DIPARTIMENTO DI SCIENZE E INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Corso di Laurea Magistrale in Biologia

*Curriculum Nutrizione e Ambiente*

Tesi di Laurea

# DIABETE DI TIPO 2 E CANCRO: FENOTIPIZZAZIONE DEI PAZIENTI SEGUITI PRESSO UN CENTRO DIABETOLOGICO DI TERZO LIVELLO

Relatore: Prof.ssa Flavia PRODAM

Firmato digitalmente da Flavia Prodam
Data: 06.10.2026 10:53:14 CEST
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE/01943490027

Candidata: Giulia SANVITI

Matricola: 20034501

*Anno accademico 2025/2026*

*A me stessa,*

*A chi mi ha spinto a puntare in alto e non mollare mai.*

# Indice


**1 Introduzione ..... 3**

**1.1 Diabete mellito: definizione e classificazione ..... 3**

**1.1.1 Epidemiologia del DM2 ..... 4**

**1.1.2 Fisiopatologia del DM2 ..... 6**

**1.1.2.1 Fattori di rischio del DM2 ..... 8**

**1.1.3 Complicanze del DM2 ..... 9**

**1.2 Cancro e Metabolismo ..... 13**

**1.2.1 Cancerogenesi ..... 13**

**1.2.2 Fattori di rischio oncologici ..... 16**

**1.2.3 Alterazioni metaboliche nel tumore ..... 20**

**1.3 Diabete mellito di tipo 2 e Cancro ..... 23**

**1.3.1 Studi epidemiologici DM2 e Cancro ..... 23**

**1.3.1.1 Tumori associati al DM2 ..... 26**

**1.3.2 DM2 e Cancro: potenziali meccanismi implicati ..... 29**

**1.3.2.1 Iperglicemia cronica ..... 29**

**1.3.2.2 Obesità e disfunzione del tessuto adiposo ..... 30**

**1.3.2.3 Insulino-resistenza/Iperinsulinemia, pathway IGF-1 e mTOR ..... 31**

**1.3.2.4 Infiammazione cronica e stress ossidativo ..... 31**

**1.3.2.5 Effetto Warburg ..... 32**

**1.3.2.6 Ruolo dei farmaci antidiabetici ..... 33**

**2 Obiettivi dello studio ..... 35**

**3 Materiali e metodi ..... 36**

**4 Risultati ..... 38**

**5 Discussione ..... 48**

**6 Conclusioni ..... 53**

**7 Bibliografia ..... 54**

# 1 Introduzione

## 1.1 Diabete mellito: definizione e classificazione

Il diabete mellito costituisce una delle problematiche sanitarie di maggior rilievo dei tempi odierni, in quanto sempre più prevalente a livello globale e di grande impatto sulla salute dell'individuo (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

Secondo la *World Health Organization,* il diabete mellito racchiude un insieme di disordini metabolici ad eziologia multifattoriale, accomunati da un quadro di iperglicemia cronica. Tale alterazione si associa a compromissioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico, derivanti da difetti nella secrezione dell'insulina, da una ridotta sensibilità dei tessuti alla sua azione, o dalla combinazione di entrambi i meccanismi (World Health Organization, 2019).

La condizione diabetica è considerata una patologia a carattere eterogeneo, risultato dell'interazione di fattori genetici, ambientali, autoimmuni e comportamentali. Elemento comune e distintivo delle varianti cliniche è lo stato di iperglicemia cronica, ovvero l'innalzamento persistente dei livelli ematici di glucosio al di sopra dei parametri fisiologici.

L'American Diabetes Association e la WHO hanno definito i criteri ematici clinici standard per diagnosticare il diabete mellito (Tabella 1).

**Tabella 1***:* Criteri diagnostici per il diabete mellito

| Parametro | Valore soglia diagnostico | Condizioni di misurazione |
|---|---|---|
| Glicemia a digiuno (FPG) | ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) | Dopo un digiuno di almeno 8 ore. |
| Emoglobina glicata (HbA1c) | ≥ 6,5% (48 mmol/mol) | Metodica standardizzata (riflette la media di 2–3 mesi). |
| Test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) | ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) | Misurata a due ore dall'assunzione di 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua. |
| Glicemia casuale | ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) | Riscontro occasionale esclusivamente in presenza di sintomi tipici (poliuria, polidipsia, calo ponderale). |

**Nota***:* Adattato da *World Health Organization* (2019) e *American Diabetes Association Professional Practice Committee* (2026). In assenza dei sintomi tipici, è prassi confermare la diagnosi mediante un secondo test svolto in una giornata successiva. FPG: *Fasting Plasma Glucose*; OGTT: *Oral Glucose Tolerance Test*; HbA1c: *Glycated Hemoglobin*

Una volta identificata la condizione di iperglicemia, si procede con la caratterizzazione dei diversi sottotipi (American Diabetes Association, 2026; WHO, 2019):

- Diabete mellito tipo 1: è una patologia autoimmune ed è caratterizzata dalla distruzione progressiva delle cellule $\beta$ pancreatiche; determina un deficit insulinico quasi totale e la presenza di specifici autoanticorpi marcatori.
- Diabete mellito tipo 2: racchiude il 90-95% dei casi ed è un disordine multifattoriale caratterizzato da insulino-resistenza periferica e da una progressiva riduzione e disfunzione delle cellule $\beta$ pancreatiche, fortemente legate a obesità viscerale e sedentarietà.
- Diabete gestazionale: esso rappresenta una condizione di iperglicemia diagnosticata per la prima volta durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, priva di diagnosi di diabete persistente; aumenta il rischio di complicanze ostetriche e sviluppo futuro di DM2.
- Altri tipi: sono forme eziologicamente distinte che comprendono sindromi da diabete monogenico (es. *MODY*), patologie del pancreas esocrino (es. fibrosi cistica) e forme indotte da farmaci, sostanze chimiche o inibitori dei *checkpoint* immunitari.

### 1.1.1 Epidemiologia del DM2

Il DM2 costituisce un'emergenza sanitaria su scala mondiale. Secondo il *Global Burden of Disease Study* oltre mezzo miliardo di persone ne è affetto ed entro il 2050 i casi di diabete raddoppieranno. In base ai dati il 96,0% dei casi è rappresentato dal DM2, pari a una prevalenza globale standardizzata per età del 6,1% (Figura 1); vi è in più un forte impatto sulla mortalità prematura e sulla disabilità a lungo termine (95,4% dei DALYs, *Disability-Adjusted Life Years,* totali dovuti al DM) (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

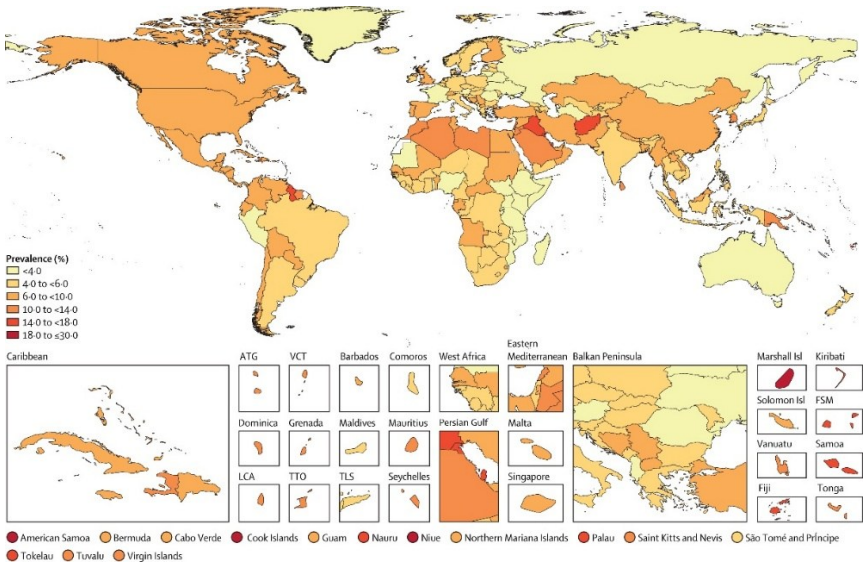


**Figura 1**: Prevalenza globale del diabete (% della popolazione) stimata per paese nel 2021 (Tratto da GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023)

