

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
SVEIKATOS MOKSLŲ INSTITUTO VISUOMENĖS SVEIKATOS KATEDRA

Aistė Ramanauskaitė

Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika tarp sergančiųjų 2 tipo diabetu

.....
Incidence Risk of Bladder Cancer in Patients with Type 2 Diabetes
.....

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Leidžiama ginti prof. dr. (HP) R. Stukas
Visuomenės sveikatos (mokslinis laipsnis, vardas,
katedros vedėjas vardo pirmoji raidė ir pavardė)

(parašas)

Studentė Aistė Ramanauskaitė
(el. p. aiste.ramanauskaite.2@mf.stud.vu.lt)

(parašas)

Darbo vadovas dr. G. Smailytė
(mokslinis laipsnis, vardas,
vardo pirmoji raidė ir pavardė)

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

Vilnius – 2022

Turinys

Santrauka	4
Summary	5
Santrumpos	6
Įvadas	7
1. Literatūros apžvalga	8
1.1. Šlapimo pūslės vėžys	8
1.1.1. Šlapimo pūslės vėžio simptomai	8
1.1.2. Šlapimo pūslės vėžio tipai ir stadijos	8
1.1.3. Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai	10
1.1.4. Sergamumas šlapimo pūslės vėžiu tarp sergančiųjų cukriniu diabetu	11
1.1.5. Šlapimo pūslės vėžio gydymas	12
1.1.6. Šlapimo pūslės vėžio prevencija	13
1.2. Cukrinis diabetas	13
1.3. Šlapimo pūslės vėžio statistika Lietuvoje ir pasaulyje	17
2. Tyrimo metodai	20
2.1. Duomenų šaltiniai	20
2.2. Analizės metodai	20
3. Rezultatai	22
3.1. Sergamumas šlapimo pūslės vėžiu 1998–2015 metais Lietuvoje	22
3.2. Tiriamųjų charakteristika	23

3.3. Sergamumo šlapimo pūslės vēžiu rizika tarp sergančiju 2-ojo tipo cukriniu diabētu	25
4. Rezultatų aptarimas	29
5. Išvados	31
6. Rekomendācijas	32
Literatūros šaltiniai	33

Santrauka

Trumpas pagrindimas: Sergamumas 2-ojo tipo cukriniu diabetu auga. Įvairių mokslininkų atlikti tyrimai rodo, kad cukrinis diabetas turi įtakos šlapimo pūslės vėžio vystymuisi. Verta išsiaiškinti, kokia sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Tyrimo tikslas: Išsiaiškinti sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Uždaviniai: 1. Įvertinti sergamumą šlapimo pūslės vėžiu Lietuvoje 1998–2015 metais. 2. Nustatyti sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Tyrimo metodai: Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikos tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu analizei panaudoti Lietuvos Vėžio registro 1998–2015 metų duomenys ir Valstybinės ligonių kasos duomenys. Sergamumo rizikos rodikliai skaičiuoti taikant netiesioginės standartizacijos metodą.

Rezultatai: Apskaičiavus sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančiųjų, pastebėta padidėjusi šlapimo pūslės vėžio rizika bendroje sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu populiacijoje – SIR=1,15 (95%PI 1,02–1,29). Tarp skirtingų lyčių nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingos rizikos susirgti šlapimo pūslės vėžiu. Amžius, kuomet nustatytas 2-ojo tipo cukrinio diabetas, turi įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai. Didžiausią riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu, kuomet sergama 2-ojo tipo cukriniu diabetu, turi 50–59 metų amžiaus pacientai bendroje lyčių grupėje (SIR=1,31 (95% PI 1,01–1,70)), 60–69 metų amžiaus vyrai (SIR=1,26 (95% PI 1,02–1,55)), 70 ir daugiau metų amžiaus moterys (SIR=1,5 (95% PI 1,16–1,93)).

Išvados: Nustatyta 15% didesnė rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu, kai asmeniui diagnozuotas 2-ojo tipo cukrinis diabetas. Pacientų amžius 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo metu turėjo įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai. Nustatyta, kad sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika padidėjusi tarp 50–59 metų amžiaus asmenų, 60–69 metų amžiaus vyrų, 70 ir daugiau metų amžiaus moterų.

Raktiniai žodžiai: šlapimo pūslės vėžys, 2-ojo tipo cukrinis diabetas, sergamumo rizika.

Summary

Short substantiation: The incidence of type 2 diabetes is increasing. Studies by various researchers show that diabetes affects the development of bladder cancer. It is worth finding out what the incidence risk of bladder cancer is among people with type 2 diabetes.

The aim of the research: To investigate the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes mellitus.

Tasks: 1. To estimate the incidence of bladder cancer in Lithuania between 1998 and 2015 years.
2. To determine the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes mellitus.

Methods: Data from the Lithuanian National Cancer Registry 1998-2015 and the National Health Insurance Fund were used to analyse the risk of bladder cancer among patients with type 2 diabetes mellitus. Risk indicators for incidence were calculated using the indirect standardisation method.

Results: When the risk of bladder cancer was calculated among type 2 diabetics, an increased risk of bladder cancer was observed in the general population of type 2 diabetics, with an SIR=1.15 (95%CI 1.02-1.29). There was no statistically significant risk of bladder cancer between genders. Age at diagnosis of type 2 diabetes affects the risk of bladder cancer. The increased risk of bladder cancer with type 2 diabetes mellitus is highest in patients aged 50-59 years in the general sex group (SIR=1.31 (95% CI 1.01-1.70)), in men aged 60-69 years (SIR=1.26 (95% CI 1.02-1.55)), and in women aged 70 years and older (SIR=1.5 (95% CI 1.16-1.93)).

Conclusions: A 15% increased risk of bladder cancer has been found when a person is diagnosed with type 2 diabetes. Patients age at the time of diagnosis of type 2 diabetes mellitus influenced the risk of bladder cancer. The risk of bladder cancer was found to be increased in people aged 50-59 years, men aged 60-69 years, and women aged 70 years and older.

Keywords: bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, incidence risk.

Santrumpos

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

DNR – Deoksiribonukleorūgštis

SIR – Standartizuotas sergamumo rodiklis

ES – Europos Sąjunga

CD – Cukrinis diabetas

NVI – Nacionalinis vėžio institutas

EBPO – Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos

Įvadas

Vėžio poveikis pasaulio bendruomenei akivaizdžiai matomas iš naujų susirgimų ir mirtingumo skaičiaus. Vėžys yra antroji pagrindinė mirties priežastis pasaulyje. 2018 m. nuo jo mirė maždaug 9,6 mln. žmonių. Prognozuojama, kad 2020 metų duomenys parodys, kad vėžiu pasaulyje serga 19,3 mln. žmonių [1]. Prognozės taip pat numato, kad 2020 metais 10 vietą pagal vėžinių susirgimų dažnumą pasaulyje užims šlapimo pūslės vėžys [2, 3]. Lietuvoje susirgimų šiuo vėžiu skaičius taip pat auga [4–7].

Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką didina gausybė veiksnių – rūkymas, profesiniai kancerogenai, arseno kiekis geriamajame vandenyje, esamos ligos, tokios kaip cukrinis diabetas [8]. Pasaulyje atliekama daug tyrimų, kuriais siekiama išsiaiškinti cukrinio diabeto ir šlapimo pūslės vėžio sąsajas. Vieni jų parodo, kad šlapimo pūslės vėžiui įtakos turi turimas cukrinis diabetas, kiti atvirkščiai [9, 10].

Cukrinis diabetas yra labai aktuali problema visame pasaulyje. Stebima bei prognozuojama, kad žmonių, gyvenančių su cukriniu diabetu, skaičius auga ir augs toliau [11]. Kadangi 2-ojo tipo cukrinis diabetas pasitaiko vis jaunesniame amžiuje, verta atkreipti dėmesį į tai, kokia rizika atsiranda susirgti šlapimo pūslės vėžiu.

Lietuvoje nėra nagrinėta 2-ojo tipo cukrinio diabeto poveikis sergamumui šlapimo pūslės vėžiu. Dėl šios priežasties verta atlikti šį tyrimą ir išsiaiškinti, kokia rizika kyla susirgti šlapimo pūslės vėžiu, sergant 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Tikslas – išsiaiškinti sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Uždaviniai:

1. Įvertinti sergamumą šlapimo pūslės vėžiu Lietuvoje 1998–2015 metais.
2. Nustatyti sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Šlapimo pūslės vėžys

Svarbi šlapimo takų dalis yra šlapimo pūslė. Tai tuščiaaviduris raumeninėmis sienelėmis organas, kuriame kaupiasi šlapimas. Vidinę šlapimo pūslės sienelę dengia gleivinė, sudaryta iš pereinamojo epitelio (urotelinių) ląstelių. Gleivinę nuo raumeninio audinio sluoksnio skiria plonas jungiamojo audinio sluoksnis (lamina propria). Šlapimo pūslė yra apatinėje pilvo srityje, mažajame dubenyje: moterų - tarp gaktikaulio ir gimdos, vyrų – tarp gaktikaulio ir tiesiosios žarnos [12, 13].

