

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

rezumat

ASPECTE ALE RELAȚIEI DINTRE DIABETUL ZAHARAT ȘI CANCERUL COLORECTAL

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. Mircea Mihai Diculescu

Doctorand

Dr. Mihăiță Pătrășescu

2017

Aspecte teoretice

DZ tip 2 (diabet zaharat tip 2) și CCR (cancer colorectal) sunt două suferințe frecvent întâlnite la nivel global și care, de asemenea, au în comun o serie de factori de risc general răspândiți în populațiile unde este prevalent un stil de viață de tip occidental (sedentarism, obezitate, dietă bogată în grăsimi animale, carne roșie, carbohidrați rafinați și săracă în legume și fructe). Evoluția prevalenței DZ tip 2 definește o problemă de proporții pandemice. Într-o măsură importantă, dar de mai mică amploare, și prevalența CCR cunoaște un sens ascendent fiind cea de-a treia cea mai frecventă suferință oncologică și cea de-a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer la nivel global.

Din cauza efectelor multiple și complexe asupra variatelor sisteme și organe, în DZ tip 2 mortalitatea globală de toate cauzele este de două ori mai mare la pacienții cu diabet în comparație cu pacienții fără diabet. Încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea s-a ridicat suspiciunea că DZ tip 2 ar fi implicat, prin mecanisme direct etiologice, în carcinogeneza (sân, endometru, colorectal, pancreas, ficat, limfom nonHodgkin). În momentul de față există, deja, un consens în literatura de specialitate privitor la rolul DZ tip 2 ca factor de risc independent în CCR (cu o creștere a riscului de aproximativ două ori). Însă, în pofida numeroaselor dovezi experimentale, studii epidemiologice de cohortă, studii caz-control și metaanalize, sunt multe controverse privitoare la forța acestei asocieri, la acuratețea demonstrațiilor raportului de cauzalitate, la mecanismele posibile care să explice acțiunea DZ tip 2 ca factor de risc pentru CCR, la rolul medicației antidiabetice în compunerea riscului oncologic.

Obezitatea și diabetul sunt, din punct de vedere epidemiologic, asociate cu riscul oncologic și amândouă suferințele, împreună dar și independent, sunt factori de risc demonstrați pentru procesul oncologic în general, și pentru CCR în particular. Cancerul împarte cu obezitatea și diabetul un mediu metabolic și umoral comun (citokine proinflamatorii, hiperinsulinism, nivele serice crescute ale IGF-1). Toate alterările metabolice care compromit funcțiile țesuturilor adipos, hepatic și muscular duc în final la cașexie atât în formele severe de diabet cât și la 20% din decesele prin cancer.

Obezitatea și DZ tip 2 se găsesc, adeseori, asociate dar suprapunerea nu este perfectă. Datele epidemiologice curente arată că DZ tip 2 se asociază cu majoritatea cancerelor legate de obezitate dar legătura este mult mai strânsă pentru diabet ceea ce sugerează că DZ tip 2 aduce contribuții suplimentare la riscul oncologic. În plus, cancerul de prostată se asociază pozitiv cu obezitatea, dar negativ cu DZ tip 2; cancerul pulmonar se asociază negativ cu obezitatea dar nu are nici o asociere semnificativă statistic cu DZ tip 2. Toate aceste date nuanțează pozițiile imperfect superpozabile ale celor două suferințe în oncogeneza. Coexistența DZ tip 2 și a cancerului crește mortalitatea chiar și la acele tipuri de cancer la care s-a raportat o relație de inversă proporționalitate, precum cancerul de prostată.

Mecanismele oncogenezei, din datele existente în literatura de specialitate, implică mai multe paliere. Hiperglicemia poate favoriza mecanismele patogenice, iar între nivelul hiperglicemiei și incidența crescută a CCR (dar și a cancerului gastric și endometrial) precum și mortalitatea prin CCR există o legătură raportată recent. Dar, cum timpul de expunere la hiperglicemie are o importanță majoră (la fel cum este cazul și altori factori de risc pentru CCR) mai multe informații ar putea să derive din studiul legăturii dintre un marker al hiperglicemiei cronice precum hemoglobina glicozilată (HbA1C), care arată controlul glicemic în ultimele 3 luni, și riscul oncologic; datele de literatură sunt neconcludente, însă, în privința acestui subiect. Știm, de asemenea, că celula neoplazică, sub imperiul unui efect Warburg, preia excesiv glucoza într-o manieră independentă de insulină ceea ce duce la glicogenoliză și gluconeogeneză crescută la nivel hepatic cu o creștere consecutivă a glicemiei serice; s-a emis ipoteza că DZ tip 2 poate să fie o manifestare precoce a cancerului. Nu există studii elocvente în acest sens pentru CCR. Un studiu european mai vechi, din 2004, arată că valori mari ale HbA1C dar la limita superioară a normalului se asociază cu un risc crescut de CCR. În domeniul valorilor patologice, o creștere a HbA1C cu 10 % determină o creștere cu 10 % a riscului de CCR. Toate aceste date trebuie privite, însă, cu prudență pentru că dincolo de un plauzibil punct de vedere biologic se află faptul că oncogeneza în CCR presupune o perioadă lungă de timp de acțiune a factorilor de risc.

În plus, hiperglicemia cronică induce, așa cum au dovedit studiile experimentale, o producție crescută a speciilor reactive de oxigen și, prin urmare stress oxidativ cronic. Mai mult chiar, hiperglicemia determină un status inflamator prin mecanisme complexe exprimat printr-o producție crescută a citokinelor proinflamatorii precum IL 6, TNF α . Este deja cunoscut faptul că inflamația, departe de a fi doar un epifenomen al procesului oncogenic, este un factor de risc major în etiologia CCR. Astfel că, la mediul inflamator asociat obezității (factor de major de risc pentru DZ tip 2) DZ tip 2 aduce o contribuție suplimentară.