Le aree geografiche più colpite sono il Nord Africa e Medio Oriente e l'Oceania, dove vengono registrati i tassi di prevalenza standardizzata più alti; la percentuale di adulti affetti supera il 15-20% in stati come il Qatar e il Kuwait. Nei paesi a medio e basso reddito si registra un aumento dei casi dovuto a infrastrutture sanitarie precarie che non forniscono diagnosi immediate e assistenza continua esponendo i soggetti all'insorgenza di complicanze croniche (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

Dal punto di vista demografico viene inoltre riscontrata una percentuale leggermente superiore negli uomini (6,5%) rispetto alle donne (5,8%); la prevalenza cresce anche con l'aumentare dell'età e raggiunge il valore del 24,4% nella fascia d'età compresa tra 75 e 79 anni; un altro dato preoccupante si riscontra nell'abbassamento dell'età di diagnosi della patologia: il numero di pazienti a cui viene diagnosticato il DM2 sotto i 40 anni è in aumento, dato collegabile all'incremento dei casi di obesità giovanile (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). Il GBD 2021 ha evidenziato che alcuni fattori di rischio incidono maggiormente sulla percentuale dei DALYs globali (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023):

- Elevato *body mass index* (BMI): rappresenta il fattore di rischio primario (52,2% dei DALYs).
- Scorrette abitudini alimentari: l'eccessivo consumo di bevande zuccherate, carni lavorate unito a un ridotto apporto di fibre contribuiscono al 25,7% dei DALYs.
- Rischi ambientali e occupazionali: sono responsabili del 19,6% del carico di disabilità;
- Fumo: determina il 12,0% dei DALYs.
- Sedentarietà: imputabile per il 7,4% dei DALYs totali.

Secondo le proiezioni epidemiologiche, entro il 2050 i casi di diabete supereranno 1,31 miliardi; anche la prevalenza standardizzata per età salirà al 9,8%, raggiungendo percentuali massime in Medio Oriente e Nord Africa (16%) (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

Anche in Italia il DM2 rappresenta un'emergenza sanitaria di rilievo. Secondo i dati del Ministero della Salute e dell'Istituto Nazionale di Statistica, i soggetti con diagnosi nota di diabete mellito si stima siano circa 4 milioni, il 6% della popolazione residente, di cui il 90-95% è rappresentato dal diabete di tipo 2. Ai casi già noti si aggiungono oltre 1 milione di individui affetti dal cosiddetto "diabete sommerso", i quali convivono con la patologia ancora non diagnosticata formalmente (Ministero della Salute, 2024).

Osservando la distribuzione geografica della patologia, si possono identificare due disparità: la prima riguarda la netta prevalenza di casi nelle regioni meridionali e insulari rispetto al Centro e Nord Italia; la seconda riguarda il fatto che la patologia colpisce maggiormente la popolazione con più basso

livello di istruzione e minore disponibilità economica; queste fasce sono più esposte ad alcuni fattori di rischio, come la sedentarietà, l'alimentazione sbilanciata e l'eccesso ponderale (Ministero della Salute, 2024).

Anche l'impatto sul genere e sulle fasce d'età risulta disuguale: i dati mostrano infatti una percentuale di pazienti diabetici di sesso maschile superiore rispetto alle donne (53-55% negli uomini contro il 45-47% nelle donne) e una concentrazione maggiore nei soggetti dai 65 anni in su (65% dei casi complessivi) (Ministero della Salute, 2024).

### 1.1.2 Fisiopatologia del DM2

La fisiopatologia del DM2 è definita come l'insieme complesso delle alterazioni ormonali e tissutali che conducono all'iperglicemia cronica. Le condizioni di insulino-resistenza e progressivo deficit di secrezione insulinica da parte delle cellule $\beta$ pancreatiche costituiscono i principali meccanismi patogenetici scatenanti (Ministero della Salute, 2024; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo sono i principali protagonisti della resistenza insulinica nelle prime fasi cliniche: a livello muscolare viene ostacolata la traslocazione dei trasportatori GLUT4 sulla membrana cellulare; questo riduce in modo drastico l'*uptake* di glucosio post-prandiale.

A livello epatico invece viene inibita la soppressione della gluconeogenesi e della glicogenolisi con conseguente immissione di glucosio continua nel circolo sanguigno anche durante il digiuno (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

La condizione iperglicemica genera iperinsulinemia (incremento della produzione di insulina da parte del pancreas endocrino) per compensare la minore efficacia dell'ormone e mantenere l'omeostasi glicemica. Essa causa una perdita di massa e funzione delle cellule $\beta$ pancreatiche, fino a quando la secrezione ormonale non sarà sufficiente a mantenere i fisiologici livelli di glicemia; in questo modo viene indotto lo stadio di iperglicemia cronica conclamata (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; DeFronzo, 2009).

Come illustrato nella Figura 2, il quadro fisiopatologico comprende molteplici distretti e organi bersaglio, di seguito analizzati (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; DeFronzo, 2009):

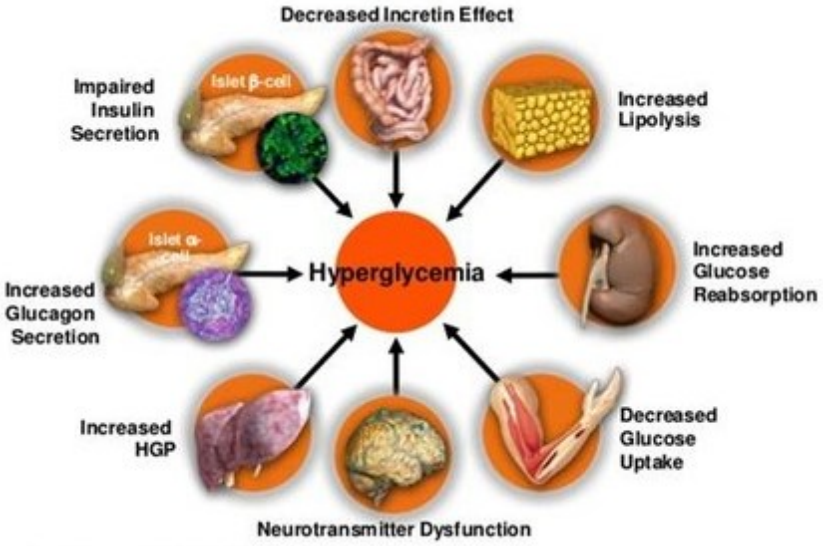


**Figura 2:** I molteplici organi e sedi tissutali coinvolti nei difetti fisiopatologici del diabete di tipo 2 (Tratto da DeFronzo, 2009)

