

Update su diabete e neoplasie



M. Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU S. Giovanni Battista di Torino

Parole chiave: farmaci antidiabetici, diabete di tipo 2, sicurezza, neoplasie
Key words: antidiabetic drugs, type 2 diabetes, safety, cancer

Il Giornale di AMD, 2011;14:172-179

Riassunto

Le persone con diabete di tipo 2 presentano un aumentato rischio oncologico. L'associazione della probabilità di sviluppare neoplasie con i farmaci antidiabetici resta controversa, ma la metformina – farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete – viene sempre più spesso collegata a una riduzione del rischio di morbilità e mortalità tumorali. Sono stati proposti vari meccanismi per spiegare tale relazione, ma nessuno di questi ha ricevuto conferme definitive. Tendenze favorevoli sono state osservate relativamente alla mortalità complessiva per cause oncologiche e per localizzazioni neoplastiche specifiche (per es.: pancreas, fegato, colon, endometrio e mammella), avvallando la necessità di condurre ulteriori ricerche sulle potenzialità oncoprotettive della metformina. Per contro, recenti analisi osservazionali hanno ipotizzato l'associazione di vari altri farmaci di comune impiego tra i soggetti diabetici con alcune neoplasie, malgrado la letteratura scientifica non abbia prodotto evidenze definitive in questo senso. Gli individui ai quali vengono prescritti farmaci diversi potrebbero differire per caratteristiche cliniche potenzialmente responsabili di differenze in termini d'incidenza di tumori, per cui degli eventuali bias di prescrizione potrebbero rivestire un'importanza particolare in questo contesto. Ciononostante, l'appropriata interpretazione di studi ben disegnati e caratterizzati da una potenza adeguata potrà contribuire a chiarire gli effetti dell'iperglicemia, del diabete e dei suoi diversi trattamenti sul rischio tumorale. Questa rassegna è incentrata sui dati pubblicati più di recente in merito alla relazione tra farmaci antidiabetici e tumori.

Summary

Patients with type 2 diabetes have increased cancer risk. The risk association of cancer with antidiabetic drugs remains controversial, but metformin – the first drug of choice for the management of type 2 diabetes – has been increasingly linked with a lower risk of cancer morbidity and mortality. Many mechanisms for this risk reduction have been postulated, although none has been proven entirely. Promising trends were noted on overall tumor mortality and on specific cancer sites (e.g., pancreas, liver, colon, endometrium, and breast), supporting further research on metformin cancer-preventive potential. Conversely, recent observational analyses suggested an association of many other drugs of common use for diabetic people with malignancies, even if no definitive evidence has been completely elucidated in the medical literature. Patients receiving prescriptions for different drugs might differ for clinical characteristics potentially accounting for diversities in cancer incidence, so prescription biases could be particularly relevant in this setting. Nevertheless, the appropriate interpretation of well-designed, appropriately powered studies can help eluci-

dating the effects of hyperglycaemia, diabetes, and their different treatments on cancer risk. Recently presented data about the relationship between antidiabetic agents and tumors will be the main focus of this review.

Malgrado già da molto tempo fosse stata ipotizzata la relazione tra diabete e patologie tumorali, negli ultimi anni si è osservato un tumultuoso susseguirsi di studi di laboratorio, indagini epidemiologiche, analisi retrospettive e prospettiche, nonché di trial clinici dedicati a tale associazione. Molti esperti considerano attualmente le neoplasie alla stregua delle altre complicanze croniche del diabete, più note e consolidate. Oltre a conferire un aumentato rischio di malattia, la coesistenza di diabete avrebbe anche un effetto sfavorevole sulla prognosi dei tumori. Pur con le comprensibili difficoltà nel porre in relazione condizioni patologiche tanto eterogenee, entrambe influenzate da aspetti genetici, sociali e legati allo stile e alle abitudini di vita, è ormai accettato come la presenza di diabete, soprattutto di tipo 2, conferisca un significativo incremento del rischio tumorale attraverso meccanismi diversi, in parte noti. Tra questi, esercitano un ruolo di primo piano l'obesità, l'insulinoresistenza, l'iperinsulinemia compensatoria, l'iperglicemia, la condizione di flogosi cronica e lo stress ossidativo, e probabilmente i farmaci impiegati per il suo trattamento. L'invecchiamento della popolazione, la diffusione delle patologie metaboliche e oncologiche, ma soprattutto la pubblicazione periodica di segnalazioni di un possibile rischio tumorale legato a farmaci antidiabetici somministrati quotidianamente a centinaia di milioni di individui, nel mondo, hanno contribuito a mantenere il tema di costante attualità sulle riviste scientifiche e nei congressi delle società di categoria.

I possibili rischi associati all'impiego continuativo e prolungato dei farmaci, nel diabete, e in particolare quelli legati all'insorgenza e/o alla progressione di malattie oncologiche, sono stati uno degli argomenti chiave del Convegno annuale dell'EASD di Lisbona (12-16 settembre 2011). In questa rassegna della letteratura sono riportate alcune delle novità comparse in letteratura nell'ultimo biennio, oltre a un aggiornamento sullo stato attuale delle conoscenze in merito alle varie

molecole antidiabetiche e la loro possibile relazione con temi oncologici.