1.1.1. Šlapimo pūslės vėžio simptomai

Hematurija, kraujas šlapime, tai būdingiausias šlapimo pūslės vėžio simptomas. Jis paprastai atsiranda staiga ir dažniausiai skausmo nesukelia. Pasirodžius kraujui šlapime, kitą dieną jo gali ir nebūti, bet po kurio laiko jis vis pasirodo. Kai kraujavimas stipresnis, šlapimo pūslėje gali susidaryti kraujo krešulių, kurie sukelia skausmingus šlapimo pūslės sienelės lygiųjų raumenų spazmus. Kraujavimo stiprumas paprastai nerodo, koks vėžinio proceso išplitimo šlapimo pūslėje laipsnis. Taip pat šlapimo pūslės vėžiui būdinga skausmas šlapinantis, padažnėjęs šlapinimasis [12, 13].

1.1.2. Šlapimo pūslės vėžio tipai ir stadijos

Galima išskirti tris šlapimo pūslės vėžio tipus:

1. Urotelinių ląstelių vėžys;
2. Plokščialąstelinis (suragėjusių ląstelių) vėžys;
3. Adenokarcinoma (liaukinis vėžys).

Dažniausias (apie 90% šlapimo pūslės vėžių) yra urotelinių ląstelių vėžys. Jis prasideda urotelinėse ląstelėse, kuomet jos pasikeičia ir nekontroliuojamos išauga, suformuodamos darinį, vadinamą naviku. Retesnis – sudarantis 3-7% šlapimo pūslės vėžių – plokščialąstelinis vėžys. Suragėjusios ląstelės formuojasi dėl ilgalaikio dirginimo ar uždegimo šlapimo pūslės gleivinėje. Ilgainiui šios ląstelės gali tapti vėžinėmis. Rečiausias (apie 2%) šlapimo pūslės vėžio tipas – adenokarcinoma. Šis vėžys vystosi liaukinėse šlapimo pūslės ląstelėse [12].

Šlapimo pūslės vėžį galima apibūdinti kaip invazinį ar neinvazinį. Kuomet vėžys yra pažeidęs tik gleivinę, jis vadinamas neinvaziniu (paviršiniu). Invazinis šlapimo pūslės vėžys prasiskverbia į raumeninį šlapimo pūslės sienelės sluoksnį [12].

Šlapimo pūslės vėžio išplitimą apibūdina ligos stadijos. Jos nusako, kiek vėžys įsiskverbęs į šlapimo pūslės sienelę, ar veikia kitus organus. Išskiriamos 4 vėžio stadijos. Stadijai apibūdinti naudojama TNM simbolių sistema. Kiekvienas simbolis atspindi tam tikrą klausimą:

1. T (navikas) – kokio dydžio ir kur yra navikas? T reikšmės:

T0 – vėžiniai pakitimai yra šlapimo pūslės gleivinės epitelyje, procesas neperžengęs jo ribų, navikinio proceso paliestoje vietoje epitelis yra papildinės struktūros. Tokie šlapimo pūslės navikai vadinami papiline karcinoma.

T1 – vėžiniai pakitimai iš gleivinės epitelio įsiskverbę į jungiamojo audinio, esančio po epitelium, sluoksnį, bet dar neįsiskverbę į raumeninį šlapimo pūslės sienelės sluoksnį.

T2 – vėžys įsiskverbęs į raumeninį šlapimo pūslės sienelės sluoksnį.

T3 – vėžys pažeidęs visus šlapimo pūslės sienelės sluoksnius ir įsiskverbęs į aplink pūslę esančius audinius.

T4 – vėžys įsiskverbęs į gretimus organus: prostatą ar gimdą, makštį, pilvo sieną.

T0 ir *T1* apimties vėžiniai dariniai vadinami paviršine (neinvazyvia) arba ankstyva šlapimo pūslės karcinoma (vėžiu), *T2* ir *T3* – invazyvia karcinoma (vėžiu), *T4* – tai vietiskai išplitęs vėžys.

2. N (limfmazgiai) – ar navikas išplitęs į limfmazgius? N reikšmės:

N0 – vėžio metastazių sritiniuose šlapimo pūslės limfmazgiuose nėra.

N1 – yra vėžio metastazė viename sritiniame limfmazgyje. Metastazė ne didesnė, kaip 2 cm skersmens.

N2 – yra metastazė viename sritiniame limfmazgyje, kurios skersmuo tarp 2 ir 5 cm arba yra daugiau metastazių pažeistų limfmazgių, bet nė vieno jų skersmuo neviršija 5 cm.

N3 – metastazės pažeisto limfmazgio ar limfmazgių skersmuo yra didesnis kaip 5 cm.

3. M (metastazės) - ar vėžys išplito į kitus organus? M reikšmės:

M0 – tolimųjų vėžio metastazių kituose organuose nėra.

M1 – tolimųjų metastazių kituose organuose (kauluose, plaučiuose ar kepenyse) yra [12].

1.1.3. Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai

Šlapimo pūslės vėžio vystymuisi įtakos turi tam tikri rizikos veiksniai. Vienas svarbiausių rizikos faktorių – rūkymas. Tabake yra gausu kancerogeninių junginių, kurie sukelia DNR pažeidimus. 2018 metais atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad egzistuoja sąsaja tarp rūkymo ir šlapimo pūslės vėžio. Šlapimo pūslės vėžio santykinė rizika (RR) tarp rūkančiųjų, lyginant su niekada nerūkusiais, buvo 3,47 (95% PI 3,07–3,91), o tarp buvusių rūkalių, lyginant su niekada nerūkusiais, buvo 2,04 (95% PI 1,85–2,25). Taigi rūkantieji turi didesnę riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu [8, 14].

Dar vienas svarbus šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksnys – profesinis kancerogenų poveikis. Anglijos mokslininkų atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad didžiausia rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu buvo darbuotojams, darbe veikiamiems aromatinių aminių – tabako pramonės darbuotojai (RR 1,72 95% PI 1,37–2,15), dažų gamybos darbuotojai (RR 1,58 95% PI 1,32–1,90) ir kiti – bei veikiamiems policiklinių aromatinių angliavandenilių – kaminkrėčiai (RR 1,53 95% PI 1,30–1,81), slaugytojos (RR 1,49 95% PI 1,06–2,08) ir kiti [8, 15].

Šlapimo pūslės vėžio rizika didėja priklausomai nuo amžiaus, lyties. Dažniausiai šlapimo pūslės vėžiu serga 50–70 metų amžiaus žmonės. Tarp jaunesnių nei 40 metų amžiaus žmonių, ši liga labai reta [8,16]. Lyties atžvilgiu, šlapimo pūslės vėžys 3-4 kartus dažnesnis tarp vyrų [17].

Iš aplinkoje esančių kancerogenų reikėtų išskirti arseno kiekį geriamajame vandenyje. Pastebima, kad didesnė arseno koncentracija geriamajame vandenyje yra susijusi su šlapimo pūslės vėžio vystymusi [8, 18, 19].

Šlapimo pūslės vėžio vystymuisi taip pat svarbios ir esamos ligos, susirgimai ar tam tikrų vaistų vartojimas. Viena tokių – cukrinis diabetas.

1.1.4. Sergamumas šlapimo pūslės vėžiu tarp sergančiųjų cukriniu diabetu

Atlikti tyrimai, sisteminės apžvalgos, metaanalizės rodo, kad cukrinis diabetas susijęs su šlapimo pūslės vėžiu. 2013 metais Kinijos mokslininkai atliko metaanalizę, į kurią įtraukė 23 tyrimus (8 atvejo ir kontrolės tyrimai, 15 kohortos tyrimų), apimančius 643 683 cukrinio diabeto ir 4 819 656 ne cukrinio diabeto atvejus. Tyrimų analizė parodė, kad cukrinis diabetas susijęs su padidėjusia šlapimo pūslės vėžio rizika ($\check{S}S=1,68$ 95% PI 1,32–2,13). Analizė parodė, kad taip yra ir atvejo-kontrolės tyrimuose ($\check{S}S=1,59$, 95 % PI 1,28–1,97), ir kohortos tyrimuose (RR=1,70, 95% PI 1,23–2,33). Su cukriniu diabetu susijusios šlapimo pūslės vėžio rizikos skirtumų tarp lyčių nebuvo nustatyta [20]. Ryšį tarp cukrinio diabeto ir šlapimo pūslės vėžio parodė ir dar viena 2013 m. atlikta metaanalizė. Visų tyrimų (10 atvejo–kontrolės ir 14 kohortos tyrimų) analizė parodė, kad cukrinis diabetas buvo susijęs su padidėjusia šlapimo pūslės vėžio rizika (RR 1,30, 95% PI 1,18–1,43) [21]. Kinijos tyrėjai atliko dar vieną metaanalizę, į kurią įtraukė 36 stebėjimo tyrimus (9 atvejo ir kontrolės tyrimai, 27 kohortos tyrimai). Atlikta tyrimų analizė parodė, kad padidėjusiai šlapimo pūslės vėžio rizikai poveikio turi cukrinis diabetas (RR 1.35, 95% PI 1.17–1.56) [9].

