

Uniwersytet Rzeszowski



Autoreferat

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

Mariusz Dąbrowski

2018-10-19

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Mariusz Dąbrowski.

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe oraz tytuł rozprawy doktorskiej.

- a. 19.09.1983 r. – Dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim - tytuł zawodowy lekarza: Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach.
- b. 10.11.1988 r. – Dyplom Pierwszego Stopnia Specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, Urząd Wojewódzki w Rzeszowie, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej
- c. 04.11.1993 r. – Dyplom Drugiego Stopnia Specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- d. 27.11.1996 r. – Dyplom Drugiego Stopnia Specjalizacji w zakresie diabetologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- e. 09.10.2008 r. – Stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny nadany uchwałą Rady II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie na podstawie rozprawy pt. „Zaburzenia funkcji narządu słuchu w cukrzycy typu 1”, której promotorem był prof. Andrzej Nowakowski z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, a recenzentami prof. Grażyna Mielnik-Niedzielska również z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz prof. Maciej Małecki z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- a. Od 29.09.2011 r. do chwili obecnej Uniwersytet Rzeszowski, Wydział Medyczny, Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Katedra Dietetyki praca na stanowisku adiunkta.
- b. Od 1.12.2013 r. Kierownik Zakładu Żywienia Klinicznego w Instytucie Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a. Tytuł osiągnięcia naukowego: „Zależności pomiędzy cukrzycą typu 2, czynnikami z nią związanymi i występowaniem nowotworów złośliwych”.

b. Publikacje składające się na cykl stanowiący osiągnięcie naukowe:

- 1) **Dąbrowski M.** Glycated hemoglobin, diabetes treatment and cancer risk in type 2 diabetes. A case-control study. *Ann Agricult Environment Med.* 2013; 20: 116-121. (IF za 2013 r. nie przyznany, **MNiSW 30**)
- 2) **Dąbrowski M,** Szymańska-Garbacz E, Miszczyszyn Z, Dereziński T, Czupryniak L. Risk factors for cancer development in type 2 diabetes. A case-control study. *BMC Cancer.* 2016; 16: 785. (IF **3,288**, **MNiSW 30**)
- 3) **Dąbrowski M,** Szymańska-Garbacz E, Miszczyszyn Z, Dereziński T, Czupryniak L. Differences in risk factors of malignancy between men and women with type 2 diabetes: A retrospective case-control study. *Oncotarget.* 2017; 8: 66940-66950. (IF **5,168*** za 2016 r., **MNiSW 35**)
- 4) **Dąbrowski M,** Szymańska-Garbacz E, Miszczyszyn Z, Dereziński T, Czupryniak L. Antidiabetic medications use and cancer risk in type 2 diabetes. *Clin Diabetol.* 2017; 6: 17-25. (IF -, **MNiSW 10**)
- 5) **Dąbrowski M,** Grondecka A. Diabetes as a risk factor of hospitalization in the surgical ward due to the cancer in elderly and middle-aged population. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 1025–1030. (IF **2,344**, **MNiSW 30**)

Sumaryczny **Impact Factor** powyższych prac za rok publikacji **5,632** (przy wliczeniu publikacji w *Oncotarget* **10,800**), łączna punktacja **MNiSW 135**.

* IF w 2017r. nie został wyliczony, pismo jest indeksowane w *Web of Science* do woluminu 9 (4) 2018.

c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Badania nad związkiem cukrzycy typu 2 z ryzykiem różnych nowotworów złośliwych mają wieloletnią historię sięgającą początków XX w. Metaanalizy badań obserwacyjnych publikowane od pierwszej dekady obecnego stulecia wskazują, że cukrzyca typu 2 jest związana ze znamienne podwyższonym ryzykiem nowotworów przewodu pokarmowego, układu moczowego, piersi, macicy, układu krwiotwórczego i limfatycznego, które występują znamienne częściej wśród osób z cukrzycą w porównaniu z populacją bez cukrzycy. Wśród potencjalnych czynników biologicznych łączących cukrzycę z nowotworami wymienia się hiperinsulinemię, hiperglikemię, podwyższone stężenie prozapalnych cytokin, estrogenów i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). Wskazuje się też na rolę leków przeciwcukrzycowych, które mogą modulować ryzyko nowotworów u pacjentów z cukrzycą. Jednakże istnieje duża rozbieżność wyników uzyskanych w różnych badaniach.

Głównymi celami własnych badań były:

- analiza czynników ryzyka związanych z rozwojem nowotworów złośliwych u pacjentów z cukrzycą typu 2
- ocena, czy wpływ tych czynników różni się w zależności od płci i wieku
- ocena ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych związanego z modelami terapeutycznymi opartymi na najczęściej stosowanych lekach przeciwcukrzycowych: metforminie, pochodnych sulfonilomocznika (PSM) i insulinie, w monoterapii, jak też w leczeniu skojarzonym
- ocena na ile obecność cukrzycy typu 2 wpływa na ryzyko hospitalizacji z powodu nowotworu na przykładzie oddziału chirurgii

Inspiracją do przeprowadzenia własnych badań nad związkiem pomiędzy cukrzycą typu 2 i ryzykiem nowotworów złośliwych był wykład Jeffrey A. Johnsona przedstawiony w 2009 roku w Nowym Orleanie na Kongresie naukowym Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, w którym przedstawił zależności pomiędzy sposobem farmakoterapii (metformina, PSM, glitazony i insulina) a prawdopodobieństwem nowotworu złośliwego w dużej populacji osób z cukrzycą typu 2. Badania własne postanowiłem poszerzyć o

analizę wpływu na ryzyko nowotworów również innych zmiennych u osób z cukrzycą typu 2 leczonych w warunkach ambulatoryjnych.

W tym celu w pierwszym etapie przeprowadziłem retrospektywną analizę istniejącej dokumentacji pacjentów we własnej bazie danych w celu identyfikacji pacjentów z chorobą nowotworową. Pacjenci byli włączani do analizy jeśli:

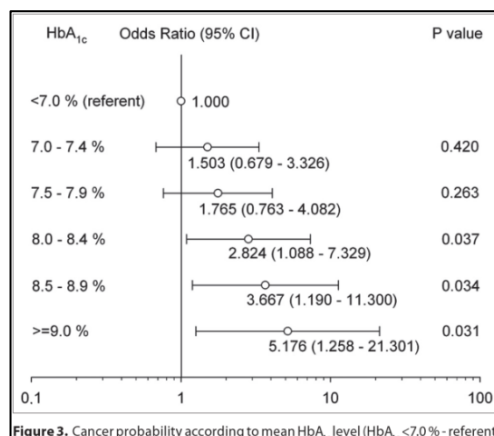
- nowotwór był zdiagnozowany po rozpoznaniu cukrzycy;
- dostępny był przynajmniej jeden pomiar HbA_{1c} przed lub w czasie rozpoznania nowotworu;
- znany był czas rozpoznania cukrzycy i sposób jej leczenia,
- znany był indeks masy ciała (BMI – body mass index) w chwili diagnozy nowotworu
- dostępne były informacje dotyczące chorób współistniejących.

