

Il cancro è una complicanza cronica del diabete?

Riccardo Vigneri

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica dell'Università di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata essenzialmente dell'iperglicemia per mancanza assoluta o relativa di insulina e dei suoi effetti.

Tuttavia, sotto questa denominazione sono incluse una serie di forme cliniche e di meccanismi diversi. Il diabete comprende quindi una molteplicità di condizioni etiologiche e patogenetiche che inducono a considerarlo una sindrome nella quale differenti cause genetiche e ambientali e diversi meccanismi molecolari e cellulari confluiscono, comunque, in una difettosa utilizzazione del glucosio che si accumula nel sangue (iperglicemia). Alla luce di queste considerazioni, si capisce come sia difficile mettere insieme tutte le forme di diabete (con le varianti dovute alla durata, alle diverse terapie e alle complicanze) per rispondere alla domanda se questa malattia favorisce una condizione come il cancro, a sua volta caratterizzata da una molteplicità di situazioni patologiche (nei diversi organi, diversi istotipi, diverse caratteristiche biologiche del tumore) che sono incluse nella denominazione "cancro" (Tabella 1).

Questa premessa sulla estrema eterogeneità della condizione di "diabete" e di quella di "cancro" è necessaria per capire che, pur se le due malattie sono associate, sarà sempre difficile definire il livello di rischio del singolo paziente di avere un certo tipo di tumore perché le variabili in gioco sono moltissime.

Questa rassegna si porrà quindi più semplicemente la domanda se il rischio di cancro (in generale: dei vari tipi di cancro) è più alto nei soggetti diabetici e ancora se la sua progressione è più rapida rispetto ai controlli non diabetici. Dato che, come vedremo, la risposta a entrambe le domande (pur con le incertezze e le perplessità legate alla complessità del problema) è generalmente positiva, si cercherà di indicare quali

sono i possibili meccanismi per cui il diabete favorisce la comparsa e la progressione dei tumori.

Questi meccanismi possono essere distinti in due gruppi, non sempre perfettamente distinguibili tra loro e potenzialmente presenti singolarmente o in modo additivo.

I primi meccanismi a cui pensare sono *meccanismi generali* capaci di promuovere l'iniziazione e/o la progressione dei tumori in tutto l'organismo. Tra questi, un ruolo importante è svolto probabilmente dall'iperinsulinemia ma anche l'iperglicemia o alcuni farmaci potrebbero avere un ruolo significativo.

Vi sono poi i *meccanismi sito-specifici* per i quali co-morbidità spesso associate al diabete (ad esempio l'obesità che promuove molti tumori o la steatosi epatica che favorisce il carcinoma epatico) svolgono un ruolo prioritario, favorendo il cancro solo in distretti particolari.

Tabella 1 Perché è difficile stabilire con certezza i rapporti tra diabete e cancro?

- Il diabete è una malattia complessa:
 - eterogenea per etiopatogenesi, decorso, durata e terapia
 - molto spesso associata a co-morbidità che possono favorire il tumore in alcuni organi e allo stesso tempo ridurre la capacità di difesa dell'organismo e la tolleranza alle terapie
 - caratterizzata da iperglicemia di grado e durata variabile ma anche da altre anomalie metaboliche e ormonali (tra cui l'iperinsulinemia)
- Durante la lunga durata del diabete (a volte molti anni) lo stesso paziente può trovarsi esposto a condizioni e terapie molto diverse

Rischio di cancro nei soggetti diabetici

Gli studi epidemiologici indicano in modo abbastanza chiaro che il rischio di molti tumori è aumentato nel diabete.

Prendendo in esame solo le meta-analisi si osserva una buona corrispondenza tra studi di popolazione (in cui si valuta se l'incidenza rilevata nei diabetici è superiore a quella riscontrata nella popolazione generale) e studi caso-controllo (in cui il rischio di cancro nel diabete è calcolato utilizzando modelli di regressione multipla logistica).

I dati riportati nella **Tabella 2** indicano che nei diabetici vi è un aumento del rischio relativo di circa 2,5 volte per il cancro del fegato (1), di quasi 2 volte per il cancro del pancreas (2), del rene (3, 4) e dell'endometrio (5), del 30% circa per il cancro del colon-retto (6), della vescica (7) e del linfoma non-Hodgkin (8) e del 20% per il cancro mammario. Non è invece aumentata l'incidenza del cancro del polmone ed è apparentemente ridotta del 10–20% quella del cancro della prostata (Tabella 2).

I motivi per cui nel diabete è aumentata la predisposizione al cancro sono diversi per i vari tipi di cancro.

Ad esempio, abbiamo già detto che la più frequente steatosi epatica e la maggior prevalenza di epatite nei diabetici sono entrambi fattori che favoriscono il *carcinoma epatico*.

