą metody

regresji proporcjonalnego hazardu Coxa przy użyciu współczynnika ryzyka (HR), co skorygowano względem wskaźnika masy ciała, stosowania statyn, palenia papierosów, rodzinnego obciążenia nowotworami.

Wg Autorki stosowanie insuliny, insuliny ludzkiej i insuliny analogowej miało wpływ na obniżenie wskaźników względnego ryzyka wystąpienia nowotworu. Średnia dawka insuliny i insuliny ludzkiej nie miały wpływu na względne ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Średnia dawka insuliny analogowej miała wpływ na redukcję względnego ryzyka zachorowania na raka. Czas leczenia insulinami zmniejszał ryzyko wystąpienia raka. Stosowanie pochodnych sulfonylomocznika i metforminy nie miało wpływu na względne ryzyko wystąpienia nowotworu. Czas stosowania metforminy i glimepirydu powodowały redukcję wskaźnika ryzyka wystąpienia raka. Natomiast dawka glimepirydu i metforminy nie miała wpływu na redukcję wskaźnika ryzyka wystąpienia raka.

Wyniki poprzedzone są rzeczowa dyskusją, mają dużą wartość naukową. Praca jest oryginalna i ma dużą wartość praktyczną.

Autorka wykazała, że cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego, a szczególnie raka nerki, jelita grubego, trzustki, piersi i endometrium. Profil występujących nowotworów u chorych z cukrzycą jest inny niż w populacji ogólnej. Większość nowotworów złośliwych rozpoznawanych jest w ciągu pierwszych 10 lat od zachorowania na cukrzycę. Sposób leczenia cukrzycy ma wpływ na ryzyko wystąpienia nowotworu, szczególnie czas stosowania metforminy ma wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego.

Lek. med. Dorota Łukasiewicz zaprezentowała bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa naukowego i swobodnego posługiwania sie technikami badawczymi. Do oceny powyższej nie wnoszę zastrzeżeń merytorycznych. Praca napisana jest poprawnie po polsku. Wykaz skrótów bardzo ułatwia czytanie.

Stwierdzam, że praca lek. med. Doroty Łukasiewicz pt.: „Analiza czynników ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych z cukrzycą typu 2" jest oryginalnym i bardzo wartościowym dorobkiem Autorki i Ośrodka z którego pochodzi.

Przedstawiam Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologicznym i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie do publicznej obrony pracy i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 20 II 2019

Prof. dr hab. med.
WALDEMAR KARNAFEL
choroby wewnętrzne, diabetologia
2399628