Hiperinsulinemia endogenă, care apare în stadiile precoce ale DZ tip 2 ca un fenomen compensator pentru rezistența periferică la insulină, se dezvoltă după expunerea frecventă la pacienții obezi la nivele circulante crescute de glucoză și lipide. Prima explicație patogenică raportată în literatură pentru legătura crescută între DZ tip 2 și cancer are la bază nivelele crescute de insulină. Insulina se fixează de un receptor specific de tip tirozin kinază (IR) și activează căi de semnalizare intracelulară (PI3K și MAPK) pentru a induce efecte metabolice, antiapoptotice și proliferative. Insulina se fixează, de asemenea, pe un receptor de mai joasă afinitate (IGF-1 R) generând semnale de tip proliferativ prin intermediul unei căi de semnalizare intracelulară de tip MAPK. Modul în care insulina produce semnale intracelulare diferă între indivizii cu DZ tip 2 și indivizii sănătoși; rezistența la insulină determină alterarea semnalizării de tip metabolic cu păstrarea și augmentarea semnalelor proliferative. Astfel, excesul de insulină endogenă la diabetici, prin amplificarea semnalelor de tip antiapoptotic și pro-mitogenic poate să inițieze sau să mențină un proces oncogenic. Celulele transformate malign exprimă, frecvent, excesiv receptori de tip IGF-1R și o formă particulară de IR de tip A care semnalizează predominant pe calea MAPK pentru a promova proliferarea. Se poate, astfel, fundamenta o legătură plauzibilă între DZ tip 2 și cancer.

Dacă insulina endogenă se poate comporta ca un pro-oncogen, s-a pus întrebarea dacă tratamentul cu insulină exogenă poate crește riscul de cancer. Studiile au raportat rezultate contradictorii. Studiul ORIGIN (Origin Trial Investigators) publicat în 2008 nu a confirmat asocierea între tratamentul cu insulină și creșterea globală a riscului de cancer. Limitele studiului au fost însă: perioada prea scurtă de urmărire (6 ani), lipsa discriminării între cancerurile cu diverse localizări, scopul principal al studiului a fost legat de efectele cardiovasculare ale DZ tip 2. Acest studiu este, însă, principalul argument utilizat pentru susținerea caracterului anodin al tratamentului cu insulină. Majoritatea datelor de literatură, însă, al căror review a fost făcut în 2016 și publicat în British Journal of Cancer, comparând tratamentul cu insulină al pacienților cu DZ tip 2 cu tratamentul non-insulinic, arată o creștere a riscului pentru cancer gastrointestinal (CCR, pancreas, stomac, ficat), renale și pulmonare. Un studiu de cohortă publicat în 2010 ce a inclus peste 180000 de participanți raportează un risc relativ pentru CCR la pacienții cu DZ tip 2 de 1,36 (1,05-1,78) comparând pacienții cu insulină cu pacienții pe tratament oral. Date similare raportează și alte studii și metaanalize. Interesantă este observația că insulina pare să aibă un efect protector pentru cancerul de prostată, cancer mai rar întâlnit chiar și în condițiile hiperinsulinemiei endogene compensatorii a pacienților cu DZ tip 2- prin urmare, insulina endogenă și cea exogenă nu au efecte perfect superpozabile. Încă un argument: tratamentul DZ tip 2 cu sulfoniluree, medicamente care amplifică secreția endogenă de insulină, se asociază cu o creștere globală a riscului de cancer când se face comparația cu pacienții tratați cu metformin (medicament care ameliorează rezistența periferică la insulină, fără să modifice insulinemia).

Ținând cont de faptul că apariția CCR este precedată de o lungă perioadă de expunere la factori de risc cancerigeni (20-50 ani), durata tratamentului cu insulină a fost studiată ca un contributor important la rolul de factor de risc al insulinei și s-a conchis că o durată peste 5 ani crește riscul de CCR de aproximativ cinci ori. De asemenea dacă se compară pacienții cu DZ tip 2 în tratament cu insulină cu cei în tratament noninsulinic se poate observa o creștere de două ori a riscului de CCR.

Dintre tratamentele antidiabetice metforminul pare să joace un rol protector fiind invers asociat cu riscul cancerelor gastrointestinale (CCR, pancreas, stomac, ficat), așa cum au arătat ultimele metaanalize. Reducerea incidenței CCR este variabilă (11-37%) cu un risc relativ de 0,68 (0,53-0,88) așa cum raportează o metaanaliză ce a inclus 15 studii. Metforminul se utilizează în stadiile precoce ale DZ tip 2 și are ca beneficii următoarele: reduce nivelul glicemiei, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și induce scăderea ponderală. Mecanismul prin care reduce riscul oncologic nu este, însă, clar, iar rezultatele studiilor privitoare la beneficiile sale profilactice trebuie interpretate cu precauție: durată prea mică de urmărire, erori de comparație (metforminul se utilizează în stadiile precoce ale DZ tip 2 iar comparația cu tratamentul cu insulină care se indică în stadiile avansate ale bolii poate supraevalua rolul protector al metforminului). În plus, pacienții cu DZ tip 2 care se află pe tratament cu metformin au o probabilitate mai mare de a efectua o colonoscopie care poate duce la o detecție precoce a CCR, așa cum arată un studiu publicat în 2007.

O ipoteză suplimentară care să explice asocierea dintre DZ tip 2 și CCR este tranzitul intestinal încetinit, complicație frecventă la diabetici din cauza neuropatiei diabetice autonome, ce

determină concentrații crescute ale acizilor biliari secundari în scaun cu potențial cancerigen. Deși această explicație nu este prevalentă în cadrul explicațiilor fiziopatogenice ale CCR, pertinenta ei științifică este susținută de date din literatura de specialitate.

O metaanaliză efectuată pe 29 studii evaluând asocierea DZ tip 2 CCR separat pentru bărbați și femei arată mici diferențe ale riscului estimat între sexe, astfel: la bărbați RR=1,29, 95% CI: 1,19-1,39; la femei RR 1,34, 95% CI: 1,22-1,47. Acestea au fost interpretate ca fiind marginale cu valori mai mari în studiile de tip caz-control în comparație cu cele, mai sensibile, de tip cohortă. În privința acestei distribuții pe sexe se cunoaște faptul că riscul de CCR este în general mai mare la bărbați independent de vârstă. Această diferențiere pe sexe nu este valabilă și pentru DZ tip 2, deși se apreciază că, din cauza speranței de viață mai mare la femei, prevalența de-a lungul întregii vieți a DZ tip 2 este mai mare la femei decât la bărbați. De asemenea, la femeile postmenopauză terapia de substituție estrogenică pare să fie asociată cu riscul de CCR printr-un mecanism biologic particular. Toate aceste date trebuie luate în considerare în studii viitoare care vor analiza asocierea dintre DZ tip 2 și CCR din punct de vedere al riscului de gen.