Diabete e tumori – Epidemiologia e fisiopatologia

All'importanza della mortalità aggiuntiva non cardiovascolare conferita dalla presenza di diabete mellito, o di iperglicemia, è stata dedicata un'analisi dell'Emerging Risk Factors Collaboration, che ha valutato i dati relativi a 97 studi prospettici condotti in varie nazioni del pianeta⁽¹⁾. I risultati, dopo correzione per età, sesso, consuetudine al fumo e indice di massa corporea (BMI), indicano come le persone con diabete, rispetto a quelle non diabetiche, presentino un incremento del rischio dell'80% di decessi per tutte le cause, del 132% di decessi per patologie vascolari, del 25% di mortalità oncologica, e del 73% per cause diverse (per es., disturbi epatici e renali, infezioni, broncopneumopatie e disturbi degenerativi). Secondo il calcolo che ne emerge, un individuo di 50 anni affetto da diabete senza precedenti vascolari noti avrebbe un'aspettativa di vita 6 anni inferiore rispetto a un soggetto di controllo non diabetico, con il 10% di tale differenza di sopravvivenza attribuibile a un eccesso di mortalità per cause oncologiche. È stimato, a titolo di confronto, come la consuetudine al fumo riduca l'aspettativa di vita della popolazione generale di circa 10 anni.

Tra le neoplasie fatali più frequenti vengono riportate l'epatocarcinoma, il carcinoma del pancreas, dell'ovaio, del colon-retto, della vescica, del polmone e della mammella. Proprio il diabete, l'obesità e la sindrome metabolica, almeno dal punto di vista assoluto, rappresenterebbero i fattori di rischio associati al maggior numero di casi di carcinoma epatocellulare, con un ruolo addirittura superiore rispetto a quello di noti fattori chiave (epatite da HBV e HCV, alcol, emocromatosi, ecc.)⁽²⁾. La consapevolezza del ruolo dell'iperglicemia può avere conseguenze rilevanti per la prevenzione dell'epatocarcinoma: una neoplasia che ha subito un costante aumento d'incidenza negli ultimi 30 anni (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio associati all'insorgenza dell'epatocarcinoma⁽²⁾.

Fattore di rischio di epatocarcinoma	Odds Ratio (OR)	IC 95%	% di casi attribuiti al fattore di rischio
Infezione da HCV	44,26	39,52 – 49,56	20,7
Infezione da HBV	13,37	10,53 – 16,97	5,7
Epatopatia alcolica	4,43	4,14 – 4,74	23,9
Rari disturbi del metabolismo (emocromatosi, porfiria, deficit alfa1AT)	3,51	2,96 – 4,15	3,1
Diabete mellito	2,37	2,23 – 2,52	33,5
Obesità	1,53	1,37 – 1,72	2,7

La presenza di diabete si conferma inoltre un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti oncologici sotto vari punti di vista. Questi individui, secondo nuove evidenze derivanti da una recente revisione sistematica e metanalisi della letteratura, presenterebbero un rischio di mortalità operatoria e post-operatoria a breve termine (intraospedaliera o entro 30 giorni dalla dimissione) superiore del 50%, rispetto a quelli con normale metabolismo del glucosio (dopo correzione per età, sesso e comorbilità)⁽³⁾. La gestione del diabete prima, durante e dopo l'intervento risulta d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici, probabilmente attraverso la modulazione del rischio di sepsi e infezioni e quello di mortalità cardiovascolare.

Ancora maggiore pare il ruolo sfavorevole esercitato dalla presenza concomitante di diabete, insulino-resistenza e obesità sulla prognosi delle donne affette da carcinoma della mammella; a questo argomento la prestigiosa rivista *Journal of Clinical Oncology* ha dedicato ampio spazio sul primo numero del 2011, con studi clinici, revisioni sistematiche, metanalisi e due editoriali⁽⁴⁻⁸⁾. Soprattutto nel post-menopausa, tali alterazioni metaboliche correlerebbero in maniera significativa con outcome terapeutici peggiori. Per esempio, è stato stimato come il mantenimento del normopeso nella popolazione statunitense consentirebbe ipoteticamente di evitare da 11 a 18.000 decessi l'anno per carcinoma mammario. Tra le varie interpretazioni fisiopatologiche per questa relazione, gli autori sottolineano il ruolo dell'iperinsulinemia, che attraverso un effetto di *down-regulation* sulle IGF-BP (proteine di legame del fattore di crescita insulino-simile) e sull'SHBG (proteina di legame degli ormoni sessuali) aumenterebbe i livelli circolanti di molecole mitogene, quali gli ormoni steroidei e l'IGF-1. Tra le conseguenze di tali alterazioni sono descritti un incremento nell'incidenza di neoplasie a livello della mammella controlaterale e una risposta inferiore alle terapie antitumorali. Non deve quindi stupire che gli oncologi inizino a proporre l'utilizzo di parametri tradizionalmente legati alla pratica clinica endocrino-metabolica (quali la valutazione della circonferenza vita, dell'indice HOMA e del peptide C) per migliorare la valutazione del rischio delle loro pazienti, e che raccomandino maggiore attenzione a una dieta equilibrata e all'attività fisica.

