

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

**DIABETUL ZAHARAT DE TIP II FACTOR DE
RISC PENTRU APARIȚIA CARCINOMULUI
HEPATOCELULAR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducator de doctorat
Prof.univ.dr. ULMEANU VICTORIA**

**Student-doctorand
GHEORGHE ANDREEA-DANIELA**

CONSTANTA, 2015

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

IMPORTANȚA PROBLEMEI.....	3
CARCINOMUL HEPATOCELULAR.....	5
Epidemiologia carcinomului hepatocelular.....	5
Factorii de risc implicați în apariția HCC și mecanismele carcinogenezei hepatice.....	7
DIABETUL ZAHARAT ȘI BOLILE HEPATICE.....	22
Steatoza și steatohepatita non-alcoolică.....	23
Patogenia rezistenței la insulină la pacienții cu hepatită cronică C.....	24
Modificările celulelor pancreatice beta la pacienții cu boli hepatice cronice.....	25
Evaluarea diabetului zaharat la pacienții cu boli hepatice cronice.....	26
Impactul agenților antidiabetici asupra pacienților cu boli hepatice cronice.....	27
DIAGNOSTICUL ȘI SCREENING-UL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	30
Tablou clinic	30
Explorări de laborator.....	34
Explorări imagistice.....	38
PARTEA SPECIALĂ	
SCOP ȘI OBIECTIVE.....	43
MATERIAL ȘI METODĂ.....	44
Criterii de includere și excludere.....	44
Protocolul studiului.....	45
Colectarea datelor și analiza statistică.....	46
Limitările studiului.....	46
Probleme de etică.....	46
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	47
Caracteristicile demografice ale lotului total.....	47
Analiza factorilor de risc implicați în apariția HCC.....	51
Studiul impactului diabetului zaharat de tip 2 la pacienții cu HCC.....	65
Analiza multivariată a riscului de apariție a HCC.....	91
CONCLUZII.....	93
BIBLIOGRAFIE.....	96

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Carcinomul hepatocelular reprezintă a 6-a neoplazie ca incidență și a treia cauză de mortalitate prin cancer în lume. Anual sunt diagnosticate în întreaga lume aproximativ 630.000 de cazuri noi de carcinom hepatocelular. Indicele de mortalitate prin carcinom hepatocelular ajunge la 94% [1].

Cei mai frecvent întâlniți și mai cunoscuți factor de risc sunt infecția virală, cu virusul B sau C, factorii toxici - alcoolul și aflatoxina, afecțiunile imune ca ciroza biliară primitivă la care se adaugă în ultimii ani factorii de risc metabolici ca diabetul zaharat și steatoza hepatică non-alcoolică

O posibilă explicație a asocierii diabetului zaharat cu apariția carcinomului hepatocelular este aceea că diabetul zaharat este frecvent parte a sindromului metabolic caracterizat prin modificări biochimice și clinice ce includ alterări ale metabolismului glucozei și insulinei determinând hiperglicemie și hiperinsulinemie, dislipidemie și hipertensiune. Dereglările metabolice asociate sindromului metabolic pot determina apariția diabetului zaharat și mai mult decât atât pot contribui la dezvoltarea NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) și formei sale cele mai severe steato-hepatita non-alcoolică, astfel că HCC poate fi consecința cirozei hepatice determinate de NAFLD.

Apare astfel justificată evaluarea cât mai exactă a factorilor de risc ai apariției carcinomului hepatocelular pentru a dezvolta noi modalități terapeutice și pentru aprecierea corectă a evoluției și prognosticului bolii.

OBIECTIVELE STUDIULUI

- evaluarea principalilor factori de risc asociați cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular
- descrierea caracteristicilor clinice și metabolice ale pacienților cu DZ tip 2 și HCC.
- explorarea legăturii dintre DZ tip 2 și HCC și stabilirea unei relații temporale între DZ tip 2 și apariția HCC
- impactul terapiei antidiabeticelor orale și insulinei în apariția HCC.
- impactul diabetului zaharat și a celorlalți factori de risc asupra evoluției carcinomului hepatocelular

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul este unul retrospectiv efectuat în Clinica Medicală, Oncologie și Diabet și boli de Nutriție din cadrul Spitalului Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Constanța, pe o perioadă de 4 ani, între 2009-2012 și cuprinde un număr de 156 de pacienți diagnosticați cu carcinom hepatocelular.

Criteriile de includere:

- vârsta peste 18 ani.
- Pacienți cu HCC diagnosticat prin ecografie abdominală, CT, RMN, teste biologice;
- Pacienți cu DZ tip 2 confirmat și în tratament cu antidiabetice orale și/sau insulina.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Caracteristicile demografice ale lotului total

În studiu au fost incluși un număr total de 156 de pacienți diagnosticați cu hepatocarcinom, ulterior lotul total a fost împărțit în subloturi în funcție de obiectivele studiului și de parametrii evaluați.

Distribuția cazurilor în funcție de sex arată predominanța HCC la bărbați 94 de cazuri (60.3%) vs femei 62 de cazuri (39.7%), date conforme cu cele din literatura de specialitate care indică sexul masculin ca fiind factor de risc pentru apariția carcinomului hepatocelular.

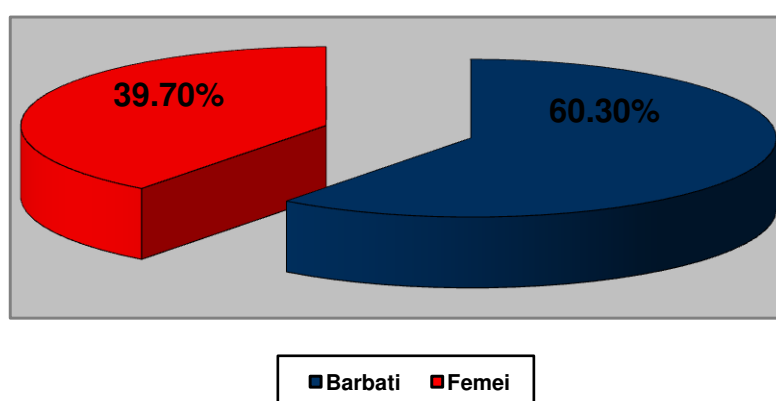


Figura nr.1 Repartiția pacienților pe sexe

Vârsta medie a fost de 64,39 ani la bărbați și 69,53 de ani la femei. (Figura nr.2)

