

DIABETE MELLITO E RISCHIO DI SVILUPPO E MORTALITÀ PER CANCRO MAMMELLA E COLON-RETTO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

I pazienti affetti da **diabete mellito** (DM) presentano un **aumentato rischio di sviluppo di patologie neoplastiche maligne**, come il linfoma non-Hodgkin, il tumore alla mammella, colon-retto, endometrio, fegato e pancreas. Tale rischio sembrerebbe notevolmente variabile: da un rischio 1.2 maggiore per il tumore alla mammella a 2.5 volte maggiore per il tumore al fegato e all'endometrio.

La malattia diabetica sembrerebbe inoltre inficiare negativamente la prognosi tumorale e di conseguenza i pazienti affetti da DM presentano un **maggiore rischio di morte cancro-specifica** rispetto alla popolazione non diabetica.

Su tale argomento, il *British Journal of Surgery* (1) ha pubblicato recentemente una meta-analisi effettuata su 20 studi (con livelli di evidenza I e II, pubblicati tra gennaio 2007 e agosto 2012), focalizzati a esaminare incidenza e mortalità cancro-specifica per tumore alla mammella e colon-retto nei pazienti affetti da DM. La meta-analisi comprende un totale di 1.930.309 soggetti con diagnosi di DM auto-riferita, o documentata da precedenti referti medici o effettuata mediante esami ematochimici.

Dei venti studi presi in esame, 6 analizzano l'incidenza di cancro alla mammella, 6 l'incidenza di cancro al colon-retto, 8 valutano l'associazione tra DM e mortalità cancro-specifica per tumore al seno e 9 la mortalità cancro-specifica per neoplasia al colon-retto.

Gli autori affermano l'assenza di eterogeneità tra i 12 studi che analizzano l'incidenza di cancro al seno e colon-retto (rispettivamente, $I^2 = 0\%$, $P = 0.64$ e $I^2 = 13\%$, $P = 0.33$), un basso grado di eterogeneità tra gli 8 studi che valutano la mortalità cancro-specifica per tumore alla mammella ($I^2 = 30\%$, $P = 0.19$) e un grado di eterogeneità medio-alto tra i 9 studi che analizzano la mortalità cancro-specifica per il colon-retto ($I^2 = 59\%$, $P = 0.01$).

Dalla meta-analisi è emerso che **nei pazienti affetti da DM l'incidenza di cancro alla mammella e al colon-retto è significativamente aumentata rispetto alla popolazione non diabetica** (rispettivamente HR 1.23, IC95% 1.12-1.34, $P < 0.001$ e HR 1.26, IC95% 1.14-1.40 $P < 0.001$), **così come la mortalità cancro-specifica sia per il tumore al seno che al colon-retto** (rispettivamente HR 1.38, IC95% 1.20-1.58, $P < 0.001$ e HR 1.30, IC95% 1.15-1.47, $P < 0.001$).

L'unico studio che, quando escluso dall'analisi, ha portato a un cambiamento dei risultati è stato quello di Redaniel et al (2), che evidenziava il maggior aumento di rischio di cancro alla mammella nelle donne affette da DM rispetto a quelle non diabetiche. Eliminando tale studio dall'analisi, l'incidenza di cancro alla mammella si mantiene aumentata nei pazienti con DM, ma non raggiunge una significatività statistica (HR 1.09, IC95% 0.93-1.28, $P = 0.268$).

Stratificando gli studi in base alla durata del follow-up ($>$ o $<$ 10 anni) o in base alla modalità di diagnosi di DM, si è osservato che:

- **l'incidenza e la mortalità cancro-specifica per tumore al colon-retto risultano significativamente aumentate solo oltre i dieci anni di follow-up** (rispettivamente HR 1.25, IC95% 1.03-1.52, $P = 0.030$ e HR 1.24, IC95% 1.11-1.38, $P < 0.001$), contrariamente a quanto avviene **nel tumore alla mammella**, dove **entrambe risultano aumentate solamente entro i primi dieci anni**;
- la mortalità cancro-specifica per tumore alla mammella è l'unico dato che permane statisticamente aumentato rispetto alla popolazione non diabetica se la metanalisi viene effettuata considerando solo gli studi dove la diagnosi di DM viene confermata da prelievo di sangue (escludendo cioè quelli con diagnosi auto-riferita o precedentemente documentata di DM).