Per quanto riguarda il *cancro del pancreas* bisogna ovviamente distinguere il paziente con diabete pre-esistente in cui compare un cancro del pancreas, rispetto al diabete che viene neo-diagnosticato in un paziente come conseguenza di un cancro del pancreas (anche non noto o molto piccolo). Il cancro del pancreas, infatti, può causare diabete non solo per la distruzione della massa delle isole pancreatiche, ma anche per la produzione locale di citochine e fattori tossici che impediscono un adeguato funzionamento del pancreas e inibiscono la secrezione di insulina. Per questo motivo la comparsa di un diabete all'età di 50 anni o oltre, in un soggetto non obeso e senza familiarità per diabete, dovrebbe indurre sempre a una valutazione morfologica del pancreas. Comunque, gli studi epidemiologici limitati alla sola condizione di diabete pre-esistente (diabete già presente da 3–5 anni al momento della diagnosi di cancro del pancreas) confermano che il diabete è un fattore di rischio per il cancro del pancreas. Per quanto riguarda il mancato aumento del rischio di

Tabella 2 **Rischio relativo (RR) di cancro dei diversi organi in pazienti diabetici**

Cancro	RR (95% CI)		Bibliografia
Fegato	2,50 (1,8–3,5) 2,51 (1,9–3,2)	13 studi caso-controllo 7 studi di popolazione	Clin Gastr Hepatol, 2006 (1)
Pancreas	1,94 (1,53–2,46) 1,73 (1,66–1,99)	17 studi caso-controllo 19 studi di popolazione	Br J Cancer, 2005 (2)
Rene	1,50 (1,30–1,70) 2,22 (1,04–4,70)	1 studio di coorte 1 studio di coorte	Diabetologia, 1999 (3) Int J Urol, 2007 (4)
Endometrio	2,22 (1,80–2,74) 1,62 (1,21–2,16)	13 studi caso-controllo 3 studi di popolazione	Diabetologia, 2007 (5)
Colon-retto	1,36 (1,23–1,50) 1,29 (1,16–1,43)	6 studi caso-controllo 9 studi di popolazione	J Natl Cancer Inst, 2005 (6)
Vescica	1,37 (1,04–1,80) 1,43 (1,18–1,74)	7 studi caso-controllo 3 studi di popolazione	Diabetologia, 2006 (7)
Linfoma non-Hodgkin	1,41 (1,07–1,88) 1,12 (0,95–1,31)	5 studi di coorte 11 studi caso-controllo	Diabetes Care, 2008 (8)
Mammella	1,18 (1,05–1,32) 1,20 (1,11–1,30)	5 studi caso-controllo 15 studi di popolazione	Int J Cancer, 2007 (9)
Polmone	0,88 (0,79–0,97)	1 studio caso-controllo	Diabetes Care, 2005 (10)
Prostata	0,89 (0,72–1,11) 0,81 (0,71–0,92)	9 studi caso-controllo 10 studi di popolazione	Cancer Epidemiol Biom Prev, 2006 (11)

Sono considerate essenzialmente pubblicazioni di meta-analisi

cancro del polmone nei diabetici e addirittura la diminuzione del cancro della prostata, non abbiamo risposte certe. Si pensa che sul cancro del polmone abbia un effetto benefico la minor frequenza di fumo di sigaretta nei diabetici (10). Per il cancro della prostata vi sono evidenze abbastanza forti che la riduzione di livelli di testosterone, osservata spesso nei diabetici, svolga un ruolo importante nel ridurre il rischio di tale cancro in questi pazienti (11).

Rischio di progressione del cancro nei soggetti diabetici

Nei soggetti diabetici l'evoluzione del cancro è spesso più rapida, il periodo di remissione dopo terapia (*disease free survival*, DFS) spesso più breve e la sopravvivenza dopo la diagnosi (*overall survival*, OS) ridotta.

Sono stati riportati moderati aumenti della mortalità per cancro della mammella, dell'endometrio e del colon-retto, ma i dati su questo aspetto sono meno certi di quelli sull'aumentata incidenza di cancro nei diabetici.

Questo effetto sulla mortalità può essere la conseguenza di molte cause diverse (eventualmente concorrenti fra loro). Nessuno sa se il tumore è costituzionalmente più aggressivo nei diabetici o se piuttosto la sua accelerata progressione non sia dovuta alle caratteristiche dell'organismo ospite. È certo infatti che il soggetto diabetico ha una "fragilità" superiore rispetto al soggetto non diabetico, con ridotte capacità di difesa immunitaria. Questa fragilità è spesso aggravata da complicanze di organo che agiscono sia di per sé stesse ma a volte anche perché il medico oncologo, per prudenza, ritiene di sottodosare alcune terapie oncologiche nei diabetici per la presenza di co-morbilità cardiache, epatiche e renali. Deve essere poi ricordato il ruolo dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia nel favorire la proliferazione di cellule maligne che non sono, a differenza di altri tessuti, insulino-resistenti (vedi dopo).

Rapporto diabete-cancro: fattori confondenti

Per definire la relazione tra diabete e cancro bisognerebbe prima stabilire di quale tipo di diabete si tratta e correggere poi i risultati per una serie di fattori confondenti che interferiscono (certamente o probabilmente)

sull'associazione tra le due patologie.

