

De prevalentie van maligniteiten bij mensen met diabetes mellitus type 2

Begeleiders:

Dr. A.A.J Konijnendijk

Dr. K.D.R. Kappert

N. den Braber, MSc

Prof. Dr. G.D. Laverman

Prof. Dr. M.M. Vollenbroek

Julia Simanowski

Gezondheidswetenschappen

Universiteit Twente

Enschede

j.simanowski@student.utwente

ABSTRACT

Doelstelling

Het doen van onderzoek naar de prevalentie van maligniteiten binnen een populatie bestaande uit patiënten met diabetes type 2 (T2D) en dit te vergelijken met de prevalentie van maligniteiten in de algemene Nederlandse populatie.

Onderzoeksdesign en methode

Patiënten geïncludeerd in het Diabetes en Lifestyle Cohort Twente (DIALECT) (n = 672) zijn geëvalueerd op basis van de aan- of afwezigheid van een maligniteit. Hierbij ligt de focus op de prevalentie van maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en blaas. Bij de DIALECT-patiënten is gekeken naar de invloed van leeftijd van de patiënt, of de kankerdiagnose voor of na de diagnose van T2D is gesteld en of pathofysiologische mechanismen invloed hebben op de ontwikkeling van kanker. Deze pathofysiologische mechanismen worden bekeken aan de hand van bloedwaarden: HbA1c, CRP, totaalcholesterol en LDL-cholesterol. De vergelijking met de algemene Nederlandse populatie is gemaakt aan de hand van prevalentiecijfers en de bijbehorende berekende relatief risico's.

Resultaten

In het cohort heeft 25,75% van de patiënten in de levensloop een kankerdiagnose meegemaakt. Binnen deze kankerdiagnoses zijn 31 soorten te onderscheiden. De hoogste prevalentie onder de specifiek onderzochte soorten kanker, 45,4 per 1000, is te zien bij het colon en rectum (n = 30). Blaas- en borstmaligniteiten kennen een prevalentie van 31,87 per 1000 (n = 21), maligniteiten in de pancreas 12,14 per 1000 (n = 8), maligniteiten in het endometrium 4,55 per 1000 (n = 3) en maligniteiten in de lever 1,51 per 1000 (n = 1). Wanneer gekeken wordt naar de algemene Nederlandse populatie liggen alle prevalentiecijfers lager dan in het cohort. Hierbij blijkt dat er een significant verschil is in de prevalentie van kanker tussen de leeftijdscategorieën ($p < 0,001$). Bij de specifieke soorten kanker is minimaal 75% van de kankerdiagnoses gesteld na het stellen van de T2D-diagnose. Bij maligniteiten in de lever, pancreas en endometrium is dit 100%. De onderzochte onderliggende pathofysiologische mechanismen laten geen significant verschil zien tussen de cohort-populatie met kanker en de cohort-populatie zonder kanker. Uit de vergelijking met Nederland blijkt dat T2D-patiënten in het algemeen een groter risico hebben op het ontwikkelen van maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en blaas. Het relatief risico op de ontwikkeling van maligniteiten in de pancreas is het hoogst: 25,42.

Conclusie

De prevalentie van kanker ligt in een populatie met enkel T2D-patiënten hoger dan in de algemene Nederlandse populatie. Deze kankerdiagnoses worden in de meeste gevallen gesteld na de diagnose van T2D. Dit is terug te zien in de relatief risico's die bij alle kankersoorten hoger ligt dan 1. De prevalentie van de ontwikkeling van kanker is significant verschillend tussen de verschillende leeftijdscategorieën. Echter, geen significant verschil is gevonden binnen de waarden van de pathofysiologische mechanismen en de ontwikkeling van kanker.

Trefwoorden

Diabetes type 2, T2D, maligniteiten, kanker, epidemiologie, prevalentie

1 Introductie

In Nederland zijn ruim 1 miljoen mensen bij de huisarts bekend met de diagnose diabetes mellitus type 2 (T2D). In 2019 lag de incidentie van deze ziekte in Nederland op 48.200, met de verwachting te stijgen naar 55.000 in 2040 [1]. T2D is een chronisch progressieve stofwisselingsziekte waarbij de glucoseregulatie ontregeld is. Het lichaam produceert onvoldoende insuline en/of insuline heeft door insulineresistentie onvoldoende effect. Op deze manier kan glucose niet meer goed worden opgenomen door de lichaamscellen [2]. Als gevolg van slechte glucoseopname ervaren patiënten symptomen als een droge mond, vermoeidheid en verminderd zicht [3]. Op lange termijn kunnen er bij T2D-patiënten complicaties ontstaan als afwijkingen aan de ogen, hart- en bloedvaten, nieren, zenuwen en de voeten. Echter, T2D kan in sommige gevallen worden omgekeerd wanneer er op tijd gehandeld wordt [4]. Dit omkeren wordt gedaan aan de hand van het verlagen van het BMI door meer beweging of veranderingen in het eetpatroon [5].

Naast de last die patiënten ondervinden door de aanwezigheid van symptomen, spelen comorbiditeiten een rol bij de kwaliteit van leven van T2D-patiënten [6]. Eerder onderzoek toont aan dat T2D-patiënten een verhoogde kans hebben op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten, nierziekten, mentale ziekten en vormen van kanker [7]. Wanneer specifiek wordt gekeken naar kanker als mogelijke comorbiditeit, toont een meta-analyse uit 2011 aan dat het relatief risico (RR) voor de ontwikkeling van kanker in het algemeen bij T2D-patiënten op 1,11 ligt [8]. Het relatief risico geeft het aantal keren aan dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep [9]. Dit risico op de ontwikkeling van kanker is bij T2D-patiënten specifiek gericht op maligniteiten in de lever ($RR = 1,73$), pancreas ($RR = 2,22$), endometrium ($RR = 1,78$), colon en rectum ($RR = 1,25$), borst ($RR = 1,19$), en de blaas ($RR = 1,26$) [8,10].

Kanker is een overkoepelende term voor maligne nieuwvormingen, ontstaan door ongeremde celgroei. Deze ongeremde celgroei wordt veroorzaakt door genetische schade in het genoom van de cellen. De cellen reageren door deze schade niet meer voldoende op regulatiesignalen. Deze invasieve groei kan leiden tot de vorming van metastasen [11]. In 2019 lag de incidentie van alle kankersoorten in Nederland gezamenlijk op 119.902 (6,94 per 1000 mensen)[12,13]. De kans op het ontwikkelen van een

vorm van kanker in de levensloop is in 2008 bij mannen 1 op de 2,3 Bij vrouwen ligt dit cijfer iets hoger namelijk 1 op de 2,6 [14].