Italijoje nuo 2003 m. iki 2014 m. buvo atliktas atvejo–kontrolės tyrimas, skirtas išsiaiškinti ryšį tarp cukrinio diabeto ir šlapimo pūslės vėžio. Tiriamąją grupę sudarė 690 pacientų, kontrolinę grupę – 665 pacientai. Cukriniu diabetu sirgo 112 tiriamosios grupės ir 57 kontrolinės grupės asmenų. Šlapimo pūslės vėžio rizika didėjo priklausomai nuo cukrinio diabeto trukmės ($\check{S}S=1,92$ (95% PI 1,06–3,48) 1–<5 metų, $\check{S}S=2,39$ (95% PI 1,07–5,33) 10–<15 metų ir $\check{S}S=2,58$ (95% PI 1,32–5,03) ≥ 15 metų) [22]. Dar viena metaanalizė buvo atlikta 2017 m. Kinijos mokslininkų. 21 kohortinio tyrimo analizė parodė, kad cukrinis diabetas yra susijęs su didesne rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu ir mirti nuo šlapimo pūslės vėžio (RR 1,23; 95 % PI 1,06–1,42) [23].

Taivane 2020 metais atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas, kuriuo siekta išsiaiškinti pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu. Po 16 metų stebėjimo, nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios (pacientų, sergančių cukriniu diabetu) ir kontrolinės grupės. Taigi nustatyta, kad pacientai su 2 tipo diabetu neturi didesnės rizikos susirgti šlapimo pūslės vėžiu [10].

Cukrinio diabeto, jo trukmės ir gydymo sąsajos su šlapimo pūslės vėžio rizika buvo analizuojamos, atliekant kohortinį moterų po menopauzės tyrimą. JAV mokslininkai 2020 metais per 18,5 metų stebėjimo vidurkį nenustatė reikšmingų cukrinio diabeto trukmės ar gydymo sąsajų su šlapimo pūslės vėžio rizika. Pacientams, kurie sirgo cukriniu diabetu, nebuvo reikšmingai didesnė šlapimo pūslės vėžio rizika, palyginti su tais, kurie cukriniu diabetu nesirgo [24].

1.1.5. Šlapimo pūslės vėžio gydymas

Šlapimo pūslės vėžio gydymo taktika priklauso nuo keleto veiksnių: vėžio tipo, diferenciacijos laipsnio, stadijos, paciento amžiaus, bendrosios sveikatos būklės. Carcinoma in situ (CIS) paprastai taikomas vadinamasis intravezikinis gydymo būdas, kai į šlapimo pūslės vidų suleidžiami chemopreparatai ar BCŽ vakcina. Neinvazinio šlapimo pūslės vėžio atveju, kai atsiranda vienas ar keli paviršinio šlapimo pūslės vėžio židiniai pūslės gleivinėje, jie šalinami chirurginiu būdu rezektoskopu – aparatu, neįtraukiant sąlygomis įkišamu per šlaplę į šlapimo pūslę ir pjaunančio audinius elektros kilpa. Tuo tarpu invazinis šlapimo pūslės vėžys gali būti gydomas chirurginiu būdu arba naudojant radioterapiją. Gydant chirurginiu būdu priklausomai nuo naviko dydžio gali būti šalinama visa šlapimo pūslė arba labai retais atvejais jos dalis. Jeigu pasirenkama naudoti radioterapija, šlapimo pūslės navikas sunaikinamas jonizuojančiais spinduliais. Kai šlapimo pūslės vėžys išplitęs į gretimus organus, yra jo metastazių kituose tolimuose organuose ar vėžys progresuoja, galimas gydymas priešvėžiniais vaistais suleidžiant juos į veną. Tuomet vaistai kraujo srovės nešami pasiekia vėžio ląsteles, esančias įvairiuose organuose. Chemoterapijos tikslas pažengusio šlapimo pūslės vėžio atveju – pristabdyti naviko augimą, palengvinti naviko sąlygojamus simptomus, palaikyti geresnę paciento gyvenimo kokybę, prailginti jo gyvenimo trukmę [12].

1.1.6. Šlapimo pūslės vėžio prevencija

Nėra patikimų būdų kaip apsisaugoti nuo šlapimo pūslės vėžio. Tačiau svarbu yra vengti šio vėžio rizikos faktorių. Todėl vertėtų mesti rūkyti, laikytis saugos reikalavimų, naudoti apsaugos priemones, dirbant su chemikalais. Taip pat gerti daugiau vandens. Vanduo praskiedžia toksinus, kurių gali būti šlapime ir padeda juos greičiau pašalinti iš organizmo. Bei tinkamai maitintis – vaisiuose ir daržovėse yra gausu antioksidantų, kurie gali sumažinti vėžio išsivystymo riziką [12, 13].

Siekiant kurti stiprią Europos sveikatos sąjungą, saugesnę, atsparesnę ir geriau pasirengusią Europos Sąjungą, 2021 m. pradėtas įgyvendinti kovos su vėžiu planas. Jame nustatytas naujas Europos Sąjungos požiūris į vėžio prevenciją, gydymą ir priežiūrą, taikant integruotą, visų sričių sveikatos politiką ir daugiašalį suinteresuotųjų subjektų požiūrį. Siūloma 10 pavyzdinių iniciatyvų ir įvairių veiksmų, kuriais siekiama kovoti su ligos eiga visais etapais – nuo prevencijos iki vėžiu sergančių pacientų ir vėžį įveikusių asmenų gyvenimo kokybės, daugiausia dėmesio skiriant veiksams, kuriais ES gali suteikti didžiausią pridėtinę vertę. Vėžys paveikia ne tik sergančiujų, jų artimųjų žmonių gyvenimus, bet ir visą visuomenę, sveikatos sistemą, ekonomiką. 2020 m. vėžys diagnozuotas 2,7 mln. ES šalių gyventojų, o 1,3 mln. žmonių nuo šio susirgimo mirė. Bendrai vėžiniai susirgimai ES ekonomikai kasmet padaro virš 100 milijardų eurų nuostolį. Manoma, kad be tinkamų veiksmų iki 2035 metų, vėžinių susirgimų skaičius ES padidės beveik 25 proc. ir ši liga taps pagrindine mirties priežastimi [25–27].

1.2. Cukrinis diabetas

Cukrinis diabetas - tai liga, kurią sukelia angliavandenių apykaitos sutrikimai, lemiantys gliukozės kiekio kraujyje padidėjimą (hiperglikemija), arba sumažėjimą (hipoglikemija). Vis daugiau žmonių pasaulyje susiduria su cukriniu diabetu. Tarptautinės diabeto federacijos duomenimis 2021 metais 537 mln. suaugusiųjų (20–79 metų amžiaus) gyvena su diabetu ir numatoma, kad šis skaičius ženkliai augs. Daugiau nei 3 iš 4 suaugusiųjų, sergančių diabetu, gyvena mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse. Taip pat 541 mln. suaugusiųjų pasaulyje serga gliukozės tolerancijos sutrikimu (IGT), todėl jiems gresia didelė 2 tipo diabeto rizika [11].

Išskiriami keli cukrinio diabeto tipai – 1 tipo diabetas, 2 tipo diabetas, gestacinis (nėščiujų) diabetas bei kiti specifiniai diabeto tipai [28, 29].

Pirmo tipo cukrinis diabetas vystosi dėl autoimuninės kasos beta ląstelių destruktijos, dažniausiai sukeliančios absoliutų insulino stygių. Ši cukrinio diabeto forma dažniausiai pasireiškia iki 30 metų amžiaus, bet gali pasireikšti bet kuriame amžiuje. Laikoma, kad jo atsiradimo pagrindiniais faktoriais yra: paveldimumas, virusiniai susirgimai, organizmo intoksikacija, netaisyklinga mityba, dažni stresai [28].

Antro tipo cukrinis diabetas vystosi dėl vyraujančio audinių atsparumo insulinui, ilgaiui sąlygojančio insulino trūkumą dėl insulino sekrecijos sutrikimo. Įprasta 2-ojo tipo cukrinis diabetas pradžia pasitaiko vis jaunesniame amžiuje. Tikėtina, kad taip atsitinka dėl didėjančio viršsvorio ir nutukimo dažnio vaikystėje, nors nedidelė sergančių vaikų ir paauglių dalis turi normalų kūno svorį. Antro tipo cukriniu diabetu serga 90–95 proc. visų sergančiųjų cukriniu diabetu. Susirgti II tipo cukriniu diabetu ypač didelę riziką turi nutukę asmenys (kūno masės indeksas $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$); vyresni kaip 45 m. amžiaus; turintys artimų giminių, sergančių diabetu; sergantys arterine hipertenzija; turintys lipidų apykaitos sutrikimų; patyrę gliukozės tolerancijos sutrikimų; sirgę širdies ir kraujagyslių ligomis; moterys, gimdžiusios sunkesnius kaip 4 kg naujagimius; moterys, nėštumo metu sirgusios gestaciniu (nėštumo) diabetu [28].

Gestacinis (nėščiujų) diabetas - angliavandenių apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje, pirmą kartą diagnozuotas nėštumo metu. PSO bet kuri gliukozės netoleravimą nėštumo metu priskiria cukriniam diabetui. Nėščiujų cukrinio diabeto negalima atskirti nuo šiuo laikotarpiu pirmą kartą atsiradusio 2-ojo tipo diabeto arba gliukozės tolerancijos sutrikimo. Net nėščiujų cukriniu diabetu sergančioms moterims, kurioms pagimdžius gliukozės tolerancija grįžta iki normalaus lygio (dažniausiai pasitaikantis scenarijus), vėliau rizika susirgti 2-ojo tipo cukriniu diabetu auga progresyviai, ypač nutukusioms, turinčioms viršsvorio ir (arba) fiziškai neaktyvioms moterims [28, 30].