Pacjenci niespełniający tych kryteriów byli wyłączeni z analizy. W drugim etapie dokonano selekcji grupy kontrolnej. Składała się ona z tej samej liczby osób z cukrzycą typu 2, ściśle dopasowanych pod względem płci i wieku (jak najbliższa data urodzenia względem “komparatora” z grupy z nowotworami) przy użyciu metody przypadek-kontrola w proporcji 1:1. Do analizy użyto danych z okresu poprzedzającego datę rozpoznania nowotworu (data indeksowania). Dla każdego komparatora użyto danych z tego samego okresu kalendarzowego. Analizą objęto dane demograficzne, BMI, wywiad palenia tytoniu, sposób leczenia i kontrolę metaboliczną cukrzycy (średnia pomiarów HbA_{1c} z okresu do 3 lat poprzedzających datę indeksowania, o ile były dostępne).

W analizie wzięto pod uwagę stosowanie leków przeciwcukrzycowych przez cały okres trwania cukrzycy (jeśli te dane były dostępne). Lek klasyfikowano jako “użyty”, jeśli był stosowany przez okres co najmniej 6 miesięcy. Dla pacjentów leczonych insuliną do analizy użyto średniej dawki insuliny z ostatnich 6 miesięcy i łączny czas trwania insulinoterapii do daty indeksowania. Wyniki tego pilotażowego badania obejmującego grupę 51 osób z nowotworem oraz 51 osób ze ściśle dopasowanej pod względem wieku i płci grupy kontrolnej zostały opublikowane w 2013 r. w *Annals of Agricultural*

and Environmental Medicine. Do najważniejszych rezultatów tej pracy można zaliczyć obserwację, że stopień kontroli metabolicznej cukrzycy mierzony wartością HbA_{1c} istotnie wiązał się z występowaniem nowotworów złośliwych oraz, że stosowanie metforminy wykazało efekt ochronny przed nowotworami (tabela i rycina poniżej).

Parameter	Case	Control	p value
Diabetes treatment (n):			
Insulin	28	24	NS
<50 IU/day	16	16	NS
≥50 IU/day	12	8	NS
no insulin	25	29	NS
insulin duration (years) (mean±SD)	7.7±6.8	6.1±5.2	NS
Metformin	34	47	0.006
Sulfonylurea	27	29	NS
Acarbose	12	4	NS (0.058)
Incretins	2	0	NS
HbA_{1c} (%) (n)			
<7.0	17	22	-
7.0-7.9	12	20	-
8.0-8.9	12	8	-
≥9.0	12	3	-
Mean (±SD)	7.83±1.26	7.30±1.08	0.022



W kolejnym etapie, aby zwiększyć liczebność grup badanej i kontrolnej oraz siłę statystyczną uzyskanych wyników, do współpracy zaproszono inne ośrodki diabetologiczne, z których dwa, jeden szczebla uniwersyteckiego, a drugi lokalnego odpowiedziały pozytywnie na zaproszenie. Zaproszono także jedną dużą poradnię podstawowej opieki zdrowotnej obejmującą swoją opieką liczną grupę osób z cukrzycą typu 2. Pozwoliło to zwiększyć liczebność grup do ponad 200 osób każda. Analizy przeprowadzono według tej samej metodologii, którą zastosowano w badaniu pilotażowym, przy czym każda para przypadek-kontrola pochodziła z tego samego ośrodka. W przypadku każdego z ośrodków dane medyczne użyte do analiz pochodziły z tej samej, dobrze zdefiniowanej, długotrwanie obserwowanej (średni czas obserwacji wyniósł >10 lat) populacji osób z cukrzycą typu 2, w warunkach codziennej praktyki ambulatoryjnej. Uzyskane wyniki, będące odpowiedzią na trzy pierwsze postawione cele badawcze zostały opublikowane kolejno w BMC Cancer (2016), Oncotarget (2017) oraz w Clinical Diabetology (2017).

W pierwszej z tych prac, opublikowanej w BMC Cancer skupiliśmy się na odpowiedzi na pytania: jakie czynniki związane z cukrzycą, jak też czynniki antropometryczne, demograficzne i obecność chorób współistniejących są związane z występowaniem nowotworów w populacji osób chorujących na

cukrzycę typu 2. Spośród czynników związanych z cukrzycą znamienne wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego okazały się mieć stopień kontroli metabolicznej i stosowane leki przeciwcukrzycowe (metformina i insulina), co ilustrują poniższa rycina i tabela.

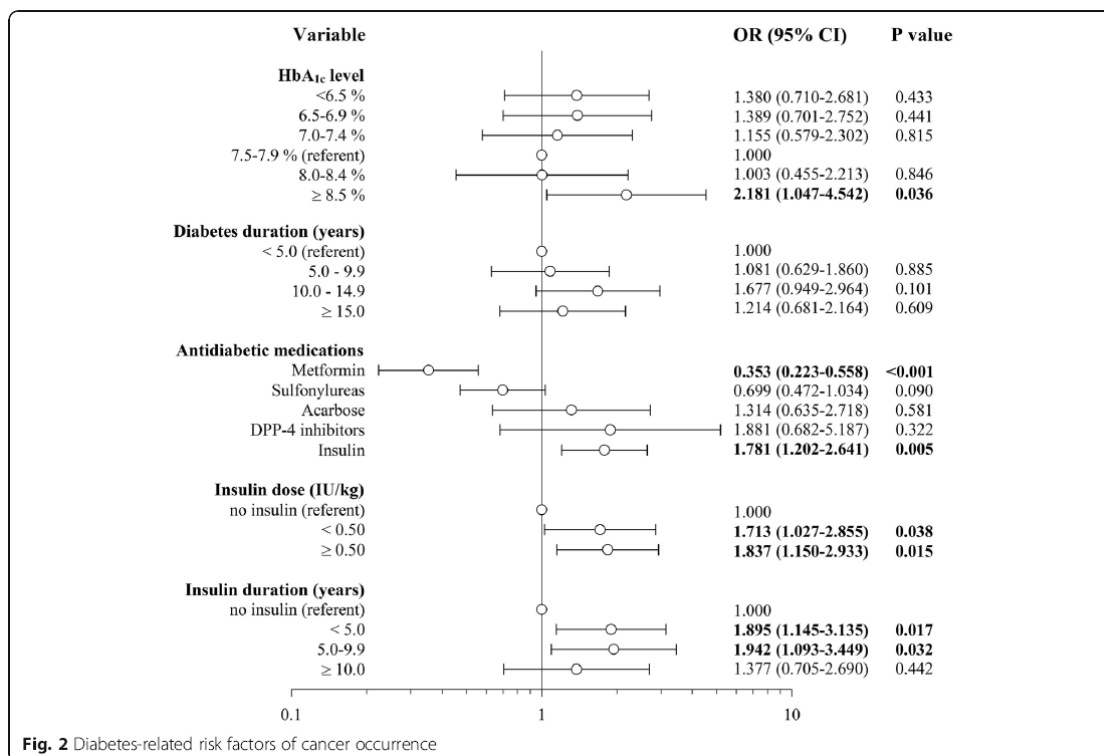


Table 2 Adjusted risk of malignancy associated with antidiabetic medications, use vs. non-use

Antidiabetic medication	OR ^a (95 % CI)	P value	OR ^b (95 % CI)	P value	OR ^c (95 % CI)	P value
Metformin	0.294 (0.182–0.478)	<0.001	0.318 (0.193–0.523)	<0.001	0.310 (0.183–0.525)	<0.001
Sulfonylurea	0.735 (0.493–1.094)	0.129	0.859 (0.547–1.349)	0.508	0.906 (0.563–1.456)	0.683
Acarbose	1.333 (0.640–2.776)	0.443	1.372 (0.635–2.967)	0.421	1.245 (0.564–2.747)	0.587
DPP-4 inhibitors	1.954 (0.698–5.468)	0.202	2.809 (0.947–8.331)	0.063	3.468 (1.082–11.112)	0.036
Insulin	1.964 (1.227–3.144)	0.005	1.509 (0.879–2.588)	0.135	1.735 (0.986–3.053)	0.056