De oorzaak van kanker als potentiële comorbiditeit bij T2D-patiënten ligt waarschijnlijk in pathofysiologische mechanismen. Deze mechanismen kunnen zorgen voor een ondersteunende situatie voor kankercellen [15]. Er kan als eerste mechanisme gekeken worden naar hyperglykemie (HbA1c-bloedwaarde ≥ 53 mmol/mol), oftewel een te hoge bloedsuikerspiegel. Deze hoge glucoseconcentratie is in staat de genexpressie te veranderen op het gebied van proliferatie, migratie en celadhesie. Daarnaast dient deze hoge glucoseconcentratie als energiebron voor een snellere groei van de maligniteit [10]. Ten tweede kan inflammatie (CRP-bloedwaarde ≥ 10 mg/L) een rol spelen in de ontwikkeling van kanker. Er is dan sprake van hoge niveaus van oxidatieve stress en reactieve zuurstofverbindingen, abnormale productie van adipokines en een activering van pro-inflammatoire routes [10]. Deze factoren zorgen voor een ondersteunende omgeving binnen het lichaam voor de groei van de maligniteit. Ten derde kan er gekeken worden naar dislipidemie, een verstoorde verhouding van de vetstoffen (cholesterol) in het bloed (totaalcholesterol-bloedwaarde $\geq 7,5$ mmol en/of LDL cholesterol-bloedwaarde $\geq 3,0$ mmol/L) die de lipid rafts (vet-vlotten) van het celmembraan beïnvloeden [16,17]. Deze beïnvloeding leidt tot de initiatie van oncogene signalering om tumorprogressie te bevorderen [18,19]. Deze onderliggende mechanismen verklaren tevens waarom er overeenkomsten bestaan in de risicofactoren voor T2D en kanker. Onder deze risicofactoren vallen onder andere overgewicht, leeftijd en roken [15].

De relatie tussen T2D en de prevalentie kanker is al uitgebreid onderzocht [8]. Echter, dit onderzoek is niet uitgevoerd met Nederland als specificatie. Tussen landen bestaan leefstijlverschillen die voor een belangrijk deel gezondheidsverschillen kunnen verklaren [20]. Het is daarom onduidelijk of de al bekende cijfers vergelijkbaar zijn voor een enkel Nederlandse T2D-populatie. Het primaire doel van dit onderzoek is om na te gaan of de prevalentie van kanker binnen een patiëntenpopulatie met de diagnose T2D verschilt van de algemene Nederlandse populatie. Hierbij wordt er onderscheid gemaakt in leeftijdscategorieën (<59 jaar, 60-74 jaar, en >75 jaar). Deze verschillende leeftijdscategorieën worden meegenomen om te kijken of leeftijd op zichzelf een verhoogde kans geeft op de ontwikkeling van kanker [21]. Dit onderzoek wordt uitgevoerd met de patiëntenpopulatie van het Diabetes en Lifestyle

Cohort Twente (DIALECT) binnen Ziekenhuisgroep Twente (ZGT).

Het is daarnaast onbekend of de aanwezige kankerdiagnoses te relateren zijn aan de onderliggende pathofysiologische mechanismen. De invloed van deze mechanismen wordt onderzocht door binnen de DIALECT-populatie onderscheid te maken op basis van de bloedwaarden gerelateerd aan deze mechanismen. Hierdoor wordt de aanwezigheid van hyperglykemie, inflammatie en dislipidemie vastgesteld. Dit onderscheid is gemaakt met als doel om het verschil in prevalenties tussen de T2D-patiënten met en zonder de aanwezigheid van de mechanismen in kaart te brengen. Er wordt verondersteld dat de aanwezigheid van deze factoren zullen zorgen voor een hogere prevalentie van kanker [10,15–19].

De vergrootte duidelijkheid over kankerdiagnoses in een T2D-populatie is relevant voor toekomstig onderzoek over de relatie tussen T2D en de ontwikkeling van kanker. Met de hulp van dit onderzoek kan er een op kennis gebaseerde hypothese worden gevormd over het aantal kankerdiagnoses in een T2D-populatie (met de aanwezigheid van verhoogde bloedwaarden). Deze hypothese kan bijdragen aan het opstellen van een gepast onderzoeksdesign. Daarnaast is dit onderzoek relevant voor de praktijk. Door het in kaart brengen van risicofactoren (op basis van de bloedwaarden) voor de ontwikkeling van kanker bij T2D-patiënten kan er bij patiënten die meer risico lopen met meer regelmaat gescreend worden op specifieke soorten kanker. Door de identificatie van kanker in een vroeg stadium of precancereuze beschadiging van weefsels is de kans van genezing bij behandeling hoger [22].

De vraag die centraal staat binnen dit onderzoek is:
In hoeverre bestaat er een verschil tussen de prevalentie van kankersoorten bij patiënten met diabetes type 2 in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie?

De volgende deelvragen zijn geformuleerd:
Wat is de prevalentie van kanker bij T2D-patiënten binnen het DIALECT-cohort?

- Wat is de prevalentie van maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en de blaas in de T2D-patiëntenpopulatie binnen het DIALECT-cohort?
- Wat is het verschil in de prevalentie van kanker bij verschillende leeftijdscategorieën (<59 jaar, 60-74 jaar, en >75 jaar) binnen de T2D-

patiëntenpopulatie binnen het DIALECT-cohort?

- Wat is het verschil in de prevalentie van kanker in de T2D-patiëntenpopulatie binnen het DIALECT-cohort met de aan- en afwezigheid van hyperglykemie, inflammatie en dislipidemie?

2 Methode

Er is vergelijkend onderzoek uitgevoerd om verschillen te identificeren tussen T2D-patiënten uit het DIALECT-cohort en de algemene Nederlandse populatie.

2.1 Setting

DIALECT is een observationeel onderzoek om farmacologisch en niet-farmacologisch management te bestuderen bij een regionale T2D-populatie die wordt behandeld in de tweede lijn in ZGT (Hengelo en Almelo, Nederland). Voor deze studie wordt de data gebruikt die is verzameld doormiddel van het bloedonderzoek binnen het DIALECT-cohort.

2.2 Onderzoekspopulatie

Het DIALECT-cohort bestaat uit 672 T2D-patiënten geïnccludeerd in het tijdsbestek van september 2009 tot april 2022. Voor inclusie gelden de volgende exclusiecriteria:

- Leeftijd van 17 jaar of jonger
- Een onvermogen om de geïnformeerde toestemmingsprocedure te begrijpen
- Onvoldoende kennis van de Nederlandse taal
- Patiënten met niervervangende therapie

Het DIALECT-onderzoek is uitgevoerd in overeenstemming met de verklaring van Helsinki en de richtlijnen van goede klinische praktijk. Het is goedgekeurd door lokale institutionele beoordelingsraden (METC-registratie nummers NL57219.044.16 en 1009.68020) en geregistreerd in het Nederlands Trial Register (trial code NTR5955). Voorafgaand aan het onderzoek hebben alle patiënten de geïnformeerde toestemmingsprocedure getekend.

De vergelijking wordt gemaakt met de algemene Nederlandse populatie uit 2021. Deze populatie bevat circa 17.5 miljoen personen met een Nederlandse nationaliteit [13].

2.3 Variabelen

De primaire variabelen zijn de kankerdiagnoses binnen de patiënten van het DIALECT-cohort. Alle mogelijke soorten maligniteiten worden in kaart gebracht. Er is een verdeling gemaakt in de maligniteiten waar de

focus op ligt binnen dit onderzoek en overige soorten maligniteiten. De focus ligt binnen dit onderzoek op maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en de blaas. De verwachting is dat deze kankersoorten aan de hand van de onderliggende pathofysiologische mechanismen het meest te relateren zijn aan een T2D-diagnose.

Secundair staan de variabelen die betrokken zijn bij de verwachte hogere prevalentie van kanker binnen een T2D-populatie. Dit zijn de leeftijd van de patiënt en de onderliggende pathofysiologische mechanismen betrokken bij zowel kanker als T2D: hyperglykemie, inflammatie en dislipidemie. Van deze drie mechanismen zijn er binnen de DIALECT-dataset variabelen gemeten en beschikbaar voor onderzoek. Deze variabelen bestaan uit bloedwaarden: HbA1c, CRP, totaalcholesterol en LDL-cholesterol.

