

Bosek Irina

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

II Wydział Lekarski WUM

Tytuł pracy doktorskiej „Zaburzenia immunologiczne u osób z cukrzycą typu 2 oraz rakiem jelita grubego”.

Promotor Prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz

Streszczenie.

U chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się istotnie zwiększone ryzyko raka jelita grubego. Mogą być za to odpowiedzialne m.in. zaburzenia układu immunologicznego. Istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej odgrywają cytokiny m.in. interleukina 2, interleukina 6, interleukina 10, TNF alfa, interferon gamma. Celem niniejszej pracy była ocena stężenia we krwi wybranych cytokin - interleukiny 2, interleukiny 6, interleukiny 10, TNF alfa, interferonu gamma u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego w porównaniu z osobami z cukrzycą typu 2 bez raka jelita grubego, z rakiem jelita grubego bez cukrzycy oraz bez obu tych patologii.

Do badania włączono 80 chorych, których podzielono na 4 grupy- 1 grupa (24 osoby) z cukrzycą typu 2, 2 grupa (24 osoby z rakiem jelita grubego bez cukrzycy, 3 grupa (10 osób) – z rakiem jelita grubego oraz cukrzycą typu 2, 4 grupa (22 osoby) – kontrolna bez cukrzycy oraz bez raka jelita grubego. Wszyscy pacjenci mieli wykonaną kolonoskopię, osoby z nowotworem jelita grubego miały potwierdzenie rozpoznania w badaniu histopatologicznym. Były wykonane badania laboratoryjne obejmujące ocenę glikemii na czczo, stężenie insuliny, peptydu C, hemoglobiny glikowanej HbA1c.

Stężenie interleukiny 2, interleukiny 6, interleukiny 10, Interferonu gamma oraz TNF alfa było mierzone metodą immunoenzymatyczną Human IL-2 ELISA KIT, Human IL-6 ELISA KIT, Human IL-10 ELISA KIT, Human IFN γ ELISA KIT, Human TNF α ELISA KIT (DIACLONE Research, France).

Dla porównania badanych grup obliczono podstawowe parametry statystyczne charakteryzujące zmienność ocenianych cech, takie jak: średnie, odchylenia standardowe i mediany. W celu porównania istotności różnic między średnimi przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji i wydzielono grupy jednorodne procedurą Fishera. We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności 0,05. Analizy wykonano w programie statystycznym Statistica 10 (Statsoft).

W grupie osób z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego stwierdzono statystycznie wyższe wartości stężenia interleukiny-2 (4.21 ± 1.61 SE pg/ml) w porównaniu z innymi grupami pacjentów (grupa 1 - 1.57 ± 0.44 SE pg/ml, grupa 2 - 1.64 ± 0.27 SE pg/ml, grupa 4 - 1.95 ± 0.47 SE pg/ml). W przeprowadzonym badaniu stężenie interferonu gamma nie różniło się statystycznie istotnie w żadnej z 4 grup pacjentów (grupa 1 - 2.99 ± 0.93 pg/ml, grupa 2 - 2.84 ± 0.96 pg/ml, grupa 3 - 2.46 ± 0.98 SE pg/ml, grupa 4 - 5.42 ± 1.51 pg/ml). Stwierdzono jedynie tendencję do wyższych wartości stężenia interferonu γ w grupie kontrolnej, u osób bez cukrzycy i bez raka jelita grubego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy stężeń IL-6, IL-10 oraz TNF-alfa pomiędzy badanymi grupami. Obserwowano statystycznie istotny wyższy poziom glikemii na czczo oraz hemoglobiny glikowanej w grupach z cukrzycą typu 2 oraz z cukrzycą typu 2 z towarzyszącym rakiem jelita grubego. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w poziomach insulinemii, peptydu C czy wskaźnika HOMA-IR.