- Tessuto adiposo: la ridotta sensibilità all'azione dell'insulina favorisce il processo lipolitico, determinando un rilascio continuo di acidi grassi liberi (FFA). Si instaura uno stato di infiammazione di basso grado, causato dal richiamo da parte degli adipociti ipertrofici di macrofagi infiltranti pro-infiammatori (M1) che secernono citochine infiammatorie (TNF-α e IL-6). L'infiammazione inibisce in modo diretto la fosforilazione del recettore dell'insulina (IRS-1).
- Apparato gastrointestinale: nel paziente diabetico viene compromessa significativamente la secrezione e l'azione degli ormoni incretinici GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) e GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) nella fase post-prandiale con riduzione notevole della risposta insulinica.
- Cellule α pancreatiche: la produzione epatica di glucosio viene alimentata dall'ipersecrezione di glucagone da parte delle cellule alfa pancreatiche, anche in presenza di iperglicemia;
- Rene: l'iperespressione dei cotrasportatori SGLT2 a livello del tubulo contorto prossimale aumenta il riassorbimento renale del glucosio con conseguente riduzione della sua eliminazione tramite le urine.
- Sistema nervoso centrale: a livello ipotalamico si sviluppa insulino-resistenza; ciò compromette i circuiti della sazietà determinando l'alterazione dell'appetito e la gestione del bilancio energetico.

Alcuni meccanismi di tossicità metabolica accentuano sia la degradazione delle cellule β pancreatiche che l'insulino-resistenza: il primo è costituito dalla lipotossicità, ossia l'accumulo di acidi grassi e di

loro metaboliti intermedi (diacilgliceroli e ceramidi) all'interno di fegato, muscolo e pancreas. La glucotossicità (livelli costantemente alti di glucosio) determina l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno con danno diretto alle isole pancreatiche e conseguente riduzione della secrezione insulinica. Infine, l'iperproduzione di proinsulina sovraccarica i sistemi cellulari di *folding* proteico a livello del reticolo endoplasmatico, conducendo la cellula β a morte cellulare programmata (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; DeFronzo, 2009).

#### 1.1.2.1 Fattori di rischio del DM2

I fattori di rischio si dividono fondamentalmente in due categorie: non modificabili e modificabili. Tra quelli non modificabili, l'età avanzata gioca un ruolo di primo piano; l'incidenza della patologia aumenta in modo significativo dopo i 45 anni, tendenza favorita dal fisiologico declino della funzionalità delle cellule beta pancreatiche e dall'incremento del tessuto adiposo, spesso accentuato dalla ridotta attività fisica.

A questo si aggiungono la predisposizione genetica e la familiarità: avere un parente di primo grado affetto da DM2 incrementa il rischio relativo individuale da due a quattro volte. Sebbene la trasmissione sia prevalentemente poligenica, gli studi su scala genomica hanno confermato questa componente ereditaria: sono stati riscontrati cento loci genici associati al rischio di diabete, tra cui varianti come quella del gene TCF7L2.

Un altro elemento chiave è rappresentato dall'etnia: popolazioni di origine ispanica, afroamericana, nativa americana e asiatica, mostrano una prevalenza nettamente maggiore della malattia a parità di BMI.

La storia di diabete gestazionale e la presenza di alterazioni ormonali complesse, come la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS), rappresentano fattori predisponenti.

I fattori di rischio modificabili racchiudono principalmente aspetti legati allo stile di vita. Figurano l'obesità e il sovrappeso, la sedentarietà e l'inattività fisica, i modelli alimentari scorretti, il fumo di tabacco e il consumo di alcol ed infine una qualità del sonno ridotta, unitamente allo stress cronico. La sedentarietà è uno dei principali fattori predisponenti alla patologia: la mancanza di esercizio fisico riduce in modo diretto la captazione di glucosio mediata dal trasportatore GLUT4 a livello del muscolo scheletrico.

Un secondo fattore determinante è l'adozione di un regime alimentare sbilanciato, caratterizzato da un elevato apporto di zuccheri raffinati, bevande zuccherate, grassi saturi e acidi grassi *trans,* associato ad un carente consumo di fibre vegetali Inoltre, componenti cliniche legate alla sindrome metabolica, quali l'ipertensione arteriosa (pressioni ≥ 140/90 mmHg) e la dislipidemia (con livelli di

colesterolo HDL $< 35$ mg/dl o trigliceridi $> 250$ mg/dl), si associano frequentemente a un quadro di insulino-resistenza cronica e ad aumentato rischio cardiovascolare (Sanz-Cánovas et al., 2022).

L'obesità rappresenta il fattore di rischio modificabile di maggiore impatto. In condizioni di eccesso ponderale, l'ipertrofia degli adipociti innesca uno stato di ipossia tissutale e una risposta infiammatoria cronica di basso grado. Vi è di conseguenza un rilascio continuo di citochine pro-infiammatorie e acidi grassi liberi (FFA), i quali interferiscono direttamente con le vie di segnalazione di insulina.

L'eccesso di acidi grassi liberi promuove l'acumulo a livello epatocitario e muscolare di lipidi, che compromette la capacità dei tessuti periferici di captare il glucosio. Per compensare questa ridotta sensibilità all'azione insulinica le cellule beta pancreatiche aumentano la produzione dell'insulina. Nel corso del tempo però, l'azione congiunta della glucotossicità, della lipotossicità e dello stress cellulare conduce ad un esaurimento progressivo della funzione pancreatica con conseguente comparsa di iperglicemia e diagnosi clinica della malattia (DeFronzo, 2009).

L'impiego del solo Indice di Massa Corporea presenta dei limiti evidenti, poiché non permette di distinguere la massa magra dalla distribuzione del grasso corporeo. Indicatori quali la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi risultano più precisi nel valutare l'adiposità viscerale, metabolicamente più attiva e dannosa rispetto al grasso sottocutaneo.

È inoltre dimostrato che anche una perdita di peso modesta (> 5-10% del peso iniziale) sia sufficiente per ripristinare in modo importante la sensibilità all'insulina, ridurre lo stato infiammatorio sistemico e prevenire o ritardare l'esordio del diabete nelle persone ad alto rischio; cali ponderali maggiori ($\geq 15\%$) possono indurre oltretutto la remissione della patologia nelle fasi iniziali (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

### 1.1.3 Complicanze del DM2

L'iperglicemia cronica e le alterazioni metaboliche indotte dal diabete innescano un danno progressivo a livello vascolare e tissutale e rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da DM2 (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026). Le lesioni endoteliali sono determinate dallo stato cronico di infiammazione di basso grado e stress ossidativo e sono classificate in complicanze macrovascolari e microvascolari (Sanz-Cánovas et al., 2022) (Figura 3).