Hyperglykemie wordt bepaald aan de hand van de HbA1c-waarde. Deze waarde geeft de gemiddelde waarde van de bloedsuikerspiegel in de afgelopen 2 tot 3 maanden weer. Er wordt gesproken van hyperglykemie wanneer de HbA1c-waarde gelijk of hoger is dan 53 mmol/mol [23]. Er wordt een verdeling gemaakt in drie levels. Het eerste level betreft een HbA1c-waarde van 53 mmol/mol of lager. Het tweede level heeft een waarde tussen de 54 en 62 mmol/mol en het derde level een waarde van 63 mmol/mol of hoger [24].

De aanwezigheid van inflammatie wordt bekeken aan de hand van de waardes over de aanwezigheid van het C-reactive proteïne in het bloed, de CRP-waardes. De CRP-normaalwaarde ligt lager dan 3 mg/L. Echter, T2D-patiënten hebben vaak al een verhoogde waarde tussen de 3 en 10 mg/L. Er wordt in dit onderzoek gesproken van een significante ontsteking wanneer de CRP-waarde gelijk of hoger is dan 10 mg/L [25].

Dislipidemie wordt bepaald aan de hand van het totaalcholesterol en het LDL-cholesterol. Voor het totaalcholesterol geldt een normaalwaarde tussen de 3,5 en 7,5 mmol. Het LDL-cholesterol heeft een streefwaarde van lager dan 3,0 mmol/L. Een verhoogd totaalcholesterol en/of LDL-cholesterol geeft een verhoogd risico op dislipidemie [26].

2.4 Databronnen en metingen

De eerste selectie van patiënten met een kankerdiagnoses in het DIALECT-cohort is gemaakt aan de hand van het programma CTcue v4.2.0 (Ctcue B.V., Nederland). Met behulp van algoritmes in dit programma kan gericht data verzameld worden uit de elektronische patiëntendossiers (EPD). Voor het vaststellen van een diagnose van kanker zijn de

patiëntenverslagen doorgenomen. Er is voor de patiëntenverslagen gekozen omdat kanker niet altijd geregistreerd staat als diagnose in Ctcue. In samenwerking met een arts zijn de volgende zoektermen opgesteld om de verslagen van DIALECT-patiënten met de mogelijkheid op een kankerdiagnose in hun levensloop aan de hand van Ctcue te vinden: kanker, cancer, maligniteit, malignancy, maligne tumor, malignant tumor, maligne neoplasma, carcinoom, neoplasma, maligniteiten en tumor.

Na de selectie van patiënten op basis van informatie uit CTcue, worden de patiënten gecontroleerd op kankerdiagnoses via het elektronisch patiëntendossier HiX 63 HF28 (Chipsoft B.V., Nederland). Ten eerste wordt op deze manier vastgesteld of neoplasma's en tumoren daadwerkelijk gediagnostiseerd zijn. Ten tweede is het van belang dat deze tumoren of neoplasma's van kwaadaardige aard zijn. Ten derde worden via HiX het soort kanker en het jaartal van diagnose vastgesteld.

De data over demografische gegevens en de secundaire variabelen over de mechanismen is afkomstig uit de opgeschoonde DIALECT- en CTcue-datasets.

Voor de data betreffende de algemene Nederlandse populatie zijn cijfers gebruikt vanuit het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). In de dataset van de Nederlandse kankerregistratie (NKR) is specifiek gezocht naar kankerdiagnoses in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en blaas. Binnen deze kankersoorten is er gekeken naar de prevalenties per leeftijdscategorie (<59, 60-74 en >75).

Binnen deze cijfers van het IKNL is gekozen voor de 20-jaarsprevalentie. Dit is de langste termijn die bij het IKNL geregistreerd staat. Met deze keuze worden zoveel mogelijk kankerdiagnoses in Nederland meegenomen in de vergelijking met de DIALECT populatie. IKNL houdt voor de prevalentie de volgende definitie aan: het aantal mensen dat nog in leven is bij wie in de twintig jaar voorafgaand een vorm van kanker is vastgesteld [27].

2.6 Statistiek

2.6.1 Patiëntkarakteristieken

De karakteristieken van de DIALECT-populatie: geslacht, leeftijd en bloedwaarden betreffende de onderliggende pathofysiologische mechanismen worden weergegeven. Hierin is een vergelijking gemaakt tussen de subpopulaties van DIALECT: het wel of niet hebben van een kankerdiagnose.

Binnen de DIALECT-populatie is er sprake van levende en overleden patiënten. Bij overleden

patiënten is de weergave van een actuele leeftijd niet mogelijk. De leeftijd weergegeven bij het kopje overleden, is dan ook de gemiddelde leeftijd op het moment van overlijden met de daarbij behorende standaarddeviatie.

Om te kijken of de patiëntkarakteristieken significant verschillen binnen de DIALECT-populatie met en zonder kanker zijn statistische toetsen uitgevoerd. T-toets zijn uitgevoerd om te onderzoeken of de leeftijd (van overlijden) en de bloedwaarden betreffende de pathofysiologische mechanismen significant verschillen tussen de groep met en zonder kankerdiagnose. Bij geslacht is er een chi-kwadraat toets uitgevoerd om te kijken of er een significant verschil bestaat.

2.6.2 Kankerdiagnoses in DIALECT-populatie

De kankerdiagnoses geïdentificeerd in de DIALECT-populatie worden weergegeven aan de hand van prevalentiecijfers per 1000 personen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst, blaas en overige soorten kanker. De cijfers worden per leeftijdscategorie weergegeven: 59 of jonger, 60-74 en 75 of ouder.

Dubbele gevallen van een specifieke vorm van een kanker bij een enkele patiënt maar één keer zijn meegeteld in de prevalentie.

2.6.2.1 Leeftijd

Leeftijd is één van de grootste risicofactoren voor de ontwikkeling van kanker in een algemene populatie [21]. Om te kijken of de leeftijdscategorie van invloed is op de ontwikkeling van een specifieke kankersoort binnen de DIALECT-populatie is een chi-kwadraat toets uitgevoerd. Hierbij is gekeken of er een significant verschil kan worden gevonden tussen de drie leeftijdscategorieën.

2.6.3 Vergelijking prevalentie kanker tussen DIALECT-populatie en algemene Nederlandse populatie

Een vergelijking is gemaakt tussen de DIALECT-populatie en de algemene Nederlandse populatie op basis van de prevalentiecijfers: het aantal bestaande gevallen van kanker per 1000 personen. Hierbij is gekeken naar de totale prevalentie en de prevalentie per leeftijdscategorie: 59 of jonger, 60-74 en 75 of ouder.

Voor deze vergelijking worden er twee aanpassingen gedaan binnen de prevalentiecijfers van DIALECT. Ten eerste zijn alleen de levende patiënten meegenomen in de prevalentiecijfers voor de vergelijking. Ten tweede zijn alleen de

kankerdiagnoses meegenomen van maximaal 20 jaar geleden. Deze keuze is gemaakt om de prevalentiecijfers van DIALECT te laten overeenkomen met de definitie van prevalentie van het IKNL.

Als vergelijkingsmaat is het relatief risico berekend. Hierbij wordt gekeken naar de verhouding tussen de prevalentiecijfers van DIALECT ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. Bij een relatief risico groter dan 1 wordt vastgesteld dat de groep met T2D een grote kans heeft op het ontwikkelen van de maligniteit. Een relatief risico onder de 1 geeft aan dat de kans op ontwikkeling van de maligniteit kleiner is.