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto następujące wnioski:

- Podwyższony poziom IL-2 w surowicy krwi może być markerem zwiększonego ryzyka raka jelita grubego u osób z cukrzycą typu 2.
- Wyniki pracy sugerują, że pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz podwyższonym poziomem IL-2 w surowicy krwi powinni być objęci szczególnym nadzorem onkologicznym.
- Na podstawie uzyskanych wyników nie można uznać IL-6, IL-10, TNF- α oraz IFN- γ w surowicy krwi za markery raka jelita grubego u osób z cukrzycą typu 2.
- Wskazane jest przeprowadzenie badań na większej liczbie chorych. Może to pozwolić na wyodrębnienie grupy pacjentów z cukrzycą typu 2 z zaburzeniami immunologicznymi, szczególnie narażonych na rozwój raka jelita grubego.

Summary.

The risk of development of colon cancer is increased significantly among patients with type 2 diabetes (T2DM). A mechanism responsible for the higher prevalence of colon cancer (CC) among diabetic patients may be associated with the disturbances of the immune system. Cytokines – Interleukin-2, Interleukin-6, Interleukin-10, Interferon gamma, TNF-alfa play relevant role in the immune response.

The aim of this study was to point out the differences in the immunological state in terms of Interleukin-2, Interleukin-6, Interleukin-10, Interferon gamma, TNF-alfa level among groups of patients with T2DM, patients with CC, patients with T2DM and CC and patients without these diseases.

Material and methods.

80 patients were included in the tests and split into 4 groups: Group 1–24 people with T2DM, Group 2 – 24 people with CC, Group 3 – 10 people with CC and T2DM, and Group 4 – 22 people without T2DM or CC. Colonoscopy was performed for all the patients. All cases of colon cancer were confirmed by histopathological examination.

Laboratory measurements included blood tests such as fasting glucose, insulin, C-peptide, HbA1c. The serum concentration of Interleukin-2, Interleukin-6, Interleukin-10, Interferon gamma, TNF-alfa was determined with the immunoenzymatic (ELISA) method with Human IL-2 ELISA Kit, Human IL-6 ELISA Kit, Human IL-10 ELISA KIT, Human IFN γ ELISA KIT, Human TNF- α ELISA KIT (DIACLONE Research, France).

For comparison of the studied groups, the statistical parameters characterizing the variability of the evaluated features were calculated. Basic statistical parameters characterizing the variability of the evaluated features such as average, standard deviation, standard error and median were calculated for each group. In order to compare the significances of differences between averages, a single agent analysis was conducted and groups were created using the Fisher method. We used p value to determine statistical significance. The assumed level of statistical significance was 0.05. Analyses were performed using the statistical program Statistica 10 (StatSoft).

The concentration of interleukin-2 was statistically higher in the group of patients with T2DM and CC than in groups of patients without those diseases (4.21 ± 1.61 SE pg/ml vs. group 1 -1.57 ± 0.44 SE pg/ml, group 2 -1.64 ± 0.27 SE pg/ml, and group 4 -1.95 ± 0.47 SE pg/ml; $p < 0.05$).

There were no statistically significant differences in the concentrations of IFN γ . IFN γ level in patients from group 1 (T2DM) was $2,99\pm 0,93$ SE pg/ml, group 2 (CC) – $2,84\pm 0,96$ SE pg/ml, group 3 (T2DM and CC) – $2,46\pm 0,98$ SE pg/ml, group 4 (control) – $5,42\pm 1,51$ SE pg/ml, $p < 0.05$. Only a slightly higher level of IFN γ was demonstrated in the control group (patients without T2DM and without CC), however this was statistically insignificant.

There were no statistically significant differences in the concentrations of IL-6, IL-10, TNF- α in patients with T2DM and CC compared to other subjects. The level of fasting glucose and HbA1c in groups of patients with T2DM (group 1) and T2DM with CC (group 3) was statistically higher than in groups of patients without T2DM. There were no statistically significant differences between the groups in levels of insulin, C-peptide and HOMA-IR, however, higher values of HOMA-IR and insulin levels in the groups with T2DM alone and T2DM with concomitant CC were observed.

Conclusions.

- Elevated level of serum IL-2 can be a marker of an increased risk of CC in people with T2DM.
- It seems that patients with T2DM and the increased level of IL-2 should be taken into a special oncological care.
- Upon the obtained results the serum level of IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ can't be considered as markers of colon cancer in patients with type 2 diabetes.
- It is recommended to carry out tests on more patients. It could be useful to extract the group of patients with differences in immune system particularly susceptible to the development of colon cancer.