O metaanaliză relativ recentă publicată de Sun et al în 2012 ce a inclus 39 de studii riscul relativ de CCR la pacienții cu DZ tip 2 este 1,29 (1,23-1,35). Aceste date sunt confirmate în multe alte metanalize. Riscul de păstrează și dacă se fac ajustările statistice pentru alți factori de risc pentru CCR precum sedentarismul și obezitatea.

Studiul ESTHER, un studiu prospectiv de cohortă ce a urmărit timp de cinci ani participanți cu vârste cuprinse între 50 și 74 ani, cu o colonoscopie efectuată la începutul și la finalul perioadei de urmărire, a arătat o prevalență de 35% a CCR la bărbații cu DZ tip 2 și o prevalență de 33% la cei fără DZ. La femei valorile prevalenței au fost 32% vs 18 %.

Un studiu din SUA ce a inclus 600 participanți (100 cu DZ tip 2 și 500 în grupul control) a arătat că pacienții cu DZ tip 2 în comparație cu pacienții nondiabetici au o rată mai mare atât a adenoamelor colorectale de orice severitate prognostică (37% vs 24%) (OR 1,82, 95% CI 1,16-2,87, p=0,009) cât și a adenoamelor colorectale avansate (14% vs 6%) (OR 2,38, 95% CI 1,22-4,65, p=0,009). Dacă se compară subiecții cu DZ tip 2 și cu obezitate cu cei nonobezi și nondiabetici se constată la cei dintâi orată mai mare a adenoamelor colorectale de orice severitate prognostică (42% vs 23%) (OR 2,64, 95% CI 1,51-4,62, p=0,001) dar și a adenoamelor colorectale avansate (19% vs 7%) (OR 3,5, 95% CI 1,65-7,42, p=0,001). În acest studiu tratamentul cu insulină nu s-a asociat cu un risc suplimentar de adenoame colorectale. Într-o analiză multivariată care să permită raportarea și la alți factori de risc (vârsta, hipercolesterolemia, DZ tip 2, IMC) DZ tip 2 este un factor de risc independent atât pentru adenoamele colorectale de orice severitate prognostică (OR 1,74, 95% CI 1,05-2,87, p=0,03) cât și pentru adenoamele avansate (OR 2,17, 95% CI 1,02-4,59, p=0,04). În privința localizării s-a raportat o proporție mai mare a localizării proximale a adenoamelor avansate la pacienții cu DZ tip 2 în comparație cu indivizii nondiabetici (71% vs 44%), informație utilă în screeningul colonoscopic pentru profilaxia CCR. De asemenea, pacienții cu DZ tip 2 au o proporție mai mare a polipilor multipli față de indivizii nondiabetici (43% vs 25%). Date similare sunt raportate și în alte studii.

Prin urmare, studiul de mai sus vine să susțină ipoteza că DZ tip 2 intervine nu numai în stadiile avansate ale oncogenezei CCR ci și în stadiile precoce, influențând la toate nivelele secvența clasică adenom- adenocarcinom colonic. Ratele crescute ale adenoamelor colonice la pacienții cu DZ tip 2 sunt amplificate dacă pacienții sunt și obezi, așa cum se întâmplă la 80% din diabetici. Implicarea DZ tip 2 în stadiul leziunilor preneoplazice al CCR ar putea avea un impact deosebit în recomandările de screening pentru CCR.

Mai multe studii observaționale de tip prospectiv au arătat că nivelele crescute de insulină și IGF-1 se asociază atât cu riscul crescut de CCR cât și de adenoame colorectale avansate.

În privința localizării CCR un studiu amplu (Women s Health Study) ce a inclus peste 35000 de participanți, dintre care 1900 cu DZ tip 2 și 870 cu CCR, a arătat un risc de 1,9 ori mai mare pentru localizarea proximală la diabetici vs nondiabetici, ceea ce confirmă datele referitoare la prevalența proximală a leziunilor preneoplazice la pacienții cu DZ tip 2. Forța asocierii pare să fie mai mare pentru localizarea colonică (RR1,38) decât pentru localizarea rectală (RR1,20).

Durata DZ tip 2 are o contribuție importantă la compunerea riscului de CCR la pacienții diabetici. Astfel, s-a raportat că o durată sub 8 ani determină o creștere de 1,5 ori a riscului de CCR iar o durată de peste 8 ani, o creștere de doar 1,1 ori a riscului oncologic. Acest paradox a fost explicat de autorii studiului ca fiind în legătură cu reducerea secreției pancreatice de insulină în stadiile avansate ale DZ tip 2, fapt care reduce expunerea la hiperinsulinismul cu valențe etiologice în fiziopatologia CCR. O metaanaliză din 2012, însă, nu confirmă acest paradox. Cel mai mare risc de CCR este raportat, astfel, la grupul pacienților cu o durată de 10-15 ani a DZ tip 2.

DZ tip 2 nu este doar un factor de risc pentru CCR implicat atât în etapele precoce cât și în etapele avansate ale oncogenezei, DZ tip 2 este un factor de prognostic important. Astfel, mortalitatea pe termen scurt și lung la pacienții cu CCR și DZ tip 2 este mai mare decât a pacienților cu CCR nondiabetici. Un studiu pe 269 pacienți cu CCR, 155 dintre aceștia suferind și de DZ tip 2, a raportat faptul că valorile crescute ale HbA1C sunt un predictor independent al unui debut precoce a cancerului, a unui stadiu mai avansat la diagnostic și a unei rate de supraviețuire mici la cinci ani. Toate aceste informații susțin caracterul foarte complex al relației dintre DZ tip 2 și CCR.

În pofida tuturor datelor din literatură ghidurile naționale nu includ DZ tip 2 ca factor de risc care să impună screeningul pentru CCR, deși creșterea riscului pentru adenoame colorectale la diabetici (OR 1,75-3,50) este similară cu riscul conferit de istoricul personal de adenoame colorectale (RR 2,5) sau de riscul asociat prezenței unei rude de gradul I cu istoric de CCR(RR 2).