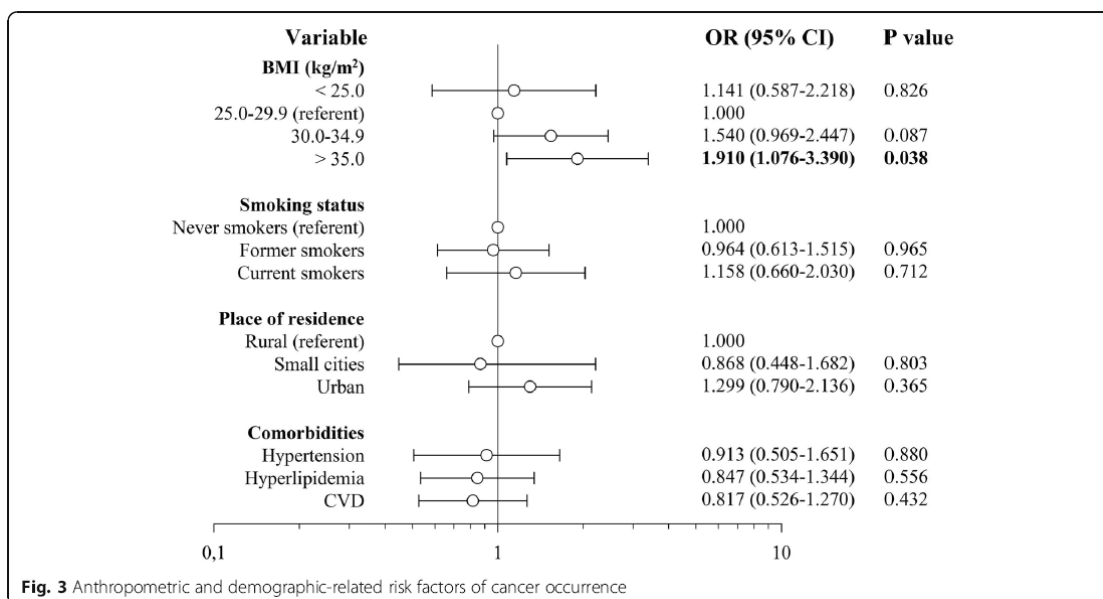
^a adjusted for BMI, diabetes duration and metabolic control

^b adjusted for BMI, diabetes duration, metabolic control and antidiabetic medications use

^c adjusted for BMI, diabetes duration, metabolic control, antidiabetic medications use, smoking history, place of residence, presence of comorbidities and aspirin use

Data presented in bold are statistically significant

Spośród pozostałych analizowanych zmiennych istotną zależność wykazano jedynie dla otyłości II i III stopnia (BMI ≥ 35 kg/m²). Pozostałe parametry okazały się nie być znamienne związane z ryzykiem nowotworów złośliwych, z wyjątkiem palenia, które wiązało się ze znamienne podwyższonym ryzykiem raka płuca. Uzyskane wyniki przedstawia rycina na kolejnej stronie.



Ponieważ wyniki naszej pracy opublikowanej w BMC Cancer, jak też inne publikacje odnoszące się do tej problematyki, nie prezentowały oddzielnych analiz uwzględniających płeć, postanowiliśmy przeanalizować nasze dane w celu oceny, czy istnieją znamienne różnice we wpływie poszczególnych zmiennych na ryzyko nowotworów w zależności od płci. Wyniki naszej pracy zostały opublikowane w Oncotarget w 2017 r.

Table 1: Characteristics of case and control groups with regard to gender

Parameter	Women			Men			Women vs. Men
	Cancer	Control	P value	Cancer	Control	P value	P value
<i>n</i>	118	118	N/A	98	98	N/A	N/A
Age at index time (years)	67.8 ± 9.8	67.8 ± 9.8	N/A	66.3 ± 9.6	66.3 ± 9.7	N/A	N/S
Diabetes duration (years)	11.1 ± 7.8	10.8 ± 8.3	N/S	10.3 ± 7.0	10.3 ± 7.8	N/S	N/S
HbA _{1c} (%)	7.37 ± 1.21	7.36 ± 1.05	N/S	7.34 ± 1.16	7.23 ± 1.07	N/S	N/S
Diabetes treatment (%)							
Metformin	61.9%	80.5%	0.003	66.3%	83.7%	0.008	N/S
Sulfonylurea derivatives	36.4%	48.3%	N/S	48.0%	52.0%	N/S	N/S
Acarbose	6.8%	5.9%	N/S	10.2%	7.1%	N/S	N/S
DPP-4 inhibitors	1.7%	2.5%	N/S	12.2%	7.1%	N/S	0.002
Insulin	56.8%	41.5%	0.027	48.0%	39.8%	N/S	N/S
Insulin therapy duration (years)	7.4 ± 6.3	6.5 ± 4.5	N/S	4.6 ± 3.6	7.0 ± 5.6	N/S	0.011
Insulin dose (IU/kg)	0.64 ± 0.31	0.56 ± 0.24	N/S	0.51 ± 0.25	0.47 ± 0.22	N/S	0.034
BMI (kg/m ²)	31.7 ± 5.7	30.1 ± 5.0	0.017	29.6 ± 4.5	30.2 ± 4.4	N/S	0.009
Occupation (%)							
Rural	22.9%	22.0%	N/S	16.3%	21.4%	N/S	N/S
Town < 50.000 inhabitants	12.7%	19.5%	N/S	13.3%	14.3%	N/S	N/S
City > 50.000 inhabitants	64.4%	58.5%	N/S	70.4%	64.3%	N/S	N/S
Smoking habits (%)							
Never smokers	77.8%	72.0%	N/S	29.6%	38.8%	N/S	< 0.001
Past smokers	14.5%	20.3%	N/S	39.8%	38.8%	N/S	< 0.001
Current smokers	7.7%	7.7%	N/S	30.6%	22.4%	N/S	< 0.001
Comorbidities (%)							
Hypertension	90.7%	89.0%	N/S	83.7%	87.8%	N/S	N/S
Hyperlipidemia	78.8%	78.8%	N/S	74.5%	80.6%	N/S	N/S
Cardiovascular disease	25.4%	17.8%	N/S	24.5%	38.8%	0.046	N/S
Aspirin use (%)	56.6%	48.6%	N/S	46.8%	61.1%	0.0499	N/S

Data are presented as number, mean ± standard deviation (SD) or proportion (significant differences in bold). Abbreviations: N/A, non-applicable; N/S, non-significant.