Questa analisi multivariata su una popolazione di diabetici ben caratterizzata non è stata mai condotta ed è molto difficile da realizzare anche in futuro, per il gran numero e la variabilità dei fattori che possono interferire (Tabella 3).

a. Un primo fattore di indeterminazione è la mancata distinzione tra *diabete tipo 1 (DMT1)* e *tipo 2 (DMT2)*. Bisogna ricordare infatti che la gran parte degli studi di associazione è stata condotta su pazienti con DMT2 in quanto questo tipo di diabete è molto più frequente e perché riguarda pazienti d'età avanzata (e il cancro è più frequente proprio nell'età avanzata).

Molti studi inoltre, specie quelli non recentissimi, hanno classificato i diabetici di tipo 1 essenzialmente in base all'età di comparsa del diabete e al trattamento con insulina (12), condizioni entrambe che sappiamo bene non sufficienti per una diagnosi corretta del DMT1 (su base autoimmunitaria). Lo studio più significativo, su oltre 29.000 pazienti svedesi con diabete comparso prima dell'età di 30 anni (12), ha riscontrato un aumento del cancro dell'endometrio di 2,7 volte, dello stomaco di 2,3 volte e del cervice uterino e vescica di 1,6 volte così come per il cancro del pancreas (13). Questi dati non sono molto diversi da quelli riportati nella Tabella 2 e che riguardano diabetici di tutti i tipi (ma specie di tipo 2), valutati complessivamente.

b. Un secondo fattore confondente riguarda non tanto i diabetici ma piuttosto i *gruppi di controllo*. È noto che nell'ambito della popolazione "normale" si trova un 3-5% di soggetti con diabete manifesto ma non riconosciuto e che almeno altrettanti soggetti "normali" hanno il "prediabete", cioè alterata glicemia a

Tabella 3 **Diabete, cancro e fattori interferenti**

L'analisi di associazione diabete-cancro è difficile per la presenza di fattori confondenti:

- tipo di diabete (tipo 1/tipo 2)
- obesità (bilancio nutrizionale)
- compenso metabolico (qualità e durata)
- durata del diabete (dell'iperglicemia)
- co-morbilità
- terapia (sulfaniluree, glitazoni, metformina, insulina/analoghi)

digiuno (IFG) e/o alterata tolleranza ai carboidrati (IGT). Ora, se il diabete o l'iperglicemia (come vedremo) favoriscono il cancro, è chiaro che la prevalenza del cancro nella popolazione di controllo viene a essere sovrastimata per la partecipazione di questo 6-10% di soggetti con alterato metabolismo glucidico che avrebbero una maggiore incidenza di cancro, come nei diabetici. Quindi la differenza tra diabete e non diabete potrebbe essere maggiore di quanto fino ad oggi riportato.

- c. Una importante interferenza nel valutare l'associazione diabete-cancro è costituita dall'*obesità*. L'obesità di per sé (e specie quella addominale) è un fattore che predispone a diversi tipi di cancro e che aumenta la mortalità per neoplasia (14).

Nel gruppo di soggetti più obesi il rischio di mortalità per cancro è aumentato del 66% (15). È ben noto che circa l'80% dei pazienti con DMT2 è anche obeso e non è possibile distinguere bene il ruolo del diabete da quello dell'obesità nel promuovere il cancro.

- d. Un problema difficile da risolvere è il rapporto tra aumento di cancro e *durata, livello di compenso e terapia del diabete* nei pazienti che fanno parte degli studi di associazione tra diabete e cancro. Come è noto, nella lunga storia di molti diabetici ci sono periodi di buon compenso e altri di forte squilibrio metabolico. Similmente le terapie sono spesso variate negli anni, sovrapponendosi le une alle altre. Per quanto riguarda la durata, spesso è molto difficile stabilire da quanti anni è comparso il DMT2 (e ancor di più per il "prediabete").

Ora, molti elementi indicano che l'iperglicemia (o il cattivo compenso) possa svolgere un ruolo nella iniziazione e/o nella progressione del cancro. È molto difficile stabilire a posteriori che un diabetico ha una storia continuativa di "buon compenso" e se questo è stato ottenuto con una terapia simile in termini di classe di farmaci e di posologia.

Abbiamo quindi una serie di potenziali interferenti dei quali è difficile stabilire il ruolo e il peso.

- e. Abbiamo già ricordato il ruolo che le *co-morbidità* del diabetico possono svolgere nel favorire il cancro di alcuni organi (carcinogenesi sito-specifica). Si tratta anche di valutare la possibilità che le diverse co-morbidità influenzino l'incidenza e/o progressione anche di tumori di organi diversi da quello interessato dalla specifica co-morbidità. Di fatto, nessu-

no studio è riuscito a valutare con una certa approssimazione il rischio relativo di cancro nel diabete anche in base alla presenza delle varie co-morbidità. Ad esempio, l'associazione tra diabete e cancro del colon-retto non è stata valutata in rapporto a eventuale presenza o meno di ipertensione, parziale insufficienza renale, steatosi epatica, cardiopatia, vasculopatia (né, tantomeno, per le terapie praticate per queste patologie). Il dati riportati nella Tabella 2, pertanto, ignorano la possibile interferenza di questi elementi sulla iniziazione/progressione del cancro.