În concluzie, despre asocierea DZ tip 2 și CCR se cunosc următoarele:

- DZ tip 2 este un factor de risc independent pentru CCR
- DZ tip 2 intervine atât în stadiile precoce ale procesului oncologic cât și în cele tardive
- DZ tip 2 este un actor important și în creșterea mortalității în CCR
- explicațiile fiziopatologice cele mai frecvente sunt: hiperglicemia, hiperinsulinismul și inflamația cronică; microbiota intestinală pare să fie o verigă importantă

-screeningul colonoscopic la pacienții cu DZ tip 2 se impune ca parte majoră a măsurilor care vizează scăderea prevalenței CCR.

Partea practică

Deoarece cancerul colorectal și diabetul zaharat de tip II sunt suferințe cu un impact populațional din ce în ce mai important, în studiul de față îmi propun abordarea celor mai importante aspecte ale relațiilor complexe ce se stabilesc între acestea. Factorii de risc comuni explică într-o oarecare măsură asocierea între CCR și DZ tip 2 dar, așa cum am arătat că este deja demonstrat în literatura de specialitate, DZ tip 2 este un factor de risc independent pentru CCR. O serie de mecanisme fiziopatologice, descrise în partea teoretică a lucrării, explică existența unei legături de tip cauzal. Nu mi-am propus, desigur, demonstrarea legăturii de cauzalitate, acest scop neputând fi atins decât prin studii ample de cohortă. Studiul de față este un studiu prospectiv de tip caz control.

Screeningul colonoscopic efectuat la nivel național permite diagnosticarea leziunilor preneoplazice și, prin rezolvarea acestora, obținerea scăderii prevalenței CCR. Deși datele de literatură indică DZ tip 2 ca un factor de risc important, ghidurile naționale de screening pentru CCR nu includ, încă, această suferință printre criteriile de screening. Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie, prin adoptarea unei poziții favorabile în concordanță cu studiile și metaanalizele publicate pe acest subiect, ar putea fi prima din lume care să includă pacienții cu DZ tip 2 în programul de screening care are ca scop scăderea prevalenței CCR.

Pacienții cu DZ tip 2 au un risc mai mare decât populația generală pentru CCR. Până când toți pacienții cu DZ tip 2 vor fi înscriși în programul de screening pentru CCR, fapt care este de domeniul viitorului apropiat, ar putea avea o importanță practică definirea subgrupului de pacienți care are probabilitatea cea mai mare de a suferi deja de CCR și care ar trebui să efectueze un examen colonoscopic diagnostic. Acest studiu își propune, astfel, să afle în ce măsură poate fi definit prin criterii anamnestice, clinice și biologice profilul pacientului cu DZ tip 2 care ar trebui îndrumat către un examen colonoscopic întru-cât diagnosticul de CCR este foarte probabil.

Lucrarea de față este un studiu prospectiv de tip caz control desfășurat între anii 2016 și 2017. Am inclus 131 subiecți internați în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central Dr. Carol Davila. Subiecții au fost împărțiți în 4 loturi, astfel:

- Lotul 1: pacienții fără DZ tip 2 și fără CCR
- Lotul 2: pacienții cu DZ tip 2 dar fără CCR
- Lotul 3: pacienții fără DZ tip 2 dar cu CCR
- Lotul 4: pacienții cu DZ tip 2 și cu CCR

Selecția subiecților s-a făcut în ordinea internării în clinică și în ordinea îndeplinirii

criteriilor de includere și a absenței criteriilor de excludere. Aceste criterii sunt următoarele:

Criterii de includere:

- vârsta peste 50 ani
- DZ tip 2 diagnosticat anterior (pentru loturile 2 și 4)

Criterii de excludere:

- vârsta sub 50 ani
- suferințe oncologice (altele decât CCR) actuale sau anterioare
- suferințe inflamatorii cronice sau acute
- refuzul examenului colonoscopic

Toți subiecții au completat un chestionar de frecvență alimentară și de status al activității fizice care a inclus următoarele repere:

- Numărul meselor pe zi
- Frecvența consumului de carne (detaliată pe subgrupe)
- Modul principal de preparare a cărnii (prăjită în ulei, fiartă, grătar)
- Frecvența consumului de pește (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de lactate (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de fructe (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de legume (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de dulciuri rafinate
- Frecvența consumului de alcool (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de alimente din grupul paste, orez, cereale (detaliată pe subgrupe)
- Frecvența consumului de alimente din grupul alune, arahide, nuci
- Frecvența consumului de alimente picante
- Frecvența consumului de unt, margarină
- Frecvența consumului de cafea
- Frecvența consumului de alimente de tip fastfood
- Statusul activității fizice (activ sau inactiv)
- Numărul de ore de somn nocturn și diurn.

Am definit statusul activității fizice ca activ (peste 3 ore de activitate fizică ușoară sau moderată pe săptămână) sau inactiv (sub 3 ore de activitate fizică ușoară sau moderată pe săptămână).

Ca repere clinice am evaluat următoarele: vârsta, sexul, indexul de masă corporală, statusul de fumător.

În chestiunea reperului indexului de masă corporală am împărțit subiecții pe grupe, astfel:

- Subponderali sau normoponderali: IMC sub 30kg/m²

- Obezi: IMC peste 30kg/m²
- La pacienții cu DZ tip 2 am evaluat următoarele date clinice specifice: durata bolii, tipul tratamentului (insulină sau antidiabetice orale).

Din punct de vedere biologic am evaluat următoarele repere: trombocitemia, absența sau prezența anemiei, sideremia, fibrinogenemia, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă serică, $\alpha 1$ globulina serică, $\alpha 2$ globulina serică, γ globulinele serice, interleukina 6 serică (IL6), antigenul carcinoembrionar (CEA), hemoglobina glicozilată (HbA1C), trigliceridemia, colesterolemia.