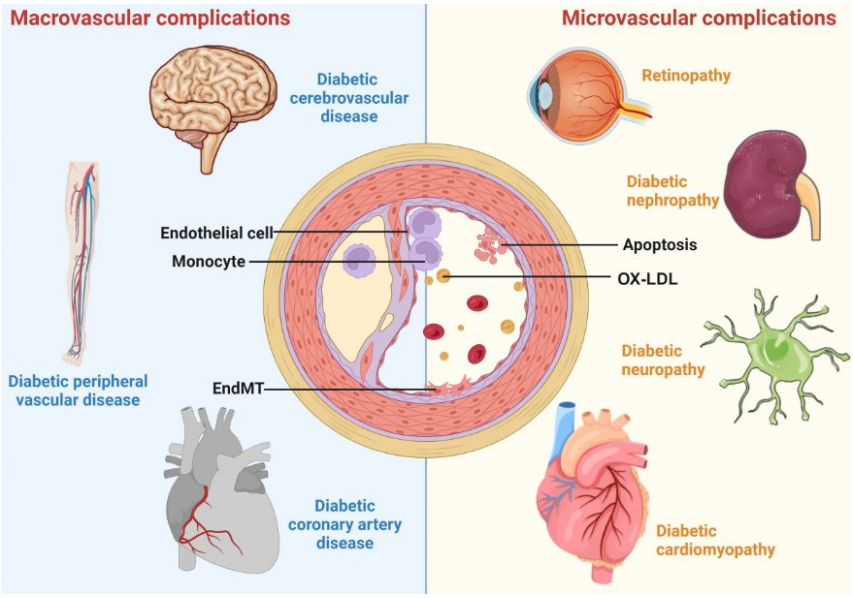


**Figura 3**: Meccanismi molecolari della disfunzione endoteliale e relative complicanze macrovascolari e microvascolari nel diabete mellito (Fonte: Riadattato da Wang & Zhang, 2024, Frontiers in Endocrinology).

Il danno al microcircolo costituisce la manifestazione clinica più precoce dell'iperglicemia cronica. L'eccesso di glucosio intracellulare grava sulla catena respiratoria mitocondriale e genera specie reattive dell'ossigeno, che attivano quattro meccanismi: l'accumulo dei prodotti di glicazione avanzata (AGE), l'attivazione della protein-chinasi C (PKC), l'eccessivo utilizzo della via dei polioli con accumulo di sorbitolo e l'iperattività della via delle esoamine (Palanissami & Paul, 2023; Raut et al., 2024).

Le complicanze microvascolari colpiscono principalmente tre distretti d'organo: la retina, i reni e il sistema nervoso periferico. La retinopatia diabetica rappresenta una delle principali cause di cecità acquisita in età adulta. L'iperglicemia e i ROS attivano la PKC, che induce l'apoptosi dei periciti (cellule connettivali a funzione contrattile); l'indebolimento della parete capillare promuove la formazione di microaneurismi ed edema maculare (stravaso ematico ed essudativo). I vasi si occludono progressivamente determinando un'ischemia retinica, con stimolazione dell'ipersecrezione di VEGF e avvio del processo di neo-vascolarizzazione. I neovasi sono fragili e questo scatena emorragie vitreali e la formazione di tratti fibrosi con rischio di distacco di retina trazionale (Raut et al., 2024).

L'iperglicemia e la formazione di AGE nei glomeruli renali creano danno alla barriera di filtrazione, conducendo gradualmente alla nefropatia diabetica. L'angiotensina II determina l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con vasocostrizione dell'arteriola efferente e aumento della pressione intraglomerulare. Questo lavoro eccessivo fa aumentare di volume la struttura interna dei

filtri glomerulari a danno dei podociti. Inizialmente compare microalbuminuria, con progressiva evoluzione verso la proteinuria conclamata e l'insufficienza renale terminale (Raut et al., 2024).

La neuropatia diabetica deriva dal danno metabolico diretto sui neuroni dalle lesioni microvascolari dei *vasa nervorum*, ovvero della rete di microscopici vasi sanguigni che circonda e penetra i nervi periferici. L'accumulo di sorbitolo riduce le riserve di mio-inositolo e inattiva la pompa sodio-potassio ATPasi ($Na^+/K^+$-ATPasi) con alterazione finale dell'impulso nervoso. Contemporaneamente avviene la demielinizzazione delle fibre nervose, causata dagli AGE e dalle lesioni ischemiche. Quando vengono colpite le fibre nervose sottili si avvertono formicolii, sensazione di bruciore intenso e costante e fastidi al minimo contatto. Se il danno riguarda le fibre sensitive di maggiore calibro viene persa la percezione del tatto con tipica perdita di sensibilità localizzata alle estremità degli arti e della propriocezione: il soggetto non si accorge di tagli o ferite che potrebbero condurre alla formazione di piaghe difficili da guarire (es. piede diabetico) (Raut et al., 2024).

Le complicanze che interessano i vasi di grande e medio calibro costituiscono la principale causa di morbosità e mortalità nei soggetti diabetici e alla base vi è la progressione rapida e diffusa del processo aterosclerotico (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

L'evento scatenante consiste nella disfunzione endoteliale ed è causata dalla ridotta disponibilità di ossido nitrico e dall'aumentata produzione di molecole di adesione endoteliale, VCAM-1 e ICAM-1: esse reclutano i monociti nello spazio sub-endoteliale dove si trasformano in macrofagi, inglobano colesterolo ossidato LDL e danno origine alle cellule schiumose. Successivamente le cellule muscolari lisce migrano dalla tonaca media alla tonaca intima, dove deporranno matrice extracellulare: l'insieme delle cellule muscolari liscie e della matrice da esse deposta forma il cappuccio fibroso della placca aterosclerotica. Nel paziente diabetico il collagene del cappuccio viene facilmente degradato dalle metalloproteasi iperprodotte, rendendolo vulnerabile alla rottura; in combinazione all'elevata quantità di fibrinogeno, PAI-1 e all'iperattività piastrinica favoriscono la formazione di trombi in caso di fessurazione della placca (Sanz-Cánovas et al., 2022).

Il processo aterosclerotico dà origine a tre principali quadri clinici (Sanz-Cánovas et al., 2022):

- Coronaropatia e Cardiopatia ischemica: le manifestazioni variano dall'angina pectoris all'infarto acuto del miocardio. Il danno coronarico è generalmente diffuso e multivasale e si localizza di solito a livello dei rami coronarici più distali. Qualora sia presente anche la neuropatia autonomica l'ischemia miocardica può essere asintomatica (ischemia silente).

- Vasculopatia cerebrale: coinvolge le arterie e il circolo cerebrale; essa aumenta il rischio di attacchi ischemici transitori (TIA) e ictus ischemico; nel tempo contribuisce anche al deterioramento delle funzioni cognitive.
- Arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOP): causa il progressivo restringimento del lume delle arterie femorali, poplitee e tibiali. Si manifesta inizialmente con la *claudicatio intermittens* (dolore muscolare durante la deambulazione che diminuisce a riposo); negli stadi avanzati la patologia si evolve in dolore a riposo, ischemia grave dell'arto e lesioni ulcerose-necrotiche; questi elementi costituiscono i principali fattori di rischio per l'amputazione nei casi di piede diabetico.

Oltre che per le complicanze vascolari appena citate, il DM2 costituisce un fattore di rischio anche per lo sviluppo di diverse neoplasie; i tumori ad esso maggiormente associati interessano il fegato, il pancreas, l'endometrio, il colon-retto, la mammella e il rene. La presenza del diabete è anche associata ad una prognosi peggiore e a una maggiore mortalità oncologica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; Sanz-Cánovas et al., 2022). L'associazione tra la patologia diabetica e il processo oncologico verrà approfondita nel capitolo successivo.

## 1.2 Cancro e Metabolismo

### 1.2.1 Cancerogenesi

Per cancerogenesi si intende un processo multifattoriale e multistadio attraverso cui una serie di agenti (fisici, chimici o biologici) determina alterazioni irreversibili a livello del materiale genetico e dei meccanismi di regolazione cellulare. Le cellule normali si convertono in cellule maligne, in grado di proliferare in modo incontrollato, invadere i tessuti circostanti e metastatizzare a distanza (Hanahan, 2022).

