

## Diabete e cancro

Stefano Del Prato<sup>1</sup>, Carmine Fanelli<sup>2</sup>, Andrea Giaccari<sup>3</sup>, Edoardo Mannucci<sup>4</sup>, Laura Sciacca<sup>5</sup>, Valter Torri<sup>6</sup> a nome della Società Italiana di Diabetologia

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa - <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia - <sup>3</sup>Endocrinologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - <sup>4</sup>Agenzia Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze - <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Endocrinologia, Università di Catania - <sup>6</sup>Istituto Mario Negri, Milano

**L**a recente pubblicazione di una serie di articoli (1-4) sulla possibile relazione tra trattamento del diabete e rischio (o protezione) per malattia neoplastica e i successivi interventi in forma di commento e/o revisione della letteratura (5-11) hanno fatto emergere un problema che era stato più volte toccato ma mai completamente elaborato nel mondo diabetologico. In questa fase, in cui ancora compaiono dati interlocutori e a volte contraddittori e data la rilevanza clinica del tema in oggetto, la Società Italiana di Diabetologia ha convenuto un gruppo di esperti che, con la collaborazione di un rappresentante della Società Italiana di Oncologia, ha discusso e quindi stilato il presente documento con l'obiettivo di fornire una puntualizzazione dello stato dell'arte e i molti punti che ancora necessitano di una più accurata comprensione riguardo la relazione tra il diabete e la sua terapia e il rischio e la prognosi della malattia neoplastica. A tal fine è stata formulata una serie di quesiti cui si è cercato di rispondere utilizzando quanto attualmente disponibile in letteratura, permettendo in questo modo di evidenziare quanto è noto e quanto solo ancora parzialmente conosciuto e, quindi, meritorio di ulteriore ricerca.

### Il diabete aumenta il rischio di neoplasia?

Vigneri e collaboratori (12), in una attenta revisione della letteratura, hanno mostrato come sia gli studi di coorte sia quelli caso-controllo evidenzino tra i soggetti affetti da diabete mellito un sostanziale aumento del rischio per vari tumori (fegato, pancreas, rene, endometrio, colon-retto, vescica, mammella e linfoma di

Hodgkin). L'incremento del rischio va da un 20% come per il carcinoma della mammella sino al 250% per il carcinoma del fegato e dell'endometrio a suggerire, in ogni caso, una notevole variabilità dell'associazione tra il diabete e le varie forme di cancro (Tabella 1). A ulteriore conferma di questa variabilità vi è l'assenza di una chiara associazione con altri tipi di neoplasia come ad esempio i tumori dell'apparato respiratorio o, addirittura, la riduzione del rischio, come nel caso del carcinoma della prostata (13). Questa modesta diminuzione del rischio per la neoplasia prostatica potrebbe essere spiegata da livelli di testosterone ridotti, quali tipicamente si possono riscontrare in soggetti insulinoresistenti (14), anche se recenti osservazioni hanno suggerito che un polimorfismo nel gene *HNF1B*, che si associa ad aumentato rischio di diabete tipo 2 (DMT2), possa conferire un certo grado di protezione per questa forma di carcinoma (15).

Un'associazione non significa necessariamente un rapporto causa-effetto. Ad esempio, piuttosto chiara è l'associazione tra diabete e carcinoma del pancreas, una relazione che tende a essere tanto più evidente quanto più breve è la durata del diabete (16). Peraltro, l'iperglicemia può rappresentare una manifestazione precoce della malattia neoplastica pancreatica, al punto che l'esordio della malattia in età compresa tra i 40 e i 50 anni in soggetti normopeso senza familiarità per diabete dovrebbe essere sufficiente per avviare lo screening per neoplasia pancreatica.

Indipendentemente dalla relazione tra diabete e comparsa di neoplasia, dibattuto è l'effetto della malattia diabetica sulla prognosi per tumore (17-19). Peraltro, una recente metanalisi eseguita su 21 studi ha

Tabella 1 **Diabete e rischio di diverse forme di cancro**

Tipo di cancro	Tipo di studi	Rischio relativo (95% CI)
Fegato (El-Serag et al. 2006)	13 studi caso-controllo 7 studi di coorte	2,50 (1,8–3,5) 2,51 (1,9–3,2)
Pancreas (Huxley et al. 2005)	17 studi caso-controllo 19 studi di coorte	1,94 (1,53–2,46) 1,73 (1,59–1,88)
Rene (Lindblad et al. 1999, Washio et al. 2007)	1 studio caso-controllo 1 studio di coorte	1,50 (1,30–1,70) 2,22 (1,04–4,70)
Endometrio (Friberg et al. 2007)	13 studi caso-controllo 3 studi di coorte	2,22 (1,80–2,74) 1,62 (1,21–2,16)
Colon-retto (Larsson et al. 2005)	6 studi caso-controllo 9 studi di coorte	1,36 (1,23–1,50) 1,29 (1,16–1,43)
Vescica (Larsson et al. 2006)	7 studi caso-controllo 3 studi di coorte	1,37 (1,04–1,80) 1,43 (1,18–1,74)
Linfoma non-Hodgkin's (Mitri et al. 2008)	11 studi caso-controllo 5 studi di coorte	1,41 (1,07–1,88) 1,12 (0,95–1,31)
Mammella (Larsson et al. 2007)	5 studi caso-controllo 15 studi di coorte	1,18 (1,05–1,32) 1,20 (1,11–1,30)
Prostata (Kasper e Giovannucci 2006)	9 studi caso-controllo 10 studi di coorte	0,89 (0,72–1,11) 0,81 (0,71–0,92)

Mod. da (12)

calcolato un possibile aumento del 40% del rischio di mortalità da neoplasia in soggetti con preesistente malattia diabetica (20).

In sintesi, un'associazione tra diabete e rischio neoplastico è stata ripetutamente osservata e in linea generale confermata, anche se sembra necessaria una più accurata disamina del rischio per le singole forme di neoplasia (21). Infatti, molti fattori possono contribuire all'aumento del rischio dei vari tipi e localizzazioni del cancro. Ad esempio, un incremento del rischio del cancro del colon-retto è stato riscontrato nell'uomo ma non nella donna diabetica (22), mentre particolarmente spiccato sembra essere il rischio (rischio relativo, RR: 2,1; 95% CI 1,75–2,53) di carcinoma dell'endometrio in quest'ultima (23).

La maggior parte delle analisi non distingue tra diabete tipo 1 (DMT1) e DMT2. Ovviamente, negli studi di coorte il contributo del DMT2 è sovrachante rispetto a quello del DMT1 ma il primo rappresenta una condizione più complessa per la coesistenza di vari fattori che possono, in modo indipendente, influenzare il rischio neoplastico. Di contro, gli studi nel DMT1 sono limita-

ti. Peraltro, nell'analisi di Zendejdel e coll. (24) i pazienti con DMT1 presentavano un incremento del 20% del rischio standardizzato per l'incidenza di ogni forma di cancro rispetto alla popolazione generale svedese, rischio che risultava particolarmente elevato per quanto riguardava il carcinoma gastrico, della cervice uterina e dell'endometrio.

In generale, dunque, la presenza di diabete sembra essere causa di un aumentato rischio per neoplasie. Poiché i tipi di neoplasia che insorgono nei pazienti affetti da DMT1 e DMT2 sembrano essere differenti, è probabile che la maggiore incidenza di neoplasia nei pazienti con DMT2 sia legata alla coincidenza dei fattori di rischio per le due malattie.