W tabeli przedstawiono charakterystykę grup badanej i kontrolnej z podziałem na płeć. Okazało się, że stosowanie metforminy wykazywało efekt onkoprotekcyjny u obu płci i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami. W analizie jednoczynnikowej stosowanie insuliny wiązało się z podwyższonym ryzykiem nowotworów, ale jedynie u kobiet. Kobiety z chorobą nowotworową były leczone insuliną znamienne dłużej i w wyższych dawkach niż mężczyźni z nowotworem. HbA_{1c} nie korelowała z ryzykiem nowotworu, aczkolwiek mężczyźni z HbA_{1c} ≥8,5% mieli ponad 2-krotnie wyższe ryzyko nowotworu w porównaniu z resztą grupy, na granicy istotności statystycznej (p=0,054). W zakresie BMI – kobiety z chorobą nowotworową miały znamienne wyższe BMI niż kobiety bez nowotworu, a także wyższe BMI niż mężczyźni z chorujący na nowotwór. U mężczyzn korelacja z chorobą sercowo-naczyniową i stosowaniem aspiryny w analizie wieloczynnikowej okazała się być nieznamienne statystycznie.

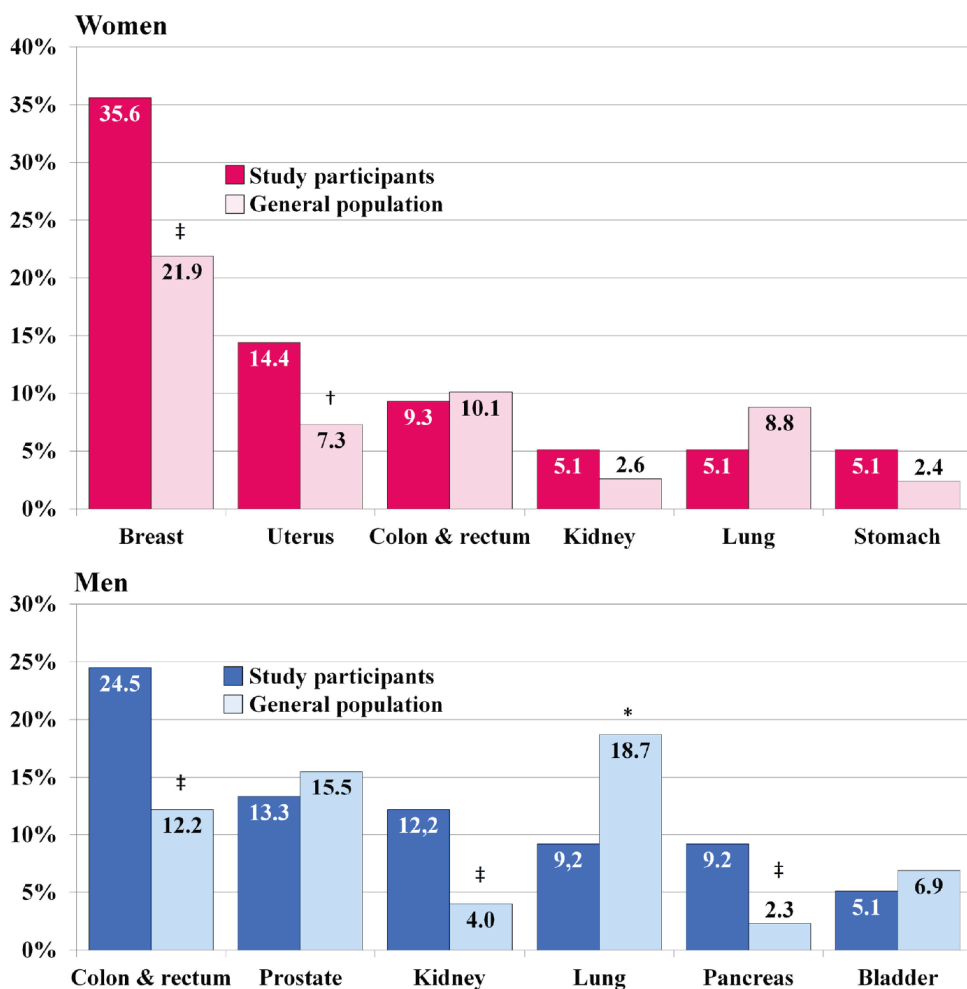


Figure 1: Distribution of site-specific cancers among study participants with malignancy compared to its distribution in the whole Polish population in the year 2013 [25]. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$, ‡ $P < 0.001$.

W badanej populacji obecność cukrzycy typu 2 wiązała się ze znamienne częstszym występowaniem nowotworów: piersi i macicy u kobiet oraz jelita grubego, nerki i trzustki u mężczyzn, a także niższą częstością raka płuca u mężczyzn, co ilustruje rycina na poprzedniej stronie.

Table 2: Odds ratios (OR) and, in parentheses, 95% confidence interval (CI) associated with analyzed variables (significant differences in bold)

Parameter	Women		Men	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Diabetes duration				
< 5 years	Ref.	N/A	Ref.	N/A
5.0–9.9 years	1.26 (0.61–2.60)	N/S	0.84 (0.38–1.84)	N/S
10–14.9 years	1.65 (0.76–3.56)	N/S	1.11 (0.51–2.44)	N/S
≥ 15 years	1.21 (0.58–2.55)	N/S	1.11 (0.47–2.65)	N/S
HbA _{1c}				
≤ 6.5%	Ref.	N/A	Ref.	N/A
6.6–7.1%	1.20 (0.56–2.58)	N/S	1.22 (0.57–2.64)	N/S
7.2–7.9%	0.53 (0.26–1.09)	N/S	1.18 (0.52–2.68)	N/S
≥ 8.0%	0.99 (0.48–2.03)	N/S	1.34 (0.60–3.01)	N/S
Antidiabetic medications (use vs. non-use)				
Metformin	0.39 (0.22–0.71)	0.003	0.38 (0.20–0.76)	0.008
Sulfonylurea derivatives	0.61 (0.37–1.03)	N/S	0.85 (0.49–1.49)	N/S
Insulin	1.85 (1.10–3.10)	0.027	1.39 (0.79–2.46)	N/S
Insulin therapy duration				
No insulin	Ref.	N/A	Ref.	N/A
< 5 years	1.64 (0.81–3.32)	N/S	1.93 (0.96–3.80)	0.062
5–9.9 years	2.18 (1.09–4.35)	0.039	1.04 (0.39–2.76)	N/S
≥ 10 years	1.69 (0.73–3.92)	N/S	0.84 (0.31–2.25)	N/S
Insulin dose				
No insulin	Ref.		Ref.	
< 0.50 IU/kg	1.62 (0.81–3.25)	N/S	1.32 (0.66–2.65)	N/S
≥ 0.50 IU/kg	2.01 (1.11–3.63)	0.031	1.48 (0.72–3.04)	N/S
BMI				
< 25.0 kg/m ²	Ref.	N/A	Ref.	N/A
25.0–29.9 kg/m ²	1.19 (0.49–2.92)	N/S	0.65 (0.24–1.77)	N/S
30.0–34.9 kg/m ²	1.84 (0.74–4.61)	N/S	0.82 (0.29–2.30)	N/S
≥ 35.0 kg/m ²	2.84 (1.07–7.57)	0.034	0.62 (0.19–2.06)	N/S
Occupation				
Rural	Ref.	N/A	Ref.	N/A
Town < 50.000 inhabitants	0.63 (0.27–1.46)	N/S	1.23 (0.64–2.37)	N/S
City > 50.000 inhabitants	1.06 (0.57–1.99)	N/S	1.63 (0.78–3.39)	N/S
Smoking habits				
Never smokers	Ref.	N/A	Ref.	N/A
Past smokers	0.66 (0.33–1.32)	N/S	1.35 (0.70–2.60)	N/S
Current smokers	0.93 (0.35–2.46)	N/S	1.79 (0.86–3.72)	N/S
Comorbidities				
Hypertension	1.20 (0.52–2.81)	N/S	0.72 (0.32–1.60)	N/S
Hyperlipidemia	1.00 (0.54–1.87)	N/S	0.70 (0.36–1.38)	N/S
Cardiovascular disease	1.58 (0.84–2.95)	N/S	0.51 (0.28–0.96)	0.046
Aspirin use	1.38 (0.82–2.33)	N/S	0.56 (0.32–1.00)	0.0499

Abbreviations: N/A, non-applicable; N/S, non-significant.