Il processo si evolve in tre fasi: iniziazione, promozione e progressione, a cui seguono l'invasione locale e il processo di metastatizzazione (Hanahan, 2022; Koya & Ibrahim, 2024) (Figura 4).

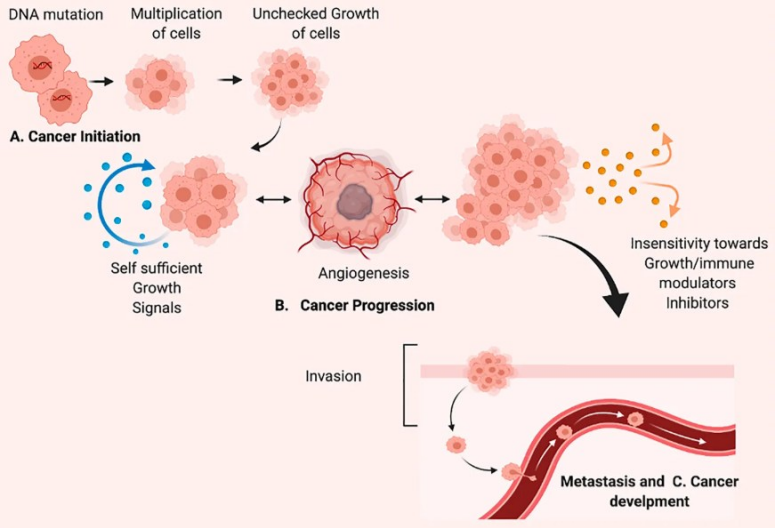


**Figura 4**: Fasi dello sviluppo e della progressione tumorale. (A) Iniziazione: mutazione del DNA, moltiplicazione cellulare e crescita incontrollata. (B) Progressione: autosufficienza nei segnali di crescita, insensibilità ai fattori inibitori/immunitari e angiogenesi. (C) Sviluppo avanzato: invasione dei tessuti circostanti e metastatizzazione per via ematica (Adattato da Chaudhry et al., 2022)

- Iniziazione: è indotta da un evento rapido e irreversibile, determinato da agenti cancerogeni (chimici, fisici o biologici) o da errori casuali durante la replicazione del DNA che danneggiano il materiale genetico in modo diretto. La compromissione dei sistemi endogeni di riparazione genica (come il *DNA Repair System* o il *Mismatch Repair*) induce l'accumulo di mutazioni a livello di oncosoppressori o protoncogeni; la cellula mutata non arresta il ciclo cellulare né avvia il processo di apoptosi, continuando a dividersi. La mutazione genica si stabilizza nel genoma e viene trasmessa alla progenie cellulare; a seguito della replicazione, infatti, la fase di iniziazione è considerata irreversibile. In questo stadio la cellula acquisisce un fenotipo proliferativo che rimane inattivo se non stimolato da fattori di promozione tumorale (WCRF/AICR, 2018).

- Promozione: è caratterizzata dall'espansione clonale delle cellule iniziate, continuamente esposte allo stato infiammatorio cronico, l'azione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), la secrezione di citochine e fattori di crescita e l'influenza di fattori ormonali. In questa fase vi è la selezione della popolazione cellulare mutata e la formazione di una lesione benigna o preneoplastica (es. polipo o adenoma) non invasiva. Se si eliminano i fattori pro-infiammatori la promozione è un processo reversibile (WCRF/AICR, 2018).
- Progressione: è definita dall'accumulo di mutazioni secondarie e riprogrammazioni epigenetiche non mutazionali, spesso guidate dall'inattivazione degli oncosoppressori *TP53* o *Rb* o dall'iper-espressione di oncogeni e recettori di superficie (tra cui *EGFR*, *HER2*, *RAS*, *BRAF* e *c-MYC*). Il tumore assume eterogeneità clonale in quanto viene composto da cellule sempre più diverse tra loro; inoltre, le cellule tumorali controllano in modo autonomo la propria replicazione. La stimolazione della neoangiogenesi garantita dalla secrezione del VEGF apporta quantità adeguate di ossigeno e nutrienti; allo stesso tempo, la perdita dell'inibizione da contatto permette alle cellule di continuare a moltiplicarsi nonostante lo spazio limitato e di accatastarsi l'una sull'altra (Hanahan, 2022).
- Invasione locale e metastatizzazione: nel caso delle neoplasie maligne la progressione sfocia nel processo metastatico. In questo stadio viene acquisita la capacità invasiva e riorganizzata la struttura citoscheletrica. Le cellule tumorali vanno incontro a transizione epitelio-mesenchimale (EMT), riducono l'espressione di molecole di adesione come la E-caderina e secernono metalloproteinasi di matrice (MMP) per degradare la membrana basale e la matrice extracellulare. Questo permette il distacco dalla massa tumorale primaria, l'invasione dei tessuti adiacenti e l'ingresso nel circolo ematico e linfatico (intravasazione). Prima di fuoriuscire dai vasi in distretti d'organo distanti (stravasazione) devono superare lo stress emodinamico e le difese immunitarie, dopodiché possono dar luogo alla colonizzazione e alla formazione di metastasi secondarie (Hanahan, 2022).

La trasformazione neoplastica avviene nel momento in cui le cellule normali acquisiscono proprietà funzionali e biologiche specifiche, note come *Hallmarks of Cancer*, le quali sostengono la crescita, la sopravvivenza e il carattere progressivamente invasivo della neoplasia (Hanahan, 2022) (Tabella 2).

**Tabella 2***:* Tratti distintivi fondamentali del cancro (*Core Hallmarks of Cancer*) e relativi meccanismi molecolari (Riadattato da Hanahan, 2022)

| | |
|---|---|
| Mantenimento segnalazione proliferativa | Produzione autonoma dei fattori di crescita o iper-attivazione delle vie di trasduzione dei segnali a valle. |
| Evasione dai soppressori della crescita | Inattivazione funzionale di oncosoppressori importanti (*Rb* e *TP53*) e conseguente fuga dai checkpoints del ciclo cellulare. |
| Acquisizione plasticità fenotipica | Fuga dal differenziamento cellulare terminale; messi in atto il dedifferenziamento (regressione allo stadio staminale), il blocco del differenziamento (arresto allo stato immaturo) e il transdifferenziamento (cambiamento della linea cellulare). |
| Resistenza alla morte cellulare | Deregolazione delle proteine Bcl-2 e soppressione dei sensori del danno al DNA con conseguente inibizione dei processi apoptotici; sopravvivenza delle cellule mutate. |
| Immortalità replicativa | Riattivazione dell'enzima telomerasi; promozione della replicazione cellulare illimitata. |
| Stimolazione processo di neovascolarizzazione | Neoangiogenesi garantita dalla secrezione di fattori pro-angiogenici (VEGF); continuo apporto di ossigeno e substrati energetici. |
| Attivazione dell'invasione e delle metastasi | Degradazione della matrice extracellulare, invasione dei tessuti adiacenti e colonizzazione di organi distanti (processo metastatico) attraverso il circolo ematico e linfatico grazie alla perdita di molecole di adesione cellulare (es. E-caderina) e alla secrezione di metalloproteinasi di matrice (MMPs). |
| Evasione dal sistema immunitario | Sottoregolazione dei complessi MHC-I e induzione di soppressione funzionale a carico dei linfociti T citotossici e delle cellule NK. |

Gli *Hallmarks* oncologici vengono sostenuti da caratteristiche abilitanti e da alterazioni del microambiente cellulare e metabolico (Hanahan, 2022):

- L'evoluzione neoplastica è determinata dall'accumulo di mutazioni e riarrangiamenti cromosomici dovuto a difetti nei sistemi di riparazione del DNA.

