

Diabete e Cancro

A. Ceriello

antonio.ceriello@hotmail.it

IDIBAPS, Institut D'Investigacions
Biomediques, August Pi i Sunyer, Villarroel 170
08036 Barcelona, Spain

Parole chiave: Cancro, diabete, insulin,
IGF-1, stress ossidativo.

Key words: Cancer, diabetes, insulin,
IGF-1, oxidative stress.

Il Giornale di AMD, 2010;13:5-6



Riassunto

Alcune evidenze suggeriscono una possibile associazione tra diabete e cancro. L'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza, via recettore IGF-1, ne rappresentano il meccanismo patogenetico. In accordo con questa ipotesi, viene suggerito che la terapia insulinica, particolarmente con glargine, potrebbe favorire lo sviluppo del cancro.

Tuttavia, lo stress ossidativo rappresenta un fattore chiave per lo sviluppo delle complicanze del diabete. Inoltre, anche lo stress ossidativo contribuisce allo sviluppo del cancro, attraverso il danno del DNA. Poichè l'insulina, compresa la glargine, così come IGF-1 siano dotati di azione antiossidante, l'ipotesi che l'associazione tra diabete e cancro possa essere mediata dallo stress ossidativo piuttosto che dall'azione mitogena dell'insulina riduce l'importanza del trattamento insulinico nel diabete a questo riguardo.

Summary

Evidence suggests the existence of a possible association between diabetes and cancer. Hyperinsulinemia and insulin resistance, via IGF-1 receptor, have been suggested as pathogenetic mechanism. Consistent with this hypothesis, recent data suggest that insulin therapy, particularly with insulin glargine, might favor the development of the cancer.

However, oxidative stress is the key pathogenetic factor for the development of complications in diabetes. Oxidative stress also contributes to the development of cancer, through the DNA damage.

Because insulin, including insulin glargine, as well as IGF-1 have antioxidant action, the hypothesis that the association between diabetes and cancer might be mediated through oxidative stress more than through the mitogenic action of insulin, decreases the concern regarding the insulin therapy in diabetes.

Di recente molta attenzione, e conseguente preoccupazione, sono state poste sul possibile legame tra cancro e diabete.

Paradossalmente l'attenzione è stata scatenata dagli studi pubblicati riguardanti l'insulina glargine e la sua potenziale cancerogenicità (discussi nell'articolo di Moscatiello et al.), mentre le evidenze tra la possibile relazione tra diabete e cancro erano disponibili ben prima che questi studi fossero pubblicati (vedi l'articolo di Moscatiello et al. che compare in questo numero del Giornale di AMD).

Non solo esistono evidenze che diabete e cancro possono essere fortemente associati, ma, e ritengo sia meno noto, anche di una associazione tra iperglicemia postprandiale e maggior rischio di cancro (1-6).

Perché pongo l'attenzione anche su quest'altro aspetto? Lo scopo è di cercare di capire meglio le cause che pato-fisiologicamente possono legare diabete e cancro.

Le ipotesi più note suggeriscono che l'iperinsulinemia e l'insulino resistenza possano favorire il cancro per il ben noto effetto mitogeno dell'insulina. In realtà non sarebbe l'insulina di per sé ad avere quest'effetto ma la stimolazione dei recettori per l'IGF-1 che anche l'insulina effettua. Questo aspetto è molto ben dettagliato nell'articolo di Moscatiello et al.

Poca attenzione è però dedicata ad un altro aspetto proprio del diabete, e cioè che esso si accompagna a produzione di stress ossidativo (7). Come è noto lo stress ossidativo, danneggiando il DNA, può favorire lo sviluppo di neoplasie (8). Lo stress ossidativo servirebbe anche a spiegare la relazione tra iperglicemia postprandiale e neoplasie, in quanto è noto che la glicemia postprandiale genera radicali liberi (9).

È probabile che ponendo l'attenzione sullo stress

ossidativo e non solo sulla possibile azione mitogena dell'insulina lo scenario possa risultare anche più tranquillizzante, perché è stato ben documentato che l'insulina ha una potente azione antiossidante (10) e che questo è valido anche per la glargine (11).

Inoltre, se è vero che il diabete, come l'obesità, si associa ad un aumentato stress ossidativo, e quindi l'associazione con il cancro può essere facilmente spiegata da un punto di vista patogenetico, l'associazione tra iperinsulinemia, terapia insulinica e cancro è più difficilmente spiegabile, anche perché se da una parte l'IGF-1 ha una indubbia azione mitogena, dall'altro esso è anche uno dei più importati, in senso favorevole, modulatori della attività antiossidante intracellulare (12) e quindi, paradossalmente, risulterebbe proteggere dal rischio di cancro.

Questo approccio, quindi, servirebbe anche a differenziare tra associazione tra diabete a cancro e tra insulina, terapia insulinica e rischio di neoplasie.

A mio parere, comprendere l'associazione tra cancro e diabete costituisce una importante sfida per la ricerca futura, mentre per quanto riguarda il ruolo dell'insulina, soprattutto della terapia insulinica, sarei, anche se molto cauto, francamente non molto preoccupato.

BIBLIOGRAFIA

1. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283: 2552-2558.
2. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:1171-1176.
3. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1293-1300.
4. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:138-147.
5. Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005; 16:1165-1169.
6. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30:561-567.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
8. Weinberg F, Chandel NS. Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3663-373.
9. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
10. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 15B-26B.
11. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2004; 24: 325-336.
12. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, Song YH, Titterington J, Delafontaine P. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2684-2690.