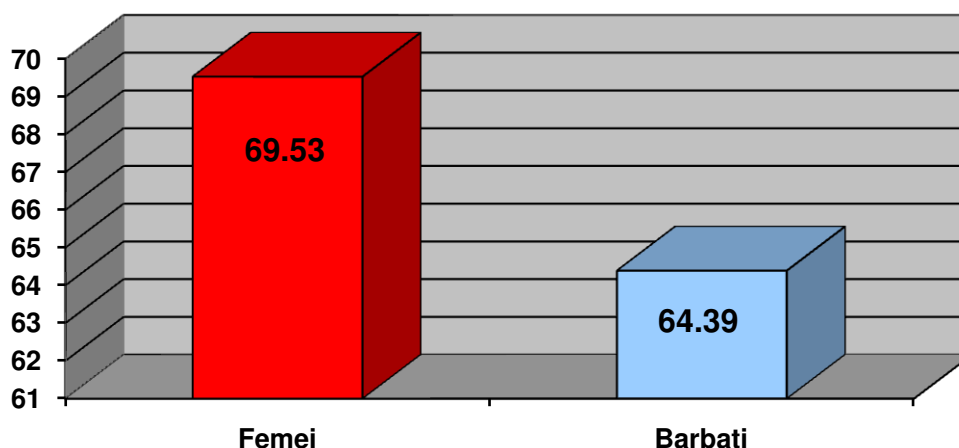


Figura nr.2 Distribuția în funcție de vârstă și sex

Analiza factorilor de risc implicați în apariția HCC

În ceea ce privește factorii de risc pentru apariția HCC în cadrul lotului studiat distribuția a fost următoarea luând în calcul cei mai frecvenți factori de risc cunoscuți: cel mai mare procent de pacienți cu HCC aveau asociată infecția cu virus C 32,7% din cazuri, urmat de infecția cu virus B 21,8% din cazuri și 14,7% din cazuri asociau consumul de alcool. Un număr de 48 de cazuri (30,76%) au fost considerate cu etiologie necunoscută, pacienții nu prezintă infecție virală B sau C și de asemenea neagă consumul de alcool.

De asemenea 3,20% din cazuri prezintă etiologie mixtă asociind infecția cu virusurile B și C, dintre cazurile cu infecție virală C 3,84% asociază și consumul de alcool, iar dintre cazurile cu HBV 2,56% asociază consumul de alcool.

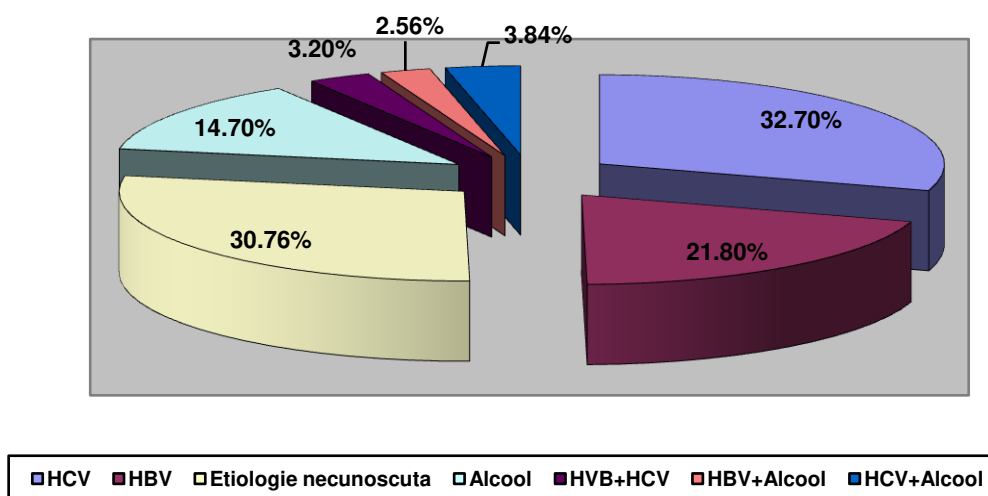


Figura nr.3 Distribuția cazurilor în funcție de factorii de risc pentru HCC

Ciroza hepatică

Pacienții cu ciroză hepatică indiferent de etiologia acestei prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea HCC. Studiile au demonstrat că vârsta înaintată, sexul masculin și severitatea bolii reprezintă factori predictivi pentru apariția HCC indiferent de etiologia cirozei hepatice.

În cadrul studiului din totalul de 156 pacienți cu HCC, 94 (60,3%) prezentau ciroză hepatică la momentul diagnosticului HCC. Se constată predominanța sexului masculin în lotul studiat. Vârsta pacienților din studiu a variat între 38 și 90 ani, cu o medie a vârstei de 65,48 ani și am constatat apariția cirozei hepatice la vârste mai mari la femei: comparativ cu bărbații.

Tabel nr.1 Distribuția cazurilor cu ciroza hepatică în funcție de sex

		CirozaHepatica	Total
Sex	feminin	38	38
	masculin	56	56
Total		94	94

Studiul impactului diabetului zaharat de tip II la pacienții cu hepatocarcinom

Analiza comparativă a loturilor de pacienți cu hepatocarcinom diabetici și non-diabetici

Diabetul zaharat a fost asociat cu dezvoltarea HCC în ultimii ani, studiile sugerând implicarea în carcinogeneza hepatică a hiperisulinemiei cronice și a factorului de creștere insulin-like.

În cadrul lotului total pacienți de 156 de cazuri cu hepatocarcinom studiat, prezența diabetului zaharat de tip II este reprezentată de un număr de 37 de cazuri ceea ce reprezintă un procent de 23,7% . Datele din literatura de specialitate arată o incidență a DZ variabilă, astfel un studiu realizat în Taiwan arată o incidență de 15,8% de cazuri. [44], iar un alt studiu efectuat de Davila JA în Statele Unite în 2005 arată prezența diabetului la pacienții cu HCC în procent de 43,3% [45].