Infine, i soggetti affetti da malattia diabetica presenterebbero un tasso d'insuccesso più elevato rispetto alla popolazione generale anche nei confronti del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, procedura di comune impiego nel trattamento di varie patologie ematologiche, specialmente neoplastiche⁽⁹⁾. Le cause risiederebbero in un'inadeguata risposta midollare al fattore di stimolo delle colonie di granulociti (G-CSF) da parte dei soggetti diabetici, che in questo modo non otterrebbero la mobilitazione di un numero sufficiente di cellule progenitrici e staminali per alterazioni acquisite a carico del microambiente midollare.

Insulina

Lasciati alle spalle scalpори e polemiche destati dalla pubblicazione del numero di settembre 2009 di *Diabetologia*⁽¹⁰⁻¹³⁾, che avevano innescato lunghe discussioni sul possibile ruolo favorente sui tumori (specie mammari) dell'insulina glargine (derivato da analisi epidemiologiche metodologicamente discutibili e imperfette), gli studi osservazionali successivi – compresi quelli del 2011 – non sono riusciti a fornire risposte conclusive.

Nuovi studi non hanno rilevato un incremento del rischio oncologico complessivo legato all'utilizzo di glargine, rispetto alle altre insuline umane, lasciando talvolta dubbi residui relativi al carcinoma della mammella⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. È stato peraltro giustamente sottolineato come tutte le insuline, glargine compresa, possiedano una potente azione antiossidante e antinfiammatoria, e che questi effetti, almeno dal punto di vista fisiopatologico, non possano che esercitare riflessi favorevoli sullo sviluppo e l'evoluzione dei tumori⁽¹⁶⁾.

A giudizio di chi scrive, tuttavia, merita di essere citata un'analisi retrospettiva sui dati del registro GPRD, relativo alla popolazione assistita dalla Medicina Generale del Regno Unito (9,9 milioni d'individui seguiti presso 545 ambulatori del territorio)⁽¹⁷⁾. Analizzando le donne con diabete di tipo 2 insulinotratate, gli autori hanno cercato di stabilire se l'utilizzo a lungo termine di glargine si associasse a un rischio aumentato di neoplasie mammarie, rispetto ad altre terapie insuliniche. Lo studio ha cercato di ovviare a molti dei limiti attribuiti alle tante analisi pubblicate in precedenza, oltre che analizzando un follow-up prolungato (8 anni) su una vasta coorte, aggiustando i risultati per molte variabili potenzialmente confondenti (età, sesso, anamnesi farmacologica e oncologica, stile di vita, durata del diabete e della terapia insulinica, grado di compenso metabolico, ecc.), ed escludendo il primo anno di terapia per non tener conto delle pazienti con neoplasie verosimilmente pre-esistenti. L'analisi mostra come i primi 5 anni di utilizzo di glargine non si associno a un incremento del rischio di carcinoma mammario, mentre un impiego più prolungato si accompagna a un sostanziale e significativo incremento di tale rischio, specialmente tra le donne già precedentemente in terapia insulinica prima d'iniziare glargine. L'articolo ricorda lo studio annidato caso-controllo pubblicato qualche mese prima dal gruppo del prof. Mannucci⁽¹⁸⁾, relativo alla popolazione diabetica fiorentina; in quel caso, gli autori avevano confrontato l'insorgenza di tumori su un follow-up di 6 anni di pazienti consecutivi trattati con insulina, tenendo conto delle dosi e del tipo di molecola utilizzata, oltre che delle comorbidità precedenti e di vari fattori di rischio. Era stata osservata un'incidenza aumentata di tumori tra i pazienti trattati con dosaggi di glargine $\geq 0,3$ IU/kg/die. L'associazione era rilevabile in entrambi i

sessi, e i numeri dello studio erano insufficienti per sotto-analisi relative alle diverse neoplasie. Dalla stessa serie di dati, quest'anno gli autori hanno pubblicato un'analisi dalla quale risulta come i pazienti contemporaneamente trattati con metformina (ma non con altri ipoglicemizzanti orali) siano risultati associati a un'incidenza inferiore di neoplasie, anche dopo correzione per le comorbidità e le dosi d'insulina⁽¹⁹⁾.