- f. Un importante fattore confondente è la *terapia anti-diabetica* e la sua posologia. Come detto, nella loro storia molti diabetici passano attraverso un susseguirsi di schemi terapeutici diversi. Se alcuni di questi farmaci hanno un effetto (anche blando e a lungo termine) di tipo carcinogenico, questo non può essere identificato se non con studi mirati, difficili da realizzare evitando tutti gli altri interferenti.

Per accennare a una sintesi di dati non sempre concordanti e spesso viziati da disegni sperimentali non sempre rigorosi, possiamo ricordare che:

- il rischio di mortalità per cancro apparentemente è più elevato nei diabetici trattati con sulfaniluree rispetto a quelli trattati con metformina (16);
- tra le sulfaniluree la glibenclamide sembra avere un modesto effetto carcinogeno, superiore a quello della gliclazide (17);
- i glitazoni hanno un'attività antiproliferativa e di regressione della progressione differenziativa ben documentata *in vitro* (18). Tuttavia, alcuni dati indicano un aumento della incidenza di cancro nei diabetici trattati con questi farmaci (19).

In conclusione dobbiamo dire che gli studi di associazione diabete-cancro non hanno potuto tener conto di tutti i possibili fattori confondenti associati a una malattia così lunga e complessa.

Comunque il *risultato complessivo degli studi epidemiologici è che nei soggetti con diabete (includendo anche tutti i possibili fattori interferenti che fanno comunque parte delle caratteristiche della malattia) il rischio di cancro resta significativamente aumentato.*

Questo dato è confermato dalle poche analisi di regressione multipla, quando i dati sono stati corretti per gli interferenti generali (tipo obesità) e per quelli sito-specifici (ad esempio per il cancro del fegato: steatosi, emocromatosi, epatite).

Meccanismi dell'associazione diabete-cancro

Se oggi abbiamo una buona evidenza che il rischio di molte forme di cancro è aumentato nel diabete e che probabilmente molti tumori possono avere una progressione più rapida nei diabetici rispetto ai non diabetici, resta invece da chiarire con quali meccanismi si realizza questa propensione a una maggior incidenza di tumore in una sindrome così eterogenea e con tanti fattori confondenti.

Il diabete, nelle sue varie forme e nella grande eterogeneità di patogenesi e terapie, è comunque caratterizzato da due elementi comuni:

- a. l'iperglicemia che è il segno intrinseco a ogni forma di diabete
- b. l'iperinsulinemia che è caratteristica non solo del DM2 con insulino-resistenza, ma anche dei diabetici insulino-privi (tipo 1 e tipo 2 dopo esaurimento della funzione pancreatica) perché il trattamento insulinico per via sottocutanea causa una iperinsulinizzazione dei tessuti periferici e una relativa ipoinsulinizzazione epatica.

Iperglicemia

Che l'iperglicemia da sola possa favorire i tumori è indicato da diversi studi eseguiti in pazienti con IFG o con IGT. Questi, quindi, non sono ancora diabetici e hanno tuttavia un rischio relativo di cancro aumentato del 30-80% rispetto al gruppo di controllo (20, 21). Anche in questo caso non manca un importante fattore confondente. Infatti, pur se in questi studi non è stata dosata l'insulinemia, è verosimile che molti di questi soggetti siano stati iperinsulinemici: pertanto è difficile distinguere il ruolo della iperglicemia da quello della iperinsulinemia (22).

Più recentemente, in Svezia su 64.597 soggetti non diabetici sono stati osservati 2478 casi incidenti di cancro. Suddividendo questa popolazione in quartili in base alla glicemia a digiuno o in base alla glicemia dopo carico, si è osservato che le donne con IFG o IGT più grave avevano un aumento di cancro rispettivamente del 26 e del 31% ($p < 0,001$) (23).

Nello stesso studio questo risultato non è stato riscontrato negli uomini, verosimilmente perché, nella maggioranza dei casi, si trattava di pazienti con carcinoma della prostata che, come è stato detto, non aumenta nei diabetici.

Il meccanismo con cui l'iperglicemia può favorire il cancro non è chiaro. Abbiamo accennato all'eccesso di glucosio che può fornire substrato energetico a cellule, come quelle trasformate in senso maligno, che non sono certamente insulino-resistenti e che trovano nell'ambiente iperglicemico un vantaggio di crescita. Tuttavia, anche altri meccanismi, che includono la depressione delle difese immunitarie (riduzione della chemiotassi cellulo-mediata) e la disregolazione della *tioredoxin-interacting protein* (che favorisce i processi infiammatori tramite l'aumento delle specie reattive dell'ossigeno), sono stati chiamati in causa per spiegare l'effetto dell'iperglicemia sui tumori. Le evidenze su questi meccanismi sono deboli.