1. Distribuția cazurilor în funcție de sex și vârstă

Ambele loturi arată o incidență mai mare a HCC la sexul masculin, 61.3% în lotul HCC, respectiv 56.8% în lotul de pacienți cu HCC și DZ astfel nu există diferență semnificativă statistic între cele două loturi ($p > 0.05$), datele sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate care indică sexul masculin ca fiind factor de risc în apariția carcinomului hepatocelular.

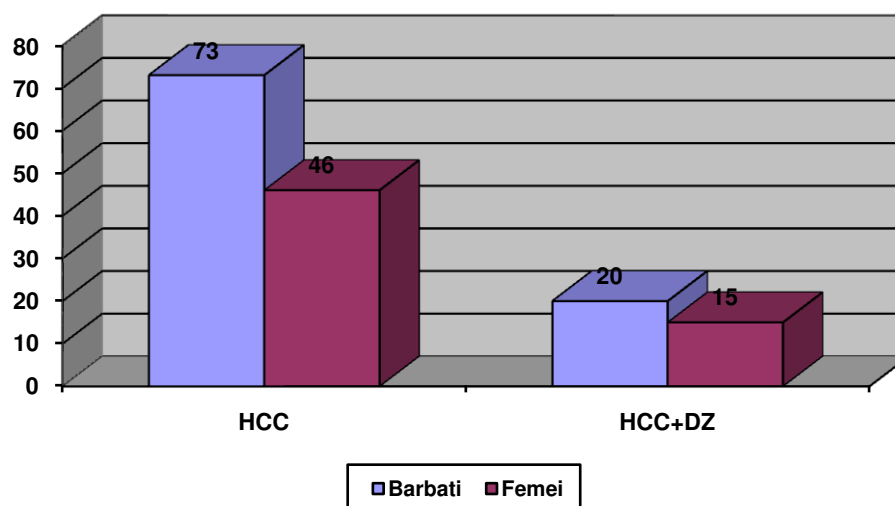


Figura nr.4 Distribuția loturilor funcție de sex

Vârsta medie în cadrul lotului HCC a fost de 70,0 ani, comparativ cu lotul de pacienți cu DZ în care vârsta medie a fost de 65.38 ani, diferență semnificativă statistic $p < 0.05$ ($p = 0.03$) astfel datele indică apariția HCC la vârste mai mici la pacienții diabetici comparativ cu non-diabetici.

Tabel nr.2 Corelația în funcție de vârstă

			Vârsta	DZplusHHC
Spearman's rho	Vârsta	Coeficient corelație	1,000	,171*
		Sig. (2-tailed)	.	,033
		N	156	156
	DZ-HHC	Coeficient corelație	,171*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,033	.
		N	156	156

*. Corelație semnificativă la nivel 0.05 (2-tailed).

2. Distribuția cazurilor în funcție de prezența altor factori de risc

În lotul de pacienți cu HCC non-diabetici, din totalul de 119 cazuri, 42 de cazuri (35,3%) prezintă asociat infecția virală C, 30 de cazuri (25,2%) infecția virală B și 18 cazuri (15,1%) asociază consumul de alcool.

Din numărul total 37 de cazuri în lotul HCC-DZ, 9 cazuri (24,3%) prezintă asociată infecția VHC, 4 cazuri (10,8%) au asociat infecția VHB și 5 cazuri (13,5%) asociază consumul de alcool.

Este cunoscut faptul că infecția cu VHC are un profil metabolic distinct, asociind insulinorezistența (IR), steatoza hepatică și hipercolesterolemia, conturând astfel un sindrom dismetabolic particular. Insulinorezistența poate duce astfel la apariția diabetului zaharat tip 2.

Tabel nr.3 Distribuția loturilor în funcție de asocierea altor factori de risc

Lot		Alcool	VHC	VHB
HCC	Nr.Total	119	119	119
	Medie	.15	.35	.25
	Deviație std.	.360	.480	.436
	Minim	0	0	0
	Maxim	1	1	1
HCC-DZ	Nr.total	37	37	37
	Medie	.14	.24	.11
	Deviație std.	.347	.435	.315
	Minim	0	0	0
	Maxim	1	1	1

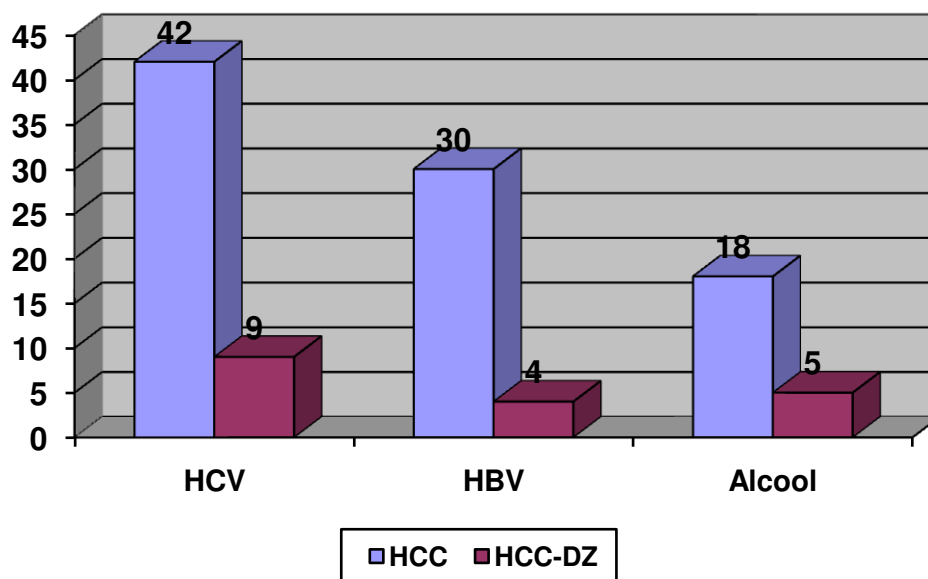


Figura nr5. Distribuția cazurilor în funcție de asocierea altor factori de risc

3. Distribuția cazurilor în funcție de prezența cirozei hepatice

Ciroza hepatică în cadrul lotului de non-diabetici a fost prezentă într-un procent mai mare comparativ cu lotul de pacienți cu diabet 78 de cazuri (65,5%), respectiv 16 cazuri (43,2%), ceea ce arată că hepatocarcinomul la pacienții cu diabet zaharat apare și în absența cirozei hepatice, comparația între cele 2 grupuri fiind semnificativă statistic ($p < 0.05$).