Metformina

Negli ultimi anni, numerose osservazioni retrospettive hanno ipotizzato che la terapia con metformina possa esercitare un ruolo protettivo sia nell'insorgenza di alcune neoplasie sia nella risposta al trattamento e nella prognosi di soggetti che le abbiano già sviluppate. Tra i vari effetti della metformina chiamati in causa per interpretare questo suo possibile ruolo oncoprotettivo (riduzione dell'iperglicemia e dell'insulinoresistenza, effetto favorevole sul peso, azione immunomodulatrice), quello che ha guadagnato maggior credito poggia sulla sua capacità d'innescare la protein-kinasi attivata dall'AMP (AMPK), una proteina situata a valle del recettore insulinico nell'ambito di una via di segnale con un ruolo chiave nel controllo dei processi metabolici e mitogeni della cellula⁽²⁰⁾ (Tabella 2).

Tabella 2. Principali meccanismi alla base della supposta azione anti-tumorale della metformina.

<ul style="list-style-type: none"> • effetti sull'iperglicemia <ul style="list-style-type: none"> – Inibizione della gluconeogenesi • effetti sul peso • aumento della sensibilità insulinica • riduzione dei livelli di vitamina B12? 	<ul style="list-style-type: none"> • attivazione della via di segnale LKB1-AMPK <ul style="list-style-type: none"> – effetti antiproliferativi/ antiangiogenici • riduzione dell'espressione di HER-2 • effetti sulla fase G₀-G₁ del ciclo cellulare • riduzione dei livelli di VEGF, PAI-1, TNFα, TPA (angiogenesi, flogosi) • induzione dell'apoptosi (p53) • effetti immunomodulanti sulle cellule CD8+ • effetto sulle cellule staminali tumorali
--	--

Tra i numerosi articoli pubblicati negli ultimi mesi su metformina e tumori, uno studio retrospettivo di coorte conferma la riduzione della mortalità tumorale nei diabetici di tipo 2 trattati con la molecola, con un effetto protettivo che pare dose e tempo-dipendente⁽²¹⁾. È poi da segnalare una metanalisi di studi osservazionali sull'associazione tra la biguanide e il carcinoma del colon-retto. A conferma delle evidenze ottenute sperimentalmente⁽²²⁾, gli autori riportano una riduzione del 37% del rischio di sviluppare la neoplasia tra i diabetici in terapia prolungata con metformina, anche con un follow-up relativamente breve⁽²³⁾. Da sottolineare come il carcinoma del colon sia uno dei pochi tumori per il

quale esistano dati di efficacia della metformina derivanti da piccoli trial d'intervento, e non solo da studi osservazionali⁽²⁴⁾.

Sempre tra le analisi osservazionali, va citato uno studio prospettico di valutazione della prognosi di soggetti con diabete di tipo 2 e cirrosi correlata all'HCV sulla base della terapia antidiabetica effettuata (sola dieta, metformina, sulfoniluree o insulina). L'evoluzione verso l'epatocarcinoma, nel follow-up a 5 anni, è risultata significativamente inferiore tra gli individui trattati con metformina rispetto ai controlli, al pari della necessità di trapianto e della mortalità per cause epatiche. Il trattamento è stato ben tollerato in assenza di eventi avversi maggiori, in pazienti con funzionalità epatica sufficiente da non controindicare l'impiego della metformina⁽²⁵⁾. I risultati dello studio ricalcano quanto già segnalato in uno studio retrospettivo italiano pubblicato nel 2010⁽²⁶⁾.

Dal punto di vista di "generazione di ipotesi", appare originale un'analisi relativa alla popolazione di Hong Kong con diabete di tipo 2, senza patologie tumorali note al momento dell'arruolamento e seguita per 10 anni⁽²⁷⁾. I dati riaffermano come la terapia con metformina correli con un rischio inferiore d'insorgenza di neoplasie. La novità dello studio consiste nel fatto che l'effetto protettivo è risultato significativamente maggiore tra i soggetti con livelli ridotti di colesterolo HDL, che sembrano rappresentare una caratteristica predisponente a sviluppare tumori, nelle persone con diabete di tipo 2. Ciò potrebbe essere legato al fatto che anche il colesterolo HDL, attraverso la sua principale lipoproteina (apolipoproteina A-1), induce la fosforilazione, e conseguente attivazione, dell'AMPK; l'iperglicemia, con il suo effetto di down-regulation sull'apolipoproteina A-1, priverebbe le cellule di un favorevole meccanismo di controllo sulla loro replicazione⁽²⁸⁾. Aldilà dei limiti dello studio (campione relativamente ridotto di soggetti appartenenti a un'unica etnia; valutazione retrospettiva; estrazione dei dati relativi ai livelli di HDL, al tipo di terapia effettuata e all'insorgenza di tumori a partire da un registro), gli autori forniscono un'interpretazione fisiopatologica originale che necessita di validazioni in contesti differenti. Secondo gli autori, infatti, i soggetti con bassi livelli di HDL (indipendentemente dalla presenza di diabete) potrebbero costituire candidati ideali per studi di valutazione dell'efficacia antitumorale di farmaci agenti sulla via dell'AMPK, quali la metformina.

