

IL PAZIENTE ONCOLOGICO È A MAGGIOR RISCHIO DI DIABETE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il diabete mellito (DM) è un fattore di rischio (FdR) dimostrato per lo sviluppo di patologia tumorale (1-3). Ad oggi sono, invece, scarsi in letteratura i dati in merito al possibile incremento del rischio di sviluppare DM nei pazienti oncologici.

Questo tema è stato oggetto di un recente ampio **studio retrospettivo osservazionale** condotto in Corea (4), analizzando i dati del *database* NHIS-NSC (*) relativi al periodo gennaio 2003 - dicembre 2013. Tutti i soggetti all'inizio del periodo di osservazione presentavano anamnesi negativa per neoplasia e assenza di criteri diagnostici per DM. Il campione valutato comprendeva circa **500 000 soggetti** (circa metà femmine), di età compresa tra 20 e 70 anni (media 41.8 ± 12.5).

Nel periodo di osservazione 15130 partecipanti (3%) hanno sviluppato un tumore e 26610 (5.3%) DM. In 834/26610 soggetti diabetici (3.1%) la **diagnosi di DM** è stata **successiva a quella di neoplasia (incidenza 17.4/1000/anno)**, mentre nei restanti 25776 casi (96.9%) la **diagnosi di DM** è stata posta **prima dello sviluppo di tumore o in soggetti che non hanno sviluppato tumore (incidenza 7.5/1000/anno)**.

Dopo correzione per età, sesso, FdR specifici pre-esistenti, fattori metabolici e comorbidità, l'**Hazard Ratio (HR) per lo sviluppo di DM dopo diagnosi di neoplasia** è risultato di **1.35** (IC95% 1.26-1.45, $P < 0.001$). L'HR è risultato significativo in nove tipi di tumore: pancreas (HR 5.15), rene (HR 2.06), fegato (HR 1.95), cistifellea (HR 1.79), polmone (HR 1.74), sangue (HR 1.61), mammella (HR 1.60), stomaco (HR 1.35) e tiroide (HR 1.33). Da notare come **l'aumento del rischio di sviluppo di DM non si è manifestato in tutti i tumori obesità-correlati**, come dimostrato dal mancato incremento del rischio di DM dopo la diagnosi di tumore endometriale e del colon-retto.

L'eccesso di rischio di DM era maggiore nei due anni immediatamente successivi alla diagnosi oncologica. In particolare, dopo aggiustamento per tutti i FdR, dopo la diagnosi di tumore il rischio di sviluppare DM risultava:

- nei primi 2 anni: HR 1.47 (IC95% 1.35-1.60);
- dal 3° al 5° anno: HR 1.14 (IC95% 0.97-1.33);
- dal 6° al 10° anno: HR 1.19 (IC95% 1.00-1.43).

Commenti e conclusioni

È emerso un significativo **incremento del rischio di sviluppare DM nei 10 anni successivi alla diagnosi di neoplasia, più marcato nei primi due anni**, ma che si mantiene significativo per tutto il periodo di osservazione.

Fra i principali **limiti** dello studio si annoverano:

- non è stato preso in considerazione lo stadio del tumore all'epoca della diagnosi;
- i risultati dello studio sono da considerarsi validi per la popolazione coreana e non possono essere estesi ad altre popolazioni senza incorrere in *bias* legati all'assetto genico. È peraltro interessante osservare che in uno studio condotto negli USA, il rischio di tumore mammario è risultato significativamente aumentato nelle donne con pre-diabete (HR 1.16) (5), a sostegno dell'ipotesi di un possibile effetto oncogenico dell'iperinsulinismo che precede la diagnosi di DM2 (6).

Indipendentemente dai tradizionali FdR, nello studio analizzato la presenza di un tumore è risultata associata a incrementato rischio di sviluppo di DM nei sopravvissuti alla neoplasia: il paziente neoplastico al momento della diagnosi andrebbe quindi considerato a maggior rischio di sviluppo di DM rispetto a un soggetto senza neoplasia e andrebbe pertanto sottoposto a *screening* per DM.

Inoltre, analizzando i dati dello studio emerge che l'evoluzione clinica e la risposta terapeutica del DM insorto dopo diagnosi di neoplasia potrebbero essere influenzate da fattori legati al tipo di tumore e al suo trattamento. La terapia oncologica stessa (chemioterapia, steroidi) potrebbe giocare un ruolo eziopatogenetico nello sviluppo della patologia metabolica (come suggerito dal più cospicuo incremento del rischio di DM nei primi due anni dopo la diagnosi di neoplasia) e questo andrebbe preso in considerazione per impostare un *follow-up* mirato.

In conclusione, se confermati da altri studi, questi dati aprirebbero scenari interessanti e imporrebbero un *follow-up* metabolico adeguato in molti pazienti oncologici.



* Dal 1963 la Corea ha avviato una copertura assicurativa su scala nazionale tramite il *National Medical Insurance Act*, raggiungendo nel 1989 il 100% della popolazione residente. Nel 2000 è stato lanciato il *National Health Insurance Service (NHIS)*, un singolo sistema assicurativo (integrante più di 366 compagnie assicurative), che forniva ulteriori *benefit* in termini di prevenzione, diagnosi e terapia, con l'offerta agli assicurati di programmi di *screening*. Questo sistema assicurativo mantiene tuttora un registro dei dati sanitari a scopo clinico: da questi dati è stato creato un *database* a soli fini valutativi (*National Health Information Database - NHID*), che risultava però scarsamente utilizzabile, per la mole dei dati e per la scarsa attendibilità di quanto ottenuto da "dichiarazioni" del paziente. Il governo coreano ha pertanto deciso di costituire un nuovo *database* (a soli fini di studio e ricerca) su un campione numericamente ridotto (2.2% della popolazione) ma rappresentativo dell'intera popolazione: il *National Health Insurance Service – National Sample Cohort (NHIS-NSC)* (7).

Bibliografia

1. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analysis of observational studies. *BMJ* [2015, 350: g7607](#).
2. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* [2011, 17: 616–28](#).
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* [2009, 16: 1103–23](#).
4. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, et al. Incidence of diabetes after cancer development: a Korean national cohort study. *JAMA Oncol* [2018, 4: 1099-105](#).
5. Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, et al. Breast cancer incidence before and after diagnosis of type 2 diabetes mellitus in women: increased risk in the prediabetes phase. *Eur J Cancer Prev* [2014, 23: 76-83](#).
6. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, et al. Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat* [2006, 98: 303-9](#).
7. Lee J, Lee JS, Park SH, et al. Cohort profile: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *Int J Epidemiol* [2017, 46: e15](#).