

## Rilevanza specifica del diabete sulla mortalità vascolare: una meta-analisi di dati individuali di 980.793 adulti in 68 studi prospettici

**E. Cimino<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unità operativa diabetologia, ASST Spedali Civili di Brescia.

Corresponding author: [ciminoelena85@gmail.com](mailto:ciminoelena85@gmail.com)

Questo lavoro recentemente pubblicato su Lancet<sup>(1)</sup>, raccoglie i dati di 68 studi prospettici per poter valutare il peso del diabete possa pesare sulla mortalità cardiovascolare. L'impatto delle differenze sessuali sui fattori di rischio non sono ancora chiare: potrebbero essere fattori derivanti dal diverso assetto ormonale che portano a modifiche di altri fattori di rischio vascolare più importanti, come la pressione sanguigna, il colesterolo totale, l'indice di massa corporea (BMI). Il valore aggiunto di questa metanalisi è la grande quantità di dati: la valutazione completa dei fattori di rischio di circa 1 milione di adulti, ha permesso di valutare la specificità nell'associazione tra diabete e mortalità cardiovascolare in differenti gruppi di età. Tra le donne, in particolare, i tassi di mortalità per diabete erano più alti nelle pazienti più giovani rispetto a quelle più anziane, così che tra i 35-59 anni il diabete si associa a un rischio sei volte maggiore rispetto a colesterolo ed ipertensione. Da un punto di vista di politiche di salute pubblica dirette ai cambiamenti dello stile di vita (in particolare rispetto a fumo e obesità) e ad un uso più ampio di terapie farmacologiche mirate, sembra fondamentale la riduzione dell'incidenza del diabete sia per gli uomini ma soprattutto per le donne.

In questa analisi (pazienti senza precedenti patologie vascolari che sono stati monitorati in modo prospettico) è stato osservato come il diabete al momento del reclutamento fosse associato a un raddoppio dei tassi di mortalità per ischemia cardiaca e ictus ischemico tra gli uomini, ma ad una triplicazione di questi stessi tassi tra le donne.

Le diverse ipotesi che potrebbero spiegare le differenze di genere nel rischio vascolare associato al diabete rimangono inesplorate e poco chiare. È stato dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio cardiovascolare, e sia gli estrogeni che gli androgeni possono determinare una modifica del metabolismo lipidico. La principale limitazione di questo studio però è stata l'assenza di informazioni fenotipiche sul diabete e le sue complicanze, così come per lo stato di compenso. Negli obiettivi del piano globale per le malattie non trasmissibili dell'OMS 2013-20 una delle priorità principali è una riduzione del 25% del rischio di mortalità prematura per malattie cardiovascolari e del diabete entro il 2025 rispetto al 2013. Sicuramente la riduzione del BMI e un maggior controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico porteranno a un miglioramento in entrambi i sessi, ma il controllo e la prevenzione del diabete contribuirà in maniera più efficace al miglioramento della salute globale per



OPEN  
ACCESS

**Copyright** © 2018 E. Cimino. This is an open access review edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

entrambi i sessi. L'incompleta conoscenza dei fattori implicati nelle differenze di genere rende più difficile l'inquadramento di questo complesso problema. Cosa si può fare quindi per prevenire il diabete, in particolare nelle donne?<sup>(2)</sup> Identificare precocemente i soggetti a rischio: cioè le donne affette da diabete gestazionale, pre-eclampsia, menopausa precoce e malattie cardiovascolari ereditarie. Le pazienti devono essere informate ed educate al riconoscimento dei sintomi atipici di ischemia miocardica e che potrebbero essere interpretati erroneamente come ipoglicemia. Una maggiore conoscenza dei profili di rischio e delle possibili complicanze cardiovascolari tra le donne con diabete può ulteriormente migliorare il trattamento individualizzato. In particolare, l'utilizzo di farmaci come SGLT-2, DDP4 e GLP1RA,

statine devono essere ugualmente utilizzati tra uomini e donne. Dati in real world saranno necessari per valutare non solo le tipologie di trattamento, ma anche gli effetti specifici tra uomini e donne.

## BIBLIOGRAFIA

1. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; published online May 8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2).
2. Diabetes and cardiovascular mortality: the impact of sex, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, published online May 8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2).

## REVIEW ARTICLE

## Differenze legate al sesso nell'incidenza di tumori correlati all'obesità in relazione alla diagnosi di diabete tipo 2 (ZODIAC 49)

### Sex differences in obesity related cancer incidence in relation to type 2 diabetes diagnosis (ZODIAC 49)

G. Speroni

Corresponding author: [guglielmina-speroni@libero.it](mailto:guglielmina-speroni@libero.it)

Le donne con diagnosi di diabete di tipo 2 (DMT2) sono a più alto rischio di sviluppare tumori obesità correlati già 5 anni prima di ricevere una diagnosi di diabete rispetto alle donne della popolazione generale, mentre sia gli uomini che le donne sono a più alto rischio di ricevere una diagnosi di tumore obesità correlato negli anni successivi alla diagnosi di diabete, secondo uno studio pubblicato su PLOS One<sup>(1)</sup>.