Pioglitazone

Il 9 giugno 2011, l'agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari (Afssaps) ha sospeso l'autorizzazione al commercio dei farmaci contenenti pioglitazone sul territorio nazionale d'oltralpe. La decisione è stata assunta dopo la divulgazione dei risultati di uno studio di monitoraggio condotto su circa 155.000 soggetti con

diabete di tipo 2 trattati con tale farmaco, i quali hanno evidenziato un'associazione tra l'utilizzo del glitazone e un aumento del rischio d'insorgenza di carcinoma della vescica, significativo tra i soggetti di sesso maschile, e sensibile alla posologia assunta e alla durata del periodo di trattamento⁽²⁹⁾.

Dati preclinici sperimentali avevano ipotizzato già nel 1999 una possibile relazione di questo tipo, ma indagini successive avevano interpretato tale legame come poco influente per l'essere umano. Successivamente, l'associazione era riemersa nel noto studio PROactive⁽³⁰⁾. Nell'aprile 2011, *Diabetes Care*⁽³¹⁾ ha pubblicato i dati relativi a un trial di coorte sul rischio d'insorgenza delle dieci neoplasie più frequenti (prostata, mammella, polmone, endometrio, colon, linfoma non Hodgkin, pancreas, rene, retto, melanoma) tra i pazienti trattati con pioglitazone, e in uno studio di midpoint separato⁽³²⁾ quello inerente il carcinoma della vescica, relativo a individui seguiti presso il Kaiser Permanente Northern California. In merito al primo studio, non è emerso alcun incremento significativo del rischio, con l'unico dubbio di un follow-up necessariamente di breve durata (visto che il pioglitazone è in commercio dal 1999); per quanto riguarda il carcinoma della vescica, è stata confermata un'associazione modesta, ma non irrilevante, per assunzioni superiori a 24 mesi. Gli autori notavano come, pur aumentando le diagnosi in fase precoce e quelle di lesioni 'in situ' (sovraregistrazioni da 'notoriety bias'?), non si potesse escludere un ruolo direttamente promuovente la tumorigenesi da parte della molecola; nei ratti si è ipotizzato che tale effetto derivi dall'alterazione dell'ambiente urinario e dalla precipitazione di cristalli di metaboliti (forse prevenibile con la dieta, una maggiore idratazione o l'acidificazione del milieu urinario), ma viene invocato anche un possibile effetto dei glitazoni sui tassi replicativi cellulari e sui processi differenziativi nei tessuti uroepiteliali. Da questo punto di vista, gli effetti dei glitazoni, agenti sui PPAR-alfa e -gamma, sono ambivalenti, inducendo anche l'apoptosi delle cellule tumorali su modelli sperimentali in vitro e inibendone l'attività invasiva in vivo; per questo, è stato spesso affermato che i glitazoni possono aumentare, ridurre o avere un effetto neutro sul rischio tumorale o sulla progressione delle neoplasie nell'uomo⁽³³⁾.

Successivamente, l'associazione tra esposizione al pioglitazone e insorgenza di carcinoma della vescica è stata confermata anche in uno studio condotto di autori italiani⁽³⁴⁾, che hanno analizzato i dati di segnalazione degli eventi avversi pervenuti alla FDA tra il 2004 e il 2009. Un'associazione analoga, seppure di dimensioni inferiori, è stata osservata anche per gliclazide e acarbose. I dati epidemiologici citati non hanno potuto tenere conto di noti fattori di rischio del carcinoma della vescica (consuetudine al fumo, infezioni croniche delle vie urinarie, esposizione professionale a idrocarburi policiclici o ad amine aromatiche, assunzione protratta di steroidi o altri farmaci), e questo rappresenta un limite

evidente. L'analisi francese, inoltre, non prende in considerazione la durata del diabete, e i casi di neoplasia vescicale si basano sui dati riferiti, piuttosto che sui referti istologici.

L'EMA ha espresso parere contrario al ritiro del farmaco, tenendo conto dei verosimili effetti di riduzione del rischio cardiovascolare e della sua utilità in determinate categorie di soggetti, quando la metformina non sia risultata adeguata o tollerata. In un altro studio recente, inoltre, è stata segnalata una possibile diminuzione del rischio di epatocarcinoma, analogamente a quanto emerso per la metformina e verosimilmente grazie a meccanismi insulinosensibilizzanti simili⁽³⁵⁾. Resta l'indicazione a proseguire il follow-up, gli studi in corso e a limitare l'indicazione all'utilizzo del farmaco a individui diabetici selezionati, senza fattori di rischio noti per il carcinoma della vescica o con potenziali controindicazioni legate agli altri effetti collaterali della molecola (aumentato rischio di fratture, incremento ponderale, edema maculare, insufficienza cardiaca).