### Quali sono i fattori che possono aumentare il rischio di neoplasia nel paziente diabetico?

Il diabete è caratterizzato da una patologica, progressiva elevazione della glicemia e il peggioramento della

tolleranza glucidica sembra correlare con il rischio neoplastico (25–29). Uno studio condotto su 2780 israeliani seguiti per oltre 20 anni evidenziava, rispetto ai soggetti con normale tolleranza al glucosio, un modesto aumento del rischio a lungo termine di tumori negli individui con alterata glicemia a digiuno e con intolleranza al glucosio (*hazard ratio*, HR: 1,24; 95% CI 0,96–1,62;  $p=0,10$ ) e un ancor più evidente incremento nei pazienti con DMT2 (HR 1,32; 95% CI 0,96–1,81,  $p=0,09$ ) (25). Lo studio prospettico *Vasterbotten Intervention Project of Northern Sweden* (26) ha valutato una coorte di 31.304 uomini e 33.293 donne in cui si sono manifestati 2478 casi di cancro. Quando la popolazione veniva suddivisa per quartili di glicemia basale o dopo carico orale di glucosio si osservava che tra le donne con i livelli glicemici più alti il rischio di cancro aumentava, rispettivamente, del 26 e del 31% rispetto alle donne con glicemia più bassa. Lo studio suggeriva anche come l'iperglicemia fosse un fattore predittivo indipendente di mortalità per cancro del colon, del pancreas e della mammella nelle donne e per cancro del fegato e della vescica negli uomini. Risultati simili sono stati recentemente ottenuti analizzando le coorti incluse nello studio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) (29). Diabete e prediabete erano, infatti, associati a un aumento del rischio di morte per cancro, in particolare per morte da cancro del fegato. Inoltre, l'incremento del rischio di mortalità cresceva in modo lineare con l'aumento della glicemia. Per quanto non sia semplice distinguere l'effetto dell'iperglicemia da altre condizioni che tendono a peggiorare con il deteriorarsi della tolleranza glucidica (condizioni discusse più sotto), l'associazione iperglicemia-rischio neoplastico ha, comunque, una sua plausibilità patogenetica.

Secondo l'ipotesi di Warbur la cellula neoplastica è largamente dipendente dall'energia generata dal metabolismo glicolitico (30), come anche suggerito da una maggiore utilizzazione insulino-indipendente del glucosio (31). Pertanto, l'aumento delle concentrazioni circolanti di glucosio potrebbe favorire la crescita della cellula neoplastica. L'iperglicemia si associa anche a un incremento dei prodotti di glicazione avanzata (AGE) e all'attivazione di processi infiammatori che possono promuovere il viraggio neoplastico della proliferazione cellulare (32). Oltre a un effetto metabolico, l'iperglicemia è in grado di modulare la trascrizione di segnali intracellulari, come la *thioredoxin-interacting protein*

(TXNIP), in grado di aumentare la sintesi delle specie reattive dell'ossigeno (33) e, quindi, di generare un potenziale danno a livello del DNA.

L'iperglicemia, però, è anche l'espressione del grado di sensibilità insulinica e dei livelli circolanti di insulina, siano essi espressione della ipersecrezione compensatoria che della stimolazione farmacologica della  $\beta$ -cellula o della somministrazione di insulina esogena. A sua volta, il grado di sensibilità all'insulina può essere influenzato da fattori, quali il peso corporeo, l'adiposità, il grado di attività fisica, l'età e molto altro. È importante questa distinzione perché ciascuno di questi elementi può, di per sé, avere una influenza sul rischio neoplastico.

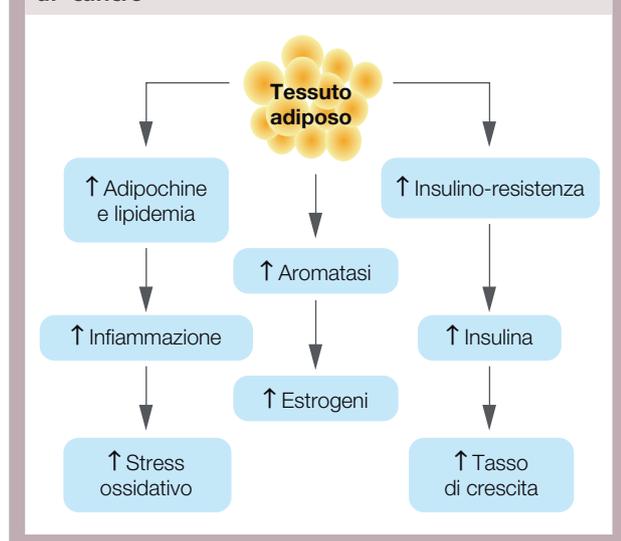
### Obesità

L'associazione tra obesità e rischio di cancro è nota da tempo. Lo studio prospettico di Calle e coll. ha preso in considerazione una popolazione di circa 900.000 soggetti all'interno della quale si sono registrati, nell'arco di 16 anni di osservazione, oltre 57.000 decessi per neoplasia (34). Quando i soggetti di sesso maschile con normale *body mass index* (BMI: 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) sono stati confrontati con quelli con BMI >35 kg/m<sup>2</sup> il rischio generale di cancro era aumentato del 52% in questi ultimi, con un incremento massimo di 4,5 volte per il cancro del fegato. Per le donne il rischio generale aumentava dell'88%, con un incremento massimo (6,2 volte) per il cancro della cervice. Sono numerosi i meccanismi che l'espansione del tessuto adiposo può avviare nel favorire lo sviluppo della neoplasia (35–37) (Figura 1). L'eccesso di adiposità è tipicamente associato a una marcata attivazione della risposta infiammatoria e a un'elevata liberazione di adipochine. Contemporaneamente aumenta il rilascio di acidi grassi liberi, con peggioramento della sensibilità insulinica, concomitante iperinsulinemia e incremento dello stress ossidativo. L'aumento del tessuto adiposo si associa anche a una maggiore espressione e attività delle aromatasi, con conseguente attivazione della conversione degli androgeni in estrogeni (38).

### Dieta e attività fisica

L'obesità è abitualmente associata a eccessivo introito calorico e ridotta attività fisica. Una larga messe di studi ha suggerito che la stessa composizione della dieta possa avere un effetto sul rischio neoplastico (39, 40). Ad esempio, una potenziale protezione verrebbe conferita dalla dieta mediterranea (41).

Figura 1 Meccanismi attraverso i quali l'accumulo di tessuto adiposo può influenzare il rischio di cancro



Dati della letteratura confermano come una regolare attività fisica possa esercitare un'azione favorevole nei confronti del rischio neoplastico (39, 40). Infine, va ricordato che il rischio di diabete aumenta con l'età e che la stragrande maggioranza di nuove diagnosi di neoplasia viene posta oltre i 55 anni. È opportuno rammentare come con l'età l'adiposità tenda ad aumentare, mentre attività fisica e insulino-sensibilità diminuiscono.