Con tale meta-analisi viene pertanto ulteriormente confermata l'associazione tra diabete e cancro. In particolare, in tale studio i pazienti affetti da DM hanno un'incidenza per tumore alla mammella e colon-retto incrementata rispettivamente del 23% e 26% e una mortalità cancro-specifica aumentata del 38% e 30%.

I fattori e i meccanismi responsabili dell'insorgenza e progressione del tumore nei soggetti diabetici non sono tuttavia ancora ben definiti. Alcuni dei **fattori potenzialmente coinvolti** nell'insorgenza di cancro nei pazienti affetti da DM di tipo 2 sembrerebbero essere:

- **iperglicemia, iperinsulinemia, obesità, stress ossidativo** ed elevati livelli di **IGF-1** nei pazienti con DM-2, che stimolano la proliferazione cellulare e riducono l'apoptosi;
- durata e tipo di trattamento ipoglicemizzante possono favorire l'insorgenza di cancro. L'**insulina esogena** sembrerebbe favorire la crescita tumorale attivando i recettori insulinici, ad azione prevalentemente mitogena, presenti nelle cellule neoplastiche; al contrario, la metformina sembrerebbe avere un ruolo protettivo, in particolare per il tumore al seno e colon-retto;
- la presenza di **comorbidità**, spesso presenti nei pazienti diabetici, che limitano le opzioni terapeutiche oncologiche e aumentano il rischio di infezioni e mortalità intra-operatoria.

Il **limite maggiore di questo studio** è di non aggiungere nuovi elementi per capire i fattori potenzialmente responsabili dell'insorgenza e successiva progressione tumorale. Oltre a non aver distinto le due forme di DM (i tumori associati al DM2 sono differenti da quelli del DM1, così come i meccanismi coinvolti nell'insorgenza/progressione di neoplasia), i dati non sono stati stratificati in base ai potenziali fattori di rischio: durata del diabete, tipo di trattamento, presenza di comorbidità, stadiazione tumorale al momento della diagnosi di neoplasia.

Un dato curioso emerso è l'**associazione tra rischio/mortalità cancro-specifica e durata del follow-up**. Tale risultato è stato già descritto per il tumore al colon-retto in uno studio pubblicato nel 2010 (3), nel quale i diabetici presentavano un maggior rischio di sviluppo di cancro al colon-retto rispetto alla popolazione non diabetica, ma solamente dopo 4 anni dalla diagnosi di DM. Gli autori imputarono tale risultato alla progressiva insulino-resistenza e al maggior utilizzo terapeutico di insulina esogena con l'avanzare degli anni di malattia diabetica.

In conclusione, i pazienti affetti da DM hanno un aumentato rischio di sviluppo e mortalità per cancro al seno e colon-retto rispetto alla popolazione non diabetica, rischio variabile nel tempo nelle due neoplasie. **Tutti i pazienti affetti da DM andranno trattati come soggetti a rischio di sviluppo di patologie neoplastiche maligne** e pertanto inseriti nei protocolli di *screening* tumorale; non dovrà essere sottovalutato qualsiasi segno clinico o biochimico di potenziale malignità.

Bibliografia

1. De Brujin KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Association between diabetes mellitus and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* [2013, 100: 1421-9](#).
2. Redaniel MTM, Jeffreys M, May MT, et al. Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes Control* [2012, 23: 1785-95](#).
3. Flood A, Strayer L, Schairer C, Schatzkin A. Diabetes and risk of incident colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Causes Control* [2010, 21: 1277-84](#).