Liraglutide

L'anno appena concluso ha visto la pubblicazione di uno studio dai risultati apparentemente tranquillizzanti in merito a un'altra ipotetica associazione: quella tra liraglutide e carcinoma midollare della tiroide, segnalata su modelli sperimentali costituiti da roditori. Tali animali, già predisposti verso un'insorgenza superiore di neoplasie midollari della tiroide, mostrano un'elevata espressione sulle cellule parafollicolari di recettori per il GLP-1, a differenza dei primati e dell'essere umano⁽³⁶⁾. Hegedus e coll.⁽³⁷⁾ hanno valutato, su oltre 5000 pazienti trattati con liraglutide, i livelli di calcitonina prima dell'inizio della terapia confrontandoli con quelli fino a 2 anni dopo: una bassa percentuale ha mostrato un aumento dei valori di calcitonina, quasi sempre comunque restando all'interno del range di norma, senza ulteriori progressioni con la prosecuzione della terapia e del follow-up. Confrontando i pazienti trattati con liraglutide con quelli di controllo, gli autori hanno descritto 7 casi di iperplasia delle cellule C tra i soggetti trattati con liraglutide (ma nessun carcinoma midollare), e due carcinomi midollari tra i pazienti di confronto (glargine o glimepiride +/- metformina): tutti riscontri verosimilmente riconducibili al caso e a un'aumentata sorveglianza di patologie nodulari tiroidee subcliniche. Senza nessun apparente razionale fisiopatologico, nel gruppo trattato con liraglutide è stata registrata un'incidenza lievemente maggiore di carcinomi papilliferi della tiroide (neoplasie del tutto diverse da quelle midollari per origine filogenetica, caratteristiche cliniche, comportamento biologico, ecc.); in tutti i casi si trattava di microcarcinomi papilliferi, a prognosi favorevole e di riscontro occasionale. Considerato il breve periodo trascorso dalla commercializzazione del farmaco, e il continuo modificarsi delle conoscenze in merito al ruolo del recettore del GLP-1 (bersaglio di exenatide e

liraglutide), l'FDA ha chiesto l'istituzione di un registro dei carcinomi midollari tiroidei.

I dati attuali relativi all'uomo sembrano rassicuranti; una condivisibile posizione prudenziale sembra quella di non prescrivere liraglutide (ma forse neppure altre incretine) nei rari casi di soggetti affetti da carcinoma midollare della tiroide (il 4-5% di tutte le neoplasie di tale ghiandola) o con predisposizione genetica verso questa forma tumorale (FMTC e MEN 2⁽³⁸⁾), per la possibilità di una maggiore suscettibilità delle cellule C.

Exenatide e inibitori della DPP-4

Il 2011 è stato anche l'anno della pubblicazione di un articolo particolarmente controverso: dapprima proposto on-line, poi ritirato per le critiche emerse e infine pubblicato definitivamente, con correzioni minori⁽³⁹⁾. Si è trattato di un'analisi effettuata su un database dell'FDA di libera consultazione e relativo alle segnalazioni spontanee degli effetti collaterali, dalla quale è emersa la possibilità di un aumento del rischio di circa 2,8 volte di carcinoma del pancreas tra i pazienti trattati con exenatide o con sitagliptin, e di carcinoma della tiroide per la sola exenatide. Lo studio è stato contestato per i numerosi bias potenziali e per non aver potuto prendere in considerazione vari fattori confondenti. Ancora più di recente, evidenze sperimentali hanno documentato effetti antinfiammatori, antiossidanti e antiproliferativi per l'exenatide e gli analoghi del GLP-1, potenzialmente protettivi nella genesi dei tumori oltre che dei fenomeni aterosclerotici⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾. Come logico, considerato il periodo d'impiego ancora breve di questi farmaci, nuovi dati vanno aggiungendosi pressoché ogni mese.

Dapagliflozin

Anche l'ultimo antidiabetico apparso in ordine cronologico dalle pipeline delle aziende farmaceutiche, per quanto non ancora commercializzato, non poteva sfuggire alla 'caccia agli effetti pro-tumorali' scatenatasi nei confronti delle altre molecole. È il caso del dapagliflozin, capostipite di una nuova categoria di antidiabetici agenti attraverso l'inibizione del trasportatore sodio-glucosio (SGLT2) situato nei tubuli renali prossimali, e quindi favorendo l'escrezione del glucosio con le urine. Il meccanismo d'azione risulta innovativo e interessante, in quanto potenzialmente impiegabile persino nel diabete di tipo 1 e nelle condizioni iperglicemiche senza diabete noto, anche se tra gli effetti collaterali prevedibili vi è l'aumentata incidenza di infezioni delle vie urinarie. Negli studi clinici per lo sviluppo del farmaco, su un totale di circa 5500 individui trattati, sono stati osservati 9 casi di carcinoma alla mammella e altrettanti alla vescica, verso un caso a testa nei 3200 soggetti di controllo⁽⁴²⁾. Dal momento che le cellule epiteliali mammarie e quelle vescicali non esprimono la proteina di trasporto SGLT-2, viene ipotizzato che tali neoplasie

fossero pre-esistenti rispetto all'avvio dei trial, pur non escludendo un eventuale ruolo promotore del dapaglifozin. È verosimile che ulteriori informazioni possano derivare dagli studi di post-marketing.