Iloraz szans wystąpienia nowotworu złośliwego w badanej populacji przedstawia kolejna tabela. Metformina zmniejszała ryzyko nowotworu o >60% u obu płci. Insulinoterapia trwająca 5-10 lat i dawka insuliny >0,50 j na kg masy ciała znamienne zwiększały ryzyko nowotworu u kobiet. BMI

wykazywało liniową zależność z ryzykiem nowotworów u kobiet osiągając znamienność statystyczną po przekroczeniu progu 35 kg/m². Nieoczekiwana zależność pomiędzy istotnie rzadszą obecnością choroby sercowo-naczyniowej u mężczyzn z nowotworem złośliwym utraciła swą znamienność w analizie wieloczynnikowej. Podobnie jak stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

Odsetek pacjentów z nowotworem złośliwym w podziale ze względu na płeć w poszczególnych analizowanych zmiennych prezentuje rycina poniżej.

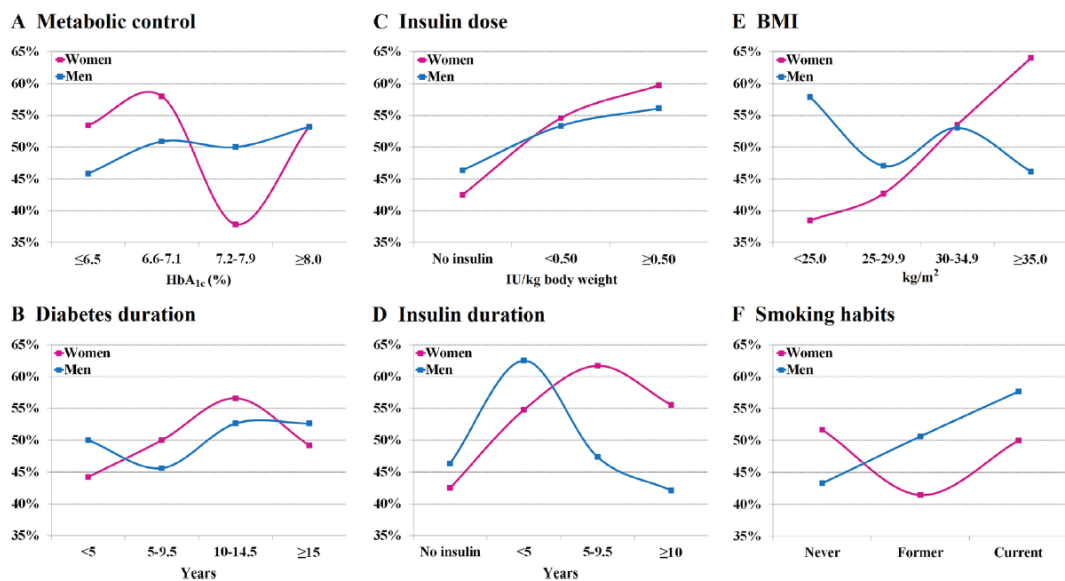


Figure 2: Proportion of patients with malignancy among women and men across categories of analyzed variables.

W kolejnym etapie postanowiliśmy poddać szczegółowej analizie wpływ stosowanej terapii na ryzyko rozwoju choroby nowotworowej u osób z cukrzycą typu 2. Jej wyniki zostały opublikowane Clinical Diabetology w 2017 r.

Okazało się, że pacjenci leczeni insuliną, zarówno w monoterapii, jak też w skojarzeniu z dwoma lekami doustnymi, byli znamienne starsi, chorowali na cukrzycę dłużej i mieli znamienne gorszą kontrolę metaboliczną. Ponieważ każdy z tych czynników wpływa istotnie na ryzyko nowotworów, może to, przynajmniej częściowo, tłumaczyć obserwowany negatywny wpływ insuliny na ryzyko nowotworów u osób z cukrzycą typu 2 (tabele na kolejnej stronie).

Table 2. Characteristics of all patients (case and control groups) treated with metformin, sulfonylurea (SU) and insulin (data presented as mean ± SD)

Medication	n	Age at index time (years)	Diabetes duration at index time (years)	BMI [kg/m ²]	HbA _{1c} (%) [mmol/mol]	Cancer prevalence
Metformin	311	66.4 ± 9.4	10.4 ± 7.6	31.0 ± 5.0	7.28 ± 1.09 (56.1 ± 11.9)	43.7%
Sulfonylureas	192	67.7 ± 9.4	10.9 ± 8.1	30.4 ± 5.0	7.22 ± 1.00 (55.4 ± 10.9)	48.4%
Insulin	202	67.0 ± 9.6	10.7 ± 7.5	30.7 ± 5.4	7.81 ± 1.13 ^a (61.9 ± 12.4)	56.9% ^{b, c}

^ap < 0.001 vs. metformin and SU; ^bp = 0.007 vs. metformin; ^cp = 0.027 vs. SU

Table 3. Characteristics of patients treated with the most common treatment regimens (data presented as mean ± SD)

Treatment regimen	n	Age at index time (years)	Diabetes duration at index time (years)	BMI [kg/m ²]	HbA _{1c} (%) [mmol/mol]
Metformin monotherapy	68	65.0 ± 10.5	4.8 ± 4.5	31.3 ± 4.7 ^d	6.62 ± 0.72 (48.9 ± 7.8)
Sulfonylurea monotherapy	25	67.0 ± 11.1	6.5 ± 4.2	30.8 ± 5.0	7.04 ± 0.96 (53.4 ± 10.5)
Insulin monotherapy	56	69.7 ± 10.7 ^a	14.7 ± 9.3 ^b	28.1 ± 3.1	7.92 ± 1.18 ^b (63.1 ± 12.9)
Metformin + sulfonylurea	93	65.6 ± 9.1	9.0 ± 6.1	29.7 ± 4.7	7.02 ± 0.99 (53.2 ± 10.8)
Metformin + insulin	83	66.8 ± 9.4	15.3 ± 8.1 ^b	32.7 ± 5.1 ^c	7.85 ± 1.19 ^b (62.3 ± 13.0)
Metformin + sulfonylurea + insulin	30	69.0 ± 7.7	13.6 ± 7.3 ^b	30.7 ± 5.0	7.77 ± 0.86 ^b (61.4 ± 9.4)

^ap < 0.05 compared to metformin monotherapy and metformin + sulfonylurea; ^bp < 0.05 compared to non-insulin regimens; ^cp < 0.05 compared to insulin monotherapy and metformin + sulfonylurea; ^dp < 0.05 compared to insulin monotherapy

Nie zmienia to faktu, że gdy przyjęto monoterapię metforminą jako leczenie referencyjne, monoterapia insuliną, jak też monoterapia PSM wiązała się ze znamienne podwyższonym ryzykiem nowotworu złośliwego. Jednakże insulina lub PSM stosowana w skojarzeniu z metforminą nie wiązała się z istotnie podwyższonym ryzykiem nowotworu w porównaniu z monoterapią metforminą. Wskazuje to na potrzebę kontynuowania terapii metforminą u osób z cukrzycą typu 2 tak długo, jak długo leczenie to jest tolerowane i nie występują przeciwwskazania do kontynuacji tej terapii.