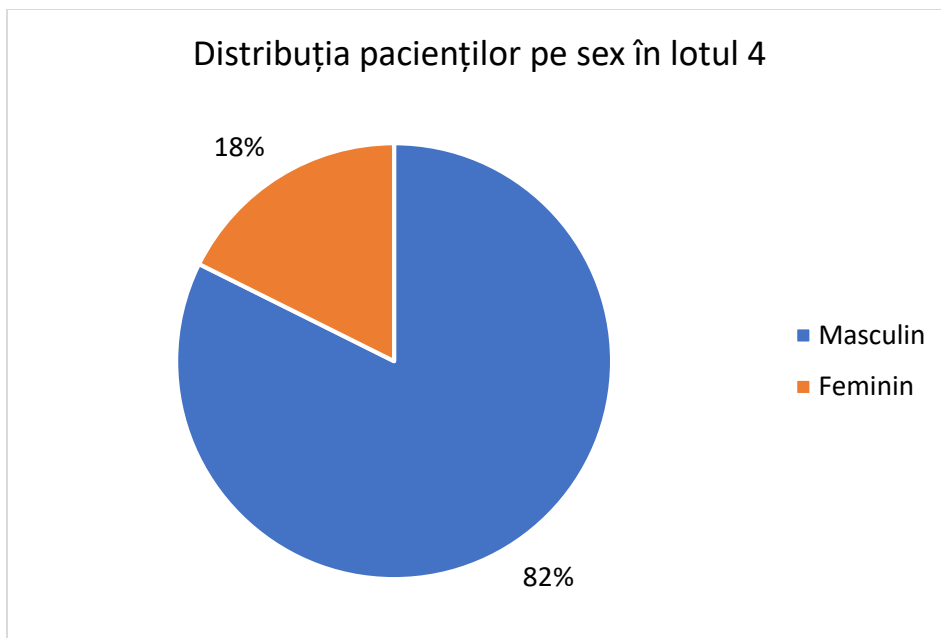
Pentru IL 6 am folosit valorile de referință la indivizii sănătoși 0-9 pg/ml, în conformitate cu datele din literatura de specialitate. Pentru dozarea IL 6 serul pacienților a fost stocat la -20°C pentru ca apoi să se utilizeze o tehnică de tip ELISA de sensibilitate medie cu 7 standarde de concentrație (7,8 pg/ml, 15,6 pg/ml, 31,2 pg/ml, 62,5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml). Citirea rezultatelor s-a făcut printr-o tehnică spectrofotometrică ce a permis corelarea densității optice cu valoarea concentrației serice a IL 6.

Toți subiecții au efectuat un examen colonoscopic în Laboratorul de Endoscopie Digestivă al Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central dr. Carol Davila după completarea în prealabil a unui consimțământ informat elaborat în deplină concordanță cu normele etice de practică actuale. Colonoscopiile au fost totale iar probele bioptice au fost procesate în Laboratorul de Anatomie Patologică al spitalului.

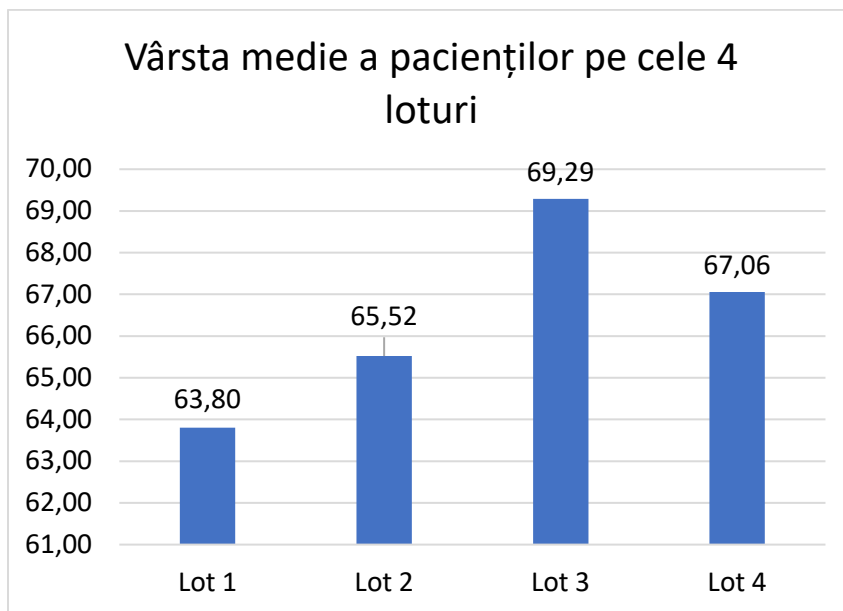
În prelucrarea statistică a datelor obținute am luat în considerare o valoare semnificativă a p sub 0,05.

Cei 131 pacienți incluși în studiu au fost distribuți în cele patru loturi astfel:

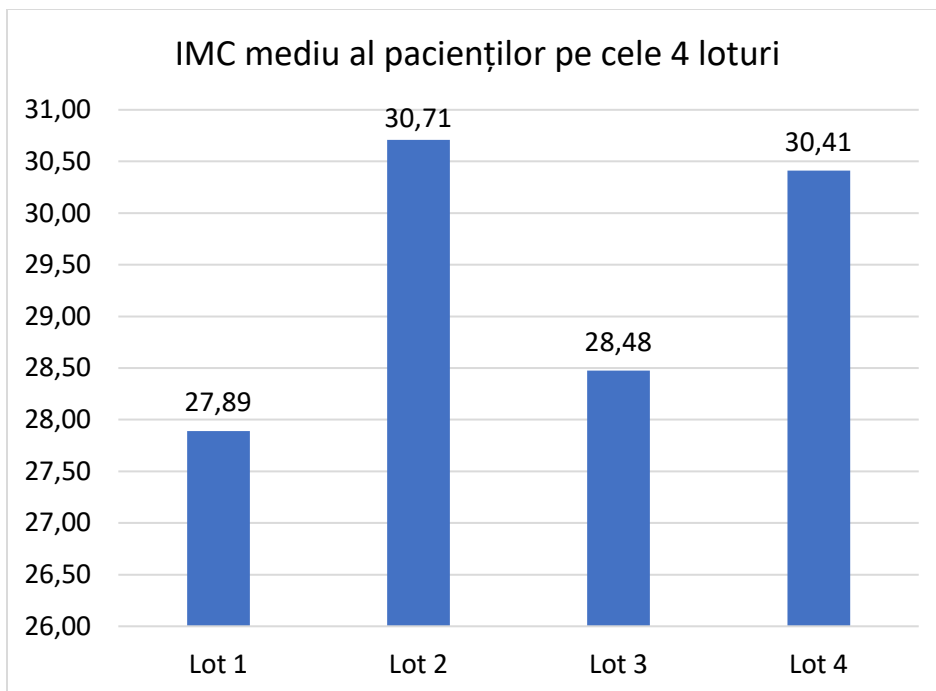
- Lotul 1: pacienții fără DZ tip 2 și fără CCR : 45
- Lotul 2: pacienții cu DZ tip 2 dar fără CCR: 48
- Lotul 3: pacienții fără DZ tip 2 dar cu CCR: 21
- Lotul 4: pacienții cu DZ tip 2 și cu CCR: 17