Altri farmaci di comune impiego nel diabete

Le persone con diabete assumono molto spesso, per periodi prolungati e talvolta ad alti dosaggi, farmaci non agenti sul metabolismo glicemico in senso stretto, ma indicati per la riduzione del rischio cardiovascolare complessivo; è il caso dei farmaci per l'ipertensione, di quelli per le dislipidemie e degli antiaggreganti. È stato ipotizzato che anche alcuni di essi possano risultare associati a un'aumentata incidenza di alcune neoplasie, o a un incremento della mortalità tumorale. Nel 2010, qualche preoccupazione in tal senso era derivata dalla pubblicazione di una metanalisi⁽⁴³⁾ che documentava un aumento dell'1-2% del rischio d'insorgenza di tumori con i sartani, rispetto alla popolazione di controllo: un incremento sostenuto da candesartan e telmisartan, e interpretato come legato agli effetti positivi sulla proliferazione cellulare e sull'angiogenesi dell'inibizione cronica dei recettori dell'angiotensina. Tra le neoplasie indicate come più frequenti, la più comune era il carcinoma polmonare.

Una nuova metanalisi⁽⁴⁴⁾ fornisce risultati decisamente tranquillizzanti, escludendo l'esistenza di differenze di rischio per tutte le categorie di antipertensivi (da sole o in associazione), con la sola eccezione legata alla persistenza di un dubbio di un modesto aumento del rischio tumorale (+2,3%) con l'associazione di un sartano e un ACE-inibitore; tale dubbio deriva principalmente dai risultati dello studio ONTARGET. Questa nuova metanalisi, che ha utilizzato metodologie statistiche più robuste ed è stata condotta secondo le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, ha analizzato ben 70 studi randomizzati e controllati per un totale di oltre 320.000 individui, estendendo l'indagine dal 1950 al 2010. L'assenza di evidenze di una relazione tra sartani e tumori è stata sottolineata recentemente sia dall'EMA sia dall'FDA.

In direzione opposta vanno i risultati di alcuni studi sull'utilizzo prolungato di beta-bloccanti; soprattutto il propranololo è parso associare a una riduzione della mortalità e a un'aumentata sopravvivenza libera da recidive, in donne affette da carcinoma della mammella, attraverso meccanismi ancora da chiarire (influenza sulla regolazione neuroendocrina adrenergica, sui meccanismi apoptotici, sulla regolazione immunitaria o sull'angiogenesi)⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

Sono promettenti anche i dati di un'analisi condotta su 8 studi randomizzati di valutazione dell'efficacia dell'assunzione giornaliera di aspirina (per almeno 4 anni) nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, per un totale di 25.570 soggetti⁽⁴⁷⁾. L'assunzione prolungata dell'acido acetilsalicilico, secondo quest'analisi,

sembrerebbe in grado di ridurre sensibilmente anche il rischio di mortalità legato a diverse neoplasie (-21%), in maniera indipendente dalla dose (non inferiore a 75 mg/die), dal sesso o dalla consuetudine al fumo. I nuovi dati sembrano riguardare non solo il carcinoma del colon-retto, come ipotizzato in passato, con un effetto che ha dimostrato di aumentare con il tempo: dopo 5 anni, il tasso di riduzione è salito al 34% per tutti i tumori considerati complessivamente, e al 54% per quelle gastrointestinali. Per alcune neoplasie (esofago, pancreas, encefalo, polmone e stomaco), l'effetto ha iniziato a manifestarsi solo dopo 5-10 anni di terapia, e per la prostata dopo addirittura 15 anni.

Relativamente alle statine, dati tranquillizzanti sono giunti da un'analisi prospettica multicentrica pubblicata sul *British Medical Journal*⁽⁴⁸⁾. Su una popolazione di oltre due milioni di assistiti, nessuna statina è risultata associarsi in maniera significativa a una modificazione del rischio di neoplasie di stomaco, colon, polmone, rene, mammella, prostata e melanomi. L'utilizzo di statine, viceversa, è risultato associato a una modestissima riduzione del rischio di carcinoma esofageo.

A completamento del quadro, sono stati pubblicati i risultati relativi al prolungamento del follow-up dello studio SELECT, un trial sull'utilizzo di selenio e vitamina E nella prevenzione dei tumori interrotto precocemente per assenza di efficacia⁽⁴⁹⁾. I nuovi risultati indicano come l'integrazione prolungata con 400 UI di tocoferolo si associ in maniera significativa con un'aumentata incidenza di carcinoma della prostata: esattamente il contrario di quanto si intendeva dimostrare. Gli autori sottolineano come siano verosimilmente dannosi sia il deficit sia l'eccesso di molti oligoelementi, di comunissima supplementazione soprattutto negli Stati Uniti.