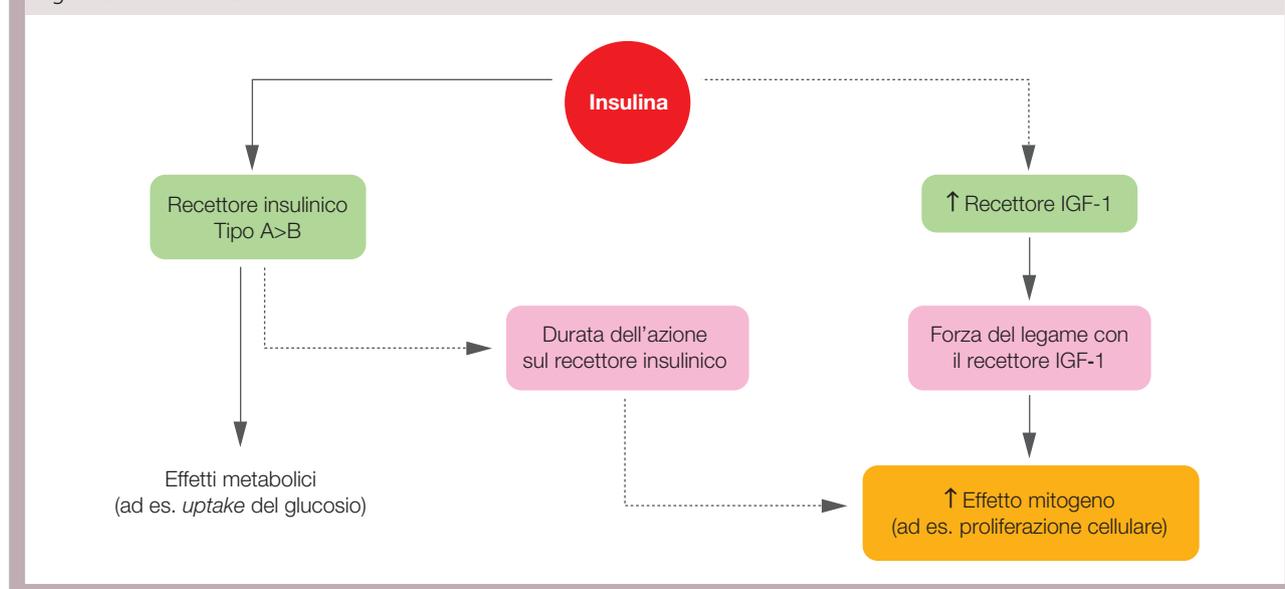
### Insulina e insulino-resistenza

L'insulina *in vitro* ha un effetto mitogeno sia sulle cellule normali sia su quelle neoplastiche (42–44). I primi studi che hanno dimostrato un ruolo dell'insulina nel promuovere la crescita tumorale sono stati effettuati in animali da esperimento già molti anni orsono. Topi e ratti resi diabetici con streptozotocina o allossana (quindi iperglicemici e insulino-deficienti) sviluppavano un tumore meno aggressivo, presentando un periodo di latenza di comparsa della neoplasia più lungo, un numero inferiore di tumori, una progressione più lenta e un volume finale della neoplasia inferiore rispetto ad animali di controllo (45).

La principale ipotesi per spiegare l'effetto mitogeno dell'insulina si è a lungo basata sulla interazione dell'ormone con il recettore dell'*insulin-like growth factor* (IGF)-1 (IGF-1R), potente fattore di crescita ad azione trasformante e anti-apoptotica (46). Il recettore dell'insulina (IR) e quello dell'IGF (IGF-1R) sono omologhi e condividono le vie intracellulari del segnale ormonale (Figura 2). L'insulina ha una affinità ridotta per IGF-1R. Tuttavia, a concentrazioni elevate l'ormone è in grado di attivare anche questo recettore.

IR a è presente in due isoforme (A e B) generate da uno *splicing* alternativo dell'esone 11 (47). L'isoforma A (IR-A), tipicamente espressa durante la vita fetale, ha effetti prevalentemente mitogeni, mentre l'isoforma B (IR-B), tipicamente espressa sui tessuti bersaglio dell'ormone, media i suoi effetti metabolici (48).

Figura 2 Cross-reaione dell'insulina con il recettore dell'IGF-1



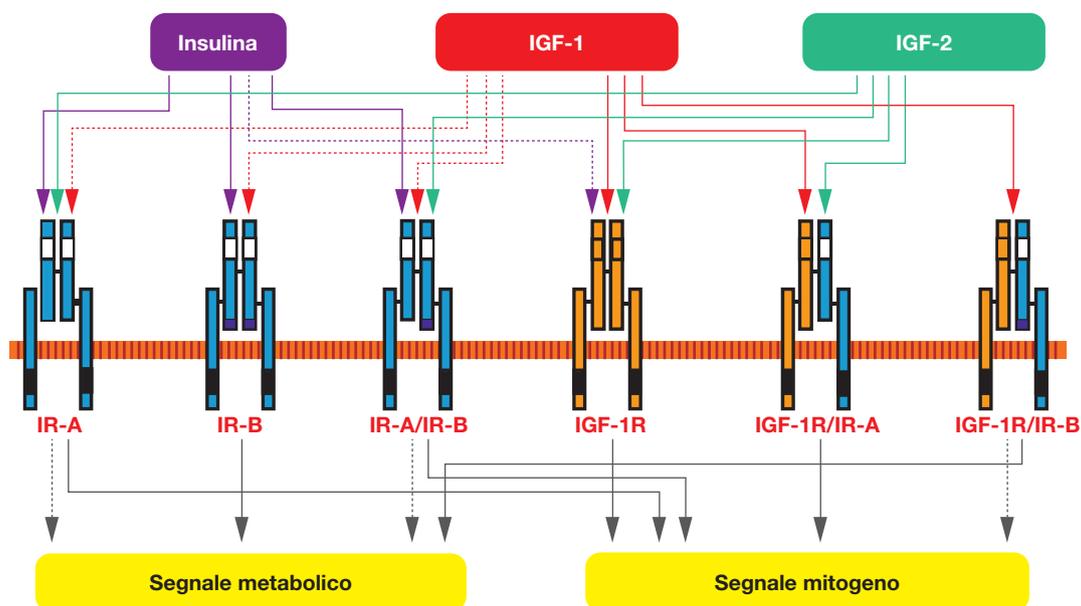
L'espressione del recettore insulinico può aumentare sulle cellule tumorali (49, 50) con una prevalenza dell'isoforma A, mitogena (44, 51, 52). In queste condizioni l'iperinsulinemia può favorire la crescita tumorale. Analogamente, la progressione del cancro può essere influenzata dal profilo di espressione dei recettori dell'insulina e dell'IGF-1. Infatti, nel tessuto tumorale possono essere espressi sia i recettori tipici (omo-tetrameri IR e IGF-1R) sia i recettori ibridi (etero-tetrameri), formati sia da un emi-recettore dell'insulina combinato con un emi-recettore dell'IGF-1 (IR/IGF-1R) sia dall'emi-recettore dell'isoforma A con l'emi-recettore dell'isoforma B (IR-A/IR-B) (53) (Figura 3). I recettori ibridi si comportano come IGF-1R e quindi legano IGF-1 ad alta affinità (54), mentre i recettori ibridi IR-A/IR-B si comportano come IR-A, a prevalente azione mitogena (55). L'effetto, in ogni caso, è quello mitogeno, cioè di crescita cellulare. Se evidenza esiste per un possibile effetto sulla crescita neoplastica, non vi sono invece evidenze che l'insulina svolga un effetto mutageno diretto e come tale carcino-genetico, se non a dosi sopra-fisiologiche (56).

Lo stesso grado di sensibilità insulinica potrebbe

influenzare il rischio di cancro. L'insulina, previo legame specifico con il proprio recettore di membrana, esplica azioni metaboliche e di regolazione della crescita cellulare attivando due principali branche del segnale insulinico: la via della fosfo-inositolo-chinasi 3 (PI3K) e quella della MAP-chinasi (MAPK), rispettivamente (57). L'insulino-resistenza, così come la conosciamo essere una caratteristica di molte condizioni incluso il DMT2 e l'obesità, è caratterizzata da un difetto selettivo della branca metabolica governata da PI3K, mentre la via mitogena MAPK-dipendente è relativamente integra e quindi capace di rispondere allo stimolo insulinico (58). L'iperinsulinemia compensatoria che si instaura nelle condizioni di insulino-resistenza determina, quindi, un'attivazione della via mitogena, favorendo la crescita cellulare e, potenzialmente, quella neoplastica.

Da questa breve disamina emerge bene come obesità, ridotta attività fisica, insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia rappresentino importanti fattori di rischio sia per cancro sia per diabete, cosicché è difficile stabilire se il diabete di per sé o alcune sue caratteristiche (iperglicemia, iperinsulinemia, insulino-

Figura 3 Recettori dell'insulina (IR-A e IR-B), recettore dell'IGF-1 (IGF-1R) e recettori ibridi (IR-A/IR-B, IGF-1R/IR-A e IGF-1R/IR-B)



L'insulina lega ad alta affinità IR-A, IR-B e i recettori ibridi IR-A/IR-B, mentre lega IGF-1R a bassa affinità. IGF-1 lega ad alta affinità IGF-1R e i recettori ibridi IGF-1R/IR-A e IGF-1R/IR-B, mentre lega a bassa affinità IR-A, IR-B e i recettori ibridi IR-A/IR-B. IGF-2 lega IR-A, IGF-1R e i recettori ibridi IR-A/IR-B e IGF-1R/IR-A. IR-A, IGF-1R e i recettori ibridi IR-A/IR-B e IGF-1R/IR-A mediano prevalentemente effetti mitogeni. IR-B e i recettori ibridi IGF-1R/IR-B mediano prevalentemente effetti metabolici

resistenza) siano effettivamente fattori di rischio indipendenti per morbilità e mortalità neoplastica.