Iperinsulinemia

Come già detto, tutti i pazienti diabetici (tipo 1 e tipo 2, in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali) e anche quelli "prediabetici" (IFG e IGT) si trovano in una condizione cronica di iperinsulinemia (Tabella 4). I pazienti insulino-privi, infatti, vengono trattati con insulina iniettata sottocute. Al contrario di quanto avviene in condizioni fisiologiche (quando l'insulina endogena secreta dal pancreas e immessa nel circolo portale viene in parte trattenuta e degradata dal fegato e solo il rimanente viene distribuito in periferia), l'insulina iniettata si distribuisce direttamente ai tessuti periferici e al fegato in egual misura, spostando il rapporto di concentrazione insulinica tra fegato e tessuti periferici a favore di questi ultimi (Tabella 4). Il risultato è l'ipoinsulinemia epatica che non riesce più a bloccare la produzione epatica di glucosio e un eccesso di insulina ai tessuti che però rispondono poco perché sono in una condizione di insulino-resistenza. Questa insulino-resistenza, però, riguarda tipicamente i tessuti bersaglio dell'insulina ma non certamente eventuali tessuti tumorali.

È dimostrato con alto grado di evidenza che l'insulina è un fattore di crescita strutturalmente simile a *insulin-like growth factor* (IGF)-I e IGF-II e che è capace di produrre, oltre ai ben noti effetti metabolici, anche effetti mitogeni. Questi effetti possono verificarsi tramite il recettore di IGF-I (IGF-IR) solo per concentrazioni di insulina molto alte perché questo recettore ha una bassa affinità per l'insulina. Pertanto, l'effetto mitogeno dell'insulina tramite IGF-IR ha poca rilevanza clinica perché solo raramente si raggiungono concentrazioni di insulinemia così elevate. Oggi sappiamo

Tabella 4 **Comportamento dell'insulina in soggetti normali, con DMT1, prediabete, DMT2 e DMT2 dopo esaurimento pancreatico**

Soggetti	Insulina					
	Secrezione (β-cellula)	Esogena	Livelli ematici	Livelli al fegato	Livelli ai tessuti periferici	Rapporto fegato/tessuti periferici
Normali	Normale	No	Normale	Alta (primo passaggio)	Normale	3:1-9:1
DMT1	Assente	Sì	Spesso aumentata (esogena)	Bassa	Alta (intermittente)	1:1
Prediabete e DMT2	Aumentata	No	Aumentata (endogena)	Alta (primo passaggio)	Alta	Simile al normale ma a livelli più alti
DMT2 con fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali	Diminuita/assente	Sì	Spesso aumentata (esogena)	Bassa	Alta (intermittente)	1:1

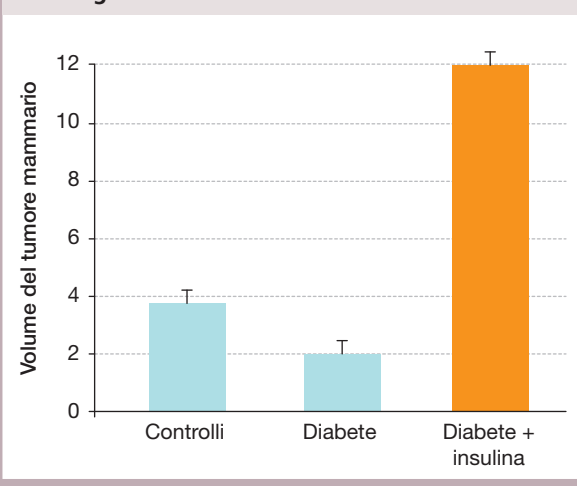
che, invece, gli effetti mitogeni dell'insulina si verificano essenzialmente tramite il suo stesso recettore e le sue vie di segnalazione intracellulari, con una certa sovrapposizione dei substrati responsabili degli effetti metabolici e di quelli responsabili degli effetti mitogeni. L'effetto diretto dell'insulina sulla proliferazione cellulare è documentato in modo molto chiaro *in vitro*, in diversi modelli cellulari e anche *in vivo* è dimostrata una correlazione significativa tra livelli di insulemia e cancro.

Una serie di studi clinici ha documentato che le donne con insuliniemia a digiuno più elevata hanno una aumentata incidenza di cancro mammario e anche una più rapida progressione della malattia neoplastica e una più elevata mortalità (24). La correlazione tra livelli di insulina e cancro mammario è stata documentata già 40 anni fa in ratti con tumore mammario indotto da carcinogeni (25). Quando questi animali venivano trattati con allossana e resi diabetici insulino-privi, le dimensioni del tumore si riducevano per riprendere nuovamente a crescere in modo esponenziale quando gli animali già diabetici venivano trattati con insulina (Figura 1).