Kiti specifiniai diabeto tipai vystosi dėl kitų priežasčių: genetinių beta-ląstelių, insulino veikimo defektų, egzokrininių kasos ligų, kitų endokrinopatijų, vaistų ar cheminių medžiagų toksinio poveikio [28].

Cukrinio diabeto diagnozė patvirtinama vadovaujantis Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) ekspertų rekomendacijomis. Cukrinis diabetas (CD) diagnozuojamas atliekant glikemijos tyrimus veninėje kraujo plazmoje:

- 1) Esant CD būdingiems simptomams ir bent vienam hiperglikemijos rodikliui, atliekant gliukozės tolerancijos mėginį (GTM);
- 2) Vieno mėnesio laikotarpiu atlikus bent du tyrimus, tačiau ne tą pačią dieną, ir nustačius didesnę negu 7,0 mmol/l glikemiją nevalgius, nors CD būdingų simptomų gali ir nebūti [28].

Sergant pirmo tipo cukriniu diabetu pasireiškia troškulys, dažnas ir gausus šlapinimasis, padidėjęs noras valgyti ir gausesnis maisto suvartojimas, svorio mažėjimas, silpnumas, mieguistumas, regėjimo sutrikimai, dažnai nustatoma ketonurija ir (ar) ketoacidozė. Antro tipo cukriniam diabetui būdinga dažnesnis ar naktinis šlapinimasis, troškulys ar didesnis apetitas, nuolatinis nuovargis, galūnių tirpimas ar dilgčiojimas, regos sutrikimai, sausa ir niežtinti oda, svorio netekimas, šlapimo takų infekcija, lytinių organų grybelinė infekcija. Sergantysis antrojo tipo CD dažnai simptomų nejaučia, nes liga vystosi palaipsniui ir nepastebimai, 20–50 proc. atveju diagnozė nustatoma jau išryškėjus cukrinio diabeto komplikacijoms [28, 29].

Kiekvienos ligos, tame tarpe ir cukrinio diabeto, valdymui ypač svarbi profilaktika. Išskiriami trys profilaktikos lygiai. Pirminė profilaktika taikoma bendrojoje populiacijoje, neatsižvelgiant į riziką susirgti. Viena iš priemonių – visuomenės sveikatinimas. Tai informacijos apie sveiką mitybą, fizinio aktyvumo svarbą skleidimas įvairiais būdais, skatinimas sportuoti bei sveikai maitintis. Tokiu būdu siekiama sumažinti bendrųjų cukrinio diabeto rizikos veiksnių poveikį. Teisingos mitybos laikymasis – itin svarbus diabeto profilaktikos faktorius. Žmogaus mityba turi būti subalansuota, į valgiaraštį būtina įtraukti gyvūninės ir augalinės kilmės riebalus, angliavandenius, baltymus bei vitaminus. Tinkama mityba svarbi dar ir dėl to, kad kontroliuoja kūno svorį. Persivalgymas, dažnas apsilankymas greito maisto restoranuose ir kiti netinkami mitybos įpročiai sutrikdo medžiagų apykaitą, sukelia nutukimą, kuris ilgai tampa diabeto priežastimi. Judrus gyvenimo būdas – taip pat svarbi diabeto profilaktikos priemonė. Fizinis aktyvumas teigiamai veikia visą organizmą. Ne mažiau svarbios ir kitos priemonės – reguliarus cukraus kiekio kraujyje tikrinimas, žalingų įpročių atsisakymas, tinkama nėščių moterų mityba bei pastangos siekiant išvengti hiperglikemijos [28–30].

Antrinė, arba tikslinė profilaktika taikoma asmenims, kuriems yra padidėjusi rizika susirgti cukriniu diabetu. Tikslas – sustabdyti ligą ir išvengti jos komplikacijų. Antrinė prevencija prasideda diagnozavus ligą. Šiuo etapu svarbiausia parinkti kuo teisingesnį gydymą pasinaudojant šiuolaikine medicina, vaistų arsenalu, kad komplikacijos neprogresuotų. Svarbi antrinės profilaktikos priemonių, kuriomis siekiama sustabdyti ligas ir išvengti jų komplikacijų, visuma:

sergančiųjų CD sveikatos būklės kontrolės gerinimas, jų gydymo tobulinimas, siekiant atitolinti komplikacijų atsiradimą. Svarbu informuoti pacientus, patenkančius į rizikos grupes, apie galimas pasekmes. Svarbus vaidmuo tenka ne vien pačiam pacientui, bet ir jo artimiesiems, nes kartais jie net anksčiau už patį pacientą gali pastebėti pirmuosius simptomus [28, 29].

Tretinė profilaktika – labiausiai susijusi su sergančiųjų darbingumo išsaugojimu. Tikslinė šios profilaktikos grupė – sergantys cukriniu diabetu asmenys. Tretinės profilaktikos tikslas – išvengti ligų komplikacijų bei padarinių ir užtikrinti gyvenimo kokybę. Taikomomis priemonėmis siekiama sustabdyti įsisenėjusių ligų progresavimą, išvengti neįgalumo ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Ilgesnį laiką blogai kontroliuojant cukrinį diabetą gali vystytis ligos komplikacijos. Dažniausiai pasitaikančios cukrinio diabeto komplikacijos – diabetinė retinopatija (tinklainės kraujagyslių pažeidimas, sukeltas lėtinės hiperglikemijos), diabetinė nefropatija (glomerulų filtracinio barjero pažeidimas, arterinė hipertenzija ir progresuojantis inkstų funkcijos sutrikimas), diabetinė polineuropatija (nervų pažeidimas), diabetinė pėda (išopėjimai ir infektuotos žaizdos pėdose). Todėl labai svarbu imtis priemonių, padėsiančių išvengti ligos progresavimo ir komplikacijų atsiradimo [28, 29].

Pirmo pasirinkimo ir svarbiausias cukrinio diabeto profilaktikos metodas gyvenosenos keitimas – subalansuota mityba, pakankamas fizinis aktyvumas. Dieta – svarbiausias faktorius gydant cukrinį diabetą. Rekomenduojama valgyti dažnai po truputį, maždaug tuo pačiu laiku, paskirstant maistą 5–6 kartus per dieną, vengti gryno cukraus turinčių produktų (cukraus, medaus, sirupo, uogienių, saldainių, pyragaičių, saldžių gėrimų, tortų), naudoti dirbtinius saldiklius: sachariną, aspartamą, labiausiai rekomenduotina stevija. Taip pat rekomenduojama valgyti mažiau riebalų, ypač gyvulinės kilmės, kasdien valgyti daug daržovių ir nedaug vaisių, vartoti daugiau skaidulinių medžiagų turinčio maisto – tai lėtina angliavandenių pasisavinimą iš virškinimo trakto. Fizinis aktyvumas taip pat labai svarbus cukrinio diabeto gydymo momentas. Raumenys fiziškai dirbdami sudegina didelį kiekį gliukozės [28, 29, 31].

Medikamentinis gydymas skiriamas geriamaisiais vaistais arba insulinu. Kokį vaistą parinkti sprendžia gydytojas, atsižvelgdamas į cukrinio diabeto komplikacijas, gretutines ligas, glikemijos dydį. Insulinas būtinas sergantiems I tipo cukriniu diabetu, o II tipo cukrinio diabeto gydymui insulinas skiriamas, kai tabletėmis nebepavyksta kompensuoti glikemijos ar išsivysto ryškios komplikacijos [28].

Siekiant suteikti pacientams išsamesnę informaciją apie cukrinį diabetą bei pagerinti savikontrolę yra kuriamos diabeto mokyklos. Jose mokoma mitybos ir sveikos gyvenosenos

principų, savikontrolės, hipoglikemijos atpažinimo, kojų priežiūros, diabeto komplikacijų stebėjimo ir galimybės nuo jų apsaugoti, insulino ir kitų švirkščiamųjų vaistų diabetui gydyti leidimo technikos, insulino dozės keitimo ir kitų aktualių klausimų. Taip pat steigiami diabetinės pėdos kabinetai, kuriuose diabetu sergantiems pacientams per metus rekomenduojama atlikti 4 gydomojo pedikiūro procedūras [28, 29].

1.3. Šlapimo pūslės vėžio statistika Lietuvoje ir pasaulyje

Lietuvos Nacionalinio vėžio instituto (NVI) vėžio registro 2012 – 2015 metų duomenimis, sergamumas šlapimo pūslės vėžiu kasmet kinta. 2012 metais fiksuotas didesnis sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rodiklis. 2014 metais stebėtas mažesnis sergamumas šlapimo pūslės vėžiu (1 lentelė) [4–7].

1 lentelė. Šlapimo pūslės vėžio sergamumas Lietuvoje 2012–2015 m. [4–7].