- L’epigenetica non mutazionale consiste in una serie di alterazioni epigenetiche che modificano l’espressione genica; essa può riprogrammare il processo trascrizionale a livello delle cellule tumorali. Queste modifiche non mutazionali sono innescate da condizioni del microambiente cellulare, quali ipossia, rigidità di matrice e segnalazioni paracrine in grado di condizionare il comportamento di cellule vicine.
- Il tumore richiama cellule immunitarie pro-tumorali (es. macrofagi associati al tumore, TAM) e rilascia specie reattive dell’ossigeno e fattori di crescita che favoriscono la mutazione genomica e la proliferazione tumorale.
- Le cellule senescenti rimangono in arresto replicativo ma restano metabolicamente attive; esse producono il fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP), un prodotto combinato di citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita e metalloproteinasi di matrice che stimola la proliferazione cellulare, il mantenimento della matrice extracellulare, la neoangiogenesi e il processo di metastatizzazione.
- La carcinogenesi può anche essere condizionata in modo diretto dalla composizione del microbiota: stati di disbiosi intestinale possono alterare la produzione di metaboliti protettivi e favorire l’espansione di specie batteriche patogene. Ciò promuove l’attivazione di recettori dell’immunità innata e la conseguente risposta infiammatoria cronica nel microambiente, che facilita e sostiene la progressione del tumore (Koya & Ibrahim, 2024; Zhao et al., 2021).
- Tra gli ulteriori adattamenti che sostengono la crescita e la sopravvivenza neoplastica, la riprogrammazione metabolica riveste un ruolo centrale. Le cellule tumorali modificano infatti l’utilizzo dei principali substrati energetici e le proprie vie biosintetiche in risposta alle elevate richieste proliferative e alle condizioni del microambiente. Tali adattamenti, strettamente connessi agli altri hallmarks tumorali, vengono approfonditi nella sezione successiva.

### 1.2.2 Fattori di rischio oncologici

Secondo le stime del Global Burden of Disease (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022) il 44,4% dei decessi a livello globale causati dal cancro è attribuibile a fattori di rischio modificabili, dato che evidenzia quanto la prevenzione sia l’approccio fondamentale per ridurre il rischio di insorgenza delle neoplasie e soprattutto la mortalità legata alle loro manifestazioni (Koya & Ibrahim, 2024). I fattori di rischio possono essere suddivisi in comportamentali (legati allo stile di vita e alle scorrette abitudini), metabolici, ambientali, legati agli agenti infettivi e genetici (sono enfatizzate le sindromi ereditarie di predisposizione al cancro).

**Determinanti di rischio comportamentali e stili di vita (modificabili):**

Il principale determinante di DALYs (Disability-Adjusted Life Years) oncologici per ambo i sessi è costituito dal fumo di sigaretta, responsabile di circa il 60% dei decessi per carcinoma polmonare e associato alle neoplasie del cavo orale, della laringe, dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, del rene e della vescica. In esso sono presenti oltre 70 sostanze cancerogene appartenenti al Gruppo 1 IARC (es. idrocarburi aromatici policiclici, nitrosammine, benzene, formaldeide). Queste possiedono azione genotossica tramite cui si generano complessi DNA-agente chimico che inducono mutazioni puntiformi in geni oncosoppressori come *TP53* e la compromissione della clearance mucociliare respiratoria. Nel microambiente tumorale viene innescato uno stato di infiammazione conica e di stress ossidativo. Il rischio di carcinoma polmonare non viene incrementato esclusivamente nei fumatori attivi, bensì aumenta anche con l'inalazione di fumo passivo nei soggetti non fumatori (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022; IARC, 2012).

Il consumo di alcol viene classificato dall'IARC come carcinogeno di Gruppo 1 IARC. I dati epidemiologici mostrano un'associazione dose-dipendente tra assunzione di alcol e la maggiore incidenza di tumori del tratto aereo e digestivo superiori (cavo orale, faringe, laringe ed esofago), del fegato, del colon-retto e della mammella femminile; è inoltre confermato che non esiste una soglia di assunzione minima sicura. Il danno metabolico è indotto per lo più dall'acetaldeide, metabolita primario, altamente reattivo e tossico dell'etanolo; essa inibisce i sistemi enzimatici di riparazione del danno del DNA, interferisce con la sintesi nucleotidica e causa rotture a livello dei cromosomi; inoltre l'alcol altera il metabolismo dei folati (vitamina B9), la metilazione del DNA, favorisce la perossidazione lipidica e incrementa i livelli di estrogeni circolanti (aumenta il rischio di carcinoma mammario recettore-positivo). Alcuni soggetti possiedono una variante genetica che porta a un deficit dell'enzima acetaldeide deidrogenasi 2 (ALDH2), a causa del quale viene accumulata acetaldeide e amplificato il rischio di neoplasia (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022; IARC, 2012).

Va sottolineato che l'azione sinergica del consumo di alcol e fumo di sigaretta moltiplica fortemente l'esposizione ai tumori della testa-collo ed esofagei: l'etanolo agisce come un solvente che aumenta la permeabilità delle mucose facilitando la penetrazione delle sostanze cancerogene del fumo (IARC, 2012; GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022).

L'esposizione all'insorgenza neoplastica viene accentuata dallo scorretto regime alimentare, evidenziando soprattutto i potenziali danni correlati ad alcune categorie di alimenti (WCRF/AICR, 2018)

- Carni processate e trasformate (Gruppo 1 IARC): salumi, insaccati e carne essiccata contengono nitriti e nitrati con funzione conservante; essi favoriscono la formazione di composti N-nitrosi (NOCs), a cui si aggiungono idrocarburi aromatici policiclici (IPA) e ammine eterocicliche (HCA), agenti genotossici per l'epitelio del colon prodotti tramite la cottura ad alte temperature.
- Carni rosse fresche (Gruppo 2A IARC): l'elevata quantità di ferro eme promuove la formazione di ROS e la perossidazione lipidica a livello della mucosa intestinale.
- Alimenti conservati sotto sale: un loro elevato consumo provoca un danno meccanico e chimico alla mucosa gastrica; ciò determina infiammazione cronica e una maggiore vulnerabilità all'infezione da *Helicobacter pylori*.
- Bevande zuccherate e cibi ad alto carico glicemico: essi promuovono picchi glicemici e iperinsulinemia, fattori che alimentano l'asse insulina/IGF-1 e la proliferazione cellulare;
- Contaminazione da aflatossine: l'aflatossina B1 (prodotta da *Aspergillus spp.* in cereali e frutta secca mal conservati) è un potente cancerogeno genotossico che agisce soprattutto sul fegato ed è in grado di indurre mutazioni nel gene oncosoppressore TP53.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità distingue l'inattività fisica (mancato raggiungimento dei livelli minimi di attività raccomandati) dalla sedentarietà (tempo prolungato trascorso in posizione seduta o reclinata) come fattori di rischio indipendenti. L'inattività fisica promuove l'accumulo di tessuto adiposo viscerale, rallenta il transito intestinale e peggiora l'insulino-resistenza, compromettendo le difese immunitarie antineoplastiche (WCRF/AICR, 2018).