Table 4. Risk of cancer development in different treatment regimens in relation to metformin monotherapy

Treatment regimen	n	Case/control	Odds ratio (95% CI)	P value
Metformin monotherapy (referent)	68	25/43	1.00	N/A
Sulfonylurea monotherapy	25	17/8	3.66 (1.38–9.68)	0.014
Insulin monotherapy	56	44/12	6.31 (2.82–14.13)	< 0.001
Metformin + sulfonylurea	93	37/56	1.14 (0.60–2.17)	N/S
Metformin + insulin	83	38/45	1.45 (0.75–2.80)	N/S
Metformin + sulfonylurea + insulin	30	14/16	1.51 (0.63–3.59)	N/S

N/A — non-applicable; N/S — non-significant

Zapadalność na nowotwory złośliwe w przeliczeniu na 100 pacjento-lat była widocznie wyższa w grupie stosującej monoterapię insuliną i PSM oraz u osób leczonych metodą skojarzoną: insulina + PSM + metformina, jednak ze względu na małą liczebność grup zależność ta nie osiągnęła granicy istotności statystycznej (rycina na kolejnej stronie).

Table 5. Cancer incidence as a function of time in a different treatment regimens

Treatment regimen	Cancer incidence per 100 patient-years	p value
Metformin monotherapy (referent)	7.73	N/A
Sulfonylurea monotherapy	10.49	N/S
Insulin monotherapy	10.65	N/S
Metformin + sulfonylurea	7.12 ^a	N/S
Metformin + insulin	6.40 ^b	N/S
Metformin + sulfonylurea + insulin	9.67 ^b	N/S

^aSince the introduction of sulfonylurea; ^bsince the introduction of insulin
 N/A — non-applicable; N/S — non-significant

Ostatnia z prac składających się na cykl publikacji była poświęcona analizie na ile cukrzyca typu 2 wiąże się z ryzykiem hospitalizacji z powodu choroby nowotworowej w porównaniu z osobami bez cukrzycy w populacji osób powyżej 45 lat. Analizie poddano historie choroby 7694 osób spełniających kryteria włączenia, hospitalizowanych w oddziale chirurgii dużego szpitala powiatowego w Stalowej Woli w latach 2010-2013. W tej grupie chorobę nowotworową rozpoznano u 652 pacjentów, natomiast na cukrzycę typu 2 chorowało 370 osób.

Okazało się, że obecność cukrzycy typu 2 znamienne, 4-krotnie zwiększała ryzyko hospitalizacji z powodu nowotworu. Wyniki te ilustruje poniższa rycina.

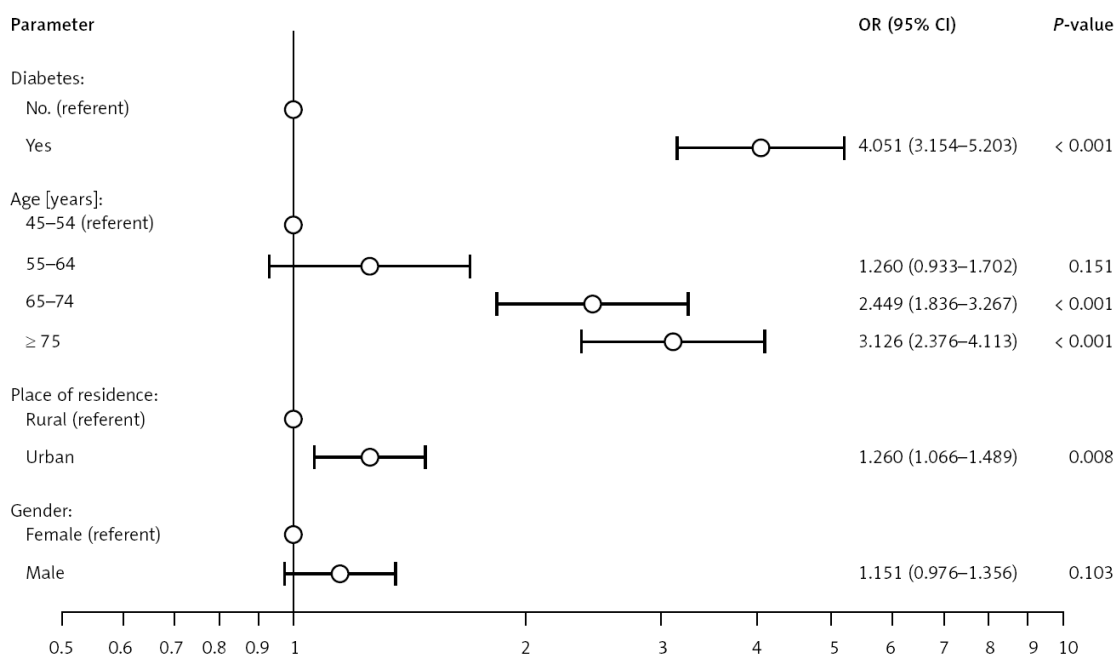


Figure 1. Probability of hospitalization in the surgical ward due to malignancy regarding presence of diabetes, age, place of residence and gender

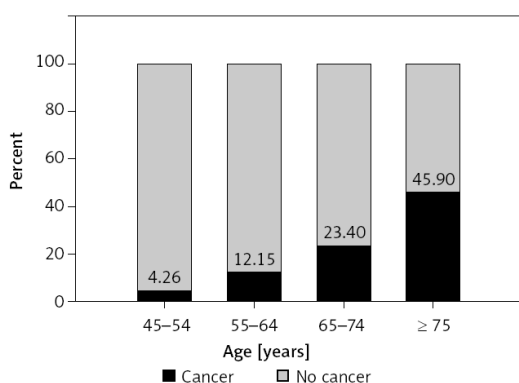


Figure 2. Proportion of patients with malignancy among subjects with diabetes according to age range

W grupie osób z cukrzycą w wieku >65 lat ryzyko hospitalizacji z powodu nowotworu było 5-krotnie wyższe w porównaniu z osobami w wieku 45-64 lata, a mieszkańcy miasta mieli ponad 2-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu nowotworu w porównaniu z mieszkańcami terenów wiejskich (rycina obok i tabela poniżej).

Table III. Characteristics of patients with diabetes regarding age, gender and place of residence

Parameter	Total	Malignancy	No malignancy	P-value*
Patients with diabetes, n	370	93	287	
Age, mean ± SD [years]:	67.8 ±11.1	74.1 ±8.2	65.7 ±11.1	< 0.001
45-64	154 (41.6%)	15 (16.1%)	139 (50.2%)	< 0.001
≥ 65	216 (58.4%)	78 (83.9%)	138 (49.8%)	
Gender:				NS
Male	220 (59.5%)	51 (54.8%)	169 (61.0%)	
Female	150 (40.5%)	42 (45.2%)	108 (39.0%)	
Place of residence:				0.002
Urban	205 (55.4%)	65 (69.9%)	140 (50.5%)	
Rural	165 (44.6%)	28 (30.1%)	137 (49.5%)	

NS – non-significant, *between malignancy and non-malignancy groups.