Tabel nr 4 Corelația statistică între DZ și ciroza hepatică

			DZ-HHC	Ciroza Hepatica
Spearman's rho	DZ-HHC	Coeficient corelație	1,000	-,194*
		Sig. (2-tailed)	.	,015
		N	156	156
	Ciroza Hepatica	Coeficient corelație	-,194*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,015	.
		N	156	156

*. Corelație semnificativă statistic la nivel 0.05 (2-tailed).

4. Analiza cazurilor în funcție de aspectul tumorii hepatice

Se observă în loturile studiate un procent mai mare al tumorilor multiple în lotul HCC-DZ (51.4%) comparativ cu lotul de pacienți non-diabetici (47.9%) dar fără diferență semnificativă statistic ($p>0.05$) datele sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate.

Urmărind în funcție de dimensiunile tumorii hepatice se observă în ambele loturi studiate procente mai mari ale tumorilor cu diametru mai mare de 3cm 83.1% pentru lotul de pacienți non-diabetici și respectiv 54.4% pentru lotul de pacienți diabetici.

Comparând cele două loturi în funcție de dimensiunile tumorii hepatice se observă diferență semnificativă statistic ($p<0.05$), astfel se poate concluziona că în cadrul loturilor studiate la pacienții non-diabetici au fost observate forme mai avansate ale HCC.

Datele nu sunt conforme cu cele din literatura de specialitate; un studiu realizat de Deepak N. a evidențiat HCC în stadii mai avansate la pacienții non-diabetici comparativ cu cei diabetici, tumorile cu dimensiuni mai mari de 3cm fiind prezente într-un procent mai mare în cadrul acestui studiu la pacienții diabetici [46]

Tabel nr.5 Corelația între dimensiunile tumorii și prezența DZ

			Dimensiuni Tumora	DZplusHHC
Spearman's rho	Dimensiuni Tumora	Coeficient corelație	1,000	-,286**
		Sig. (2-tailed)	.	,006
		N	93	93
	DZ-HHC	Coeficient corelație	-,286**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,006	.
		N	93	156

** . Corelație semnificativă statistic la nivel 0.01 (2-tailed).

Tromboza de venă portă este prezentă în cadrul lotului de pacienți non-diabetici în procent de 47,1% comparativ cu lotul de pacienți diabetici în care tromboza de venă portă a fost prezentă la 18.9% din cazurile studiate.

În funcție de prezența trombozei de venă portă se observă că există diferență semnificativă statistic între cele două grupuri studiate, ceea ce semnifică forme mai avansate de hepatocarcinom așa cum au fost întâlnite în cadrul loturilor studiate la pacienții non-diabetici ($p<0.05$).

Datele nu sunt conforme cu cele din literatura de specialitate, studiile arătând prezența trombozei de venă portă în procente mai mari la pacienții diabetici .

Tabel nr.6 Corelația între prezența trombozei de VP și DZ

		Tromboza VP	DZ-HHC
Spearman's rho	Coeficient Corelație	1,000	-,244**
	Tromboza VP Sig. (2-tailed)	.	,002
	N	156	156
	Coeficient Corelație	-,244**	1,000
	DZ-HHC Sig. (2-tailed)	,002	.
	N	156	156

** . Corelație semnificativă statistic la nivel 0.01 level (2-tailed).

5. Analiza cazurilor în funcție de datele de laborator

Comparând datele de laborator între cele două grupuri studiate nu se observă diferențe semnificative statistic, cu excepția așa cum era de așteptat a valorilor glicemiei care sunt semnificativ statistic mai mari în cadrul grupului de pacienți diabetici. Datele sunt prezentate în tabelul nr.7

Tabel nr.7 Parametrii biologici în cadrul loturilor studiate

Parametrii	Diabetici	Non-diabetici	Valoare P
Bilirubina	3.73	3.10	0.582
Hb	11.76	11.22	0.280
Trombocite	133648.65	155705.88	0.435
APTT	75.87	71.94	0.274
Glicemie	195.16	113.99	0.00
Colesterol total	157.14	199.58	0.091
Trigliceride	146.17	119.00	0.492

6. Analiza cazurilor în funcție de valorile AFP

Valorile medii ale AFP au fost mai mari în cadrul grupului de pacienți non-diabetici (AFP=4386.99ng/ml) comparativ cu grupul de diabetici (AFP=3329.12ng/ml) dar fără a se observa diferență semnificativă statistic între cele două grupuri ($p>0.05$). Datele sunt conforme cu cele din literatura de specialitate.

De asemenea un există semnificație statistică între sex, vârstă, clasa Child Pugh, aspectul tumorii, dimensiunile tumorii, prezența metastazelor și AFP.

Comparând prezența trombozei de VP și AFP se observă semnificație statistică în cadrul grupului de pacienți non-diabetici ($p<0.05$), în cadrul grupului de pacienți diabetici nu este observată semnificație statistică între prezența trombozei de VP și valoare AFP ($p>0.05$).

Tabel nr.8 Corelația între prezența trombozei de VP și AFP

	DZ-HHC		AFP	Tromboza VP
Spearman's rho	nu	Coeficient Corelație	1,000	,200*
		AFP Sig. (2-tailed)	.	,030
		N	118	118
		Coeficient Corelație	,200*	1,000
		Tromboza VP Sig. (2-tailed)	,030	.
		N	118	119
	da	Coeficient Corelație	1,000	,168
		AFP Sig. (2-tailed)	.	,320
		N	37	37
		Coeficient Corelație	,168	1,000
		Tromboza VP Sig. (2-tailed)	,320	.
		N	37	37

*. Corelație semnificativă statistic la nivel 0.05 (2-tailed).