**Fattori di rischio metabolici**

Il sovrappeso e l'obesità (definiti da un Indice di Massa Corporea ($\geq 25$ kg/m$^2$ e $\geq 30$ kg/m$^2$) e il conseguente accumulo di grasso viscerale sono collegati ad un rischio per almeno 13 tipologie tumorali diverse: promuovono i carcinomi dell'endometrio, del rene, del colon-retto, dell'esofago, del pancreas, della mammella post-menopausa e del fegato. L'eccesso ponderale favorisce una condizione di infiammazione cronica, dovuta al richiamo di macrofagi M1 e citochine infiammatorie (IL-6, TNF-$\alpha$), attivazione di NF-kB e STAT3 e creazione di un ambiente pro-tumorale; inoltre promuove la condizione di iperinsulinemia che riduce la sintesi di IGFBP-1/2, aumentando l'IGF-1 libero e lo stimolo delle vie Ras/MAPK e PI3K/Akt/mTOR, con blocco dell'apoptosi. Un altro aspetto da osservare è che l'eccesso di peso contribuisce all'iper-espressione dell'aromatasi nel tessuto adiposo, che converte gli androgeni in estrogeni e promuove lo sviluppo dei tumori ormono-dipendenti; è anche evidente che l'aumento del rapporto leptina/adiponectina favorisca sia i processi

di neovascolarizzazione che la transizione epitelio-mesenchimale (WCRF/AICR, 2018; Zhao et al., 2021).

**Fattori ambientali e agenti infettivi**

L'inquinamento atmosferico, l'esposizione ad agenti chimici e industriali (amianto, benzene, silice cristallina, cromo esavalente), le radiazioni ionizzanti e le ultraviolette costituiscono i principali agenti ambientali che promuovono l'insorgenza dei tumori. Un esempio è definito dall'amianto, causa primaria del mesotelioma pleurico e del carcinoma polmonare legato all'ambiente di lavoro; i raggi UV invece rappresentano il principale agente eziologico per il melanoma e per i carcinomi cutanei non-melanoma (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022).

Anche gli agenti infettivi sono definiti come fattori di rischio in circa il 13-15% dei tumori su scala mondiale, con maggiore impatto nei paesi a medio e basso reddito (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022).

Infezioni croniche da *Papillomavirus* Umano (HPV, responsabile della totalità dei carcinomi della cervice uterina e di una quota crescente di tumori orofaringei), virus dell'epatite B e C (HBV e HCV, causa primaria dell'epatocarcinoma) e *Helicobacter pylori* (associato ad adenocarcinoma gastrico e linfoma MALT), attraverso oncoproteine virali come E6/E7 per HPV o HBx per HBV o indirettamente mediante danno tissutale cronico, stress ossidativo e continuo turnover cellulare rigenerativo (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022).

**Fattori genetici e componente ereditaria**

Circa il 5-10% delle neoplasie maligne hanno eziologia principalmente ereditaria, causata da mutazioni geniche che aumentano in modo significativo il rischio di sviluppare la malattia.

Le sindromi di predisposizione ereditaria ai tumori includono la Sindrome del Cancro Ereditario alla Mammella e all'Ovaio (HBOC), la Sindrome di Lynch (HNPCC) e la Sindrome di Li-Fraumeni.

L'HBOC è causata da mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* delle cellule germinali; essi sono coinvolti nella riparazione dei danni al DNA mediante il meccanismo di ricombinazione omologa. I portatori presentano un rischio pari al 70-80% per il carcinoma mammario e del 40-50% per quello alle ovaie.

Il Cancro Colorettale Ereditario non Poliposico è causato invece da varianti geniche dei sistemi di riparazione dei disappaiamenti del DNA ((*Mismatch Repair* - MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Il deficit del sistema di riparazione MMR (*Mismatch Repair*) causa instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *Microsatellite Instability-High*) e promuove il rischio di sviluppo di tumori del colon-retto, endometrio, dello stomaco e dell'ovaio.

Infine, la Sindrome di Li-Fraumeni viene associata a mutazioni eterozigoti a livello delle cellule germinali nell'oncosoppressore TP53; essa determina l'insorgenza precoce di sarcomi dei tessuti molli e ossei, di tumori cerebrali, carcinomi della corteccia surrenalica e carcinomi mammari (Garutti et al., 2023).

È importante sottolineare come diversi fattori di rischio oncologico modificabili, tra cui eccesso ponderale, inattività fisica e abitudini alimentari non salutari, rappresentino anche importanti determinanti dello sviluppo del DM2. Questa sovrapposizione può contribuire, almeno in parte, all'associazione epidemiologica tra DM2 e neoplasie. Tuttavia, oltre alla condivisione di fattori di rischio, il DM2 è caratterizzato da specifiche alterazioni metaboliche e ormonali potenzialmente in grado di influenzare la crescita e la progressione tumorale. La relazione tra metabolismo e cancro assume pertanto particolare rilevanza per comprendere i meccanismi alla base dell'associazione tra DM2 e malattia oncologica.

### 1.2.3 Alterazioni metaboliche nel tumore

La riprogrammazione metabolica cellulare costituisce uno dei tratti distintivi (hallmarks) della formazione neoplastica; è un meccanismo necessario per sostenere l'elevata richiesta energetica, la biosintesi di macromolecole e la sopravvivenza delle cellule tumorali all'interno della loro nicchia restrittiva (Hanahan, 2022; Nong et al., 2023).

- L'Effetto Warburg riguarda un'alterazione del metabolismo dei carboidrati; questo effetto consiste nel fatto che sfruttano preferenzialmente la via glicolitica aerobia. Essa determina la conversione di glucosio in lattato anche in presenza di adeguate concentrazioni di ossigeno, mentre la fosforilazione ossidativa mitocondriale tipica delle cellule differenziata viene bypassata (Martínez-Reyes & Chandel, 2021). Questa via viene promossa dai fattori HIF-1/$\alpha$ e c-Myc, e prevede l'aumento dei trasportatori GLUT1/3 e dell'enzima Esocinasi 2 (HK2). Il rallentamento della reazione da parte della piruvato chinasi PKM2 accumula intermedi glicolitici che alimentano la via dei pentoso-fosfati per produrre NADPH e ribosio (Nong et al., 2023). Infine, l'enzima LDHA converte il piruvato in lattato (rigenerazione di $NAD^+$), che viene poi espulso nel microambiente dai trasportatori MCT1 e MCT4 (Supabphol et al., 2021).
- Anche il metabolismo lipidico viene riprogrammato tramite l'incremento della sintesi di acidi grassi e colesterolo indipendentemente dalla disponibilità di lipidi esogeni circolanti (Nong et al., 2023). I lipidi sono necessari per la biosintesi delle membrane cellulari, la segnalazione tumorale e la prevenzione della lipotossicità.
  Il citrato mitocondriale viene esportato nel citosol, convertito in acetil-CoA dall'enzima ATP Citrato Liasi; dopo l'acetil-CoA viene carbossilato in malonil-CoA tramite l'Acetil-CoA; alla

fine viene assemblato in acido palmitico dal complesso multifunzionale. Il fattore di trascrizione SREBP1 viene iperattivato in seguito alla segnalazione oncogenica dell'asse PI3K/Akt/mTORC1. L'eccesso di acidi grassi viene esterificato e stoccato sottoforma di trigliceridi in gocce lipidiche; esse fungono da riserva energetica utilizzabile mediante la $\beta$-ossidazione in condizioni di carenza nutrizionale (Martínez-Reyes & Chandel, 2021).