I meccanismi con cui l'insulina stimola la proliferazione cellulare non si esauriscono però con il suo intrinseco effetto mitogeno. Nel 1990 è stato scoperto che il tessuto mammario tumorale ha un contenuto aumentato di recettore dell'insulina (un aumento medio di oltre 6 volte, Figura 2) e che meno del 20% di 159 tumori mammari esaminati aveva un contenuto di recettori simile a quello del tessuto normale (26). Questo aumento del numero dei recettori dell'insulina è

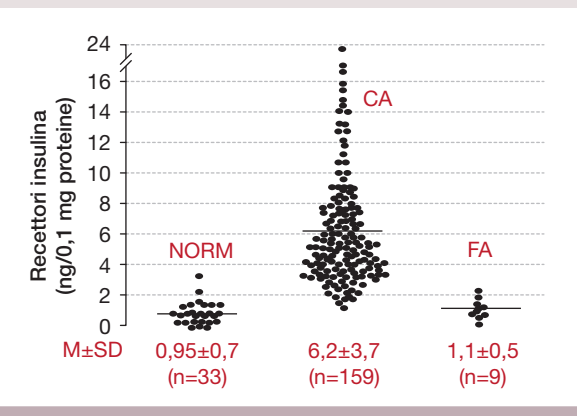
stato poi osservato anche in altri tumori (colon-retto, polmone, ovaio, tiroide) (Figura 3) (27, 28) anche se in misura minore rispetto al cancro mammario. Il meccanismo per cui molte cellule maligne hanno una aumentata espressione del recettore dell'insulina non è chiaro: sappiamo tuttavia che questo aumento è presente nel tumore mammario del topo transgenico indipendentemente dal transgene (Wnt-1, Neu, Ret) che ha causato il tumore (29), indicando che non è tanto il fattore di iniziazione del tumore ma qualche elemento coinvolto nella differenziazione cellulare e nella tra-

Figura 1 **Effetto della mancanza di insulina (diabete da allossana) e del successivo trattamento sostitutivo con insulina sulle dimensioni del tumore mammario indotto da carcinogeni nel ratto**



Mod. da (25)

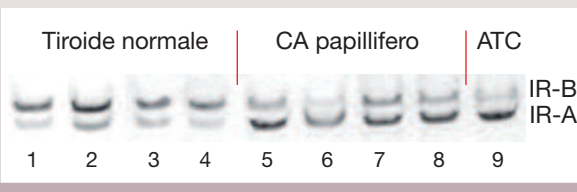
Figura 2 **Contenuto di recettori dell'insulina nel tessuto mammario umano normale, tumorale e nel fibro-adenoma**



Sono indicati anche il numero di campioni esaminati e il valore medio ± DS. Mod. da (26)

sformazione maligna ad attivare il promotore del gene del recettore e quindi ad aumentare il suo trascritto e la proteina recettoriale. Questa iperespressione del recettore insulinico non è senza conseguenze: in 584 pazienti con carcinoma mammario senza interessamento linfonodale il livello dei recettori insulinici era il più significativo fattore predittivo dell'evoluzione della malattia in termini di riduzione dell'intervallo libero da malattia dopo il trattamento (30). Quindi, il motivo per cui aumenti anche modesti (2-3 volte) dell'insulinemia

Figura 3 **mRNA delle isoforme del recettore dell'insulina (IR-A e IR-B) espresse nella tiroide normale e tumorale**

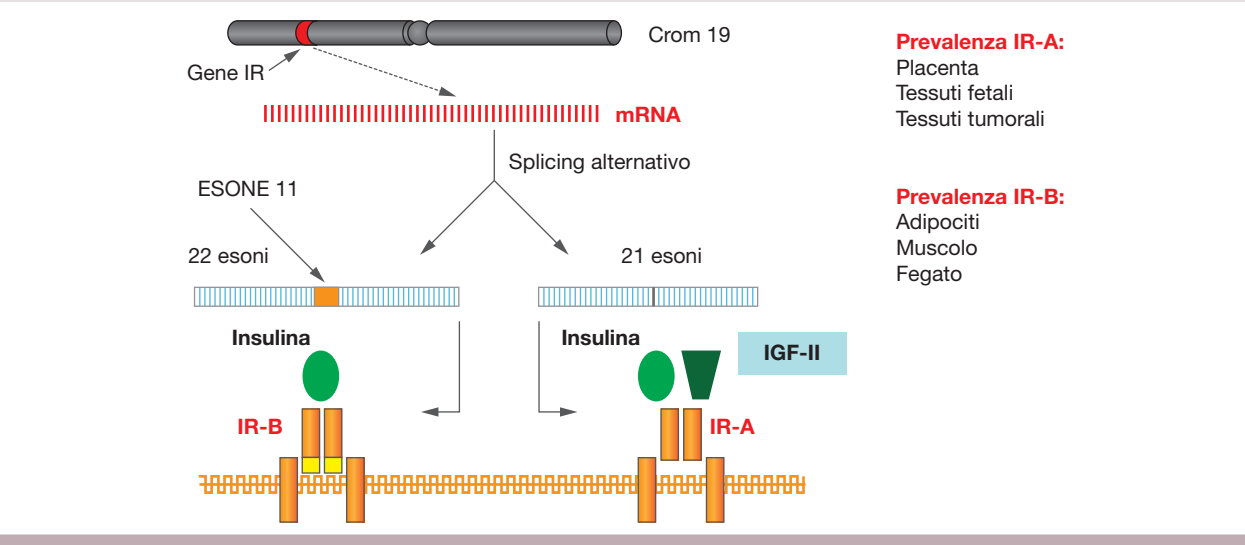


Si vede chiaramente che nel tessuto normale prevale l'isoforma B mentre in quello tumorale prevale l'isoforma A. ATC = carcinoma anaplastico della tiroide

possono stimolare la proliferazione delle cellule tumorali è che queste sono particolarmente sensibili all'insulina perché hanno un gran numero di recettori.