## Che relazione esiste tra terapia del diabete e rischio di neoplasia?

Il grado di controllo glicemico, la modulazione della sensibilità insulinica, i livelli circolanti di insulina sono tutti influenzati dalla terapia anti-diabetica. In linea di massima, i trattamenti che determinano un aumento dei livelli di insulina tendono ad associarsi, con maggior evidenza, a un incremento del rischio neoplastico (Figura 4). Bowker e coll. (59) hanno analizzato una popolazione diabetica di circa 10.300 pazienti con inizio recente della terapia con metformina o con sulfoniluree. Il trattamento con queste ultime aumentava, rispetto a quello con metformina, del 30% il rischio di mortalità per cancro, rischio che saliva al 90% quando venivano confrontati soggetti in terapia associata con insulina rispetto a quelli senza trattamento insulinico. Le relazioni esistenti tra le varie forme di terapia farmacologica del diabete e il rischio di neoplasia sono discusse di seguito.

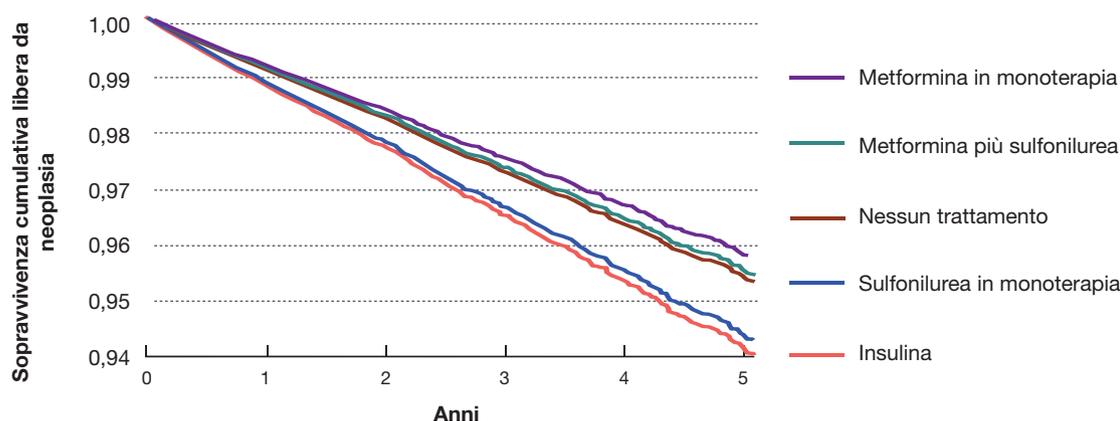
### Sulfoniluree

Nel recente studio di Currie e coll. (4) il rischio relativo di progressione di un tumore solido in pazienti in monoterapia con sulfonilurea, rispetto a quella con metformina, era di 1,36 (95% CI 1,19–1,54), mentre

quando i due farmaci erano usati in combinazione il rischio risultava neutro (HR 1,08; CI 95% 0,96–1,21). Nello stesso studio il trattamento con insulina basale si associava a un rischio di 1,42 (CI 95% 1,27–1,60). Le osservazioni disponibili rimanevano però relativamente piccole, così che non era possibile verificare se i trattamenti presentassero una particolare associazione con alcune rispetto ad altre forme neoplastiche. Le sulfoniluree rappresentano una famiglia piuttosto grande di farmaci e, secondo un recente studio osservazionale caso-controllo, potrebbero esistere alcune differenze tra le diverse sulfoniluree per quanto riguarda il rischio di cancro (60). Ad esempio, l'effetto della glibenclamide sul rischio di mortalità cancro-correlata sarebbe peggiore rispetto a quello della gliclazide (OR 1,35–2,62 vs. 0,39–0,48). *In vitro*, però, i risultati cambiano. Infatti, in condizione sperimentale sia glibenclamide sia gliclazide sono in grado di inibire la proliferazione cellulare (61–63). Nessun dato, *in vivo* o *in vitro*, è disponibile per quanto riguarda le glinidi.

L'associazione tra uso di sulfoniluree e rischio di neoplasia presenta una serie di quesiti ancora irrisolti. Non è infatti noto se questa associazione rappresenti un effetto diretto della molecola o, piuttosto, sia mediata dalla stimolazione della secrezione insulinica oppure ancora non sia, semplicemente, una differenza rispetto a un rischio minore esercitato da altri antidiabetici orali, in particolare dalla metformina.

Figura 4 Confronto della progressione della comparsa di cancro in persone con diabete trattate con farmaci diversi



Analisi retrospettiva; n=62.809 pazienti; età >40 anni

### Metformina

La metformina, farmaco di prima linea per il trattamento del DMT2, è un insulino-sensibilizzante. Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato che la metformina è in grado di inibire la proliferazione cellulare (64) e vari sono i meccanismi con cui essa può esercitare una siffatta azione. Tra questi vi sono la riduzione dei livelli circolanti di insulina e il miglioramento della sensibilità insulinica (65), l'attivazione dell'AMP-activated protein kinase (AMPK) (66, 67) e l'effetto anti-infiammatorio (68). In pazienti con DMT2 l'uso della metformina è associato sia a una bassa incidenza di tumore (0,63; 95% CI 0,53–0,75) sia a una scarsa mortalità per cancro (0,642; 95% CI 0,38–0,47) rispetto a pazienti che non assumono il farmaco (69). Questo effetto protettivo si confermerebbe anche dopo aggiustamento per età, sesso, fumo, BMI, emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), uso di insulina e impiego di sulfoniluree (69). In uno studio, in cui è stata valutata la correlazione tra rischio di carcinoma del pancreas e uso della metformina, è stato evidenziato che il trattamento con il farmaco riduce il rischio per questa neoplasia (OR 0,38; 95% CI 0,22–0,69), con una ulteriore diminuzione (0,18; 95% CI 0,09–0,38) nei pazienti che avevano assunto metformina per più di 5 anni (70). Queste osservazioni hanno stimolato un grande interesse e l'eventuale effetto protettivo della metformina è stato oggetto di studi di intervento in donne con cancro della mammella, con risultati preliminari incoraggianti (71).

### Tiazolidinedioni

Questi farmaci, agonisti dei recettori nucleari *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR)- $\gamma$ , esplicano la loro azione come insulino-sensibilizzanti soprattutto a livello del tessuto adiposo e muscolare. Numerosi studi hanno evidenziato che questi farmaci, oltre all'azione anti-iperlicemizzante, esercitano un effetto anti-infiammatorio e di inibizione della proliferazione cellulare (72) facendo ipotizzare, già nelle fasi precoci dello sviluppo di queste molecole, un possibile effetto anti-tumorale. I risultati clinici sono peraltro incerti. Un effetto positivo è stato dimostrato solo in uno studio in cui il trattamento con rosiglitazone comportava la riduzione dei livelli di *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) in soggetti affetti da tumori ACTH-secerenti (73), mentre in altri studi non si documentava alcun effetto su tumori ACTH- (74, 75) o *growth hormone* (GH)-secerenti (76). Risultati analoghi sono stati osservati per l'effetto sui tumori della tiroide: *in vitro* è

stato riscontrato un effetto di inibizione della crescita cellulare (77–79), mentre gli studi clinici hanno evidenziato solo un modesto aumento della captazione di radioiodio (80, 81). Un effetto di inibizione della proliferazione dei tiazolidinedioni è stato dimostrato *in vitro* su cellule neoplastiche di vari tipi di tumori, solidi e non (82–86), anche se gli studi clinici disponibili non sembrano confermare i risultati ottenuti *in vitro* (87, 88). Inoltre, in altre condizioni sperimentali è stato riscontrato un paradossale effetto di stimolazione della crescita cellulare (89–91), facendo ipotizzare che l'effetto di questi farmaci possa variare a seconda delle condizioni sperimentali e del tipo di cellula neoplastica in esame.