Metai	Visi piktybiniai navikai (C00-C96)	Diagnozuotų šlapimo pūslės vėžio susirgimų skaičius ir sergamumo rodikliai											
		Bendras				Vyrai				Moterys			
		n	Rodiklis	EASR	WASR	n	Rodiklis	EASR	WASR	n	Rodiklis	EASR	WASR
2012	17734	407	13,6	8,7	5,6	293	21,3	17,9	11,3	114	7,1	3,7	2,4
2013	17835	356	12,0	7,7	5,1	275	20,2	16,6	10,6	81	5,1	2,7	1,9
2014	17846	339	11,6	7,4	4,9	272	20,1	16,6	10,8	67	4,2	2,0	1,3
2015	17708	393	13,5	8,5	5,5	300	22,4	18,0	11,5	93	5,9	2,8	1,8

Rodiklis - sergamumo (mirtingumo) rodiklis, naujai diagnozuotų vėžio (mirčių nuo vėžio) atvejų skaičius, tam tikroje populiacijoje tam tikru laikotarpiu; EASR – Europos standartas; WASR – pasaulio standartas

2020 metų gruodžio mėnesį PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (International Agency for Research on Cancer, IARC) paskelbė internetinę GLOBOCAN duomenų bazę. Šioje duomenų bazėje yra pateikiami pasaulio 36 vėžio rūšių statistiniai duomenys, prognozuojami sergamumo ir mirtingumo rodikliai 185 šalyse. Remiantis vėliausiais GLOBOCAN duomenimis, 2020 metais pasaulyje bus nustatyti 573 278 nauji šlapimo pūslės vėžio atvejai, o šlapimo pūslės vėžys užims 10 vietą pagal vėžinių susirgimų dažnumą pasaulyje [32].

Lyginant skirtingas lytis, šlapimo pūslės vėžys labiau paplitęs tarp vyrų. GLOBOCAN duomenimis numatoma, kad visame pasaulyje 2020 m. bus užregistruoti 440 864 nauji vyrų šlapimo pūslės vėžio atvejai, kurie sudarys 4,7 proc. visų naujų vėžio atvejų. Manoma, kad šlapimo pūslės vėžys bus šeštas pagal dažnumą pasaulyje diagnozuojamas vyrų vėžys. Tuo tarpu tarp moterų, šis vėžys užims 17 vietą pagal dažnumą, bus diagnozuoti 132 414 nauji atvejai [2,33]. Lietuvoje situacija tokia pat kaip ir pasaulyje. Šlapimo pūslės vėžys yra aštuntas tarp vyrų onkologinių ligų ir devynioliktas tarp moterų [34]. NVI vėžio registro duomenimis diagnozuotų šlapimo pūslės vėžio susirgimų skaičius ir sergamumo rodikliai buvo aukštesni tarp vyrų, lyginant su moterimis (1 lentelė) [4–7].

PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūros 2012 metų duomenimis, vyrų tarpe sergamumas šlapimo pūslės vėžiu aukščiausias buvo Italijoje (WASR 31,3), Islandijoje (WASR 27,2), Izraelyje (WASR 27,1), o žemiausias Čilėje (WASR 1,2), Indijoje (WASR 2,8). Moterų tarpe aukščiausi sergamumo rodikliai Danijoje ir Škotijoje (WASR 8,2), Islandijoje (WASR 7,3) [1].

Mirčių nuo šlapimo pūslės vėžio skaičius keitėsi panašiai, kaip ir diagnozuotų susirgimų skaičius. Remiantis NVI vėžio registro duomenimis, Lietuvoje 2012 – 2013 metais matomas mirtingumo rodiklio sumažėjimas, o 2014 – 2015 metais pastebimas šio rodiklio augimas (2 lentelė) [4–7]. GLOBOCAN prognozėmis 2020 metais bus užfiksuotos 212 536 mirtys nuo šlapimo pūslės vėžio [3].

Žiūrint į skirtingas lytis, Lietuvoje vyrų mirtingumo rodiklis yra didesnis nei moterų (2 lentelė). Vyrų tarpe 2013 metais fiksuotas mažesnis mirtingumas nuo šlapimo pūslės vėžio nei 2012, 2014 ir 2015 metais. 2015 metais mirtingumas nuo šlapimo pūslės vėžio buvo didžiausias ir siekė 13,5 mirtis 100 000 gyventojų. Tarp moterų didžiausias mirtingumas fiksuotas 2013 metais, o 2012 ir 2015 metais šis rodiklis yra mažiausias [4–7].

2 lentelė. Šlapimo pūslės vėžio mirčių skaičius ir mirtingumas Lietuvoje 2012–2015 m. [4–7].

Metai	Visi piktybiniai navikai (C00-C96)	Mirčių nuo šlapimo pūslės vėžio skaičius ir mirtingumo rodikliai											
		Bendras				Vyrai				Moterys			
		n	Rodiklis	EASR	WASR	n	Rodiklis	EASR	WASR	n	Rodiklis	EASR	WASR
2012	8165	235	7,9	4,6	2,9	180	13,1	11,0	6,7	55	3,4	1,5	0,9
2013	7871	214	7,2	4,2	2,6	146	10,7	8,7	5,3	68	4,3	1,8	1,1
2014	8018	228	7,8	4,3	2,7	172	12,7	9,9	6,0	56	3,5	1,4	0,8
2015	8347	234	8,1	4,5	2,8	181	13,5	10,4	6,3	53	3,4	1,3	0,8

Rodiklis - sergamumo (mirtingumo) rodiklis, naujai diagnozuotų vėžio (mirčių nuo vėžio) atvejų skaičius, tam tikroje populiacijoje tam tikru laikotarpiu; EASR – Europos standartas; WASR – pasaulio standartas

Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (EBPO, angl. OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development) paskelbtame leidinyje Health at a Glance 2021 pateiktais duomenimis, 2019 metais tarp pagrindinių mirties nuo vėžio priežasčių, šlapimo pūslės vėžys užėmė 10 vietą tarp moterų ir 7 vietą tarp vyrų [34]. PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūros 2012 metų duomenimis, mirtingumas nuo šlapimo pūslės vėžio aukščiausias buvo Latvijoje, Vengrijoje, Lenkijoje tarp vyrų ir Maltoje, Slovėnijoje, Škotijoje tarp moterų [1].

Išgyvenamumo rodiklis parodo, kokia dalis žmonių išgyvena tam tikrą laiko tarpą (1, 5 ar 10 metų) po nustatytos diagnozės. NVI vėžio registro 2015 metų duomenimis, 2010 metais vyrų susirgusių šlapimo pūslės vėžiu 1–erių metų reliatyvus išgyvenamumas 72,4%, o 5–erių metų – 49,2%. Moterų tarpe 1–erių metų reliatyvus išgyvenamumas lygus 67,9%, o 5–erių metų – 48,7% [7]. Reliatyvusis išgyvenamumas yra stebėto tirtos pacientų grupės išgyvenamumo ir laukiamojo išgyvenamumo santykis. Laukiamasis išgyvenamumas įvertinamas naudojant išgyvenimo tikimybes, atsižvelgiant į amžių, lytį ir kalendorinį laikotarpį pagal visų Lietuvos gyventojų išgyvenimo tikimybių lenteles.

2. Tyrimo metodai

2.1. Duomenų šaltiniai

Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu analizei panaudoti Lietuvos Vėžio registro 1998–2015 metų duomenys. Pagrindinis Vėžio registro duomenų šaltinis yra gydytojų užpildoma forma apie susirgimą piktybine liga (Forma Nr.090/a „Pranešimas apie pirmą kartą nustatytą piktybinio naviko diagnozę“). Sergamumo duomenų bazėje užregistruojami visi susirgimų piktybiniais navikais atvejai, kuriuos nustačius užpildoma ši forma. Sergamumo duomenys taip pat papildomi iš Valstybinio patologijos centro duomenų. Į sergamumo analizę įtraukti visi piktybiniai šlapimo pūslės navikai pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtąjį sisteminių ligų sąrašą (TLK-10-AM), pataisytą ir papildytą leidimą, koduojami C670-C679.

1999 m. sukurtoje Valstybinės ligonių kasos duomenų bazėje pateikiami demografiniai duomenys ir įrašai apie visas suteiktas ambulatorines ar stacionarines sveikatos priežiūros paslaugas bei kompensuojamųjų farmakologinių preparatų receptus. Kadangi diagnozes į duomenų bazę rankiniu būdu registruoja sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai, siekiant padidinti cukrinio diabeto atvejų specifiškumą, į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems buvo išrašyti daugiau kaip 6 kompensuojamųjų gliukozės kiekį mažinančių vaistų receptai. Be to, analizavome tik 2-ojo tipo cukrinio diabeto atvejus (Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos (TLK)–10 kodas E11), diagnozuotus 40 metų ir vyresniems pacientams. Tokiu būdu siekta išvengti į tyrimą įtraukti 1-ojo tipo cukriniu diabetu sergančius asmenis. Tyrimo analizė apėmė 115613 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančius asmenis. Iš jų 288 asmenims tyrimo laikotarpiu buvo diagnozuotas šlapimo pūslės vėžys.

Asmens stebėjimo laikas buvo skaičiuojamas nuo pirmosios užregistruotos cukrinio diabeto diagnozės Valstybinės ligonių kasos duomenų bazėje iki šlapimo pūslės vėžio diagnozės nustatymo, emigracijos arba stebėjimo laikotarpio pabaigos (2018 m. sausio 4 d.), atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau.