Più recentemente si è scoperto un ulteriore meccanismo con cui l'iperinsulinemia promuove il cancro. Era noto da tempo che il recettore dell'insulina si trova nelle cellule in due isoforme diverse dovute allo *splicing* alternativo dell'esone 11 durante il processo di trascrizione del gene. La isoforma B della proteina recettoriale proviene da 22 esoni ed è il recettore tipico che troviamo predominante (rispetto all'isoforma A) nel fegato, nel muscolo e nel tessuto adiposo. La isoforma A, invece, proviene da un mRNA trascritto in cui manca l'esone 11 e quindi deriva da 21 esoni: le manca un piccolo peptide nella porzione carbossiterminale della subunità α (Figura 4). Questa isoforma è mag-

Figura 4 **Processo di formazione delle due isoforme del recettore dell'insulina**



Sono rappresentati i passaggi che, partendo dal gene del recettore dell'insulina (IR), portano alla formazione delle due isoforme del recettore. L'isoforma A, cui manca una piccola sequenza peptidica nella subunità α , ha caratteristiche funzionali e distribuzione tissutale diverse dalla isoforma B

giormente espressa, rispetto all'isoforma B, nel tessuto placentare, nei tessuti fetali (Tabella 5) e anche nelle cellule tumorali. Due scoperte successive hanno cambiato la nostra comprensione del ruolo dell'isoforma A del recettore dell'insulina nel cancro:

1. l'isoforma A è un recettore ad alta affinità non solo per l'insulina ma anche per IGF-II (26). Quindi questo fattore, spesso prodotto localmente dallo stroma tumorale e/o dalle cellule maligne, agisce promuovendo la crescita del cancro attraverso la isoforma A del recettore dell'insulina in modo simile a quanto avviene tramite quello che finora era considerato il recettore tipico di IGF-II e cioè IGF-IR;
2. l'isoforma A causa effetti mitogeni superiori a quelli dell'isoforma B, specie quando stimolata da IGF-II (31, 32).

I tumori, quindi, sono particolarmente sensibili all'effetto mitogeno dell'iperinsulinemia perché esprimono più recettori dell'insulina e anche perché tra questi prevalgono i recettori di tipo isoforma A.

Pertanto, oggi dobbiamo considerare dimostrato che l'insulina ha un effetto di promozione della proliferazione delle cellule tumorali e della progressione del tumore.

Un punto non ancora risolto, invece, è se l'insulina può avere, oltre all'effetto mitogeno, anche un effetto mutageno, cioè la capacità di iniziazione dei tumori, favorendo la trasformazione maligna delle cellule e quindi la comparsa di nuovi tumori. Va subito detto che non esiste alcuna evidenza *in vivo* che l'insulina possa avere questo effetto carcinogenetico.

Anche *in vitro*, quando cellule mammarie non maligne in cultura permanente (MCF-10) sono state esposte a concentrazioni elevate di insulina, non si è osservata la formazione di *foci* cellulari (perdita della inibizione

da contatto, uno dei segni della trasformazione maligna). Questo invece avveniva con IGF-I (33).

Perché l'insulina possa manifestare un effetto trasformante è necessario un notevole aumento della espressione dei recettori. In due diversi modelli *in vitro* (fibroblasti di topo 3T3-NIH e cellule mammarie umane non trasformate 184B5), quando le cellule venivano trasfettate con il cDNA del recettore dell'insulina e lo esprimevano quindi ad alti livelli, la presenza di insulina induceva un fenotipo parzialmente maligno, ligando-dipendente. Questo non avveniva quando le stesse cellule non iperesprimevano il recettore (34, 35).

Oggi possiamo quindi concludere che l'iperinsulinemia che caratterizza il paziente diabetico ha certamente un ruolo nel favorire la progressione e l'aggressività dei tumori ma, con grande probabilità, non contribuisce alla comparsa di nuovi tumori.