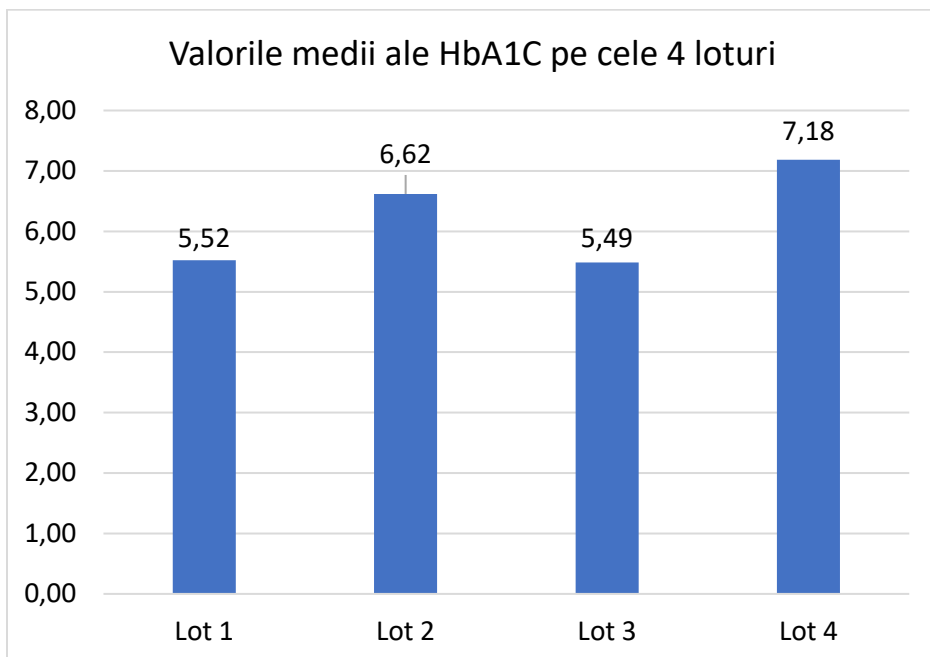
Se poate observa o predominanță a sexului masculin în lotul pacienților cu CCR și DZ.



Se poate observa că vârsta medie este mai mare la pacienții cu CCR, fie că au sau nu asociat DZ.

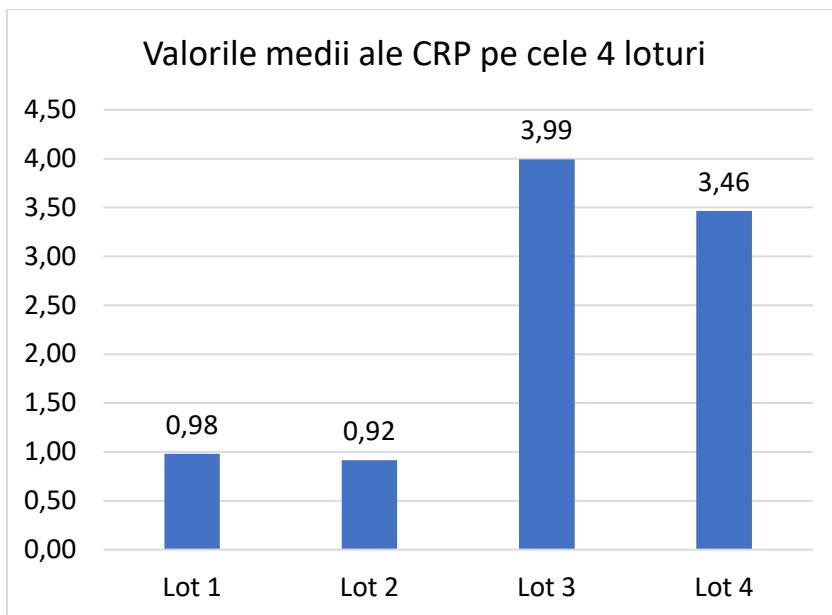


Se remarcă un IMC mai mare la pacienții cu DZ atât la cei care asociază CCR cât și la cei care nu au CCR. Valoarea IMC este comparabilă între cele 2 loturi, ceea ce poate sugera că obezitatea nu se dovedește a fi un contributor important la riscul de CCR la pacienții cu DZ.

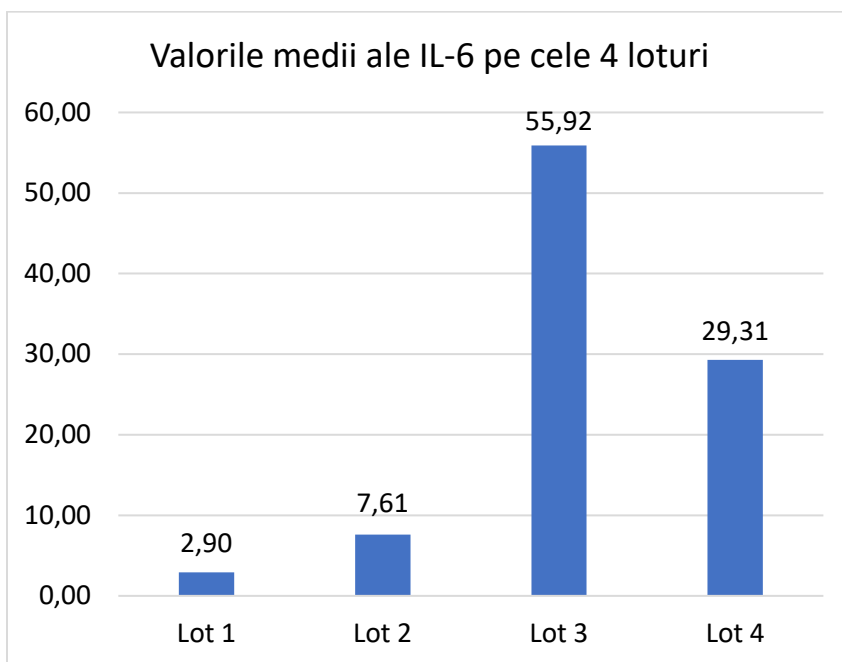


Valoarea medie mai mare a HbA1C la pacienții cu DZ și CCR comparativ cu cei cu DZ fără CCR sugerează faptul că dezechilibrarea DZ poate contribui la riscul de CCR.