Wnioski

Wyniki przedstawionych badań pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

- 1) W badanej populacji cukrzyca typu 2 wiązała się ze znamienne większą częstością nowotworów: piersi i macicy u kobiet oraz jelita grubego, nerki i trzustki u mężczyzn, a także niższą częstością raka płuca u mężczyzn.
- 2) Obecność cukrzycy wiązała się ze znamienne podwyższonym ryzykiem hospitalizacji z powodu nowotworu złośliwego, szczególnie w starszych grupach wiekowych.
- 3) Czynnikiemami znamienne zwiększającymi ryzyko nowotworów w badanej grupie osób z cukrzycą typu 2 były:

- i. otyłość (u kobiet)
 - ii. wiek >65 lat
 - iii. zła kontrola metaboliczna cukrzycy ze średnią wartością HbA_{1c} >8,5% (głównie wśród mężczyzn)
 - iv. stosowanie insuliny (wyraźniej zaznaczone u kobiet)
 1. w dużych dawkach
 2. w monoterapii
 3. w czasie pierwszych 10 lat insulinoterapii (w tym zakresie widoczne były różnice zależne od płci)
 - v. stosowanie PSM w monoterapii
 - vi. mieszkanie na terenach zurbanizowanych
- 4) Stosowanie metforminy znamienne zmniejszało ryzyko nowotworów w badanej populacji osób z cukrzycą typu 2.

Implikacje dla praktyki klinicznej:

- 1) Metformina, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2, o ile jest tolerowana i nie występują przeciwwskazania do jej użycia.
- 2) Przy intensyfikacji leczenia poprzez dołączanie preparatów z innych klas leków przeciwcukrzycowych należy utrzymać leczenie metforminą, o ile w międzyczasie nie pojawiły się przeciwwskazania do jej dalszego stosowania
 - W szczególności należy unikać odstawiania metforminy przy inicjowaniu insulinoterapii lub przy włączaniu pochodnej sulfonilomocznika.
 - U osób, które są leczone insuliną bądź PSM w monoterapii należy rozważyć dołączenie metforminy, nie tylko w celu zmniejszenia insulinooporności i poprawy kontroli metabolicznej, ale także w celu zmniejszenia ryzyka nowotworu.
- 3) Przy inicjowaniu insulinoterapii należy zachować ostrożność i unikać stosowania dużych dawek, nie tylko ze względu na ryzyko hipoglikemii, ale także ze względu na mitogenny efekt insuliny (gęstość receptorów insulinowych w tkance nowotworowej jest od 3 do 5 razy wyższa niż w

otaczającej zdrowej tkance, przeważają też receptory typu A, które są odpowiedzialne za jej działanie jako czynnika wzrostu).

- 4) Należy dążyć do utrzymania kontroli metabolicznej w akceptowalnych granicach i nie dopuszczać do długotrwałego pogorszenia kontroli glikemii ze wzrostem HbA_{1c} powyżej progu 8,5%, zwłaszcza u mężczyzn.
- 5) Osoby z otyłością, zwłaszcza z BMI przekraczającym granicę 35,0 kg/m², należy zachęcać i motywować do redukcji masy ciała poprzez wdrożenie zmian behawioralnych obejmujących właściwą dietę i odpowiednią dla wieku i stanu zdrowia aktywność fizyczną, a przy ich nieskuteczności rekomendować chirurgię bariatryczną (w szwedzkim badaniu SOS Study zabieg bariatryczny istotnie zredukował ryzyko nowotworów złośliwych u kobiet o ponad 40% w okresie 16 lat).
- 6) Należy zachować zwiększoną czujność onkologiczną u osób z obecnymi czynnikami ryzyka: w podeszłym wieku, z dużą otyłością (szczególnie w przypadku kobiet), z niekontrolowaną cukrzycą z wysokim odsetkiem HbA_{1c}, leczonych PSM lub insuliną w monoterapii i stosujących dawki insuliny przekraczające 0,5 j na kg masy ciała.

W celu prewencji i wczesnej diagnostyki nowotworów u osób z cukrzycą typu 2, ze względu na fakt, że najczęstszymi nowotworami u kobiet były rak piersi i rak macicy, należy zachęcać pacjentki do prowadzenia samokontroli piersi i regularnego poddawania się mammografii (celowe jest też okresowe badanie USG piersi) oraz regularnej kontroli ginekologicznej, w tym badań cytologicznych. U mężczyzn, ale też kobiet, celowe mogą być badania w kierunku wczesnej diagnostyki raka jelita grubego: badanie *per rectum*, badanie kału na krew utajoną, badania hematologiczne z oceną stężenia żelaza, czy wreszcie kolonoskopia (zwłaszcza u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym). Przydatne może być także badanie USG dla oceny stanu nerek, trzustki, czy gruczołu krokowego.

Podsumowując, pacjenci z cukrzycą typu 2 mają zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Wprowadzenie powyższych zaleceń może prowadzić

do zmniejszenia tego ryzyka, a wczesna diagnostyka może pozwolić na wczesne rozpoznanie nowotworu umożliwiające jego całkowite wyleczenie.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

a. Przebieg pracy zawodowej

16.12.1983 – 30.12.1984 staż podyplomowy

31.12.1984 – 30.06.1991 S.P. ZOZ nr 1 w Rzeszowie:

- poradnia ogólna + Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego w Rzeszowie (15 h tyg.) (do 30.06.1991)
- Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego w Rzeszowie + poradnia diabetologiczna (5 h tyg.) (do 31.03.1998)
- Poradnia Diabetologiczna + konsultant diabetologiczny w Szpitalu Miejskim (3 x w tyg.) (do 19.11.2000)

16.10.2000 – 27.01.2001 Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie:
Poradnia Diabetologiczna

02.11.2000 – 31.12.2003 NZOZ Centrum Diagnostyki Medycznej „Medicor”
w Rzeszowie: Poradnia Diabetologiczna

01.01.2004 do dzisiaj NZOZ „Beta-Med” w Rzeszowie (Kierownik
Zakładu, właściciel): Poradnia Diabetologiczna

b. Zainteresowania naukowo - badawcze

Ze względu na fakt, że od 1990 r. do początkó obecnego stulecia Rzeszów nie dysponował uczelnią wyższą z wydziałem medycznym, nie miałem możliwości działalności naukowo-badawczej w ramach pracy uniwersyteckiej. Niemniej jednak, starając się śledzić aktualne trendy naukowo-badawcze i terapeutyczne w diabetologii, począwszy od 1995 r. regularnie uczestniczyłem w kolejnych Zjazdach Naukowych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego,

a od 1997 r. (z wyjątkiem lat 2000, 2001 i 2015) również w dorocznych Kongresach Europejskiego Towarzystwa Badania Cukrzycy (EASD – European Association for the Study of Diabetes). Kilkukrotnie brałem też udział w Sesjach Naukowych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Pierwsza, opublikowana w 2006 r. praca poglądowa mojego autorstwa dotyczyła wpływu leków hamujących oś renina – angiotensyna – aldosteron na redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2.