Le osservazioni dell'effetto dei glitazoni sul rischio di neoplasia nel paziente con DMT2 sono limitate. In una metanalisi dei trial clinici eseguiti con rosiglitazone Monami e coll. (92) hanno riportato un effetto sostanzialmente neutro sul rischio di cancro, anche se il numero di osservazioni era piuttosto limitato. Più recentemente dati relativi agli eventi neoplastici sono stati ricavati dagli studi ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) e RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), portando gli autori a concludere che non esistevano sostanziali differenze tra i soggetti in trattamento con metformina e rosiglitazone, con una possibile superiorità di questi trattamenti rispetto all'impiego di sulfoniluree (93).

Recente è, però, l'osservazione di un'associazione tra uso di pioglitazone e rischio di carcinoma della vescica (94, 95). Sulla scorta di dati osservazionali francesi il farmaco è stato ritirato dal commercio in Francia prima e in Germania poi. Tale associazione è stata dubbia in altro studio di coorte della *Kaiser Permanente* (96). Nel momento in cui questo manoscritto viene preparato *Food and Drug Administration* (FDA) (97) ha assunto una posizione attendista mentre è attesa la posizione della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) (98).

### Incretine

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 e gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide* (GLP)-1 sono due nuove classi di farmaci di recente introduzione nella farmacopea del diabete. Il periodo di impiego di questi farmaci è ancora breve, ma sinora non è stato riportato alcun impatto sul rischio di neoplasia. Un aumento del rischio di cancro midollare della tiroide è stato osservato in ratti trattati con liraglutide (99),

mentre un'iperplasia dei dotti pancreatici è stata segnalata, sempre nell'animale da esperimento, con l'impiego di sitagliptina, un inibitore della DPP-4 (100).

In una recente analisi operata sul database della *Food and Drug Administration* il carcinoma del pancreas sarebbe stato segnalato più comunemente tra i soggetti in trattamento con sitagliptina o exenatide (101). Questo è stato fortemente criticato perché potenzialmente inficiato dal fatto che non si tratta di un'osservazione controllata ma piuttosto basata su segnalazioni spontanee.

### Insulina

Come abbiamo già avuto modo di discutere, l'aumento dei livelli circolanti di insulina (esogena ed endogena) può risultare in un incremento dell'azione mitogena dell'ormone che può assumere un significato clinicamente rilevante alla luce del fatto che quasi tutti i pazienti diabetici (anche tipo 2), prima o poi, potrebbero intraprenderne l'uso. Una ulteriore riflessione deve essere imposta alla luce del crescente impiego di analoghi dell'insulina. Queste formulazioni potrebbero avere affinità diverse, rispetto all'insulina nativa, per il recettore dell'insulina e per quello dell'IGF-1. Lo sviluppo di analoghi dell'insulina come B10Asp è stato interrotto poiché la manipolazione anche di un solo aminoacido, come in quel caso, determinava una ben più elevata affinità recettoriale e un maggior tempo di residenza dell'ormone sul recettore insulinico. Nell'animale da esperimento questa caratteristica si associava a un'aumentata incidenza di tumori mammari (102). Un potenziale maggiore effetto di interazione con il recettore dell'IGF-1 dell'insulina glargine era stato inizialmente suggerito sulla scorta dei dati pubblicati da Kurtzhals e collaboratori (103). Peraltro, il modello sperimentale impiegato era alquanto eterogeneo, con aspetti dell'azione biologica degli analoghi dell'insulina analizzati in stipiti cellulari diversi e il confronto tra i vari analoghi viziato da alcune necessità di ordine metodologico. Più recentemente Sciacca e coll. (104) hanno valutato in modo comparativo l'attività biologica dell'insulina rispetto agli analoghi attualmente impiegati in clinica (insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina glargine e insulina detemir). Lo studio è stato effettuato in tre modelli cellulari ingegnerizzati che esprimono solo uno dei tre tipi di recettori (recettore dell'IGF-1, isoforma A del recettore dell'insulina, isoforma B del recettore dell'insulina). Nello studio sono stati analizzati l'interazione e gli effetti biologici delle varie

molecole di insulina sul singolo tipo di recettore, senza avere l'interferenza dei recettori omologhi. I risultati di questa elegante indagine mostravano solo modeste differenze tra insulina e analoghi rapidi. Di contro, gli analoghi lenti attivavano in modo più efficace, ma senza diversità tra di loro, la via del segnale mitogeno rispetto all'insulina nativa, causando un aumento della proliferazione cellulare (104).

È importante tuttavia ricordare che l'insulina glargine, una volta iniettata, va incontro a un processo di degradazione che dà adito alla formazione di metaboliti metabolicamente attivi (M1 e M2) e, quindi, potenzialmente implicati nell'azione biologica (inclusa quella mitogena). Un recente studio (105) ha dimostrato che i legami dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 sono simili per quanto riguarda l'affinità per le isoforme A e B del recettore insulinico, mentre l'insulina glargine, ma non i suoi metaboliti, possiederebbe una maggiore affinità per il recettore dell'IGF-1. È plausibile ritenere che, *in vivo*, l'azione finale dei metaboliti contribuisca in modo equipotente rispetto all'insulina glargine per quanto riguarda il controllo glicemico, ma con una minore attività di stimolo sulla crescita cellulare.

In linea con questi presupposti, nessuna differenza è stata osservata tra insulina glargine e insulina umana per quanto riguarda la proliferazione e l'apoptosi di cellule di cancro di pancreas umano, né tantomeno vi erano differenze in termini di sopravvivenza dopo resezione chirurgica di carcinoma pancreatico in soggetti trattati con insulina glargine o insulina umana (106). A fronte di queste osservazioni, pubblicazioni recenti hanno suscitato un'ampia discussione.

Sebbene esistano possibili differenze anche tra farmaci appartenenti allo stesso gruppo, i dati fin qui disponibili sembrano suggerire che le molecole tendenti a rendere più efficace l'azione dell'insulina (sensibilizzanti, soprattutto la metformina) possano proteggere dall'aumentato rischio di cancro indotto dalla presenza di diabete. Si rafforza dunque il concetto di utilizzo della metformina come primo farmaco in tutte le fasi del DMT2.

### L'insulina e i suoi analoghi aumentano il rischio di neoplasia?

Negli studi epidemiologici su paziente diabetici tipo 2 l'uso di insulina si associa a un aumento della morbi-

lità e mortalità per cancro (4, 59, 107) e la durata della terapia insulinica è un predittore della mortalità per cancro dopo aggiustamento per molteplici confondenti (107). Se da un lato tali risultati sono compatibili con l'azione mitogena diretta dell'insulina, occorre anche considerare che la terapia insulinica è più frequente nei pazienti con condizioni morbose associate che, a loro volta, comportano un aumento del rischio di cancro (ad esempio, insufficienza renale o epatopatie) e per le quali negli studi epidemiologici non è sempre possibile un accurato aggiustamento. In altre parole, nel DMT2 l'associazione tra terapia insulinica e cancro potrebbe essere, in larga misura, l'effetto di numerosi fattori confondenti. In alcuni casi una neoplasia preesistente ma misconosciuta potrebbe essere addirittura la causa e non l'effetto della terapia insulinica. Ad esempio, la necessità di impiegare l'insulina può rappresentare la prima manifestazione clinica di un carcinoma pancreatico ancora non noto. A conferma di ciò, l'incidenza dei tumori del pancreas è aumentata nei primi mesi dall'inizio della terapia insulinica, ma decresce successivamente (108).