2.2. Analizės metodai

Sergamumo rizikos rodikliai skaičiuoti taikant netiesioginės standartizacijos metodą. Šlapimo vėžio standartizuotas sergamumo rodiklis (SIR) apskaičiuotas kaip stebėto vėžio atveju

skaičiaus tarp žmonių, kuriems diagnozuotas diabetas, ir tikėtino vėžio atvejų skaičiaus bendroje populiacijoje santykį. Tikėtinas skaičius buvo apskaičiuotas padauginus tikslus kohortoje stebimus asmens metus iš 5 metų amžiaus grupėms būdingų nacionalinių sergamumo rodiklių. SIR 95 % pasikliautinieji intervalai buvo apskaičiuoti darant prielaidą, kad stebimų atvejų skaičius pasiskirsto pagal Puasono pasiskirstymą. Skaičiavimai atlikti, amžių skirstant 5 metų intervalais (30–34, 35–39 ir t. t).

Skaičiavimai atlikti naudojantis IBM SPSS Statistics programiniu paketu ir MS Excel 2019 programa.

3. Rezultatai

3.1. Sergamumas šlapimo pūslės vėžiu 1998–2015 metais Lietuvoje

1998–2015 metais Lietuvoje registruoti 7736 šlapimo pūslės vėžio atvejai – 5871 vyrų grupėje ir 1865 moterų grupėje. Analizuojant susirgimų šlapimo pūslės vėžiu atvejų skaičių nagrinėjamu laikotarpiu, pastebima, kad daugiausiai naujų atvejų buvo 2002 metais. Tačiau norint matyti tikrąją situaciją, verta nagrinėti sergamumo rodiklius. Nagrinėjant sergamumo rodiklius nuo 1998 metų, fiksuojama, kad 2010 metais pasiektas aukščiausias sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rodiklis – 15,14 atvejų 100000 gyventojų. Tuo tarpu mažiausias sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rodiklis fiksuotas 2014 metais – 11,52 atvejai 100000 gyventojų (3 lentelė).

Nagrinėjant duomenis pagal lytį, daugiausiai naujų šlapimo pūslės vėžio atvejų užfiksuota 2001 metais tarp vyrų – 388 atvejai. Aukščiausias sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rodiklis tarp vyrų buvo 2010 metais ir siekė 24,5 atvejus 100000 gyventojų. 1998 metais fiksuotas mažiausias sergamumas šlapimų pūslės vėžiu tarp vyrų. Jis buvo lygus 18,96 atvejams 100000 gyventojų (3 lentelė).

Moterų tarpe didžiausias naujų šlapimo pūslės vėžio atvejų skaičius registruotas 1999 ir 2010 metais – 119 atvejų. Didžiausias sergamumo rodiklis fiksuotas 2012 metais. Jis siekė 7,14 šlapimo pūslės vėžio atvejų, tenkančių 100000 gyventojų. Tarp moterų 1998–2015 metų laikotarpiu, mažiausias sergamumas šlapimo pūslės vėžiu buvo 2014 metais ir siekė 4,22 atvejus 100000 gyventojų (3 lentelė).

3 lentelė. Absoliutūs naujų šlapimo pūslės vėžio atvejų skaičiai ir sergamumas 100000 gyv. Lietuvoje 1998-2015 m.

Metai	Bendrai		Vyrai		Moterys	
	Naujų atvejų sk.	Sergamumas	Naujų atvejų sk.	Sergamumas	Naujų atvejų sk.	Sergamumas
1998	432	12,13	317	18,96	115	6,08
1999	464	13,12	345	20,81	119	6,33
2000	475	13,52	367	22,32	108	5,78
2001	477	13,70	388	23,84	89	4,80
2002	482	13,89	383	23,63	99	5,36
2003	459	13,29	350	21,70	109	5,92
2004	458	13,33	343	21,39	115	6,28
2005	443	12,97	331	20,79	112	6,15
2006	427	12,58	320	20,23	107	5,90
2007	409	12,12	299	19,02	110	6,10
2008	392	11,67	298	19,06	94	5,24
2009	427	12,85	323	20,79	106	5,94
2010	469	15,14	350	24,50	119	7,13
2011	413	13,64	305	21,86	108	6,61
2012	418	13,99	303	22,02	115	7,14
2013	355	11,94	275	20,09	80	4,99
2014	339	11,52	272	20,06	67	4,22
2015	395	13,52	302	22,43	93	5,91

3.2. Tiriamųjų charakteristika

Tyrimo analizė apėmė 115 613 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančius asmenis. Jos pateikiamos 4 lentelėje. Vyrai sudarė 37,3% (n=43077), moterų buvo 1,7 karto daugiau – 72536 ir tai sudarė 62,7% tiriamųjų. Pacientų amžius, kai jiems buvo nustatytas 2-ojo tipo cukrinis

diabetas buvo nuo 40 iki 103 metų, o amžiaus vidurkis buvo lygus 62,11 metams. Vidutinis tyrime dalyvavusių vyrų amžius buvo lygus 59,16 metų. Tuo tarpu moterų vidutinis amžius siekė 63,87 metų. Žvelgiant į tiriamųjų pasiskirstymą pagal amžių, daugiausiai pacientų buvo 60–69 metų amžiaus grupėje (31,1%). Vyrų tarpe didžiausią dalį – 33,5% – sudarė 50–59 metų amžiaus grupė. Tarp moterų daugiausiai buvo 60–69 metų amžiaus tiriamųjų – 32,7% (4 lentelė).

4 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos.

	Vyrai	Moterys	Bendrai
Asmenys, kuriems diagnozuotas 2-ojo tipo cukrinis diabetas, n (%)	43077 (37,3)	72536 (62,7)	115613 (100)
Amžius, vidurkis (SN)	59,16 (10,42)	63,87 (10,64)	62,11 (10,8)
Pasiskirstymas pagal amžių:			
40–49 metai	9317 (21,6)	7653 (10,6)	16965 (14,6)
50–59 metai	14409 (33,5)	19199 (26,5)	33608 (29,1)
60–69 metai	12155 (28,3)	23798 (32,7)	35953 (31,1)
70+ metai	7196 (16,6)	21886 (30,2)	29079 (25,2)

Tarp tyrime dalyvavusių asmenų, 288 asmenims buvo diagnozuotas šlapimo pūslės vėžys. Vyrai sudarė 68,4% (n=197), o moterys 31,6% (n=91). Pacientų, kuriems buvo diagnozuotas šlapimo pūslės vėžys, amžius buvo nuo 44 iki 87 metų, o amžiaus vidurkis buvo lygus 67,09 metams. Vidutinis tyrime dalyvavusių vyrų amžius buvo lygus 65,81 metams. Tuo tarpu moterų vidutinis amžius siekė 69,88 metus. Žvelgiant į tiriamųjų pasiskirstymą pagal amžių, daugiausiai pacientų buvo 60–69 metų amžiaus grupėje – 39,9%. Vyrų tarpe didžiausią dalį – 44,7% – sudarė 60–69 metų amžiaus grupė. Tarp moterų daugiausiai buvo 70 ir daugiau metų amžiaus tiriamųjų – 54,9%. Nagrinėjant tyrime dalyvavusių asmenų stebėjimo laiką iki šlapimo pūslės vėžio diagnozės, vidutiniškai tiriamieji buvo stebėti 4,41 metus. Žvelgiant į atskiras lytis, moterų grupėje vidutinis stebėjimo laikas iki šlapimo pūslės vėžio diagnozės buvo 4,62 metai. Vyrų vidutinis stebėjimo laikas iki šlapimo pūslės vėžio diagnozės buvo 4,31 metai (5 lentelė).

5 lentelė. Tiriamųjų, kuriems diagnozuotas šlapimo pūslės vėžiu charakteristikos.

	Vyrai	Moterys	Bendrai
Asmenys, kuriems diagnozuotas šlapimo pūslės vėžys, n (%)	197 (68,4)	91 (31,6)	288 (100)
Amžius, vidurkis (SN)	65,81 (8,37)	69,88 (8,32)	67,09 (8,56)
Pasiskirstymas pagal amžių:			
40–49 metai	6 (3,0)	1 (1,1)	7 (2,4)
50–59 metai	44 (22,3)	13 (14,3)	57 (19,8)
60–69 metai	88 (44,7)	27 (29,7)	115 (39,9)
70+ metai	59 (30,0)	50 (54,9)	109 (37,9)
Vidutinis stebėjimo laikas iki vėžio diagnozės, metais, vidurkis (SN)	4,31 (\pm 3,37)	4,62 (\pm 3,26)	4,41 (\pm 3,33)

3.3. Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu

Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu vertinta, skaičiuojant stebėto šlapimo pūslės vėžio atvejų skaičiaus tarp žmonių, kuriems diagnozuotas 2-ojo tipo cukrinis diabetas, ir tikėtino vėžio atvejų skaičiaus bendroje populiacijoje santykį. Standartizuotas sergamumo rodiklis (SIR) naudojamas, siekiant nustatyti, ar sergamumas vėžiu santykinai mažoje populiacijoje yra didelis ar mažas. SIR analizė gali parodyti, ar stebėtas vėžio atvejų skaičius tam tikroje geografinėje vietovėje yra didesnis ar mažesnis nei tikėtasi, atsižvelgiant į gyventojų ir amžiaus pasiskirstymą toje populiacijoje.