De asemenea, CRP este mai mare la pacienții cu CCR din lotul 3 și lotul 4, fără diferențe semnificative între ele dar semnificativ mai mari decât în lotul 1 și lotul 2.



De asemenea, CRP este mai mare la pacienții cu CCR din lotul 3 și lotul 4, fără diferențe semnificative între ele dar semnificativ mai mari decât în lotul 1 și lotul 2.



IL 6 are o valoare medie mai mare la pacienții cu CCR din lotul 3 și 4, valori medii semnificativ mai mari decât la subiecții din lotul 1 și lotul 2, sugerând o contribuție a acestei interleukine la prezența CCR (cu sau fără DZ).

Discuții și concluzii

Din prelucrarea statistică a datelor studiului efectuat se desprind o serie de informații ce permit conturarea unui profil clinic și biologic al pacientului care suferă de DZ tip 2 și asociază cancerul colorectal. Identificarea unui astfel de profil permite medicului clinician să identifice mai corect pacienții cu DZ tip 2 care ar trebui, cu un index de suspiciune maximizat, incluși în programul de screening colonoscopic pentru cancerul colorectal.

Am observat astfel că pacienții cu CCR și DZ tip 2 sunt predominant de sex masculin ($p=0,04$). Această predominanță pare să semnificativă cu atât mai mult cu cât ea nu se întâlnește nici la grupul de control, nici la pacienții cu CCR fără DZ tip 2 și nici la pacienții diabetici fără CCR.

Sedentarismul este un factor de risc important pentru CCR și pentru DZ tip 2 în aceeași măsură în care efortul fizic este factor de protecție pentru cele două suferințe. Studiul de față nuanțează această poziție. Sedentarismul este în mod semnificativ statistic corelat cu asocierea CCR – DZ tip 2 ($p=0,03$); nu am găsit însă nici o corelație între activitatea fizică și celelalte loturi. Pot aprecia astfel că sedentarismul, deși nu se corelează cu prezența CCR fără DZ tip 2, crește riscul de CCR la pacienții cu DZ tip 2.

În privința obezității datele descriu o tendință surprinzătoare deși nu am demonstrat nici o influență semnificativă statistic între IMC și asocierea CCR- DZ tip 2. Astfel, deși există o corelație pozitivă între IMC crescut și pacienții care au DZ tip 2 dar nu au CCR ($p=0,03$) și nu există nici o corelație între IMC și pacienții care au CCR dar nu au DZ tip 2, o analiză multifactorială care a inclus diabetul și obezitatea ca factori de risc pentru CCR nu găsește nicio corelație care să atingă semnificația statistică. Prin urmare, se poate concluziona că DZ tip 2 se comportă ca un factor de risc pentru CCR independent de obezitate.

Asocierea CCR- DZ tip 2 nu pare să se coreleze într-o manieră semnificativă statistic cu vârsta. Am observat, însă, că vârsta medie a pacienților care suferă de CCR, fie că au sau nu și DZ tip 2, este mai mare decât la pacienții din celelalte loturi. Mai mult chiar, vârsta medie la care apare CCR la pacienții cu DZ tip 2 este mai mică decât vârsta medie a pacienților cu CCR dar fără DZ tip 2. Ar fi astfel aparent că DZ tip 2 scade vârsta de apariție a CCR (de la o medie de 69,29 ani la 67,06 ani). Datele nu ating un p semnificativ dar tendința ar putea avea consecințe în practica medicală curentă.

Într-o analiză unifactorială, asocierea dintre CCR și DZ tip 2 nu se corelează semnificativ cu fumatul, numărul de ore de somn noaptea sau ziua și numărul de mese pe zi. Efectuând însă o analiză multivariată a datelor demografice fumatul ($p=0,05$) și lipsa activității fizice ($p=0,02$) pot fi considerați factori de risc semnificativi statistici.

DZ tip 2 dezechilibrat identificat prin valori mari ale hemoglobinei glicozilate este un factor de risc mai important pentru CCR în comparație cu DZ tip 2 echilibrat, fapt confirmat de

valoarea p foarte semnificativă statistic ($p < 0,0001$). Durata DZ tip 2 și tipul tratamentului antidiabetic nu par să se coreleze cu asocierea CCR- DZ tip 2.

La pacienții care suferă de asocierea DZ tip 2–CCR se poate observa corelație semnificativă statistic cu trombocitoza ($p=0,03$) și cu valorile crescute ale proteinei C reactive ($p=0,007$), markeri sentinelă ai statusului inflamator cronic.

<i>Variabilă</i>	<i>Coefficient</i>	<i>Eroare standard</i>	<i>t Stat</i>	<i>p</i>
Fibrinogen (mg/dl)	0,0001	0,0003	0,4157	0,67
CRP (mg/dl)	0,0266	0,0133	2,0043	0,04
IL 6 (pg/ml)	0,0002	0,0005	0,4095	0,68
VSH (mm/1h)	-0,0035	0,0038	-0,9235	0,35
$\alpha 1$ globuline (g/dl)	-0,0281	0,3363	-0,0837	0,93
$\alpha 2$ globuline (g/dl)	0,1692	0,1717	0,9853	0,32

Într-o analiză multivariată a markerilor inflamatori (viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogenemia, proteina C reactivă, trombocitoza, $\alpha 1$ globuline, $\alpha 2$ globuline, γ globuline, interleukina 6) am constatat că doar proteina C reactivă crește semnificativ statistic ($p=0,04$). În privința interleukinei 6, deși media valorilor serice este important mai mare la pacienții cu CCR, care au sau nu și DZ tip 2, în comparație cu ceilalți pacienți, nu se atinge însă semnificația statistică posibil din cauza numărului mic de subiecți incluși în aceste loturi. Cu toate acestea, ținând cont de datele din literatură, lipsa de semnificație statistică nu discreditează în mod absolut această informație, motiv pentru care găsim oportun să propun valoarea medie a interleukinei 6 la pacienții cu DZ tip 2 și CCR de 29,3 pg/ml ca valoare prag care face diferența între pacienții care ar trebui să beneficieze de screening colonoscopic de cei la care acesta ar putea fi amânat.