2.6.4 Tijdstip van diagnose

Om te onderzoeken of de kankerdiagnoses in de DIALECT-populatie te relateren zijn aan de T2D-diagnose is ten eerste gekeken naar het tijdstip van de kankerdiagnose. Het aantal kankerdiagnoses die hebben plaatsgevonden na een diagnose T2D per specifieke maligniteit zijn vastgesteld.

2.6.5 Pathofysiologische mechanismen

De tweede vergelijking om te onderzoeken of kankerdiagnoses te relateren zijn aan een T2D-diagnose is de vergelijking op basis van de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Deze vergelijking wordt gemaakt tussen de DIALECT-populatie met en de DIALECT-populatie zonder kanker. Er is gebruik gemaakt van data betreffende de bloedwaarden over de pathofysiologische mechanismen. Er wordt gekeken in hoeverre de waarden van HbA1c, CRP, totaalcholesterol en LDL-cholesterol verschillen tussen de twee subpopulaties van DIALECT. Binnen deze vergelijking is onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten kanker.

Om te kijken of de verschillende levels aangebracht in de bloedwaarden significant verschillen tussen de groep met een kankerdiagnose en de groep zonder kankerdiagnose is een chi-kwadraat toets uitgevoerd. Hiermee is onderzocht of de pathofysiologische mechanismen van invloed zijn op het wel of niet ontwikkelen van een specifieke vorm van kanker.

De statistiek in dit onderzoek bestaat dus zowel uit beschrijvende statistiek als statistische toetsen. De beschrijvende statistiek wordt opgeschreven aan de hand van frequenties, de centrummaten en de spreidingsmaten. De frequentie wordt weergegeven als aantal met bijbehorend percentage. De centrummaten zijn de gemiddelden van de gegevens. Hierbij wordt de standaarddeviatie als spreidingsmaat gegeven. De statistische toetsen die zijn uitgevoerd zijn gedaan met behulp van het programma R-studio x64 3.6.2. P-waarden kleiner dan 0,001 worden beschouwd als statistisch significant.

3 Resultaten

3.1 Populatie DIALECT

De database van CTcue bestond uit 672 DIALECT-patiënten. Vanuit CTcue zijn 270 van de 672 patiënten geselecteerd met een zekerheid of twijfels over het hebben van een kankerdiagnose. Van deze 270 patiënten is voor 170 patiënten via het elektronische patiëntendossier HiX daadwerkelijk een kankerdiagnose in de levensloop vastgesteld.

Bij de samenvoeging van de datasets uit CTCue, gecontroleerd in HiX, en de DIALECT-datasets zijn er in totaal 13 patiënten geëxcludeerd. Negen patiënten uit het CTcue-dataset bleken niet in het DIALECT-cohort te zitten. De andere vier geëxcludeerde DIALECT-patiënten waren niet bekend binnen de CTCue-dataset. Hierdoor was er sprake van missende data betreffende de kankerdiagnoses. Er zijn binnen deze studie uiteindelijk 659 patiënten meegenomen in het onderzoek, waarvan 170 met een kankerdiagnose.

De subpopulatie van DIALECT met een kankerdiagnose in de levensloop bestond voor een klein merendeel uit mannen. Het aantal mannen bedroeg 98 (57,6%) en het aantal vrouwen 72 (42,4%). Binnen deze populatie was de gemiddelde leeftijd van de levende patiënten 74,0 ($\pm 7,7$) en de gemiddelde leeftijd van overleden patiënten 76,7 ($\pm 6,4$). De bloedwaarden van deze subpopulatie lagen bij HbA1c (57,93 $\pm 11,88$), totaalcholesterol (3,95 $\pm 0,85$) en LDL-cholesterol (1,97 $\pm 0,72$) lager dan in de subpopulatie zonder kankerdiagnose. De CRP-waarde lag juist hoger (4,45 $\pm 6,01$).

De subpopulatie zonder een kankerdiagnose bestond uit 303 mannen (62,0%) en 186 vrouwen (38,0%). De gemiddelde leeftijd van de levende patiënten en de leeftijd van overlijden lagen hier lager, namelijk op 68,3 ($\pm 10,1$) en 74,2 ($\pm 8,0$). De bloedwaarden van deze groep waren als volgt: HbA1c 58,48 $\pm 12,05$, CRP 4,26 $\pm 8,00$, totaalcholesterol 4,14 $\pm 1,01$ en LDL-cholesterol 2,03 $\pm 0,80$.

Er is een significant verschil gevonden tussen de leeftijd van de levende patiënten met een kankerdiagnose en levende patiënten zonder kankerdiagnose. ($p < 0,001$). De rest van de patiëntkarakteristieken laten geen significant verschil zien zoals aangegeven tabel 1.

Tabel 1

Patiëntkarakteristieken DIALECT-populatie

		Kanker (n=170)	Geen kanker (n=489)	p-waarde
Geslacht n (%)	Mannen	98 (57,6)	303 (62,0)	0,367
	Vrouwen	72 (42,4)	186 (38,0)	
Leeftijd, in jaren Gemiddelde (SD)	Levend	74,0 (7,7)	68,3 (10,1)	<0,001
	Overleden	76,7 (6,4)	74,2 (8,0)	
HbA1c Gemiddelde (SD)		57,93 (11,88)	58,48 (12,05)	0,609
CRP Gemiddelde (SD)		4,45 (6,01)	4,26 (8,00)	0,740
Totaalcholesterol Gemiddelde (SD)		3,95 (0,85)	4,14 (1,01)	0,017
LDL-cholesterol Gemiddelde (SD)		1,97 (0,72)	2,03 (0,80)	0,323

3.2 Prevalentiecijfers DIALECT-populatie

Binnen de DIALECT-populatie is bij 170 van de 659 patiënten in de levensloop een kankerdiagnose vastgesteld. Binnen deze diagnoses zijn 31 verschillende soorten gediagnostiseerd. De prevalentiecijfers van de specifieke kankersoorten liggen het hoogst bij maligniteiten in het colon en rectum. Deze soort maligniteit is per 1000 patiënten bij 45,52 patiënten te vinden. Voor de andere soorten maligniteiten zijn deze prevalentiecijfers als volgt: borst en blaas 31,87 per 1000, pancreas 12,14 per 1000, endometrium 4,55 per 1000 en voor de lever op 1,52 per 1000.

Tabel 2

Prevalentie van kankersoorten per 1000 personen in de DIALECT-populatie

Kanker soort	Totaal (n=659)	<59 (n=87)	60-74 (n=322)	>75 (n=250)	p- waarde
Lever	1,51	0,00	0,00	4,00	<0,001
Pancreas	12,14	0,00	6,21	24,00	<0,001
Endometrium	4,55	0,00	9,32	0,00	<0,001
Colon en rectum	45,52	11,49	34,16	72,00	<0,001
Borst	31,87	11,49	21,74	52,00	<0,001
Blaas	31,87	0,00	15,53	64,00	<0,001

Naast het voorkomen van deze soorten kanker zijn er 107 patiënten (162,37 per 1000 patiënten) met één of meer andere varianten van kanker. De hoogste prevalentie is daar te zien in diagnoses van een vorm van huidkanker: 94,08 per 1000. Ook diagnoses van prostaatkanker (19,73 per 1000), diagnoses van kanker in de luchtwegen (19,73 per 1000) en diagnoses van nierkanker (15,17 per 1000) komen vaak voor.

De resultaten in tabel 2 laten een significant verschil zien in de prevalentie van kanker tussen de verschillende leeftijdscategorieën. Deze significantie is bij alle specifieke kankersoorten te zien.