### INTRODUZIONE

Il diabete e l'obesità sembrano essere fattori di rischio sovrapposti per lo sviluppo del cancro nei pazienti con DMT2. Lo sviluppo del diabete è per lo più un processo progressivo. È risaputo che il sovrappeso è un fattore molto importante nel DMT2 e i pazienti con diagnosi di DMT2 sono spesso già sovrappeso negli anni precedenti alla diagnosi del diabete. Inoltre, questi pazienti presentano livelli più elevati di glucosio e insulina. Entrambi sono fattori di crescita importanti nello sviluppo del tumore così come gli ormoni sessuali e le loro modificazioni a livello del tessuto adiposo.

Nella popolazione generale, le donne hanno un rischio più basso per il cancro correlato all'obesità rispetto agli uomini. Questo studio<sup>(1)</sup> è volto ad indagare l'incidenza del cancro legato all'obesità in donne e uomini con DMT2 rispetto alla popolazione generale olandese.

### METODI

Lo studio è stato condotto su una popolazione di 69.583 pazienti (49% di sesso femminile) con DMT2, selezionata da una coorte di pazienti dello studio osservazionale prospettico ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) collegata a un registro nazionale tumori (Netherlands Cancer Registry - NCR). I tumori correlati ad obesità includevano fegato, rene, colon-retto, colecisti, pancreas, ovaio, endometrio, prostata, mammella (post-menopausa) e adenocarcinoma esofageo. L'obiettivo principale di questo studio era di indagare l'incidenza



OPEN  
ACCESS

**Copyright** © 2018 G. Speroni. This is an open access review edited by AMD, published by Idelson Gnocchi, distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

dei tumori legati all'obesità in donne e uomini in relazione al momento della diagnosi del diabete. L'incidenza del cancro legata all'obesità è stata analizzata 5 anni prima, l'anno dopo e da 2 a 5 anni dopo la diagnosi di diabete. Uno scopo secondario era quello di indagare l'incidenza di tutti i tumori nei pazienti con diagnosi di diabete.

## RISULTATI

Le donne con DMT2 hanno un rischio aumentato per tumori correlati ad obesità già 5 anni prima della diagnosi di DMT2 rispetto alle donne della popolazione generale (SIR:1.77; 95% CI: 1.63-1.91). Sia negli uomini che nelle donne vi è un picco di incidenza dopo la diagnosi di diabete (SIR:1.38; 95%CI: 1.11-1.64 e SIR:2.21; 95%CI: 1.94-2.30, rispettivamente). Dal secondo al quarto anno dopo la diagnosi di diabete l'incidenza di tumori legati all'obesità è stata più alta nelle donne con DMT2 rispetto alle donne della popolazione generale (SIR: 2.12; 95%CI 1.94-2.30).

## CONCLUSIONI

Le donne con DMT2 sembrano avere un rischio di cancro correlato all'obesità sostanzialmente più alto. Al contrario degli uomini, nelle donne questo rischio è già aumentato anni prima della diagnosi di diabete. Questi risultati implicano che il vantaggio relativo delle donne nella popolazione generale riguardo al rischio di cancro si perde nelle donne con DMT2. L'aumento osservato dell'incidenza di tumori legati all'obesità nelle donne con DMT2 rispetto alle donne nella popolazione generale è stato spiegato in gran parte dal contributo di tumori sesso specifici come il cancro al seno. L'esclusione dei tumori sesso specifici nelle donne ha mitigato l'aumento dell'incidenza di tumori legati all'obesità prima della diagnosi del diabete, evidenziando l'importanza dei tumori sesso specifici nelle donne. L'analisi che includeva solo il cancro al seno ha mostrato un aumento dell'incidenza del cancro al seno nelle donne con diabete rispetto

alla popolazione generale come già documentato in studi precedenti. C'è stato un aumento pronunciato dell'incidenza del cancro nel periodo della diagnosi del diabete. Nel primo anno dopo la diagnosi del diabete, l'incidenza del cancro legata all'obesità è aumentata del 121% per le donne e del 38% per gli uomini rispetto alla popolazione generale. Nel periodo da 2 a 5 anni dopo la diagnosi del diabete l'incidenza di tutti i tumori obesità correlati è stata significativamente più alta nelle donne, mentre negli uomini c'è stato un aumento meno evidente. L'analisi dei dati dopo esclusione dei tumori sesso specifici nell'uomo potrebbe suggerire che sia il carcinoma della prostata a basso rischio che il carcinoma prostatico avanzato non siano associati all'obesità nei pazienti con diagnosi di DMT2.

## COMMENTO

Questo studio è il primo a valutare l'incidenza del cancro legato ad obesità in tre periodi di tempo (5 anni prima, il primo anno dopo e da 2 a 5 anni dopo la diagnosi del diabete), tenendo conto delle differenze tra i sessi nel DMT2. La differenza di rischio di sviluppare tumori obesità correlati nelle donne con DMT2 rispetto alle donne nella popolazione generale e la differenza di rischio delle donne rispetto agli uomini con DMT2 potrebbe significare che nella popolazione generale le donne hanno un vantaggio riguardo il rischio di cancro, ma quando il diabete si sviluppa questo vantaggio scompare, analogamente a quanto succede per le malattie cardiovascolari. La differenza fra donne con DMT2 e donne nella popolazione generale e le differenze tra donne e uomini dovranno essere oggetto di ulteriori indagini.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schrijnders D, Hendricks SH, Kleefstra N, et al. Sex differences in obesity related cancer incidence in relation to type 2 diabetes diagnosis (ZODIAC-49) [published online January 25, 2018]. *PLOS One*. doi:10.1371/journal.pone.0190870