În privința corelațiilor legate de dietă datele obținute din răspunsurile la întrebările chestionarului de frecvența alimentară sunt dificil de interpretat chiar și în condițiile în care prelucrarea statistică găsește o valoare a p semnificativă statistic. Acest neajuns poate fi urmarea faptului că întrebările privind obiceiurile alimentare fac apel la o memorie care nu este, de cele mai multe ori, academică, și, prin urmare, răspunsurile sunt approximate; de asemenea dietele pacienților nu sunt monoalimentare iar prezența unei anumite componente alimentare la o masă este dificil de apreciat cantitativ și calitativ. Cu toate acestea, lucrarea de față identifică o serie de tendințe ce pot contribui la conturarea unui fenotip al riscului. Astfel, consumul zilnic de carne este un factor de risc pentru apariția CCR atât în asocierea cu DZ tip 2 ($p=0,006$) cât și fără DZ tip 2 ($p=0,02$). Aceași semnificație statistică a unei corelații pozitive se păstrează pentru pacienții cu CCR și DZ tip 2 pentru consumul zilnic de carne de porc ($p=0,01$), carne de pui ($p=0,002$), ficat ($0,009$) și carnea grasă ($p=0,05$). Interesantă este în plus observația că am constatat o corelație pozitivă semnificativă pentru prezența cârnaților în alimentație chiar o dată sau mai puțin de o dată pe săptămână ($p=0,001$). Lipsa cârnaților din alimentație se comportă ca un factor de protecție pentru asocierea CCR-DZ tip 2 ($p=0,0009$). De asemenea, subiecții control care nu prezintă nici CCR și nici DZ tip 2 se înscriu într-un profil de consumatori ocazionali de carne de porc ($p=0,04$) sau de pui ($p=0,03$) și nu consumă niciodată ficat ($p=0,02$).

În privința lactatelor, consumul zilnic de brânză proaspătă ($p=0,01$), cașcaval ($p=0,009$) sau smântână ($p=0,03$) induce un risc semnificativ statistic pentru asocierea CCR-DZ tip 2.

Deși literatura de specialitate creditează consumul de legume ca factor de protecție pentru apariția CCR, foarte probabil că printr-un mecanism care implică fibrele vegetale, studiul de față observă doar că lipsa din alimentație a soia se corelează pozitiv cu apariția CCR- DZ tip 2 ($p=0,03$) iar consumul frecvent de cartofi prăjiți este un factor de risc pentru această asociere ($p=0,007$). Similar, în problema consumului de fructe, am constatat că citricele consumate frecvent scad riscul asocierii CCR-DZ tip 2 ($p=0,04$), putând deduce de aici o recomandare de amplitudine practică.

Legătura dintre fibrele vegetale din cereale și protecția față de apariția CCR a fost pusă sub semnul întrebării de un studiu recent din 2016 care nu găsește o corelație semnificativă statistic. În lucrarea de față consumul frecvent de pâine albă, săracă în fibre, se corelează cu apariția asocierii CCR- DZ tip 2 ($p=0,0007$) iar consumul zilnic de orez este un factor de risc la acești pacienți ($p=0,0002$).

Dacă luăm în considerare doar pacienții cu CCR care nu asociază și DZ tip 2 se constată că se păstrează rolul de factor de risc pentru consumul frecvent de pâine albă ($p=0,04$) dar, în plus, se poate observa o corelație negativă între consumul de cereale integrale și CCR ($p=0,03$) și o corelație negativă între consumul frecvent de alimente din categoria nuci, arahide, alune și prezența CCR ($p=0,01$). Astfel putem credita aceste alimente cu rolul de factori dietetici de protecție pentru cancerul colorectal.

Alcoolul este un factor de risc pentru apariția cancerului colorectal iar în lotul pacienților care asociază CCR cu DZ tip 2 o frecvență a consumului de 2-3 ori pe zi atinge semnificația statistică ($p=0,009$). Pe categorii de alcool vinul ($p=0,009$) și berea ($p=0,02$) par să fie purtătoarele celui mai înalt risc.

O ultimă observație interesantă care derivă din analiza statistică a profilului frecvenței alimentare este aceea că aportul moderat, 1 dată sau sub o dată pe săptămână de alimente picante se validează ca factor de protecție împotriva cancerului colorectal și diabetului zaharat tip 2 ($p=0,03$). Rezultă, astfel, încă o recomandare de amplitudine practică.

Prin urmare, din toate datele lucrării de față, adunate într-un construct coerent se poate contura un profil fenotipic al pacientului suferind de DZ tip 2 care are probabilitatea maximă de a suferi și de CCR. Astfel, acest pacient este mai probabil de sex masculin, are un stil de viață sedentar, poate să nu fie în mod necesar obez, are o vârstă mai mică decât majoritatea pacienților cu CCR dar fără DZ tip 2, este probabil fumător, are DZ tip 2 dezechilibrat, are un profil inflamator biologic exprimat prin valori crescute ale proteinei C reactive dar și prin valori ale interleukinei 6 peste un prag de 29,3 pg/ml, este consumator frecvent de carne, alcool, pâine albă, orez, brânză, cașcaval, smântână, nu este un consumator de nuci, arahide, alune, nu este un consumator de cereale integrale, soia, citrice și, mai probabil, nu consumă alimente picante. Trebuie remarcat faptul că, deși atingerea unei semnificații statistice în medicina modernă se poate impune gândirii clinice cu puterea adevărului, legătura de cauzalitate între un anumit factor de risc sau de protecție (îndeosebi cei care rezultă din datele chestionarelor de dietă) este dificil de demonstrat în afara oricărei îndoieli iar recomandările de practică este necesar să frecventeze prudența.

În concluzie, în lucrarea de față am argumentat modul în care diabetul zaharat de tip 2 este implicat în relația sa cu cancerul colorectal prin legături complexe ca factor de risc independent de obezitate, am identificat o valoare a interleukinei 6 care poate fi folosită ca prag pentru inițierea screeningului colonoscopic și am fundamentat necesitatea includerii pacienților cu diabet zaharat de tip 2 în programele de screening pentru cancerul colorectal. Un studiu mai amplu este necesar pentru a valida din punct de vedere statistic valoarea prag propusă a interleukinei 6 astfel încât aceasta să acceadă la un nivel de utilitate practică. Larga recunoaștere în lumea medicală a legături între cele două suferințe cu prevalențe în creștere este o premiză necesară pentru contenția fenomenului la nivel global.