

Diabete e cancro

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Paziente di sesso maschile, di anni 61. Viene alla nostra osservazione per scompenso glicemico.

Anamnesi familiare

Nega familiarità per diabete mellito. Madre deceduta a 89 anni per marasma senile, padre deceduto a 69 anni per ischemia cerebrale, un fratello deceduto per leucemia acuta all'età di 3 anni.

Anamnesi patologica remota

All'età di 53 anni episodio di ischemia cerebrale, senza esiti. Ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico. Ipercolesterolemia trattata con atorvastatina 20 mg/die.

Anamnesi patologica prossima

Nel 1997 riscontro occasionale di iperglicemia a digiuno (valore non riferito). Per questo motivo il paziente, su consiglio del medico curante, inizia terapia nutrizionale e ipoglicemizzanti orali (glibenclamide 5 mg 1 cp a pranzo e 1/2 cp la sera).

Nello stesso periodo, forse in seguito alla dieta, il paziente va incontro ad un calo ponderale di circa 7 kg (peso riferito di circa 80 kg).

Dal 1997 al 2006 il paziente è stato seguito dal medico curante a ha proseguito la stessa terapia.

Nel mese di luglio del 2006, in seguito alla comparsa di ittero e ulteriore calo ponderale (circa 15 kg), il paziente viene ricoverato presso un reparto di chirurgia dove viene posta diagnosi di "carcinoma del pancreas", ritenuto non operabile. Viene comunque praticato un intervento palliativo di colecistodigunostomia e gastroenteroanastomosi. In occasione del ricovero, riscontrandosi un marcato scompenso glicemico, viene

iniziata terapia insulinica (insulina regolare a colazione e pranzo e una miscela 30/70 a cena).

1° Quesito

Esiste una relazione tra diabete e carcinoma del pancreas?

Un crescente numero di studi epidemiologici ha documentato che il diabete mellito può modificare il rischio di sviluppare diversi tipi di tumori (pancreas, fegato, colon, prostata, mammella).

In particolare, per quel che riguarda il carcinoma del pancreas, bisogna tenere conto di alcune considerazioni: è un tumore piuttosto frequente. I nuovi casi diagnosticati in un anno in Italia sono circa 8100 (più comune tra gli uomini rispetto alle donne, anche se di poco). Il rischio di ammalarsi aumenta con l'età: nell'80% dei casi, il tumore del pancreas colpisce individui con un'età compresa tra 60 e 80 anni. Tra i 70 e gli 80 anni il rischio è 40 volte superiore rispetto alla decade tra i 30 e i 40 anni. Nella popolazione mondiale il carcinoma del pancreas occupa l'ottavo posto tra le cause di morte per neoplasia. In Italia il numero di decessi per tumore del pancreas è di circa 7500 persone in un anno.

Il tumore del pancreas non dà sintomi specifici nella fase iniziale della malattia e quindi, di solito, viene diagnosticato in fase avanzata e spesso dopo che ha già dato metastasi. Potenziali segni di malattia (riscontrabili in più del 50% dei casi) sono: ittero, dolore addominale, perdita di peso, inappetenza, stanchezza.

I principali fattori di rischio collegati allo sviluppo del carcinoma sono rappresentati da:

- *fumo di tabacco*: è il fattore di rischio principale. Il

rischio è direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate in un giorno. Il tasso più alto è stato osservato nei maschi che fumano 40 sigarette al giorno. Per questi soggetti, il rischio di ammalarsi di tumore pancreatico è 10 volte superiore rispetto ai non fumatori;

- *dieta*: è il secondo fattore di rischio principale, nonostante non sia stata ancora accertata la diretta relazione tra l'assunzione di alcuni nutrienti e l'insorgenza di tumore del pancreas. Sembra, comunque, che si possa individuare un'associazione tra carcinoma e consumo eccessivo di proteine e grassi animali; il rischio appare più ridotto con una dieta ricca in frutta e verdura;
- *fattori occupazionali*: alcuni studi hanno indicato che i lavoratori chimici, specie quelli impiegati nel campo della lavorazione del carbone, dei gas, dei metalli, dei pellami e dell'alluminio sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare questo tipo di tumore;
- *alcool*: non esistono dati conclusivi a favore di una associazione tra abuso di sostanze alcoliche e insorgenza del carcinoma del pancreas;
- Per quel che riguarda il *diabete* i dati della letteratura dimostrano che circa l'80% dei pazienti con carcinoma del pancreas presenta una intolleranza al glucosio o un diabete manifesto. Due ipotesi vengono formulate a riguardo: il carcinoma del pancreas è responsabile della comparsa del diabete oppure il diabete promuove lo sviluppo del carcinoma del pancreas?