Conclusioni

In conclusione i dati esposti in questa presentazione indicano che:

1. è confermato che vi è una associazione significativa tra diabete e cancro;
2. il rischio di cancro nei diabetici aumenta in modo diverso per i diversi tipi di cancro. Per alcuni tumori (ad es. la prostata) il rischio non solo non è aumentato ma addirittura è ridotto. Deve essere ricordata l'influenza delle co-morbidità associate al diabete sull'aumento del rischio di cancro sito-specifico (ad es. cancro del fegato favorito da steatosi epatica ed epatite, molto frequenti nei diabetici);
3. molti degli studi epidemiologici (sia di coorte sia del tipo caso-controllo), seppur numerosi e col coinvolgimento di diverse decine di migliaia di diabetici, non sono esenti da critiche per come sono stati condotti e perché è molto difficile eliminare (o calcolare con accuratezza) l'interferenza di fattori confondenti che cambiano nei diversi diabetici e anche, nel tempo, nello stesso paziente diabetico;
4. i meccanismi molecolari con cui il diabete favorisce la comparsa e la progressione del cancro sono molteplici e coinvolgono probabilmente l'iperglicemia e certamente l'iperinsulinemia e l'iperespressione dei recettori insulinici (e in particolare dell'isoforma A) in molti tumori.

La relazione tra diabete e cancro è complessa e richie-

Tabella 5 **Contenuto percentuale di recettori insulinici dell'isoforma A in diversi tessuti**

	% IR-A		p
	Fetali	Adulti	
Fibroblasti	78,0%	29,5%	0,015
Rene	52,5%	45,5%	0,008
Muscolo	47,0%	35,0%	0,017
Fegato	45,5%	28,5%	0,001

Il contenuto percentuale di IR-A è nettamente superiore nei tessuti fetali rispetto agli omologhi adulti

de studi più approfonditi anche in rapporto all'aumento continuo delle due patologie legato all'aumento dell'età media della popolazione. La miglior comprensione degli elementi etiopatogenetici che causano un maggior rischio di cancro nel diabete consentirà di introdurre meccanismi di prevenzione che sono sempre più necessari per due malattie che riguardano una grande percentuale della popolazione.

Bibliografia

1. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*: 4: 369-380, 2006.
2. Huxley R, Ansare-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*: 92: 2076-2083, 2005.
3. Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 42: 107-112, 1999.
4. Washio M, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Kotaro O, Hayashi K, Miki T, Nakao M, Mikami K, Ito Y, Kubo T, Wakai K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: The results of Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk (JACC study). *Int J Urol* 14: 393-397, 2007.
5. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365-1374, 2007.
6. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer. A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 1679-1687, 2005.
7. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 49: 2819-2823, 2006.
8. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31: 2391-2397, 2008.
9. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121: 856-862, 2007.
10. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, et al. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care* 28: 590-594, 2005.
11. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2056-2062, 2006.
12. Schiel R, Müller UA, Braun A, et al. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: Results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur J Med Res* 10: 339-344, 2005.
13. Zendejdel K, Nyrén O, Östenson C, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: A population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 95: 1797-1800, 2003.
14. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Obesity and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 1-7, 2006.
15. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625-1638, 2003.
16. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J* 330: 1304-1305, 2005.
17. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 479-484, 2007.
18. Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor- γ agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 147: 4463-4475, 2006.
19. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: Results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med* 5: 17, 2007.
20. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol* 15: 1092-1100, 2003.
21. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 294: 194-202, 2005.
22. Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: Possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* 46: 595-607, 2003.
23. Stattin P, Björk O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 30: 561-567, 2007.
24. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 15: 267-275, 2004.
25. Heuson JC, Legros N. Effect of insulin and of alloxan diabetes on growth of the rat mammary carcinoma in vivo. *Eur J Cancer* 6: 349-351, 1970.
26. Papa V, Pezzino V, Costantino A. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest* 86: 1503-1510, 1990.
27. Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, et al. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors. Is this an early in thyroid tumorigenesis? *Cancer* 85: 492-498, 1999.
28. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 19: 3278-3288, 1999.
29. Frittitta L, Cerrato A, Sacco MG, et al. The insulin receptor content is increased in breast cancers initiated by three different oncogenes in transgenic mice. *Br J Cancer* 78: 141-147, 1997.
30. Mathieu MC, Clark GM, Allred DG, et al. Insulin receptor expression and clinical outcome in node-negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 1695-1701, 1997.
31. Sciacca L, Prisco M, Wu A, et al. Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology* 144: 2650-2658, 2003.
32. Pandini G, Medico E, Conte E, et al. Differential gene expression

- induced by insulin-like growth factor-II through the insulin receptor isoform A. *J Biol Chem* 278: 42178-42186, 2003.
33. Milazzo G, Sciacca L, Papa V, et al. ASPB10-Insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: Evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-I receptor. *Mol Carcinog* 18: 19-25, 1997.
 34. Giorgino F, Belfiore A, Milazzo G, et al. Overexpression of insulin receptors in fibroblast and ovary cells induces a ligand-mediated transformed phenotype. *Mol Endocr* 5: 452-459, 1991.
 35. Frittitta L, Vigneri R, Stampfer MR, Goldfine ID. Insulin receptor overexpression in 184B5 human mammary epithelial cells induces a ligand-dependent transformed phenotype. *J Cell Biochem* 57: 666-669, 1995.

Lettura tenuta in occasione del XXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia (SID), Torino, 26-29 maggio 2008