Apskaičiavus sergamumo šlapimo pūslės vėžiu riziką tarp 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančiųjų, pastebėta padidėjusi šlapimo pūslės vėžio rizika bendroje sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu populiacijoje – SIR=1,15 (95%PI 1,02–1,29). Tarp skirtingų lyčių nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingos rizikos susirgti šlapimo pūslės vėžiu. 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančių vyrų tarpe standartizuotas sergamumo rodiklis buvo lygus 1,13 (95% PI 0,99–1,30).

Tarp moterų sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika irgi nebuvo statistiškai reikšminga, SIR lygus 1,18 (95% PI 0,96–1,44). Stebėti ir tikėtini šlapimo pūslės vėžio atvejai tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu bei standartizuoti sergamumo rodikliai pagal lytį pateikiami 6 lentelėje. Taigi, lytis neturi statistiškai reikšmingos įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

6 lentelė. Stebėti ir tikėtini šlapimo pūslės vėžio atvejai, standartizuoti sergamumo rodikliai pagal lytį.

	Stebėti atvejai	Tikėtini atvejai	SIR	95% PI	
Bendrai	197	173,61	1,15	1,02	1,29
Vyrai	91	77,41	1,13	0,99	1,30
Moterys	288	251,02	1,18	0,96	1,44

Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika buvo nagrinėta ir tarp keturių skirtingų 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo amžiaus grupių – 40–49 metų, 50–59 metų, 60–69 metų ir 70 ir daugiau metų amžiaus. Rodikliai amžiaus grupėse buvo lyginti ir tarp skirtingų lyčių.

Pirmojoje – 40–49 metų – amžiaus grupėje nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikos bendroje grupėje (SIR=0,8 (95% PI 0,38–1,68)). Statistiškai reikšminga sergamumo rizika nebuvo užfiksuota nei tarp šios amžiaus grupės vyrų (SIR=0,85 (95% PI 0,38–1,89)), nei moterų (SIR=0,58 (95% PI 0,08–4,15)). Stebėti ir tikėtini šlapimo pūslės vėžio atvejai tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu bei standartizuoti sergamumo rodikliai pagal lytį ir 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo amžių pateikiami 7 lentelėje.

Antrojoje – 50–59 metų – amžiaus grupėje pastebėta statistiškai reikšminga sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika bendroje abiejų lyčių grupėje tarp šios amžiaus grupės sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu (SIR=1,31 (95% PI 1,01–1,70)). Tarp atskirų lyčių, 50–59 metų amžius neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai. Vyrų grupėje standartizuotas sergamumo rodiklis buvo lygus 1,30 (95% PI 0,97–1,75), o tarp moterų šis rodiklis buvo lygus 1,33 (95% PI 0,77–2,30) (7 lentelė).

Trečiojoje – 60–69 metų – amžiaus grupėje bendrai nebuvo nustatyta reikšmingos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikos tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu (SIR=1,19

(95% PI 0,99–1,43)). Statistiškai reikšmingą riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu, kai yra diagnozuotas 2-ojo tipo cukrinis diabetas, turi šios amžiaus grupės vyrai (SIR=1,26 (95% PI 1,02–1,55)). Moterų grupėje nebuvo nustatyta statistiškai reikšminga sergamumo rizika (SIR=1,02 (95% PI 0,70–1,48)) (7 lentelė).

Vyriausiųjų tiriamųjų – 70 ir daugiau metų – amžiaus grupėje bendroje vyrų ir moterų grupėje nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingo standartizuoto sergamumo rodiklio (SIR=1,07 (95% PI 0,88–1,29)). Vyrų tarpe, vyresniems nei 70 metų amžius neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu (SIR=0,8 (95% PI 0,6–1,05)). Tačiau vyresniame nei 70 metų amžiuje atsiranda statistiškai reikšminga sergamumo rizika tarp moterų (SIR=1,5 (95% PI 1,16–1,93)) (7 lentelė).

7 lentelė. Stebėti ir tikėtini šlapimo pūslės vėžio atvejai, standartizuoti sergamumo rodikliai pagal lytį ir amžiaus grupes.

	Stebėti atvejai	Tikėtini atvejai	SIR	95% PI	
40–49 metų amžiaus grupė					
Bendrai	7	8,76	0,8	0,38	1,68
Vyrai	6	7,05	0,85	0,38	1,89
Moterys	1	1,71	0,58	0,08	4,15
50–59 metų amžiaus grupė					
Bendrai	57	43,56	1,31	1,01	1,70
Vyrai	44	33,81	1,30	0,97	1,75
Moterys	13	9,74	1,33	0,77	2,30
60–69 metų amžiaus grupė					
Bendrai	115	96,54	1,19	0,99	1,43
Vyrai	88	70,01	1,26	1,02	1,55
Moterys	27	26,53	1,02	0,70	1,48
70 ir daugiau metų amžiaus grupė					
Bendrai	109	102,16	1,07	0,88	1,29
Vyrai	50	62,74	0,8	0,6	1,05
Moterys	59	39,42	1,5	1,16	1,93

Išanalizavus 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo amžiaus įtaką sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai, galima teigti, kad didžiausią riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu, kuomet sergama 2-ojo tipo cukriniu diabetu, turi 50–59 metų amžiaus pacientai bendroje lyčių grupėje, 60–69 metų amžiaus vyrai, 70 ir daugiau metų amžiaus moterys.

4. Rezultatų aptarimas

Šiame tyrime buvo nagrinėjama 2-ojo tipo cukrinio diabeto įtaka šlapimo pūslės vėžio formavimuisi. Į tyrimo analizę buvo įtraukta 115613 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantys asmenys. Iš jų, 288 pacientams buvo diagnozuotas šlapimo pūslės vėžys. Sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika, kuomet sergama 2-ojo tipo cukriniu diabetu, buvo statistiškai reikšminga bendroje populiacijoje, neskirstant pagal amžių. Nustatyta 15% didesnė rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu, sergant 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

Atlikto tyrimo duomenys, lyginant su kitų mokslininkų anksčiau vykdytais tyrimais, yra panašūs. 2017 metais Kinijos mokslininkų Xu Y. et al. atlikta metaanalizė apėmė 21 kohortinį tyrimą ir 13 505 643 asmenis. Šio tyrimo išvados parodė, kad 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo padidėjusi rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu (RR 1,23 (95% PI 1,06–1,42)) [23].

Vyrų tarpe rizika buvo padidėjusi 13% (SIR=1,13 (95% PI 0,99–1,30)), o tarp moterų 18% (SIR=1,18 (95% PI 0,96–1,44)). Tačiau, statistiškai reikšmingos rizikos nebuvo užfiksuota. Taivane atliktas įvairių lokalizacijų vėžinių susirgimų rizikos tyrimas tarp 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, parodė, kad rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu, sergant 2-ojo tipo cukriniu diabetu, vyrų grupėje yra padidėjusi 4%, lyginant su nesergančiais 2-ojo tipo cukriniu diabetu. Tačiau, tai nėra statistiškai reikšminga (SIR=1,04 (95% PI 0,99–1,10)). Tuo tarpu, moterims vėžinio sergamumo rizika yra padidėjusi 17% ir yra statistiškai reikšminga (SIR=1,17 (95% PI 1,09–1,25)) [35]. Šanchajuje taip pat atliktas kohortinis tyrimas, kuris nagrinėjo ryšį tarp įvairių lokalizacijų piktybinių navikų ir 2-ojo tipo cukrinio diabeto. Šio tyrimo metu buvo nustatyta tarp vyrų padidėjusi rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu, jeigu sergama 2-ojo tipo cukriniu diabetu (SIR=1,98 (95% PI 1,28–2,68)) [36]. Padidėjusi 23% (RR=1,23 (95% PI 1,02–1,49)) sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika buvo fiksuota ir tarp moterų, sergančių 2-ojo tipo cukriniu diabetu. Tai fiksuota Šanchajaus mokslininkų 2013 metais atliktoje metaanalizėje [21].

Atliktas tyrimas palygintas ir su Lietuvoje 2020 metais atliktu kohortiniu tyrimu, kuriuo siekta išsiaiškinti 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų riziką susirgti specifinės lokalizacijos vėžiu. Abiejų tyrimų rezultatai buvo panašūs. 2020 metais atliktame tyrime taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingos šlapimo pūslės vėžio sergamumo rizikos tarp 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančių vyrų (SIR=1,03 (95% PI 0,90–1,18)) ir moterų (SIR=1,13 (95% PI 0,93–1,38)) [37].

Pacientų amžius 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo metu taip pat turėjo įtakos sergamumui šlapimo pūslės vėžiu. Statistiškai reikšminga padidėjusi rizika susirgti šios lokalizacijos vėžiu buvo fiksuota keliose amžiaus grupėse – 31% didesnė rizika 50–59 metų amžiaus grupėje (SIR=1,31 (95% PI 1,01–1,70)), 26% didesnė rizika 60–69 metų amžiaus vyrų tarpe (SIR=1,26 (95% PI 1,02–1,55)), 50% didesnė rizika 70 ir daugiau metų amžiaus moterų grupėje (SIR=1,5 (95% PI 1,16–1,93)). Taivane 2020 metais atliktas tyrimas parodė, kad 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergančių vyrų sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika buvo didesnė (HR = 1,85, 95% PI 1,39–2,46) ir kad ši rizika didėjo su amžiumi, kuomet nustatytas 2-ojo tipo cukrinis diabetas (20–39 metų – HR = 0,31, 95% PI 0,11–0,86; 60–79 metų – HR = 2,84, 95% PI 2,06–3,92; 80–100 metų – HR = 4,03, 95% PI 2,39–6,69), palyginti su 40–59 metų pacientais [10].