3.3 Vergelijking met de algemene Nederlandse populatie

In de algemene Nederlandse populatie komt borstkanker het vaakst voor met een prevalentie van 12,28 per 1000 mensen. Daarna volgen maligniteiten in het colon of rectum (6,32 per 1000), maligniteiten in de blaas (3,22 per 1000), maligniteiten in het endometrium (1,29 per 1000), maligniteiten in de pancreas (0,15 per 1000) en maligniteiten in de lever (0,13 per 1000).

Zoals tabel 3 laat zien is de kans voor het ontwikkelen van een maligniteit in de pancreas is voor T2D-patiënten 25,42 keer zo groot als voor een algemeen Nederlander. T2D-patiënten hebben daarnaast 5,58 keer meer kans op maligniteiten in het colon of rectum, 4,26 keer meer voor maligniteiten in de blaas, 3,21 keer meer voor maligniteiten in het colon of rectum en 3,05 keer meer voor maligniteiten in het endometrium. Voor maligniteiten in de lever ligt het relatief risico op 0,00.

3.4 Tijdstip van diagnose

Binnen de kankerdiagnoses vastgesteld in de DIALECT-populatie is te zien dat in alle gevallen meer dan 75% is vastgesteld na de diagnose T2D. Zoals te zien in tabel 4 is bij 76,2% van de gevallen van borstkanker de diagnose van kanker na een T2D-diagnose gesteld. Voor maligniteiten in de blaas is dit 85,7% en voor maligniteiten in het colon en rectum 90,0%. Voor maligniteiten in de lever, pancreas en endometrium ligt deze score op 100,0%.

Tabel 3

Vergelijking tussen de 20-jaarsprevalentie per 1000 mensen van kankersoorten in de algemene Nederlandse populatie en de DIALECT-populatie met de daarbij horende relatief risico's.

		Algemene Nederlandse populatie				DIALECT-populatie				Relatief risico			
		Totaal (n = 17.475 .415)	<59 (n = 12.833 .538)	60-74 (n = 3.112. 475)	>75 (n = 1.529. 402)	Totaal (n = 511)	<59 (n = 83)	60-74 (n = 263)	>75 (n = 165)	Totaal	<59	60-74	>75
Kanker soort	Lever	0,13	0,04	0,35	0,39	0,00	0,00	0,00	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00
	Pancreas	0,15	0,04	0,42	0,58	3,91	0,00	0,00	12,121	25,42	0,00	0,00	20,86
	Endometrium	1,29	0,17	3,48	6,13	3,91	0,00	7,61	0,000	3,05	0,00	2,19	0,00
	Colon en rectum	6,32	0,98	14,85	33,74	35,26	12,05	26,62	60,606	5,58	12,29	1,79	1,80
	Borst	12,28	5,02	30,71	35,68	39,36	12,09	22,81	48,485	3,21	2,40	0,74	1,36
	Blaas	3,22	0,42	7,56	17,86	13,70	0,00	11,41	21,242	4,26	0,00	1,51	1,19

Tabel 4

Prevalentie van kankersoorten in de DIALECT-populatie, gebaseerd op tijdstip van diagnose

		Kanker voor T2D	Kanker na T2D
Kankersoort n (%)	Lever (n=1)	0 (0,00)	1 (100,00)
	Pancreas (n=8)	0 (0,00)	8 (100,00)
	Endometrium (n=3)	0 (0,00)	3 (100,00)
	Colon en rectum (n=30)	3 (10,00)	27 (90,00)
	Borst (n=21)	5 (23,81)	16 (76,19)
	Blaas (n=21)	3 (14,29)	18 (85,71)
	Overig (n=107)	15 (14,02)	92 (85,98)

3.5 Pathofysiologische mechanismen

In zowel de groep zonder een kankerdiagnose als de groep met een kankerdiagnose is level 1 HbA1C het meest voorkomend. In de groep zonder kankerdiagnose is dit 36,0% van de subpopulatie. Bij de groep met een kankerdiagnose is dit 37,1%.

Voor de CRP-waarde geldt dat bij beide subpopulaties de waarde van de meeste patiënten onder de 10 ml/L ligt. Bij de subpopulatie zonder kankerdiagnose is dit 90,8% van de patiënten en bij de subpopulatie met een kankerdiagnose is dit 90,6%.

De waarden voor totaalcholesterol en de LDL-cholesterol liggen bij beide subpopulaties ook voor het grootste deel in de laagste categorie. Bij totaalcholesterol ligt 99,2% van de subpopulatie zonder kankerdiagnose in de categorie onder de 7,5 mmol. Voor de subpopulatie met een kankerdiagnose ligt dit op 99,4%. Bij LDL-cholesterol zijn deze waarden respectievelijk 81,0% en 87,6%.

Tabel 5

Prevalentie van kankersoorten in de DIALECT-populatie per onderliggend pathofysiologische mechanisme

		Geen kanker (n=489)	Wel kanker (n=170)	P-waarde	Lever (n=1)	Pancreas (n=8)	Endometrium (n=3)	Colon en rectum (n=30)	Borst (n=21)	Blaas (n=21)	Overig (n= 107)
HbA1c n (%)	Level 1	176 (36,0)	63 (37,1)	0,871	1 (100,0)	2 (12,5)	2 (66,7)	11 (36,7)	8 (38,1)	10 (47,6)	36 (33,6)
	Level 2	154 (31,5)	54 (31,8)		0 (0,0)	1 (12,5)	1 (33,3)	9 (30,0)	5 (23,8)	8 (38,1)	38 (35,5)
	Level 3	159 (32,5)	51 (30,0)		0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	10 (33,3)	8 (38,1)	3 (14,3)	32 (29,9)
	NA	0 (0,0)	2 (1,2)		0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
CRP n (%)	≥ 10	44 (9,0)	15 (8,8)	1,000	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,3)	1 (4,8)	3 (14,3)	10 (9,3)
	< 10	444 (90,8)	154 (90,6)		1 (100,0)	7 (87,5)	3 (100,0)	26 (86,7)	20 (95,2)	18 (85,7)	97 (90,7)
	NA	1 (0,2)	1 (0,6)		0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Totaal cholesterol n (%)	≥ 7,5	3 (0,6)	0 (0,0)	0,719	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	< 7,5	485 (99,2)	169 (99,4)		1 (100,0)	7 (87,5)	3 (100,0)	30 (100,0)	21 (100,0)	21 (100,0)	107 (100,0)
	NA	1 (0,2)	1 (0,6)		0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
LDL-cholesterol n (%)	≥ 3,0	56 (11,5)	16 (9,4)	0,435	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	5 (16,7)	2 (9,5)	2 (9,5)	9 (8,4)
	< 3,0	396 (81,0)	149 (87,6)		1 (100,0)	6 (75,0)	3 (100,0)	25 (83,3)	18 (85,7)	19 (90,5)	95 (88,8)
	NA	37 (7,6)	5 (2,9)		0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	3 (2,8)

De resultaten in tabel 5 laten zien dat er geen significant verschil is tussen de groep met de ontwikkeling van kanker en de groep zonder ontwikkeling van kanker op basis van de verschillende levels aangebracht in alle onderliggende pathofysiologische mechanismen.

4 Discussie

In dit vergelijkend onderzoek is er gekeken naar de verschillen in kankerdiagnoses tussen een T2D-populatie en de algemene Nederlandse populatie. Dit is gedaan aan de hand van de berekening van de prevalentie van kankerdiagnoses vanuit data van het DIALECT-onderzoek, IKNL en het CBS. Deze prevalentiecijfers zijn daarna gebruikt voor het bepalen van het relatief risico voor de ontwikkeling van kankersoorten bij een T2D-diagnose. Om de reden achter de relatief risico's te vinden is er gekeken naar het tijdstip van de kankerdiagnose, leeftijd van de patiënt en de bloedwaarden betreffende de drie onderliggende pathofysiologische mechanismen.