1. *Evidenze che suggeriscono che il carcinoma pancreatico causa diabete*: la maggior parte dei casi di diabete associati a un carcinoma pancreatico viene diagnosticata o in concomitanza del carcinoma o nei due anni precedenti la diagnosi. Questo suggerisce che la comparsa recente di intolleranza al glucosio o diabete può essere la conseguenza di un carcinoma del pancreas e un segno precoce di questo. Il diabete in questi pazienti è caratterizzato da insulino-resistenza periferica. Un miglioramento della sensibilità all'insulina nei pazienti si riscontra, infatti, dopo resezione del tumore. Diversi peptidi a effetto diabetogeno (PM 2030 D) sono stati identificati nel siero di pazienti affetti da carcinoma del pancreas o nel mezzo di coltura di linee cellulari di carcinoma. Anche la cascata del segnale insulinico nel muscolo scheletrico di soggetti affetti da carcinoma del pancreas risulta alterata

in diverse tappe.

Ratti trattati con il mezzo di coltura di linee cellulari di carcinoma del pancreas (Mia PaCa2) sviluppano iperglicemia. Lo stesso avviene per epatociti di ratto isolati che, quando incubati in questi mezzi di coltura, mostrano una alterazione della glicolisi.

Un altro possibile meccanismo patogenetico può essere rappresentato dalla disfunzione delle β -cellule che producono meno insulina e più proinsulina e non per una ridotta massa β -cellulare, poiché la massa cellulare distrutta dal tumore è in genere ridotta. Il profilo di secrezione ormonale delle β -cellule è alterato nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas.

Un ulteriore possibile meccanismo patogenetico è rappresentato dalla aumentata secrezione da parte delle isole pancreatiche di amilina. Il rapporto amilina/insulina è aumentato in cellule pancreatiche esposte a mezzo di coltura di cellule di carcinoma del pancreas. La tolleranza al glucosio secondaria all'asportazione del tumore si accompagna a una normalizzazione dei livelli di amilina circolanti.

2. *Evidenze a favore del diabete come fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma*: una metanalisi di 20 studi epidemiologici, che valutano l'associazione tra diabete e carcinoma del pancreas, documenta un rischio relativo di 2,1 nei pazienti con diabete insorto tra 1 e 5 anni prima della diagnosi di carcinoma. Questa associazione, nella maggior parte dei casi, si riscontra per il diabete tipo 2. L'iperinsulinemia cronica, tipica di questo tipo di diabete, potrebbe essere la causa della cancerogenesi pancreatico anche se alcune linee cellulari di carcinoma pancreatico (SOJ-6, PANC-1) non sono stimulate dall'insulina.

È documentata anche una associazione tra IGF-1 e aumentato rischio di carcinoma.

Anche l'insulina restringente e tipica del diabete tipo 2 si associa a un aumentato *turnover* delle β -cellule e a un aumentata proliferazione che potrebbe accelerare la carcinogenesi.

Ritornando al nostro paziente, essendo stato giudicato inoperabile, nel mese di ottobre 2006 viene sottoposto a un ciclo di chemioterapia con gemcitabina. Durante questa terapia va incontro a un infarto del miocardio anteriore trattato con terapia medica.

Nel mese di Novembre 2006 il paziente ha praticato un secondo ciclo di chemioterapia e si è verificato un secondo infarto questa volta trattato con trombolisi.

2° Quesito

Esiste una relazione tra la terapia praticata e le lesioni cardiovascolari?