7. Analiza cazurilor în funcție de prezența metastazelor

Din totalul de cazuri incluse în studiu 31 (19.1%) au prezentat metastaze la momentul diagnosticului. 23 de cazuri în cadrul grupului de pacienți non-diabetici și 8 cazuri în grupul de pacienți diabetici.

Tabel nr 9 Distribuția cazurilor în funcție de prezența metastazelor

DZ-HHC			Nr.Total	Procent	Procent valid	Procent Cumulativ
nu	Valid	nu	96	80,7	80,7	80,7
		da	23	19,3	19,3	100,0
		Total	119	100,0	100,0	
da	Valid	nu	29	78,4	78,4	78,4
		da	8	21,6	21,6	100,0
		Total	37	100,0	100,0	

Analizând în funcție de sex se observă prezența metastazelor la sexul masculin în ambele grupuri de pacienți fără a exista diferență semnificativă statistic ($p>0.05$). De asemenea nu există semnificație statistică între vârstă și prezența metastazelor.

8. Analiza cazurilor în funcție de scorul CLIP

Scorul CLIP este sistemul cel mai recent de evaluare a prognosticului pentru pacienții cu HCC. Scorul combina date legate de caracteristicile tumorii (morfologie, nivelele serice ale AFP, și prezența sau absența tromboza venei porte cu un indice de severitate al cirozei pentru a determina un scor prognostic variază de la 0 la 6.

Comparând cele două grupuri se observă că în grupul de pacienți diabetici majoritatea au un scor CLIP 0 (40.5%) ceea ce arată o medie de supraviețuire de 42.5 luni, comparativ cu grupul de pacienții non-diabetici la care cei mai mulți pacienți s-au încadrat la scor 2 cu o medie de supraviețuire de 16.5 luni, diferență semnificativă statistic ($p<0.05$)

Tabel nr.10 Corelația între cele 2 grupuri a scorului CLIP

DZ-HHC			Nr.Total	Procent	Procent valid	Procent Cumulativ
nu	Valid	0	17	14,3	14,3	14,3
		1	20	16,8	16,8	31,1
		2	36	30,3	30,3	61,3
		3	30	25,2	25,2	86,6
		4	11	9,2	9,2	95,8
		5-6	5	4,2	4,2	100,0
		Total	119	100,0	100,0	
da	Valid	0	15	40,5	40,5	40,5
		1	9	24,3	24,3	64,9
		2	10	27,0	27,0	91,9
		3	2	5,4	5,4	97,3
		4	1	2,7	2,7	100,0
		Total	37	100,0	100,0	

Tabel nr.11 Corelația scorului CLIPcu DZ

			DZ-HHC	CLIP scor
Spearman's rho	DZ-HHC	Coeficient Corelație	1,000	-,342**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	156	156
	CLIP scor	Coeficient Corelație	-,342**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	156	156

** . Corelație semnificativă statistic la nivel 0.01 (2-tailed).

Analizând scorul CLIP în funcție de sex la cele două grupuri nu se observă asociere semnificativă statistic ($p>0.05$).

Tabel nr.12 Corelația scorului CLIPfuncție de sex

	DZ-HHC		CLIP scor	Sex
Spearman's rho	nu	Coeficient Corelație	1,000	,052
		CLIP scor	.	,572
		N	119	119
		Coeficient Corelație	,052	1,000
		Sex	,572	.
		N	119	119
	da	Coeficient Corelație	1,000	-,162
		CLIP scor	.	,339
		N	37	37
		Coeficient Corelație	-,162	1,000
		Sex	,339	.
		N	37	37

Analizând scorul CLIP în funcție de vârstă se observă asociere semnificativă statistic, în sensul prezenței unui scor mai mare o dată cu înaintarea în vârstă ($p<0.05$) la lotul de pacienți non-diabetici. În cadrul lotului de pacienți diabetici nu există asociere semnificativă statistic între scorul CLIP și vârsta pacienților.

Tabel nr.13 Corelația scorului CLIPfuncție de vârstă

	DZ-HHC		CLIP scor	Varsta
Spearman's rho	nu	Coeficient Corelație	1,000	-,219*
		CLIP scor	.	,017
		N	119	119
		Coeficient Corelație	-,219*	1,000
		Varsta	,017	.
		N	119	119
	da	Coeficient Corelație	1,000	-,122
		CLIP scor	.	,471
		N	37	37
		Coeficient Corelație	-,122	1,000
		Varsta	,471	.
		N	37	37

Studiul lotului de pacienți diabetici

Grupul de pacienți diabetici este alcătuit dintr-un număr total de 37 de pacienți, majoritatea de sex masculin 21 de cazuri, 16 cazuri sex feminin. Datele descriptive ale grupului au fost prezentate anterior comparativ cu grupul de pacienți non-diabetici.

Tratamentul diabetului zaharat ar putea afecta incidența cancerului și mortalitatea [47]. Începând cu anii 1960, metforminul (una dintre cele mai cunoscute biguanide) a devenit prima linie de tratament antidiabetic în diabetul de tip 2 în întreaga lume [48]. S-a dovedit a avea un potențial de protecție împotriva cancerului așa cum se observă într-un studiu pilot privind incidența în Scoția [49], și într-un studiu de cohorta realizat mai târziu [50] în Saskatchewan, Canada [51].

Analizând cazurile în funcție de medicația antidiabetică se observă următoarele: 21 de cazuri au ca tratament antidiabetic oral (56.8%), 11 cazuri insulină (29.7%) și 6 cazuri sunt fără terapie ci doar dietă (16.2%).