Atliktas tyrimas galėtų būti papildytas į tiriamųjų analizę įtraukiant daugiau kintamųjų, pagal kuriuos būtų nagrinėjama sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika tarp sergančiųjų 2-ojo tipo cukriniu diabetu.

5. Išvados

1. Įvertinus sergamumą šlapimo pūslės vėžiu Lietuvoje 1998–2015 metais, nustatyta, jog didžiausias sergamumas šlapimo pūslės vėžiu buvo 2002 metais. Vyrų tarpe aukščiausias sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rodiklis buvo 2010 metais ir siekė 24,5 atvejus 100000 gyventojų, o tarp moterų didžiausias sergamumo rodiklis fiksuotas 2012 metais ir siekė 7,14 šlapimo pūslės vėžio atvejų, tenkančių 100000 gyventojų.
2. Tyrimo metu nustatyta 15% didesnė rizika susirgti šlapimo pūslės vėžiu, kai asmeniui diagnozuotas 2-ojo tipo cukrinis diabetas. Pacientų amžius 2-ojo tipo cukrinio diabeto nustatymo metu turėjo įtakos sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizikai. Nustatyta, kad sergamumo šlapimo pūslės vėžiu rizika padidėjusi tarp 50–59 metų amžiaus asmenų, 60–69 metų amžiaus vyrų, 70 ir daugiau metų amžiaus moterų.

6. Rekomendacijos

Siekiant, kad Lietuvoje mažėtų šlapimo pūslės vėžio sergamumas, rizika susirgti šios lokalizacijos vėžiu, kuomet sergama 2-ojo tipo cukriniu diabetu, siūlau imtis veiksmų:

1. Aktyvus visuomenės švietimas, prevencinių programų vykdymas.
2. Vykdomų prevencijos programų efektyvumo užtikrinimas.
3. Prevencijos programų prieinamumas kiekvienam žmogui pagal nustatytą ir patvirtintą tvarką.
4. Naujausios informacijos apie šlapimo pūslės vėžį ir 2-ojo tipo cukrinį diabetą sekimas ir pritaikymas.
5. Kitų šalių gerosios praktikos perėmimas ir pritaikymas pagal galimybes, parenkant gydymo metodų derinius, algoritmus pagrįstus įrodymais.

Literatūros šaltiniai

1. Pasaulio sveikatos organizacijos informacija apie vėžį. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/health-topics/cancer> [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.]
2. PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra. Cancer Over Time. Prieiga per internetą: <https://gco.iarc.fr/overtime> [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.]
3. GLOBOCAN 2020: Bladder cancer 10th most commonly diagnosed worldwide. World bladder cancer patient coalition, 2020 m. Prieiga per internetą: https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2020-bladder-cancer-10th-most-commonly-diagnosed-worldwide/ [žiūrėta 2022 m. balandžio 20 d.]
4. Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2012 metais. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras, 2015 m. Prieiga per internetą: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf [žiūrėta 2022 m. balandžio 20 d.]
5. Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2013 metais. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras, 2016 m.
6. Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2014 metais. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras, 2017 m.
7. Sergamumo ir mirtingumo rodikliai Lietuvoje 2015 metais. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras, 2018 m.
8. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology*. 2018 m. gruodžio 1 d.;74(6):784–95. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268659/> [žiūrėta 2021 m. birželio 16 d.]
9. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer*. 2013 m. birželio 26 d.;13:310. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803148/> [žiūrėta 2021 m. birželio 18 d.]

10. Pan Y, Lee CY, Lee LM, Wen YC, Huang JY, Yang SF, Hsiao CH. Incidence of Bladder Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Population-Based Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*, 2020 m. rugpjūčio 31 d. ;56(9). Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559848/> [žiūrėta 2021 m. birželio 17 d.]
11. Tarptautinės diabeto federacijos Diabeto Atlasas. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition. Prieiga per internetą: <https://diabetesatlas.org/> [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.].
12. Šlapimo pūslės vėžys. Nacionalinis vėžio institutas. Prieiga per internetą: <https://www.nvi.lt/anatomija-13/> [žiūrėta 2021 m. rugpjūčio 30 d.].
13. Šlapimo pūslės vėžys. Prieiga per internetą: <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction> [žiūrėta 2021 m. rugpjūčio 30 d.].
14. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European Urology*. 2016 m. rugsėjo 1 d.;70(3):458–66. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149669/> [žiūrėta 2021 m. birželio 18 d.]
15. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2015 m. gruodžio 1 d.;1(9):1282–90. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448641/> [žiūrėta 2021 m. birželio 19 d.]
16. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 m. kovo 13 d.;8(1):15. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183076/> [žiūrėta 2021 m. birželio 25 d.]
17. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA*. 2020 m. lapkričio 17 d.;324(19):1980–91. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201207/> [žiūrėta 2021 m. birželio 25 d.]
18. Mendez WM, Eftim S, Cohen J, et al. Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. counties. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017 m. gegužės;27(3):235–43. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901016/> [žiūrėta 2021 m. birželio 25 d.]

19. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Health*. 2014 m. birželio 2 d.;13:44. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889821/> [žiūrėta 2021 m. birželio 26 d.]
20. Yang XQ, Xu C, Sun Y, Han RF. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013 m.;14(4):2583–9. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725179/> [žiūrėta 2021 m. birželio 17 d.]
21. Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technol Ther*. 2013 m. lapkričio;15(11):914–22. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180357/> [žiūrėta 2021 m. birželio 16 d.]
22. Turati F, Polesel J, Di Maso M, Montella M, Libra M, Grimaldi M, Tavani A, Serraino D, La Vecchia C, Bosetti C. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case–control study. *Br J Cancer*. 2015 m. birželio 30 d.;113(1):127–30. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996204/> [žiūrėta 2021 m. liepos 4 d.]
23. Xu Y, Huo R, Chen X, Yu X. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 m. lapkričio;96(46):e8588. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145273/> [žiūrėta 2021 m. liepos 7 d.]
24. Li Y, Hendryx MS, Xun P, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and bladder cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2020 m. gegužės;31(5):503–10. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193704/> [žiūrėta 2021 m. liepos 7 d.]
25. Europos kovos su vėžiu planas. European Commission. Prieiga per internetą: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/lt/IP_22_702 [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.]
26. Europos kovos su vėžiu planas: naujas požiūris į tabako ir alkoholio kontrolę bei prevenciją. Prieiga per internetą: <https://ntakd.lrv.lt/lt/naujienos/europos-kovos-su-veziu-planas-naujas-poziiuris-i-tabako-ir-alkoholio-kontrolė-bei-prevencija> [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.].

27. Kovos su vėžiu planas Europai. European Commission. Prieiga per internetą: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_lt [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.].
28. Cukrinio diabeto klasifikacija ir diagnostika. Lietuvos endokrinologų draugija, 2014 m. Prieiga per internetą: <http://www.diabetasgaires.lt/cukrinio%20diabeto%20klasifikacija%20ir%20diagnostika.htm?spec=1> [žiūrėta 2022 m. sausio 3 d.].
29. Lietuvos diabeto asociacija. Prieiga per internetą: <http://www.dia.lt/> [žiūrėta 2022 m. balandžio 19 d.].
30. Abraitis V., Arlauskienė A., Bagušytė L. et al. Cukrinis diabetas. Metodika, 2014 m. Vilnius. Prieiga per internetą: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Akuserines%20metodikos/Cukrinis%20diabetas.pdf [žiūrėta 2022 m. balandžio 1 d.].
31. Cukrinis diabetas. Prieiga per internetą: <https://www.cukrinisdiabetas.lt/lt/> [žiūrėta 2022 m. balandžio 1 d.].
32. PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra. Šlapimo pūslės vėžys. 2020 m. Prieiga per internetą: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> [žiūrėta 2021 m. rugpjūčio 13 d.].
33. Pasaulio vėžio tyrimų fondas. Duomenys apie vėžį visame pasaulyje. Prieiga per internetą: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/> [žiūrėta 2022 m. balandžio 20 d.].
34. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. Lyon 2017 m. PSO Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra. Prieiga per internetą: <http://ci5.iarc.fr/> [žiūrėta 2021 m. lapkričio 28 d.].
35. Lin CC, Chiang JH, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hsieh TF, Li TC. Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan. BMC Cancer. 2014 m. gegužės 29 d.;14(1):381. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884617/> [žiūrėta 2022 m. gegužės 17 d.]

36. Xu HL, Fang H, Xu WH, Qin GY, Yan YJ, Yao BD, Zhao NQ, Liu YN, Zhang F, Li WX, Wang N, Zhou J, Zhang JL, Zhao LY, Li LQ, Zhao YP. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer*. 2015 m. lapkričio 5 d.;15:852. Prieiga per internetą: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541196/> [žiūrėta 2022 m. gegužės 17 d.]
37. Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Zabuliene L, Stukas R, Smailyte G. Increased Risk of Site-Specific Cancer in People with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 m. sausio;17(1):246. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982113/> [žiūrėta 2022 m. gegužės 17 d.]