Recentemente, Hemkens e coll. (1) hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale tedesco teso a valutare la relazione tra trattamento insulinico e rischio neoplastico. L'analisi iniziale retrospettiva eseguita su 127.031 pazienti documentava un'incidenza di cancro significativamente più bassa in pazienti trattati con insulina glargine, sia nell'analisi di base sia dopo aggiustamento per età e sesso (HR 0,86; 95% CI 0,79–0,94), rispetto ai pazienti in terapia con insulina umana. Analogamente la mortalità per tutte le cause era inferiore con glargine (HR 0,68; 95% CI 0,65–0,72). Tuttavia, quando i dati venivano aggiustati per la dose di insulina il rischio di cancro con glargine era aumentato (HR 1,31; 95% CI 1,20–1,42; per dosi di 50 U/die). I risultati di questo studio sono stati oggetto di critica sia dal punto di vista metodologico (5, 6) sia dell'analisi statistica (5). Sul piano statistico il principale problema è rappresentato dalla introduzione in modelli multivariati di analisi di variabili rilevate durante il follow-up (quale la terapia insulinica) come se si trattassero di caratteristiche all'arruolamento, esponendo l'analisi al rischio di generare possibili falsi risultati positivi. Sul piano metodologico un problema maggiore è costituito dal fatto che l'insulina glargine, utilizzata come insulina basale, viene confrontata con l'insulina umana nel suo complesso, senza distinzioni tra insulina NPH (basale) e regolare (prandiale). È plausibi-

le che pazienti in trattamento con la sola insulina glargine potessero avere una maggiore riserva residua endogena di insulina rispetto a quelli trattati con insulina umana prandiale. In questo caso l'aggiustamento per dosi medie di insulina introdurrebbe un errore sistematico a sfavore dell'insulina glargine. Ulteriori limitazioni di questo studio sono il mancato aggiustamento per importanti confondenti (ad esempio, BMI, fumo e obesità) e una durata troppo breve (1,6 anni) del follow-up per poter definire con certezza le forme osservate come nuovi casi di cancro. Non è poi escluso che lo studio soffra di bias di assegnazione, laddove trattamenti "più semplici" possono essere preferenzialmente scelti proprio nei soggetti più fragili o a maggiore rischio di complicanze e/o co-morbidità.

Contemporaneamente ai risultati dell'indagine tedesca sono stati pubblicati i dati di altri tre studi osservazionali condotti in Svezia, Scozia e Regno Unito (2–4). Nello studio svedese (2) 141.841 pazienti venivano suddivisi in tre gruppi: quelli in trattamento con la sola insulina glargine, quelli in terapia con insulina glargine in associazione ad altre formulazioni di insulina e, infine, quelli trattati con insuline diverse da glargine. L'impiego dell'insulina glargine non risultava associato a un aumento di rischio per qualsiasi tipo di cancro (RR 1,07; 95% CI 0,91–1,27), a fronte di una riduzione della mortalità da tutte le cause (RR 0,83; 95% CI 0,71–0,96). Una associazione positiva veniva osservata solo tra uso di insulina glargine e rischio di cancro della mammella (RR 1,99; 95% CI 1,31–3,03). Di contro, detto rischio non era più evidente quando l'insulina glargine era associata ad altre insuline (RR 1,10; 95% CI 0,77–1,56). Sulla base di questi risultati, gli autori dello studio stabilivano che non era possibile trarre conclusioni definitive in merito a un eventuale legame tra insulina glargine e cancro, con un aumento del rischio di cancro della mammella che poteva essere puramente casuale (*random fluctuation*).

Nello studio scozzese sono stati analizzati 49.197 pazienti trattati con insulina negli anni 2002–2004, incrociando questi dati con quelli del registro tumori fino alla fine del 2005 (3). Anche in questo studio i pazienti erano suddivisi in tre gruppi: in terapia con sola glargine, insulina glargine più altre insuline o insuline diverse da glargine. Il rischio di cancro non era aumentato nel complesso dei pazienti (n = 3959) trattati con insulina glargine (HR 1,02; 95% CI 0,77–1,36), mentre risultava incrementato (HR 1,55; 95% CI 1,01–2,37) se si considerava isolatamente il piccolo gruppo (n = 447)

dei soggetti in terapia con sola insulina glargine. Nelle pazienti in terapia con la sola insulina glargine veniva, infine, registrato un aumento del rischio per cancro della mammella (HR 3,39; 95% CI 1,46-7,85), ma gli stessi autori invitavano a considerare il dato con grande cautela a causa del piccolo numero di eventi.

L'ultimo studio retrospettivo di coorte si basa su un database più dettagliato, quello di *The Health Information Network* del Regno Unito (4). I 62.809 pazienti analizzati venivano suddivisi in quattro gruppi: in terapia con sola metformina, con le sole sulfoniluree, con una combinazione di metformina e sulfoniluree o con insulina. I pazienti in terapia insulinica (n = 8034), a loro volta, erano divisi in: trattati con insulina glargine, insulina umana NPH, insulina umana pre-miscelata e analoghi dell'insulina pre-miscelati. I risultati dello studio non mostravano alcuna associazione tra cancro (compreso quello della mammella) e l'uso di insulina glargine, anche dopo aggiustamento per i confondenti disponibili.

I tre studi sopra descritti evitano alcuni dei problemi metodologici segnalati per il lavoro di Hemkens e coll. (1), in particolare per quanto riguarda l'analisi statistica. Occorre comunque ricordare che si tratta di studi di breve durata, che non escludono i casi di tumore insorti a breve distanza dall'inizio del trattamento insulinico (che potrebbero essere preesistenti alla terapia con insulina) e che valutano soltanto un numero ridotto di fattori confondenti, con la parziale eccezione del lavoro di Currie e coll. (4). È infine da rammentare che in tutti questi tre lavori si considera la terapia insulinica all'arruolamento, senza tenere conto delle variazioni effettuate durante il periodo di follow-up. Ciò potrebbe diluire l'eventuale effetto di una qualsiasi formulazione di insulina sull'incidenza di tumori, attenuandone le differenze.

Più recente è l'analisi eseguita da Mannucci e coll. (109). Partendo da una popolazione di dimensioni limitate, ma meglio caratterizzata e seguita per un tempo più lungo, veniva applicato un approccio caso-controllo che consentiva di gestire più agevolmente le modifiche della terapia nel tempo. Lo studio riportava una dose media di insulina maggiore nei soggetti trattati con insulina glargine, laddove dosi superiori alle 0,3 UI/kg si associavano a un aumento del rischio di neoplasia. Questo risultato veniva confermato anche dopo l'esclusione dei casi di tumore diagnosticati nel primo anno dopo l'inizio della terapia insulinica. Anche in questo caso, comunque, non si possono trarre conclu-

sioni certe, soprattutto a causa delle dimensioni limitate del campione che non consentono una valutazione separata per i vari tipi di tumore e che non permettono di escludere l'eventualità di un risultato casuale.

Tutti gli studi epidemiologici sopra ricordati hanno natura osservazionale e devono pertanto essere considerati con cautela, come rilevato da Hernandez-Diaz e Adami (110). In particolare, terapie diverse vengono prescritte a pazienti con caratteristiche differenti. Per quanto l'analisi statistica permetta di correggere i risultati per alcuni parametri (i cosiddetti fattori "confondenti"), i fattori che possono incidere sulle scelte terapeutiche sono tali e tanti da essere difficilmente valutati nella loro interezza. In altri termini, negli studi osservazionali sui farmaci è inevitabile la presenza di un "bias da indicazione", difficilmente eliminabile.

Per tali motivi, sarebbe importante poter ricorrere a studi di intervento, nei quali l'assegnazione a un determinato trattamento avviene sulla base di una randomizzazione. Metanalisi di studi controllati e randomizzati condotti con glargine non hanno evidenziato differenze tra insulina glargine e insulina NPH (111, 112) o insulina glargine e insulina detemir (113). Peraltro, il numero dei tumori osservati nei vari studi, ideati per altri scopi e condotti su popolazioni a rischio relativamente basso di neoplasie, è molto piccolo, per cui l'intervallo di confidenza è ampio. Inoltre, l'inclusione di studi di breve durata (spesso inferiore all'anno) può diluire l'eventuale effetto di una data formulazione di insulina. Informazioni aggiuntive potranno arrivare dallo studio ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*) (113). Lo studio, sebbene disegnato con endpoint cardiovascolari, potrà fornire, grazie all'ampia numerosità e alla durata protratta del trattamento, indicazioni interessanti. Anche in questo caso, comunque, la potenza del trial non difficilmente potrà essere sufficiente a risolvere definitivamente la questione, essendo le neoplasie complessivamente meno frequenti degli eventi cardiovascolari, soprattutto nella fascia di età dei pazienti reclutati in questo studio.