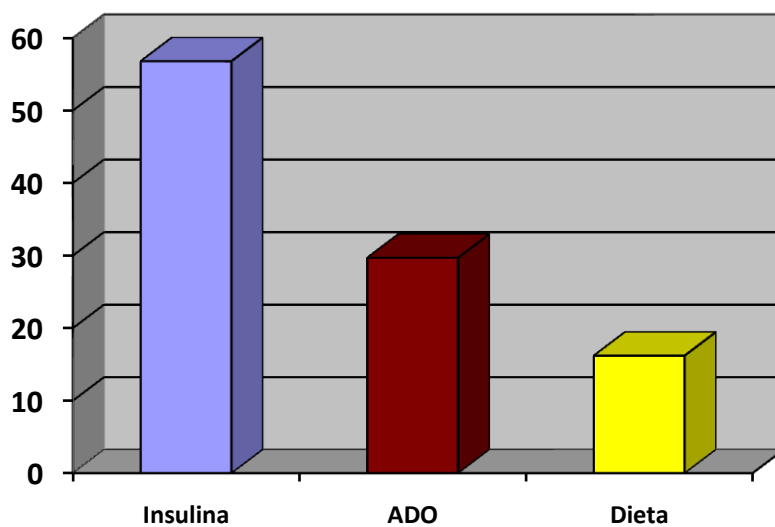


Figura nr 6 Distribuția cazurilor în funcție de tipul terapiei

După tipul terapiei orale cele mai multe cazuri au ca tratament Sulfoniluree 12 cazuri (32.4%), urmate de terapia cu Metformin 8 cazuri (21.6%) și combinație 1 pacient (2.7%).

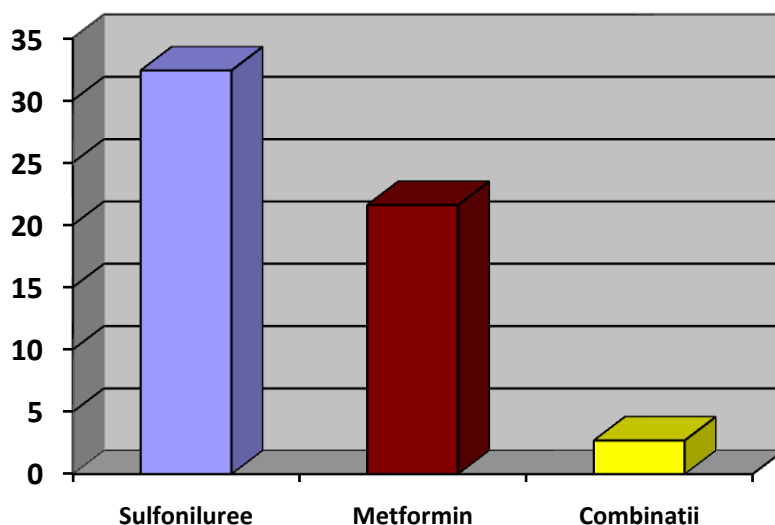


Figura nr.7 Distribuția cazurilor în funcție de tipul terapiei orale

Distribuția în funcție de sex este următoarea: pentru terapia cu antidiabetice orale cei mai mulți pacienți sunt bărbați 14 cazuri și doar 7 femei. În ceea ce privește terapia cu insulină cele mai multe cazuri au fost femei 8 și doar 3 bărbați. (tabel nr 14 și 15)

Tabel nr.14 Distribuția în funcție de terapia orală și sex

DZ-HHC			Terapie Orala		Total
			nu	da	
da	Sex	feminin	9	7	16
		masculin	7	14	21
	Total		16	21	37

Tabel nr.15 Distribuția în funcție de terapia cu insulină și sex

DZ-HHC			Terapie Insulina		Total
			nu	da	
da	Sex	feminin	8	8	16
		masculin	17	3	20
	Total		25	11	36

Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între tipul terapiei și valorile AFP, tipul tumorii sau prezența trombozei de venă portă ($p > 0.05$), în schimb analiza statistică comparativă a tipului terapiei cu dimensiunile tumorii arată date semnificative statistic la pacienții cu tratament cu antidiabetice orale, în sensul în care acești pacienți au dimensiuni ale tumorii < 3 cm ($p < 0.05$)

Tabel nr.16 Corelația între terapia orală și dimensiunile tumorii

		DZ-HHC	Terapie Orala	Dimensiuni Tumora
Spearman's rho	Terapie Orala	Coeficient Corelație	1,000	,450*
		Sig. (2-tailed)	.	,036
		N	37	22
	Dimensiuni Tumora (Cm)	Coeficient Corelație	,450*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,036	.
		N	22	22

*. Corelație semnificativă statistic la nivel 0.05 (2-tailed).

Tabel nr.17 Corelația între terapia cu insulină și dimensiunile tumorii

		DZ-HHC	Dimensiuni Tumora	Terapie Insulina
Spearman's rho	Dimensiuni Tumora (Cm)	Coeficient Corelație	1,000	-,304
		Sig. (2-tailed)	.	,180
		N	22	21
	Terapie Insulina	Coeficient Corelație	-,304	1,000
		Sig. (2-tailed)	,180	.
		N	21	36

În ceea ce privește valorile Hb glicate acestea au fost mai mari la sexul feminin cu o valoare medie de 8.68 comparativ cu bărbații, cu o valoare medie de 8, fără a exista însă diferențe semnificative statistic ($p>0.05$).

De asemenea nu au fost observate asocieri semnificative statistic între tipul terapiei și valorile Hb glicate.

Tabel nr.18 Valorile Hb glicate în funcție de sex

Sex		N	Minim	Maxim	Medie	Deviație std.
feminin	Hb Glicozilata	16	6,5	11,8	8,688	1,6665
	Valid Nr.	16				
masculin	Hb Glicozilata	19	5,2	9,8	8,000	1,3988
	Valid Nr.	19				

În ceea ce privește timpul de la data diagnosticului DZ și data diagnosticului HCC, diabetul zaharat a fost diagnosticat cu cel puțin 6 luni înaintea HCC la 34 de pacienți din totalul de 37 de cazuri (91.89%).

Intervalul de timp între diagnosticul DZ și diagnosticul HCC a fost calculat exact, astfel diabetul a fost prezent înaintea HCC cu o medie de 54.43 ± 41.4 luni, durata diabetului fiind mai mare la pacienții tratați cu insulină (87.42 ± 39.6 luni) comparativ cu cei tratați cu antidiabetice orale (53.64 ± 40.5 luni), datele fiind comparabile cu cele din literatura de specialitate.