4.1 Belangrijkste bevindingen

Over het algemeen is te zien dat de prevalentiecijfers voor de specifieke vormen van kanker hoger liggen in de DIALECT-populatie dan in de algemene Nederlandse populatie. De enige uitzondering hierop is het niet voorkomen van leverkanker in de DIALECT-populatie. Deze uitzondering is waarschijnlijk te verklaren doordat leverkanker een soort kanker is dat in Nederland relatief weinig voorkomt [12]. Het niet voorkomen van leverkanker in de aangepast DIALECT-populatie berust daarom waarschijnlijk op toeval vanwege een kleine populatie.

Daarnaast is te zien dat bij beide populaties de leeftijdsgroep van 75 jaar of ouder de hoogste prevalentiecijfers heeft. De hogere prevalentie in de oudste leeftijdsgroep is te verklaren door het natuurlijke verouderingsproces. Veroudering brengt een afnemende functionering van het immuunsysteem met zich mee. Voor het tegengaan van tumorcellen zijn T-cellen nodig. Echter, de functionering van de T-cellen verslechterd door het veranderen van de reactie op macrofagen en neutrofielen die de functionering van de T-cel reguleren [21].

Maligniteiten in het endometrium binnen de DIALECT-populatie zijn hier echter een uitzondering op. Deze uitzondering is mogelijk te verklaren door de grote rol die overgewicht in deze ziekte speelt. Door het hebben van overgewicht neemt de hoeveelheid oestrogeen in het lichaam toe. Een verhoogde waarde oestrogeen leidt tot hyperinsulinemie, een verhoogde insulinespiegel. Een verhoogde insulineaarde is een

van de grootste risicofactoren voor het ontwikkelen van maligniteiten in het endometrium. Doordat de ontwikkeling van overgewicht tegenwoordig vaak eerder plaatsvindt, is de kans aanwezig dat ook maligniteiten in het endometrium eerder worden gediagnostiseerd [28].

Binnen de DIALECT-populatie is daarnaast te zien dat maligniteiten in het colon en rectum de hoogste prevalentie hebben, gevolgd door borstkanker. Dit resultaat valt op doordat dit vergeleken met de prevalentie in de algemene Nederlandse populatie omgedraaid is. De relatie tussen deze maligniteiten in het colon en rectum en T2D is mogelijk te verklaren door het mechanisme hyperinsulinemie. Door het effect van een verhoogde insulinespiegel en een verhoogd niveau van IGF-1 receptoren op het colonepitheel, is de kans op spontane mutaties in dit gebied groot. Deze mutaties spelen een belangrijke functie in de begin- en progressiefase van carcinogenese bij maligniteiten in het colon en rectum. Deze verklaring wordt ondersteund door een verhoogd niveau van c-peptides, dat geassocieerd wordt met een verhoogd risico op maligniteiten in het colon en rectum [29].

Wanneer er tot slot gekeken wordt naar de overige soorten maligniteiten die gediagnostiseerd zijn bij de DIALECT-populatie valt het op dat er 62 diagnoses zijn van een vorm van huidkanker. Deze 62 diagnoses staat gelijk aan een prevalentie van 121,33 per 1000 levende T2D-patiënten in het DIALECT-cohort. Vergeleken met een prevalentie van 7,38 per 1000 mensen in de algemene Nederlandse populatie is dit erg hoog [12,13]. Het is echter nog niet bekend hoe deze hoge prevalentiecijfers te verklaren zijn.

De diagnoses van maligniteiten in de lever, pancreas en endometrium hebben binnen het DIALECT-cohort allemaal plaatsgevonden nadat de patiënt al was gediagnostiseerd met T2D. Voor de diagnose van maligniteiten in het colon en rectum, borst, blaas en overige plaatsen geldt dat meer dan 75% na de diagnose T2D heeft plaatsgevonden. Dit resultaat ondersteunt de hypothese dat kanker een comorbiditeit is van T2D. Deze latere diagnose van kanker kan naast het zijn van een comorbiditeit eveneens worden verklaard door het verouderingsproces. Echter, hierbij moet benadrukt worden dat het aantal gevallen van een maligniteit klein is. Dit heeft als resultaat dat de kans dat deze uitkomst op toeval berust groter is.

Wanneer er gekeken wordt naar de levels aangebracht in de HbA1c-waarden is er bij de maligniteiten in de pancreas te zien dat 50% van de gevallen zich in level drie bevindt. De bloedsuiker van deze patiënten ligt in

de hoogste categorie. In pancreaskanker speelt onder andere het eiwit SREBP-1 een rol. De hoge bloedsuikerspiegel ondersteunt de proliferatie en onderdrukt autofagie (het afbreken van beschadigde eiwitten of lichaamsvreemde deeltjes) door extra uitgave van het SREBP-1 eiwit. Dit verklaart waarom de patiënten met een hoge bloedsuikerspiegel een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van pancreaskanker [30].

In de berekende relatief risico's valt op dat bij borstkanker in de leeftijdscategorie 60-74 het relatief risico onder de 1 ligt. De andere relatief risico's rondom borstkanker liggen echter hoger dan 1. Bij het bepalen van de jaartallen waarin de kanker is vastgesteld, is er gekeken naar het jaartal van de primaire tumor. Door het niet meenemen van de kankerdiagnoses voor 2001 zijn er in deze categorie kankerdiagnoses weggevallen. Hieronder valt ook een borstkankerpatiënt waarbij de diagnose van de primaire tumor voor 2001 plaatsvond. Echter, bij deze patiënt is na 2001 ook een borstkankerdiagnose vastgesteld. Voor de prevalentiecijfers van DIALECT kan deze enkele patiënt zorgen voor een grote verschuiving in het resultaat.

4.2 Beperkingen

Algemeen gekeken naar het onderzoek, moet er rekening worden gehouden met een selectiebias. De patiënten geïncludeerd in het DIALECT-cohort zijn allemaal patiënten die worden behandeld in het ziekenhuis. Naar schatting hebben 85% van de T2D-patiënten echter voornamelijk te maken met de huisartsenpraktijk. Zij bezoeken een huisarts, praktijkondersteuner of diabetesverpleegkundige. T2D-patiënten die zijn doorverwezen naar de tweede lijn hebben een meer complexe zorgvraag. Onder deze complexe zorgvraag vallen patiënten die geen goede glucoseregulatie hebben onder behandeling van de huisarts, patiënten met een zeer hoog HbA1c en/of klinische verschijnselen, patiënten met comorbiditeiten en patiënten die kwetsbaar zijn en/of niet in staat zijn zelf de glucose goed te reguleren [31]. De DIALECT-populatie vormt daarmee geen optimale weerspiegeling van een T2D-populatie.