W kolejnych latach zainteresowałem się związkiem cukrzycy z funkcją narządu słuchu. W roku 2002 zainicjowałem (na własny koszt) prace badawcze nad funkcją narządu słuchu u młodych dorosłych z cukrzycą zarówno typu 1 jak i 2. Efektem tych badań była rozprawa doktorska, a wyniki zostały opublikowane w późniejszych latach jako 5 prac oryginalnych, w tym 3 w pismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), oraz 3-krotnie na sesje plakatu kongresu EASD. W tej dziedzinie jestem również autorem jednego komentarza, jednej pracy poglądowej oraz rozdziału internetowego podręcznika diabetologii (*Diapedia. The Living Textbook of Diabetes*) pt. "Disorders of hearing in diabetes mellitus" napisanego na zaproszenie prof. Edwina Gale'a, wieloletniego (2003-2010) redaktora naczelnego pisma *Diabetologia*, organu EASD.

Innym polem zainteresowań była i jest terapia cukrzycy w warunkach codziennej praktyki klinicznej, szczególnie przy użyciu nowoczesnych leków. W tej tematyce jestem autorem lub współautorem 8 prac oryginalnych i kazuistycznych oraz 2 prac poglądowych.

Zainteresowanie tematyką związku pomiędzy cukrzycą typu 2 i nowotworami złośliwymi zaowocowało, oprócz prac wymienionych w punkcie **4b** także jednym opisem przypadku, jedną pracą poglądową i rozdziałem podręcznika diabetologii pod redakcją prof. Leszka Czupryniaka (w 2015 r.).

Ostatnio, z racji sprawowanej funkcji Kierownika Zakładu Żywienia Klinicznego swoje zainteresowania naukowo-badawcze poszerzyłem o związki pomiędzy różnymi stanami chorobowymi, stanem odżywienia ocenianym za pomocą

badan antropometrycznych i badan skladu ciata, a sposobem zywienia. W tej dziedzinie jestem autorem lub wspolautorem dwuch prac oryginalnych (w tym jedna w piśmie znajdujacych sie w bazie JCR), a kolejnych kilka znajduje sie w fazie recenzji.

Łacznie do tej pory, oprócz 5 prac przedstawionych jako osiagniecie naukowe, jestem autorem lub wspolautorem 14 prac oryginalnych (dwie opublikowane przed doktoratem), w tym 8 publikacji w pismach znajdujacych sie w bazie Journal Citation Reports, 2 kazuistycznych, 5 prac pogladowych (jedna opublikowana przed doktoratem), z czego jedna w piśmie znajdujacych sie w bazie JCR, 2 rozdzialow podręcznikow i 2 komentarzy. W 20 spośród tych prac jestem pierwszym lub jedynym autorem, a w jednej autorem korespondujacych. Kolejne 5 prac mojego wspolautorstwa znajduje sie obecnie w recenzji, wszystkie w czasopismach znajdujacych sie w bazie JCR.

I. Sumaryczny **Impact Factor** wszystkich publikacji wedlug listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **25,096** (przy uwzględnieniu IF dla Oncotarget za rok 2016, IF wynosi **30,264**)

II. **Liczba cytowan** publikacji wedlug bazy Web of Science (WoS): **32**

III. **Indeks Hirscha** wedlug bazy Web of Science (WoS): **4**

c. Pozostale osiagniecia naukowe, badawcze, dydaktyczne i organizacyjne

Jestem autorem i wspolautorem ponad 20 doniesien zjazdowych, w tym 11 ze zjazdow miedzynarodowych (7 jako pierwszy lub prezentujacy autor) oraz 14 ze zjazdow krajowych (12 jako pierwszy lub prezentujacy autor).

2-krotnie bylem zaproszonym wykladowca i prowadzacych warsztaty na miedzynarodowych kursach podyplomowych organizowanych przez EASD:

- 1st Macedonian EASD Postgraduate Course In Clinical Diabetes 09-11 listopad 2017, Skopje, Macedonia
- 8th Minkowski EASD Advanced Postgraduate Course in Clinical Diabetes 22-24 luty 2018, Wroclaw, Poland

Dwukrotnie bylem zaproszonym wykladowca na zjazdach naukowych PTD, 1 raz na XV Konferencji Sekcji Pediatrycznej PTD, 1 raz na VI Zjeździe

Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością, kilkunastokrotnie na konferencjach naukowych szczebla krajowego lub regionalnego.

Byłem Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego i Komitetu Naukowego ponadregionalnej cyklicznej konferencji diabetologicznej współorganizowanej z Oddziałem Lubelskim PTD „II Galicyjskie Spotkania Diabetologiczne”, która odbyła się w Sieniawie w dniach 20-21.10.2017 r. Byłem również członkiem Komitetu Organizacyjnego i Komitetu Naukowego XV Konferencji Sekcji Pediatrycznej PTD, która odbyła się w dniach 7-9.04.2016 r. w Rzeszowie. Oprócz tego byłem członkiem Komitetu Naukowego XVII, XVIII i XIX Zjazdu Naukowego PTD (2016-2018) i I Galicyjskich Spotkań Diabetologicznych (2016). Byłem też, przy współpracy dziekana Wydziału Medycznego UR, organizatorem kilku spotkań diabetologicznych na szczeblu lokalnym, a także wielokrotnie brałem udział jako wykładowca w regionalnych i lokalnych spotkaniach kół naukowych (Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego) dedykowanych zarówno specjalistom, jak też lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej. Prowadziłem także szkolenia dla pielęgniarek, edukatorów diabetologicznych, a także dla pacjentów.

Uczestniczyłem, jako główny badacz, w 13 badaniach klinicznych, z czego w czterech z nich jako koordynator krajowy. Byłem współautorem grupowym dwóch prac opublikowanych po ich zakończeniu.

W sierpniu 2014 r. zostałem powołany przez Wojewodę Podkarpackiego na stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii dla województwa podkarpackiego.

Obecnie w ramach zajęć na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Rzeszowskiego prowadzę zajęcia dydaktyczne z przedmiotu Żywność kliniczna ze studentami dietetyki I stopnia oraz z Patofizjologii ze studentami III roku kierunku lekarskiego.

Od października 2011 r. do chwili obecnej pełnię funkcję przewodniczącego uczelnianej Komisji Bioetycznej. W tym czasie uporządkowałem zasady działania Komisji oraz opracowałem wraz ze współpracownikami jej regulamin.

Byłem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim w dziedzinie Nauk o Zdrowiu (Grzegorz Sobek, „Wpływ preferencji smakowych na ryzyko nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży”, która to praca została 4 czerwca 2018 r. obroniona z wyróżnieniem).

Byłem również promotorem 14 prac magisterskich na kierunku Pielęgniarstwo (na kanwie których opublikowane zostały 2 prace oryginalne, w tym jedna w czasopiśmie z listy JCR), 12 prac magisterskich na kierunku Dietetyka (3 z nich przygotowywane są do publikacji pełnotekstowych) oraz kilkudziesięciu prac licencjackich na kierunku Dietetyka (na bazie jednej z nich opublikowana została pełnotekstowa praca oryginalna).

Na prośbę Diabetes UK w 2014 r. recenzowałem wniosek o grant naukowy na badanie pt. “Auditory Dysfunction in Type 1 Diabetic Patients with Neuropathy”.

Byłem recenzentem prawie 80 prac nadesłanych do redakcji czasopism będących na liście JCR, jak również ponad 20 prac nadesłanych do innych czasopism.

Jestem członkiem 2 polskich i 3 międzynarodowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Oddział Lubelski (zasiadam też we władzach PTD jako **Członek Komisji Rewizyjnej Zarządu Głównego**)
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy)
- American Diabetes Association (ADA), Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne)
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Oddział Rzeszowski
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych)