Analiza multivariată a riscului de apariție a HCC

Analiza multivariată a riscului de apariție a HCC la pacienții diabetici, a fost calculat comparativ cu un grup de control format dintr-un număr de 160 de pacienți în raport cu datele pacienților din lotul de HCC în ceea ce privește vârsta, sexul, istoricul de diabet.

Datele arată că diabetul zaharat de tip 2 este asociat cu un risc crescut de apariție a HCC indiferent de sex, vârstă sau de asocierea altor factori de risc ca HCV, HBV sau consumul de alcool, datele fiind comparabile cu cele din literatura de specialitate.

Tabel nr19 Analiza riscului de apariție a HCC la pacienții cu DZ

Subiecți	DZ+	DZ-	OR	Valoarea p
Total				
HHC (156)	37 (23.7%)	119 (76.3%)	3.10 (2.1-4.2)	<0.05
CO (160)	21 (13.2%)	139 (86.8%)	2.07 (1.4-2.7)	<0.05
Barbați				
HHC (94)	21 (56.8%)	73 (61.3%)	3.11 (1.9-4.3)	<0.05
CO (97)	13 (13.41%)	84 (86.59%)	1.96 (1.2-2.7)	<0.05
Femei				
HHC (62)	16 (43.2%)	46 (38.7%)	3.08 (1.3-6.9)	<0.05
CO (63)	7 (11.11%)	56 (88.88%)	2.48 (1.2-5.8)	<0.05

În ceea ce privește terapia se poate observa că cei mai mulți pacienți în lotul HCC au ca tratament Sulfoniluree (12 cazuri), urmați îndeaproape de pacienții cu tratament cu insulină și cel mai mic număr de pacienți în acest lot au ca tratament Metformin, comparativ cu lotul de control în care majoritatea subiecților au ca tratament antidiabetic oral Metforminul în procent de 61.9% (13 cazuri), 4 cazuri au ca tratament Sulfoniluree (19.04%) și tot 4 cazuri au ca tratament insulina (19.04%)

Tabel nr.20 Comparația statistică a tratamentului la cele doua loturi

	Metformin	Sulfoniluree	Insulina	Valoare p
HCC	8 (21.62%)	12 (32.43%)	11 (29.72%)	<0.05
Control	13 (61.9%)	4 (19.04%)	4 (19.04%)	<0.05

CONCLUZII

1. Studiul a inclus un număr total de 156 de pacienți cu diagnosticul de HCC (94 bărbați și 62 femei). Vârsta medie a fost de 64,39 ani la bărbați și 69,63 ani la femei. Incidența cea mai mare pe grupe de vârstă fiind la grupa de vârstă >70 ani.
2. Diabetul zaharat de tip 2 a fost prezent în procent de 23,7% (37 de cazuri), procent ce se încadrează în datele din literatura de specialitate care indică incidența Diabetului zaharat între 15,8% și 43,3%
3. Vârsta medie la momentul diagnosticului HCC în cadrul grupului de pacienți diabetici (65,38 ani) a fost mai mică semnificativ statistic ($p < 0.05$) comparativ cu vârsta medie a grupului de pacienți non-diabetici (70,0 ani).
4. Factorii de risc cunoscuți cu rol în dezvoltarea HCC în cadrul lotului total au fost VHC 32,7%, VHB 21,8%, consumul de alcool 17,7%. Un procent de 30,76% din cazuri (48 de cazuri) au fost considerați de etiologie necunoscută, dintre aceștia Diabet zaharat de tip 2 au prezentat 19 cazuri.
5. Ciroza hepatică reprezintă unul din cei mai importanți factori de risc în dezvoltarea HCC, în lotul total de pacienți 94 de cazuri (60,5%) prezentau ciroza hepatică la momentul diagnosticului HCC. Dintre aceștia Diabetul zaharat de tip 2 fost prezent la 16 cazuri ceea ce arată faptul că HCC la pacienții cu DZ tip 2 poate apare și în absența cirozei hepatice ($p < 0.05$). După clasificarea Child-Pugh cele mai multe cazuri au fost în clasa B la ambele grupuri fără a exista diferență semnificativă statistic ($p > 0.05$).
6. Analiza grupurilor în funcție de aspectul tumorii a arătat un procent mai mare de tumori multicentrice la pacienții diabetici dar fără semnificație statistică ($p > 0.05$)
7. Analiza în funcție de dimensiunile tumorii hepatice arată diferență semnificativă statistic între cele două grupuri ($p < 0.05$), astfel în cadrul loturilor studiate ***la pacienții non-diabetici au fost observate forme mai avansate ale HCC. Datele nu sunt conforme cu cele din literatura de specialitate.***
8. În funcție de prezența trombozei de venă portă se observă că există diferență semnificativă statistic între cele două grupuri studiate, ceea ce semnifică forme mai avansate de hepatocarcinom așa cum au fost întâlnite în cadrul loturilor studiate la pacienții non-diabetici ($p < 0.05$). ***Datele nu sunt conforme cu cele din literatura de specialitate, studiile arătând prezența trombozei de venă portă în procente mai mari la pacienții diabetici.***