La gemcitabina è un nuovo chemioterapico appartenente al gruppo degli analoghi delle pirimidine (5-fluorouracile, citosina arabinoside o ARA-C e gemcitabina). Si accumula all'interno delle cellule molto più facilmente rispetto agli altri chemioterapici della stessa classe con uno spettro di attività più ampio. All'interno delle cellule viene fosforilata e quindi attivata da una chinasi. La gemcitabina-difosfato inibisce la ribonucleotide-reduttasi con conseguente deplezione del pool di desossiribonucleotidi e inibizione della sintesi del DNA. Il farmaco ha mostrato efficacia d'azione nei carcinomi del polmone, della mammella, della vescica, dell'ovaio, del pancreas. È un farmaco generalmente ben tollerato con vari effetti collaterali a carico dei vari apparati, ma tutti di modesta entità. Sono stati però riportati alcuni casi di infarto del miocardio in soggetti trattati con gemcitabina anche se non si può evidenziare una chiara correlazione tra la somministrazione del farmaco e una tossicità cardiaca.

Dati i due precedenti eventi cardiovascolari, a Gennaio 2007 il paziente ha eseguito una coronarografia che ha evidenziato un tronco comune sano, IVA con patologia critica del tratto medio, ramo intermedio con stenosi preocclusiva prossimale, coronaria dx occlusa nel tratto medio e riopacizzata da anastomosi eterocoronarica. In seguito a questo reperto ha eseguito angioplastica con buon risultato finale.

Primo controllo ambulatoriale

Il paziente giunge alla nostra osservazione nel mese di Marzo 2007. Gli esami di laboratorio documentano:

- valori glicemici medi:

diggiuno	287 mg/dL
prima di pranzo	313 mg/dL
dopo pranzo	164 mg/dL
prima di cena	118 mg/dL
dopo cena	338 mg/dL
- HbA_{1c} 9,0%
- colesterolo totale 92 mg/dL; HDL 21 mg/dL; trigliceridi 105 mg/dL; LDL (calcolato) 50 mg/dL
- marker tumorali: CEA 5,27 ng/mL (v.n. <5), CA 19.9 267 UI/mL (v.n. <37)
- retinografia: retinopatia diabetica I stadio

- ecocardiogramma: ventricolo sinistro con acinesia apicale senza dilatazione; FE 55%
- test ergometrico: test sub-massimale (FC 78% del target), fino al carico raggiunto non si rilevano segni e/o sintomi per ischemia miocardica
- TAC: riscontro di plurime localizzazioni secondarie a livello osseo.

Terapia insulinica praticata:

- colazione Actrapid® 8 UI
- pranzo Actrapid® 10 UI
- cena Actraphane® 30 14 UI

3° Quesito

Quali obiettivi di compenso vi ponete in questo paziente?

Nella scelta degli obiettivi di compenso bisogna tener conto di tre considerazioni:

- la presenza del carcinoma del pancreas e il suo stadio di sviluppo
- il ruolo che l'iperglicemia può esercitare sullo sviluppo del carcinoma
- i pregressi eventi cardiovascolari.

Diversi studi prospettici evidenziano come i pazienti diabetici presentano una mortalità legata a diversi tumori peggiore di quella di soggetti non diabetici. Utilizzando i dati del *NHANES II Mortality Study*, si rileva che i pazienti con diabete hanno un rischio di mortalità per cancro del 13% maggiore rispetto ai non diabetici. Lo stesso rischio più elevato si riscontra anche nei soggetti con insulino-resistenza. Alla stessa maniera si riduce la durata dei periodi di remissione e peggiora la risposta alla chemioterapia con comparsa di maggiori effetti collaterali. L'esposizione continua a una iperglicemia e la conseguente iperinsulinemia possono stimolare la crescita e la progressione del cancro.

La mortalità per cause cardiovascolari è più che raddoppiata nei maschi e quadruplicata nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione generale.

Tutti gli studi inequivocabilmente hanno confermato l'esistenza di una relazione diretta tra glicemia e mortalità per patologia cardiovascolare anche se non vi sono dati sufficienti per identificare il livello ottimale di glicemia.

Nonostante la inoperabilità per il tumore pancreatico, i due eventi cardiovascolari a cui il paziente è andato

incontro, rappresentano una indicazione a un controllo glicemico quanto più stretto possibile senza però correre il rischio di ipoglicemie e senza che questo stretto controllo influisca in maniera determinante sulla qualità di vita del paziente.

Gli obiettivi di controllo glicemico potrebbero essere:

- eliminare i sintomi dell'iperglicemia
- ridurre l'HbA_{1c} a valori tra 7,5 e 8%
- portare la glicemia a digiuno a valori di 130-140 mg/dL
- portare la glicemia post-prandiale a valori non superiori a 160 mg/dL.