Riguardo agli altri analoghi dell'insulina diversi da glargine, nessuno degli studi osservazionali riportati fornisce dati rilevanti su detemir, aspart o glulisine (che sono state introdotte in commercio successivamente), mentre non sembrano emergere differenze tra lispro e insulina umana regolare nell'incidenza di tumori (114). Relativamente a detemir, è stata pubblicata anche una metanalisi di trial clinici, con risultati apparentemente rassicuranti, ma gravata dagli stessi problemi (numero-

sità limitata, breve durata dell'osservazione) già precedentemente segnalati.

Sulla scorta di informazioni disponibili, delle incertezze interpretative e in attesa di ulteriori evidenze, le agenzie regolatorie (115, 116) e le società scientifiche (21, 117), inclusa la Società Italiana di Diabetologia (118, 119), hanno riconfermato le indicazioni all'impiego degli analoghi dell'insulina e dell'insulina glargine in particolare.

## Cosa possiamo concludere?

Al termine di questa disamina appare sufficientemente appropriato concludere che il diabete mellito si associa a un aumento del rischio neoplastico complessivo di circa il 30-40%. Se questa associazione sia sufficiente a far considerare la malattia neoplastica una possibile complicanza del diabete o se quest'ultimo non rappresenti piuttosto un fattore enfattizzante il rischio neoplastico rimane da definire. Tale definizione appare però difficile da proporre dato che molteplici sono i fattori di rischio che sembrano agire contemporaneamente nel paziente diabetico. Questi fattori non sono facili da enucleare e quantificare ma con tutta probabilità includono, così come avviene per il rischio di diabete, fattori genetici e ambientali. A rendere ancora più problematica questa verifica è il fatto che i fattori di rischio neoplastico cambiano, sia come tali sia come peso relativo, in funzione del tipo di neoplasia.

La terapia del diabete può influenzare il rischio di cancro, anche se l'interpretazione dell'effetto dei farmaci dovrebbe sempre essere vista in funzione del controllo metabolico generale. La terapia insulinica, in particolare, è stata associata a un rischio maggiore di neoplasia, ma questa associazione dovrebbe tenere in conto che la specifica indicazione al suo uso avviene spesso in soggetti più anziani, più fragili, più complicati, con maggiore grado di insulino-resistenza. Peraltro, questa associazione trova una sua plausibilità biologica nella interazione dell'ormone con il recettore dell'IGF-1, nonché nel possibile ri-arrangiamento della espressione delle isoforme del recettore insulinico e delle loro ibridizzazioni. Ciononostante, i sospetti di una particolare associazione tra analoghi dell'insulina - e soprattutto dell'insulina glargine - non sembrano sostanziati da solide evidenze al momento attuale. Questa incertezza impone che il problema venga affrontato con i mezzi più adeguati. Sono necessari

nuovi studi osservazionali ed epidemiologici indipendenti, basati su approcci metodologici solidi e affidabili. Infine, dovrebbero essere compiuti sforzi, per quanto difficili e costosi, affinché i risultati di questi studi vengano corroborati mediante studi randomizzati e controllati.

Nel frattempo, il diabetologo dovrebbe cominciare a considerare la patologia neoplastica come una possibile "complicanza" del diabete o per lo meno come un evento più probabile tra i suoi assistiti, imparando a non sottovalutare ogni repentino peggioramento del controllo glucidico come una potenziale spia di processi organici da esplorare in modo appropriato. Nella scelta della terapia dovrà comunque sempre verificare la necessità e il grado di controllo glicemico, ricordando che le complicanze micro e macrovascolari continuano a essere la principale causa di morbilità e mortalità del paziente diabetico e, laddove questo obiettivo divenga secondario, garantire un controllo glicemico che non esponga il paziente al rischio delle emergenze metaboliche.

## Bibliografia

1. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: A cohort study. *Diabetologia* 52: 1732-1744, 2009.
2. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-1754, 2009.
3. SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755-1765, 2009.
4. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766-1777, 2009.
5. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: An unwarranted alarm. *Lancet* 374: 511-513, 2009.
6. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer--an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 11: 473-476, 2009.
7. Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: Methodological pitfalls and ethical issues. *Diabetologia* 53: 204-205, 2010.
8. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Röhm J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: Confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia* 53: 206-208, 2010.
9. de Miguel-Yanes JM, Meigs JB. When "flawed" translates into "flood": The unproven association between cancer incidence and glargine insulin therapy. *Oncologist* 14: 1175-1177, 2009.
10. Gale EA. Insulin glargine and cancer: Another side to the story? *Lancet* 374: 511-512, 2009.

11. Smith U, Gale EA. Cancer and diabetes: Are we ready for prime time? *Diabetologia* 53: 1541–1544, 2010.
12. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103–1123, 2009.
13. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2056–2062, 2006.
14. Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: The Health In Men Study. *Eur J Endocrinol* 161: 591–598, 2009.
15. Frayling TM, Colhoun H, Florez JC. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* 51: 1757–1760, 2008.
16. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076–2083, 2005.
17. 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.
18. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 109: 389–395, 2008.
19. Kim HS, Presti JC Jr, Aronson WJ, et al. Glycemic control and prostate cancer progression: Results from the SEARCH database. *Prostate* 70: 1540–1546, 2010.
20. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300: 2754–2764, 2008.
21. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674–1685, 2010.
22. Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, et al. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: A population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 101: 1872–1879, 2006.
23. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365–1374, 2007.
24. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, 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.
25. Dankner R, Chetrit A, Segal P. Glucose tolerance status and 20 year cancer incidence. *Isr Med Assoc J* 9: 592–596, 2007.
26. Stattin P, Björ O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 30: 561–567, 2007.
27. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 293: 194–202, 2005.
28. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 49: 945–952, 2006.
29. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, Stehouwer CD, Heine RJ, Jousilahti P, Ruotolo G, Nilsson PM, Calori G, Tuomilehto J; DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 53: 1867–1876, 2010.
30. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324: 1029–1033, 2009.
31. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 325: 1555–1559, 2009.
32. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 9: 798–809, 2009.
33. Turturro F, Friday E, Welbourne T. Hyperglycemia regulates thioredoxin-ROS activity through induction of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in metastatic breast cancer-derived cells MDA-MB-231. *BMC Cancer* 7: 96, 2007.
34. 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.
35. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 114: 71–83, 2008.
36. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2569–2578, 2009.
37. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. *Annu Rev Med* 61: 301–316, 2010.
38. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: Progress to understanding the relationship. *Cancer Res* 70: 4–7, 2010.
39. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 472: 57–88, 2009.
40. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. *Proc Nutr Soc* 67: 253–256, 2008.
41. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, et al. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer* 61: 756–766, 2009.
42. Reid TW, Reid WA. The labile nature of the insulin signal(s) for the stimulation of DNA synthesis in mouse lens epithelial and 3T3 cells. *J Biol Chem* 262: 229–233, 1987.
43. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 40 (Suppl 2): S25–31, 1997.
44. Sciacca L, Costantino A, Pandini G, et al. Insulin receptor activation by IGF-II in breast cancers: Evidence for a new autocrine/paracrine mechanism. *Oncogene* 18: 2471–2479, 1999.
45. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. *Cancer Res* 32: 226–232, 1972.
46. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 8: 915–928, 2008.
47. Mosthaf L, Grako K, Dull TJ, et al. Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J* 9: 2409–2413, 1990.
48. 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.
49. Papa V, Pezzino V, Costantino A, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest* 86: 1503–1510, 1990.

50. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, et al. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate* 69: 33–40, 2009.
51. Vella V, Pandini G, Sciacca L, et al. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 245–254, 2002.
52. Kalli KR, Falowo OI, Bale LK, et al. Functional insulin receptors on human epithelial ovarian carcinoma cells: Implications for IGF-II mitogenic signaling. *Endocrinology* 143: 3259–3267, 2002.
53. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 30: 586–623, 2009.
54. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *Biochem J* 290 (Pt 2): 419–426, 1993.
55. Blanquart C, Achi J, Issad T. Characterization of IRA/IRB hybrid insulin receptors using bioluminescence resonance energy transfer. *Biochem Pharmacol* 76: 873–883, 2008.
56. Giorgino F, Belfiore A, Milazzo G, et al. Overexpression of insulin receptors in fibroblast and ovary cells induces a ligand-mediated transformed phenotype. *Mol Endocrinol* 5: 452–459, 1991.
57. Müssig K, Häring HU. Insulin signal transduction in normal cells and its role in carcinogenesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 356–359, 2010.
58. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 105: 311–320, 2000.
59. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29: 254–258, 2006.
60. Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Sulphonylureas and cancer: A case-control study. *Acta Diabetol* 46: 279–284, 2009.
61. Qian X, Li J, Ding J, et al. Glibenclamide exerts an antitumor activity through reactive oxygen species-c-jun NH2-terminal kinase pathway in human gastric cancer cell line MGC-803. *Biochem Pharmacol* 76: 1705–1715, 2008.
62. Cocca C, Martín G, Núñez M, et al. Effect of glibenclamide on N-nitroso-N-methylurea-induced mammary tumors in diabetic and nondiabetic rats. *Oncol Res* 15: 301–311, 2005.
63. Sliwinska A, Blasiak J, Kasznicki J, Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Chem Biol Interact* 173: 159–165, 2008.
64. Luo Z, Zang M, Guo W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: Control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* 6: 457–470, 2010.
65. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 3297–3302, 2009.
66. Kisfalvi K, Eibl G, Sinnott-Smith J, Rozengurt E. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Res* 69: 6539–6545, 2009.
67. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 66: 10269–10273, 2006.
68. Grenader T, Goldberg A, Shavit L. Metformin as an addition to conventional chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 27: e259, 2009.
69. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 32: 1620–1625, 2009.
70. Li D, Yeung S-C J, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 137: 482–488, 2009.
71. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 701–705, 2009.
72. Deans KA, Sattar N. "Anti-inflammatory" drugs and their effects on type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 8: 18–27, 2006.
73. Andreassen M, Kristensen LØ. Rosiglitazone for prevention or adjuvant treatment of Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy. *Eur J Endocrinol* 153: 503–505, 2005.
74. Mullan KR, Leslie H, McCance DR, et al. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 519–522, 2006.
75. Munir A, Song F, Ince P, et al. Ineffectiveness of rosiglitazone therapy in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1758–1763, 2007.
76. Bastemir M, Akin F, Yaylali GF. The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in patients with acromegaly. *Neuroendocrinology* 86: 119–123, 2007.
77. Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 147: 4463–4475, 2006.
78. Bonofiglio D, Qi H, Gabriele S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits follicular and anaplastic thyroid carcinoma cells growth by upregulating p21Cip1/WAF1 gene in a Sp1-dependent manner. *Endocr Relat Cancer* 15: 545–557, 2008.
79. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, et al. Thiazolidinediones and antiblastics in primary human anaplastic thyroid cancer cells. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 946–953, 2009.
80. Kebebew E, Peng M, Reiff E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 140: 960–966, 2006.
81. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: A correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid* 18: 697–704, 2008.
82. Bonofiglio D, Cione E, Qi H, et al. Combined low doses of PPARgamma and RXR ligands trigger an intrinsic apoptotic pathway in human breast cancer cells. *Am J Pathol* 175: 1270–1280, 2009.
83. Kumar AP, Quake AL, Chang MK, et al. Repression of NHE1 expression by PPARgamma activation is a potential new approach for specific inhibition of the growth of tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 69: 8636–8644, 2009.
84. Rageul J, Mottier S, Jarry A, et al. KLF4-dependent,

- PPARgamma-induced expression of GPA33 in colon cancer cell lines. *Int J Cancer* 125: 2802–2809, 2009.
85. Dong YW, Wang XP, Wu K. Suppression of pancreatic carcinoma growth by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma involves angiogenesis inhibition. *World J Gastroenterol* 15: 441–448, 2009.
  86. Shim J, Kim BH, Kim YI, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands, pioglitazone and 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2), have antineoplastic effects against hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 36: 223–231, 2010.
  87. Yee LD, Williams N, Wen P, et al. Pilot study of rosiglitazone therapy in women with breast cancer: Effects of short-term therapy on tumor tissue and serum markers. *Clin Cancer Res* 13: 246–252, 2007.
  88. Smith MR, Manola J, Kaufman DS, et al. Rosiglitazone versus placebo for men with prostate carcinoma and a rising serum prostate-specific antigen level after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *Cancer* 101: 1569–1574, 2004.
  89. Talbert DR, Allred CD, Zaytseva YY, Kilgore MW. Transactivation of ER alpha by rosiglitazone induces proliferation in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 108: 23–33, 2008.
  90. Nakajima A, Tomimoto A, Fujita K, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity suppresses pancreatic cancer cell motility. *Cancer Sci* 99: 1892–1900, 2008.
  91. Yang C, Jo SH, Csernus B, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to the survival of T lymphoma cells by affecting cellular metabolism. *Am J Pathol* 170: 722–732, 2007.
  92. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 31: 1455–1460, 2008.
  93. Home PD, Kahn SE, Jones NP, Noronha D, Beck-Nielsen H, Viberti G; ADOPT Study Group; RECORD Steering Committee. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia* 53: 1838–1845, 2010.
  94. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 34: 1369–1371, 2011.
  95. <http://www.afssaps.fr/content/.../1/.../Press-release-Suspension-Pioglitazone.pdf>. Consultato in data 20 giugno 2011.
  96. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916–922, 2011.
  97. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>. Consultato in data 20 giugno 2011.
  98. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicato\\_stampa\\_ema\\_pioglitazone.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicato_stampa_ema_pioglitazone.pdf). Consultato in data 20 giugno 2011.
  99. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide—the FDA’s review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 362: 774–777, 2010.
  100. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: Interactions with metformin. *Diabetes* 58: 1604–1615, 2009.
  101. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011 Feb 18. [Epub ahead of print].
  102. Ebeling P, Tuominen JA, Koivisto VA. Insulin analogues and carcinoma of the breast. *Diabetologia* 39: 124–125, 1996.
  103. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999–1005, 2000.
  104. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Insulin analogues differentially activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743–1753, 2010.
  105. Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One* 5: e9540, 2010.
  106. Erbel S, Reers C, Eckstein VW, et al. Proliferation of colo-357 pancreatic carcinoma cells and survival of patients with pancreatic carcinoma are not altered by insulin glargine. *Diabetes Care* 31: 1105–1111, 2008.
  107. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 53: 1631–1637, 2010.
  108. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 137: 482–488, 2009.
  109. Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 1997–2003, 2010.
  110. Hernández-Díaz S, Adami HO. Diabetes therapy and cancer risk: Causal effects and other plausible explanations. *Diabetologia* 53: 802–808, 2010.
  111. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: Findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 52: 1971–1973, 2009.
  112. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 52: 2499–2506, 2009.
  113. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krogsgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: A meta-analysis. *Diabetologia* 52: 2507–2512, 2009.
  114. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069784>. Accesso del 17 agosto 2010.
  115. [http://www.aslrmc.it/portal/page/portal/Roma\\_C\\_Internet/Attivita%20sanitarie/Farmacovigilanza/Ins%20Glargine.pdf](http://www.aslrmc.it/portal/page/portal/Roma_C_Internet/Attivita%20sanitarie/Farmacovigilanza/Ins%20Glargine.pdf). Accesso del 17 agosto 2010.
  116. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/comunicato\\_emea\\_lantus300609.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/comunicato_emea_lantus300609.pdf). Accesso del 17 agosto 2010.
  117. <http://www.endo-society.org/advocacy/policy/upload/Statement-for-Patients-on-Insulin-Glargine.pdf>. Accesso del 17 agosto 2010.
  118. <http://www.portalediabete.org/primo-piano/1584>. Accesso del 17 agosto 2010.
  119. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009–2010. [http://www.siditalia.it/images/Documenti/2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.siditalia.it/images/Documenti/2010_linee_guida.pdf). Accesso del 17 agosto 2010.