De basis van dit onderzoek ligt bij de identificatie van kankerdiagnoses binnen het cohort. Het opsporen van patiënten ging aan de hand van het algoritme van het programma CTcue. Het algoritme werkt op basis van de invoer van zoekwoorden. Deze zoekwoorden zijn in dit onderzoek samen met één behandelend arts betrokken bij het DIALECT-onderzoek opgesteld. Mogelijk ontbraken daarbij relevante trefwoorden. Missende trefwoorden kunnen resulteren in het missen

van kankerdiagnoses waardoor de prevalentiecijfers van DIALECT lager zijn uitgevallen dan de werkelijkheid. Het ontbreken van trefwoorden valt te voorkomen door met alle behandelend artsen van de patiënten binnen DIALECT te spreken over hun manier van notatie van kanker binnen patiëntenverslagen. Op deze manier komen alle mogelijke zoekwoorden boven tafel en kunnen deze ingevoerd worden in CTcue. Het hebben van alle mogelijke notaties van kanker in de patiëntenverslagen zorgt ervoor dat er geen kankerdiagnoses worden gemist. Niet alleen CTcue kent zijn gebreken, maar ook het elektronisch patiëntendossier HiX. Niet elke kankerdiagnose wordt op de juiste manier door een arts genoteerd. Hierdoor is het lastig om van alle patiënten de juiste soort kanker met het bijbehorende jaar op te sporen. Ook deze belemmering kan ervoor gezorgd hebben dat kankerdiagnoses gemist zijn en de prevalentiecijfers lager zijn uitgevallen. Om het proces rondom het vinden van de juiste informatie over de kankerdiagnose goed en volledig te laten verlopen, is samenwerking met een arts gedurende het hele proces aan te raden.

De betrouwbaarheid van dit onderzoek is grotendeels afhankelijk van de grootte van de populatie. Om de populatie zo groot mogelijk te houden zijn alle patiënten waarvan de informatie over de aan- of afwezigheid van een kankerdiagnose bekend waren meegenomen. Een populatie van 107 T2D-patiënten met een kankerdiagnoses is echter gebleken niet groot genoeg te zijn. De uitgevoerde statistische toetsen hebben in de meeste gevallen niet genoeg kracht om statistisch significante verschillen vast te kunnen stellen. Dit wordt veroorzaakt door de te kleine populatie. Door de focus te leggen op zes specifieke soorten kanker: lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en blaas is de populatie per soort nog kleiner. Zo is gebleken dat maar één patiënt binnen het cohort een diagnose leverkanker heeft gehad. Met een enkele patiënt kan je over dit onderwerp geen betrouwbare uitspraken doen. Er waren binnen de DIALECT-populatie patiënten met ontbrekende bloedwaarden. Dit resulteert in een onvolledige analyse betreffende de invloed van de onderliggende pathofysiologische mechanismen. Deze patiënten zijn niet geëxcludeerd om de informatie over de kankerdiagnoses van deze patiënten in stand te houden.

De relatief risico's berekent in dit onderzoek zijn waarschijnlijk een onderschatting van het daadwerkelijke de relatief risico's. Doordat er gebruik is gemaakt van een bestaande dataset van het IKNL is er geen onderscheid gemaakt in de aan- of afwezigheid van T2D in de 17 miljoen mensen in de algemene Nederlandse populatie. Het is niet bekend in hoeverre de mensen met een kankerdiagnose in deze

populatie daadwerkelijk te maken hadden met T2D. Hierdoor zullen er ook kankerdiagnoses zijn zonder een diagnose T2D. Dit aantal zal waarschijnlijk rond de 660.000 liggen (uitgegaan van een kans van 1 op 2,4 [14]). In vervolgonderzoek zal er dus beter gekeken moeten worden naar de mogelijkheden voor een vergelijkingsgroep, waar alle data beschikbaar is.

4.3 Interpretatie

Naast de beperkingen van dit onderzoek moeten ook bepaalde keuzes in acht worden genomen bij het interpreteren van dit onderzoek. Om de DIALECT-populatie te vergelijken met de NKR-cijfers van IKNL is onder andere de beslissing genomen om personen die meerdere malen dezelfde soort kanker hebben ontwikkeld maar een enkele keer mee te tellen. De prevalentie van IKNL draait om het aantal personen dat een specifieke kankerdiagnose heeft gehad, niet het totaal aantal gestelde kankerdiagnoses binnen de algemene Nederlandse populatie. Wanneer alle diagnoses waren meegeteld, hadden de preventiecijfers binnen de DIALECT-populatie hoger gelegen. Echter, dit zou geen effect hebben op de vergelijking met de algemene Nederlandse populatie. De prevalentiecijfers van de DIALECT-populatie liggen op het moment al hoger dan die van de algemene Nederlandse populatie en zouden dus alleen nog maar meer stijgen. De conclusie getrokken uit deze cijfers zou dus hetzelfde zijn gebleven.

De tweede keuze is de 20-jaarsprevalentie. Deze keuze is gemaakt om zoveel mogelijk patiënten mee te nemen in de vergelijking. Wanneer er gekozen was voor de 5-jaarsprevalentie of 10-jaarsprevalentie waren de prevalentiecijfers lager uitgevallen voor de algemene Nederlandse populatie. In de cijfers over kankerdiagnoses uit de DIALECT-populatie zijn geen diagnoses meegenomen van voor 2001 om de vergelijking zo eerlijk mogelijk te houden. Het zou mooier zijn geweest wanneer er cijfers zonder restricties bekend waren over de algemene Nederlandse populatie. Op deze manier hadden alle diagnoses uit het DIALECT-cohort meegenomen kunnen worden.

De derde keuze is het enkel meenemen van de levende patiënten in de vergelijking met de algemene Nederlandse populatie. Door deze keuzes zijn de prevalentiecijfers in overeenstemming met de definitie die IKNL geeft aan prevalentie. Dit is de naast de 20-jaarsprevalentie de reden dat de prevalentiecijfers van DIALECT in de vergelijking (tabel 3) verschillen van de totale prevalentiecijfers (tabel 2) van DIALECT.

4.4 Generalisatie

Er is gebruik gemaakt van een cohort bestaande uit 659 T2D-patiënten. Echter, Nederland kent meer dan 1 miljoen T2D-patiënten. Wanneer er gekeken wordt naar de optimale steekproefgrootte bij een foutenmarge van 2% en een betrouwbaarheidsniveau van 95%, ligt deze rond de 2.400. De gebruikte populatie is geschikt voor een foutenmarge van 4% en een betrouwbaarheidsniveau van 95%. Als onderzoeker wordt er vaak gestreefd naar een zo laag mogelijk foutenmarge, om de resultaten meer te laten overeenkomen met de gehele populatie. De generalisatie van dit onderzoek zal een groter foutenmarge hebben dan gewenst. Het onderzoek is geschikt om bepaalde hypothesen mee op te stellen. Met de cijfers kan er een inschatting worden gemaakt voor de ontwikkeling van kanker binnen een 2^e-lijns T2D-populatie, maar er zal geen goede generalisatie kunnen worden gemaakt een algemene Nederlandse T2D-populatie.

4.5 Aanbevelingen

Voor vervolgonderzoek wordt ten eerste aangeraden om naast de drie onderzochte pathofysiologische mechanismen, nog twee mechanismen mee te nemen. Eén hiervan is al eerder benoemd, namelijk hyperinsulinemie. De tweede factor is oxidatieve stress. In dit onderzoek zijn deze twee mechanismen niet meegenomen door het ontbreken van gerelateerde data. In vervolgonderzoek kan de benodigde data verzameld worden, zodat er een volledig beeld van alle mechanismen kan worden gevormd.

Hyperinsulinemie is een chronisch verhoogde insulinespiegel. IGF-1-receptoren en hybride insuline/IGF-1-receptoren worden geactiveerd en stimuleren op deze manier de proliferatie en overleving van kankercellen en bevorderen metastasen [10]. Verhoogde oxidatieve stress zorgt voor een disbalans tussen de productie van reactieve zuurstofsoorten (radicalen) en antioxiderende afweer. Oxidatieve stress kan zorgen voor beschadiging van celstructuren (inclusief lipiden en membranen) en eiwitten, specifiek DNA. Mutaties in het DNA is een belangrijke stap in de carcinogenese, het proces waarbij cellen veranderen in kankercellen [10].