Conclusioni

Gran parte delle informazioni delle quali disponiamo deriva da studi osservazionali; è fondamentale ricordare come questi, nel segnalare l'associazione tra eventi avversi e utilizzo di un farmaco, non testimonino affatto un rapporto di causalità tra i due fenomeni, perché molti sono i fattori confondenti non quantificabili che potrebbero portare a scegliere una particolare molecola in un sottogruppo di soggetti (con rischio intrinsecamente differente di sviluppare determinate patologie), ma questo è un tema ricorrente e difficilmente ovviabile per tutti gli antidiabetici e la loro relazione (favorevole o meno) con i tumori. Inoltre, la tumorigenesi è un processo lento, mentre nella maggior parte dei casi gli studi hanno periodi di follow-up limitati. È peraltro difficile immaginare il disegno di vasti studi randomizzati e controllati per la valutazione della *safety* tumorale dei farmaci impiegati in diabetologia, anche per l'elevata quantità di cross-over terapeutici dei quali occorrerebbe tener conto nel trattamento dell'iperglicemia e delle complicanze correlate. Per quanto attiene le migliori evidenze attualmente di-

sponibili, viene ribadito il ruolo favorevole dell'attività fisica, di una dieta corretta e dell'utilizzo della metformina nei pazienti con diabete di tipo 2, sia come farmaco di prima scelta sia associata a schemi terapeutici più complessi, comprendenti l'insulina.

BIBLIOGRAFIA

- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-41, 2011.
- McGlynn KA, Quraishi S., Welzel TM, Davila JA, El-Serag HB, Graubard BI. Attributable risks for hepatocellular carcinoma in the United States. 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington DC (USA): 19th April, 2010.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 931-9, 2010.
- Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 25-31, 2011.
- Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN et al. Associations of Insulin Resistance and Adiponectin With Mortality in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29: 32-9, 2011.
- Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL et al. Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 29: 40-6, 2011.
- Irwin ML, Duggan C., Wang C-Y., Smith AW, McTiernan A, Baumgartner RN et al. Fasting C-Peptide Levels and Death Resulting From All Causes and Breast Cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 29: 47-53, 2011.
- Erickson K., Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD et al. Clinically Defined Type 2 Diabetes Mellitus and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29: 54-60, 2011.
- Ferraro F, Lymperi S, Méndez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 3: 104ra101, 2011.
- Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755-65, 2009.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766-77, 2009.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52: 1732-44, 2009.
- Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-54, 2009.
- Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients — a nationwide cohort study. *PLoS One* 6:e21368, 2011.
- Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 55: 51-62, 2012.
- Ceriello A. Diabete e cancro. *Il Giornale di AMD* 13: 5-6, 2010.
- Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 54: 2254-62, 2011.
- Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C. et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 1997-2003, 2010.
- Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C. et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 129-31, 2011.
- Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 46: 2369-80, 2010.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Vilhois P, Appendino G, Ghigo E. et al. Cancer mortality reduction and metformin. A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 14: 23-29, 2012.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Uchiyama T, Suzuki K. et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 49: 662-71, 2010.
- Ioannou GN, Boyko EJ. Metformin and colorectal cancer risk in diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 2336-7, 2011.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T. et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 3: 1077-83, 2010.
- Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I. et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2601-8, 2011.
- Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 16(24): 3025-32, 2010.
- Yang X, So WY, Ma RC, Kong AP, Lee HM, Yu LW et al. Low HDL cholesterol, metformin use, and cancer risk in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 34: 375-80, 2011.
- Yang X, So WY, Ma RC, Ko GT, Kong AP, Wang Q. et al. Predicting values of lipids and white blood cell count for all-site cancer in type 2 diabetes. *Endocr Relat Cancer* 15: 597-607, 2008.
- Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIRAM et du PMSI. Rapport final du 7/06/2011. <http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAM-TS->. Ultimo accesso: 27 dicembre 2011.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-89, 2005.
- Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 34: 923-9, 2011.

32. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916-22, 2011.
33. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-85, 2010.
34. 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: 1369-71, 2011.
35. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 116: 1938-46, 2010.
36. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151: 1473-86, 2010.
37. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 853-60, 2011.
38. Important drug warning concerning Victoza®. Subject: potential risks of thyroid C-cell tumours and acute pancreatitis associated with Victoza® <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM258828.pdf>. Ultimo accesso: 27 dicembre 2011.
39. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-6, 2011.
40. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Ling Sia C, Korzeniewski K, Dhindsa S. et al. Exenatide Exerts a Potent Antiinflammatory Effect. *J Clin Endocrinol Metab* Oct 19, 2011 [Epub ahead of print].
41. Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, Haimsohn M, Ferber S, Karasik A. et al. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* Jun 3, 2011 [Epub ahead of print].
42. Henry RR, American Diabetes Association (ADA) 71st Scientific Sessions 2011: Abstract 0307-OR: 27th June, 2011.
43. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 11: 627-36, 2010.
44. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J. et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 12: 65-82, 2011.
45. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 29: 2635-44, 2011.
46. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 2645-52, 2011.
47. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 377: 31-41, 2011.
48. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* May 20, 2010; 340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
49. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306: 1549-56, 2011.