9. Valorile medii ale AFP au fost mai mari în cadrul grupului de pacienți non-diabetici (AFP=4386.99ng/ml) comparativ cu grupul de diabetici (AFP=3329.12ng/ml) dar fără a se observa diferență semnificativă statistic între cele două grupuri ($p>0.05$). ***Datele sunt conforme cu cele din literatura de specialitate.***
10. Analiza scorului CLIP comparativ la cele două grupuri arată că în grupul de pacienți diabetici majoritatea au un scor CLIP 0 (40.5%) ceea ce arată o medie de supraviețuire de 42.5 luni, comparativ cu grupul de pacienți non-diabetici la care cei mai mulți pacienți s-au încadrat la scor 2 cu o medie de supraviețuire de 16.5 luni, diferență semnificativă statistic ($p<0.05$). Prezența cirozei hepatice este un factor important care poate influența supraviețuirea medie, iar în cadrul grupului de pacienți diabetici, ciroza hepatică în stadii avansate a fost în procent mult mai mic comparativ cu lotul de pacienți non-diabetici.
11. După tipul terapiei cele mai multe cazuri au ca tratament Sulfoniluree 12 cazuri (32.4%), urmate de terapia cu Metformin 8 cazuri (21.6%) și 11 cazuri insulină. ***Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între tipul terapiei și valorile AFP, tipul tumorii sau prezența trombozei de venă portă ($p>0.05$).***
12. Intervalul de timp între diagnosticul DZ și diagnosticul HCC a fost calculat exact, astfel diabetul a fost prezent înaintea HCC cu o medie de 54.43 ± 41.4 luni, durata diabetului fiind mai mare la pacienții tratați cu insulină (87.42 ± 39.6 luni) comparativ cu cei tratați cu antidiabetice orale (53.64 ± 40.5 luni), ***datele fiind comparabile cu cele din literatura de specialitate.***
13. Analiza multivariată a riscului de apariție a HCC la pacienții diabetici, a fost calculat comparativ cu un grup de control format dintr-un număr de 160 de pacienți cu date comparative cu ale pacienților din lotul de HCC în ceea ce privește vârsta, sexul, istoricul de diabet. ***Datele arată că diabetul zaharat de tip 2 este asociat cu un risc crescut de apariție a HCC indiferent de sex, vârstă sau de asocierea altor factori de risc ca HCV, HBV sau consumul de alcool ($p<0.05$), datele sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate.***
14. ***În ceea ce privește terapia se poate observa că cei mai mulți pacienți din lotul HCC au ca tratament Sulfoniluree (12 cazuri), urmați îndeaproape de pacienții cu tratament cu insulină și cel mai mic număr de pacienți în acest lot au ca tratament Metformin, comparativ cu lotul de control în care majoritatea subiecților au ca tratament antidiabetic oral Metforminul în procent de 61.9% (13 cazuri), 4 cazuri***

au ca tratament Sulfoniluree (19.04%) și tot 4 cazuri au ca tratament insulina (19.04%)

- 15. În concluzie, studiul confirmă ca diabetul zaharat de tip 2 reprezintă un factor de risc independent pentru apariția HCC și că precede cu mult timp diagnosticul HCC. Diabetul zaharat am arătat ca nu influențează caracteristicile clinice și parametrii biologici la pacienții cu hepatocarcinom, de asemenea nivelele AFP sunt semnificativ scăzute la pacienții cu HCC și Diabet zaharat, fiind necesare studii viitoare care să investigheze rolul acestui marker în diagnosticul HCC la pacienții cu Diabet zaharat. De asemenea sunt necesare studii viitoare care să determine rolul terapiei antidiabetice în prognosticul și răspunsul la tratament al HCC*

Bibliografie selectivă

1. Barlett DL, Di Bisceglie AM, Laura Dawson W. Cancer of the liver. În: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg A, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Wolter Kluwer/ Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008: 1129- 1156

2. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005;54:533-539.
3. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
4. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002;37:154-160.
5. Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, et al. (2011) Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 128:2344–2352.
6. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(27): 4300–4308.
7. Fattovich G, Llovet JM (2006). Risk factors for hepatocellular carcinoma in HCV-cirrhosis: What we know and what is missing. *J Hepatol*, 44, 1013-6.
8. IARC (2008). World cancer report 2008. Lyon: IARC Press
9. He P, Huang TR (2009). The relationship between HBV genotypes and primary liver cancer. *J Appl Prev Med*, 15, 315-8.
10. Laura Mazilu, Andra Iulia Suceveanu. Tumori hepato-biliare, Ed ExPonto, Constanța 2014 ISBN:978-606-598-299-4
11. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-154
12. Ed Bini, M.D. Epidemiology and Risk Factors Associated with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. AGA 2001, The Burden of Gastrointestinal Diseases.
13. Yu MC, Yuan JM (2004). Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127, S72-8.
14. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(Suppl): 47S-51S.
15. Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, et al (1992). Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer*, 51, 898-902.
16. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al (2002). Alcohol and hepatocellular carcinoma: the

- effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*, 155, 323-31
17. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM (2004). Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127, S87-96.
 18. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al (2002). Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 36, 1206-13.
 19. Kenya PR (1990). Oral contraceptives use and liver tumors: a review. *East Afr Med J*, 67, 146-53.
 20. Valter Donadon, Massimiliano Balbi, Pietro Casarin, Alessandro Vario, Alfredo Alberti, Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: Potential role of insulin, *World J Gastroenterol* 2008 October 7; 14(37): 5695-5700
 21. Bohan EM. Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver; a case report. *Del Med J* 1947; 19: 212-215
 22. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; 2: 1051-1056
 23. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4356-4364
 24. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1537-1547
 25. Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 7-11
 26. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192.
 27. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
 28. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
 29. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
 30. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a

- case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 438-441
31. Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi G, Relli P, Matassi L, Romanelli RG, Gentilini P. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver* 1988; 8: 354-359
 32. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 29-36
 33. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-125
 34. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, Javle M, Moghazy DM, Lozano RD, Abbruzzese JL, Vauthey JN. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1938-1946
 35. Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3025-3032
 36. Kwon SY, Kim SS, Kwon OS, Kwon KA, Chung MG, Park DK, Kim YS, Koo YS, Kim YK, Choi DJ, Kim JH. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1530-1535
 37. Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, Kuo YH, Tsai MC, Lu SN, Lee CM. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2265-2271
 38. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986; 61: 945-955
 39. Donadon V, Balbi M, Gheretti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2506-2511
 40. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-1763.
 41. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, et al. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer* 2004;

- 112(1): 44-50.
42. Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 111-117.
 43. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
 44. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriyaama S, Tanikawa M, Sone Y, Hisanaga Y. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; **91**: 957-963
 45. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB (2005) Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 54: 533–539
 46. Deepak N. Amarapurkar; Nikhil D. Patel; Praful M. Kamani. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC *Annals of Hepatology* 2008; 7(2): April-June: 148-151
 47. Oliveria SA, Koro CE, Yood MU, Sowell M: Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. *Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy* 2008, 2(1):47-57
 48. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32(1):193-203.
 49. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005, 330(7503):1304-1305
 50. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM: New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32(9):1620-1625
 51. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA: Increased cancer related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006, 29(2):254-258.