Om alle vijf mechanismen met de juiste betrouwbaarheid te kunnen onderzoeken, is het van belang de steekproef (het cohort) te vergroten tot minimaal 2.000 T2D-patiënten.

Een samenwerking met verschillende artsen wordt aanbevolen. Deze artsen kunnen werkzaam zijn op de

afdeling interne geneeskunde of op de afdeling oncologie. Door een goede samenwerking en de opstelling van volledige zoektermen kunnen de juiste gegevens worden opgehaald, en zullen er minder fouten in de dataset aanwezig zijn.

In dit onderzoek is er gebruik gemaakt van een relatief risico. Deze uitkomst viel niet te corrigeren voor confounders. Echter, het is van belang dit wel te doen om de daadwerkelijke sterkte van het verband te vinden. Om te kunnen corrigeren voor confounders zal er gewerkt moeten worden met een logistische regressie en de bijbehorende odds ratio. Dit is echter niet mogelijk wanneer er gewerkt wordt met de cijfers van het IKNL. Er is geen data beschikbaar over onder andere de leeftijd en het geslacht die horen bij deze kankerdiagnoses.

De vooraf bepaalde klinische relevantie van dit onderzoek is niet als verwacht. Tussen de verschillende levels in de bloedwaarden van de pathofysiologische mechanismen is geen significant verschil gevonden. Het valt dus niet met zekerheid te zeggen dat screening van patiënten met hyperglykemie, inflammatie en dislipidemie een eerdere diagnose van kanker zal opleveren. Het screenen op kanker van oudere patiënten vanaf 60 jaar valt aan te raden. De prevalentiecijfers van de specifieke soorten kanker nemen toe vanaf 60 jaar en zijn het hoogst bij een populatie ouder dan 75 jaar.

5 Conclusie

De vraag die centraal stond binnen deze studie is: *In hoeverre bestaat er een verschil tussen de prevalentie van kankersoorten bij patiënten met diabetes type 2 in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie?*

Met de cijfers die naar aanleiding van dit onderzoek beschikbaar zijn kunnen we opmerken dat de prevalentiecijfers van kanker bij T2D-patiënten hoger ligt dan in de algemene Nederlandse populatie. Vooral maligniteiten in het colon en rectum vallen op tussen de prevalentiecijfers van het DIALECT-cohort.

Het berekende relatief risico laat zien dat T2D-patiënten over het algemeen een grote kans hebben op de ontwikkeling van maligniteiten in de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst en blaas.

Over leeftijd als reden achter de ontwikkeling van kanker valt te concluderen dat er een significant verschil is aangetoond tussen de verschillende leeftijdscategorieën en het wel of niet ontwikkelen van kanker. Voor de onderliggende pathofysiologische

mechanismen van T2D als reden voor de ontwikkeling van kanker is geen significant verschil gevonden.

Om te kunnen zeggen of deze verschillen tussen de prevalentiecijfers ook statistisch significant zijn, met daarbij de gewenste betrouwbaarheid, is vervolgonderzoek nodig binnen dit onderwerp. Daarnaast zullen de relatief risico's in vervolgonderzoek gecorrigeerd moeten worden voor confounders om de daadwerkelijke sterkte van het verband te kunnen vaststellen.

6 Referenties

- [1] Nielen M, Poos R, Korevaar J. Diabetes mellitus in Nederland. Nivel - Kennis Voor Betere Zorg 2020.
- [2] Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding Key Points. The Journal of Family Practice 2016;65:1–5.
- [3] Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res 2014;140:579–81.
- [4] Diabetes, gevolgen op de lange termijn: symptomen en soorten. Mens En Gezondheid 2020. <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/140884-diabetes-gevolgen-op-de-lange-termijn-symptomen-en-soorten.html> (accessed June 2, 2022).
- [5] Kun je genezen van diabetes type 2? Diabetes Fonds n.d. <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/dagelijks-leven/kun-je-genezen-van-diabetes-type-2> (accessed June 2, 2022).
- [6] Heijmans MJWM, Rijken PM, Schellevis FG, van de Bos GAM. Meer dan een ziekte: de gevolgen van comorbiditeit vanuit het perspectief van chronisch zieken en gehandicapten. NIVEL; 2003.
- [7] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology 2017;14:88–98. <https://doi.org/10.1038/NRENDO.2017.151>.
- [8] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ 2015;350:7607. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7607>.

- [9] Relatief risico. Minerva n.d. <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1672> (accessed June 2, 2022).
- [10] Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a “dangerous affair.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;143:378–88. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.002>.
- [11] Bloemena E. Kanker en oncogenese. *Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde* 2008;115:180–5.
- [12] NKR Cijfers. Integraal Kankercentrum Nederland 2022. <https://iknl.nl/nkr> (accessed June 2, 2022).
- [13] Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari. Centraal Bureau Voor de Statistiek 2021. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7461BEV/table?fromstatweb> (accessed June 2, 2022).
- [14] Kiemeney LALM, Lemmers FAMO, Verhoeven RHA, Aben KKH, Honing C, de Nooijer J, et al. De kans op kanker voor Nederlanders. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2008;152:2233.
- [15] Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski R v., Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes & Control* 2012;23:991–1008. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9971-4>.
- [16] Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes & Metabolism Journal* 2021;45:285–311. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>.
- [17] Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology* 2018;159:3801–12. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00574>.
- [18] Greenlee JD, Subramanian T, Liu K, King MR. Rafting Down the Metastatic Cascade: The Role of Lipid Rafts in Cancer Metastasis, Cell Death, and Clinical Outcomes *A C* n.d. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2199>.
- [19] Ding X, Zhang W, Li S, Yang H. The role of cholesterol metabolism in cancer. *Am J Cancer Res* 2019;9:219–27.
- [20] Mackenbach J. *Ziekte in Nederland: gezondheid tussen politiek en biologie*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg; 2010.
- [21] Jackaman C, Tomay F, Duong L, Abdol Razak NB, Pixley FJ, Metharom P, et al. Aging and cancer: The role of macrophages and neutrophils. *Ageing Research Reviews* 2017;36:105–16. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2017.03.008>.
- [22] Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype 2016. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.50>.
- [23] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [24] McGuire H, Longson D, Adler A, Farmer A, Lewin I. Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016;353. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I1575>.
- [25] Bloedonderzoek: Verhoogde CRP-waarden (C-reactief proteïne) 2018. <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/189369-bloedonderzoek-verhoogde-crp-waarden-c-reactief-proteine.html#normale-bereik> (accessed April 7, 2022).
- [26] Hartstichting. Cholesterolwaarden n.d. <https://www.hartstichting.nl/risicofactoren/gids-cholesterol/cholesterolwaarden?tab=1> (accessed April 7, 2022).
- [27] Uitleg NKR cijfers. Integraal Kankercentrum Nederland 2022. <https://iknl.nl/nkr/uitleg-nkr-cijfers> (accessed June 9, 2022).
- [28] Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:435–42. https://doi.org/10.1200/EDBK_175666.
- [29] He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: The Multiethnic Cohort. *British Journal of Cancer*

2010;103:120–6.

<https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605721>.

- [30] Zhou C, Qian W, Li J, Ma J, Chen X, Jiang Z, et al. High glucose microenvironment accelerates tumor growth via SREBP1-autophagy axis in pancreatic cancer n.d. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1288-7>.
- [31] Federatie Medisch Specialisten. Diabetes mellitus type 2 in de tweede lijn. 2018.