Questo potrebbe consentire di ridurre al minimo il rischio delle ipoglicemie.

Alla luce di queste considerazioni, dato il livello di HbA_{1c} e l'andamento della glicemia durante la giornata, viene attuato uno schema di terapia basal-bolus (1 somministrazione serale di un analogo dell'insulina ad azione ritardata + 3 boli pre-prandiali di analogo ad azione rapida). L'utilizzo di un analogo rapido ai pasti consente di ottenere una minore iperglicemia post-prandiale, un minor rischio di ipoglicemia tardiva, una maggiore flessibilità. L'utilizzo di un analogo ad azione ritardata, somministrato la sera, consente di ottenere una glicemia a digiuno più bassa, minore rischio di ipoglicemie notturne, minore variabilità della glicemia da giorno a giorno. Questo schema consente di mimare meglio il rilascio fisiologico di insulina garantendo un buon controllo glicemico nelle 24 ore e una maggiore flessibilità per il paziente.

La terapia viene modificata sostituendo l'insulina umana regolare con un analogo ad azione rapida ai pasti principali (8-10-8 UI) e l'Actraphane con un analogo ad azione ritardata la sera (16 UI), per una dose complessiva di 0,5 UI/kg/die.

Secondo controllo ambulatoriale

Il paziente torna al controllo ambulatoriale nel mese di Aprile 2007 con i seguenti valori glicemici:

- valori glicemici medi:

digiuno	175 mg/dL
prima di pranzo	147 mg/dL
dopo pranzo	232 mg/dL
prima di cena	228 mg/dL
dopo cena	278 mg/dL.

Riferisce saltuarie ipoglicemie notturne (non documentate) e di avere ridotto la dose dell'insulina a pranzo per paura dell'ipoglicemia. Si procede, quindi, a una ulteriore titolazione della dose cercando di tranquillizzare

il paziente circa il rischio di ipoglicemie poiché gli obiettivi glicemici che si sono scelti non necessitano di dosi elevate di insulina.

4° Quesito

Ci sono controindicazioni all'uso degli analoghi dell'insulina in questo paziente?

I dati preclinici provenienti da studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, sulla tossicità di dosi ripetute, sulla carcinogenesi degli analoghi dell'insulina non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo.

Conclusioni

Un crescente numero di studi epidemiologici ha documentato che il diabete mellito può modificare il rischio di sviluppare diversi tipi di tumori, anche se l'associazione più consistente è riportata con il carcinoma del pancreas e del fegato. Elevati livelli di insulina e l'insulino-resistenza possono contribuire alla crescita tumorale.

Esistono però pochi studi che hanno valutato l'impatto specifico del compenso glicemico sul trattamento e sulla evoluzione del tumore. I dati della letteratura sulle patologie critiche documentano che il controllo stretto della glicemia riduce la mortalità in queste condizioni. In generale, le persone affette da diabete hanno un tasso di mortalità annuo doppio rispetto alla popolazione generale della stessa età, con un'aspettativa di vita minore. Considerato questo aumentato rischio di mortalità legato al diabete, è importante definire quale può essere il ruolo esercitato dall'iperglicemia sul beneficio a lungo termine delle terapie per il cancro e quale può essere il beneficio di un controllo glicemico stretto. Considerando che il diabete e il cancro possono avere fattori di rischio comuni, l'*American Cancer Society* e l'*American Diabetes Association* hanno promosso una campagna per la prevenzione primaria e l'identificazione precoce di entrambe queste condizioni per ridurre l'incidenza e il tasso di mortalità.

Lettere consigliate

1. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study. *N Engl J Med* 331: 81-84, 1994.
2. Perment J, Adrian TE, Jacobsson P, et al. Is profound peripheral

- insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by a tumor-associated factor? *Am J Surg* 165: 61-67, 1993.
3. Basso D, Valerio A, Brigato L, et al. An unidentified pancreatic cancer cell product alters some intracellular pathways of glucose metabolism in isolated rat hepatocytes. *Pancreas* 15: 132-138, 1997.
 4. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 273: 1605-1609, 1995.
 5. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 283: 2552-2558, 2000.
 6. Saydah SH. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol* 157: 1092-1100, 2003.
 7. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159: 1160-1167, 2004.