Accanto alla lipogenesi *de novo*, le cellule tumorali possono anche aumentare l'utilizzo di lipidi esogeni. La sovraespressione di proteine coinvolte nel trasporto degli acidi grassi, tra cui FABP4, può favorire la captazione di acidi grassi a catena lunga e il loro convogliamento verso la β-ossidazione mitocondriale. L'energia e gli intermedi metabolici così ottenuti possono contribuire alla sopravvivenza della cellula neoplastica, alla resistenza ai trattamenti e alla capacità metastatica (Martínez-Reyes & Chandel, 2021).

- La riorganizzazione metabolica coinvolge anche gli amminoacidi. Le cellule tumorali ne necessitano un elevato apporto, soprattutto della glutammina. Questo amminoacido entra nella cellula mediante il trasportatore SLC1A5, viene convertito in glutammato dalla Glutaminasi 1 (GLS1) mitocondriale. Il glutammato viene convertito a sua volta in alfa-chetoglutarato. A questo punto l'ultimo substrato fornisce al ciclo di Krebs scheletri carboniosi (anaplerosi) per sostenere la produzione di energia, fornire azoto necessario per la sintesi di amminoacidi non essenziali e acidi nucleici (Nong et al., 2023).

  Nel frattempo, l'intermedio glicolitico 3-fosfoglicerato viene deviato dall'enzima 3-Fosfoglicerato Deidrogenasi nella via biosintetica della serina: essa alimenta il ciclo dei mono carboni, via che fornisce gruppi metilici coinvolti nelle modificazioni epigenetiche del DNA e degli istoni ed è di supporto alla biosintesi di purine e alla rigenerazione ulteriore di NADPH (Martínez-Reyes & Chandel, 2021).

Le cellule neoplastiche sono inoltre dotate di plasticità metabolica, che permette loro di alternare la via di glicolisi aerobia e la fosforilazione ossidativa (permette la sopravvivenza delle cellule staminali tumorali e promuove la fase di metastatizzazione) sia in risposta alla concentrazione di ossigeno, sia in base alla quantità di nutrienti presenti nel microambiente (Martínez-Reyes & Chandel, 2021; Nong et al., 2023).

Se si riscontra un deficit severo di nutrienti, i tumori che possiedono specifiche mutazioni (come quelle a carico di *KRAS*) attivano due vie alternative di riciclaggio di substrati nutritivi: la macropinocitosi fa sì che i fluidi e alcune proteine extracellulari vengano inglobati in vescicole e degradati nei lisosomi per ricavare amminoacidi liberi; il secondo meccanismo è costituito

dall'autofagia, tramite il quale gli organelli e complessi proteici degradati vengono demoliti (Hanahan, 2022).

Le alterazioni metaboliche appena descritte hanno conseguenze nei confronti dello stroma e delle cellule immunitarie infiltranti: l'accumulo di lattato acidifica lo stroma cellulare; ciò inibisce la secrezione di citochine e l'attività citotossica dei linfociti T effettori e delle cellule Natural Killer; il ph acido conduce anche alla riprogrammazione ad un fenotipo immunosoppressivo e pro-tumorale e pro-angiogenico dei macrofagi associati al tumore (TAM). Infine, le cellule tumorali sottraggono alle cellule immunitarie effettrici il substrato necessario per la loro attività di difesa (tramite la glutaminolisi) con conseguente evasione delle cellule tumorali dal controllo immunitario (Zhao et al., 2021).

Un ulteriore meccanismo di adattamento è rappresentato dalla risposta allo stress del reticolo endoplasmatico, che può insorgere quando l'elevata attività biosintetica compromette il corretto *folding* proteico (Nong et al., 2023). In tali condizioni viene attivata la *Unfolded Protein Response* (UPR), mediata principalmente dai sensori PERK, IRE1α e ATF6. Se persistente, questa risposta può favorire l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 e il rilascio di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1β e IL-18, contribuendo al reclutamento di popolazioni immunitarie pro-tumorali, come MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) e macrofagi TAM M2. Nel complesso, questi processi favoriscono la formazione di un microambiente immunosoppressivo e permissivo alla crescita neoplastica (Zhao et al., 2021).

## 1.3 Diabete mellito di tipo 2 e Cancro

### 1.3.1 Studi epidemiologici DM2 e Cancro

L'incremento globale del DM2 e dell'obesità è uno dei motori dell'aumentata insorgenza di neoplasie su scala mondiale (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022). Per comprendere questo fenomeno è necessario analizzare lo stretto legame tra l'aumento dell'adiposità e le alterazioni metaboliche del glucosio. Spesso queste due condizioni si incontrano nello stesso soggetto e condividono gli stessi meccanismi: iperinsulinemia compensatoria, insulino-resistenza e uno stato di infiammazione cronica di basso grado.

Dalle analisi epidemiologiche del *Global Burden of Disease* emerge che i fattori di rischio metabolici, in particolare l'iperglicemia e il BMI elevato, sono la causa diretta del 5,9% di tutti i nuovi casi di cancro registrati nel mondo, pari a circa 800.000 nuove diagnosi ogni anno (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022). I dati dimostrano inoltre che il DM2 ha un ruolo autonomo nello sviluppo tumorale (2,0% di tutti i casi globali), nonostante l'eccesso ponderale abbia un impatto numerico maggiore (3,9%).

Questo aumentato rischio mostra una preferenza per i carcinomi epatocellulari, i carcinomi dell'endometrio, il tumore del pancreas, il cancro al colon-retto e il tumore della mammella in fase post-menopausale (GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022; Ling et al., 2020). In linea con questi dati, gli studi in letteratura sono concordi nel definire che il DM2 è associato a un aumento di circa il 15% del rischio di tutti i tumori. Questo rischio risulta variabile a seconda delle diverse sedi ed è incrementato fino a due volte per neoplasie quali pancreas, fegato, endometrio e vie biliari, risultate le associazioni più significative alla *bias analysis* nella metanalisi pubblicata su *Diabetes Care* (Ling et al., 2020).

La ricerca scientifica si è chiesta se il legame tra DM2 e tumori fosse di tipo causale; gli studi osservazionali, infatti, sono soggetti a due limiti: il primo risiede nella presenza di fattori confondenti, come l'alimentazione, la sedentarietà e la stessa obesità; il secondo invece consiste nel rischio di causalità inversa, condizione in cui un tumore nelle sue fasi iniziali altera il metabolismo provocando lui stesso il diabete, non viceversa (Tsilidis et al., 2015).

La ricerca più recente ha utilizzato approcci integrati basati su *Umbrella Review* e analisi di randomizzazione mendeliana per chiarire questi dubbi. La randomizzazione mendeliana permette di valutare l'effetto della predisposizione genetica al diabete sfruttando la trasmissione casuale delle

varianti geniche alla nascita, senza considerare tutti i fattori ambientali e comportamentali (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

Grazie a questo approccio è possibile dividere le diverse tipologie di tumore in due grandi categorie:

**Tumori con forte dimostrazione di causalità biologica**

Le evidenze epidemiologiche confermano una relazione causale diretta tra il DM2 e l'aumentato rischio del carcinoma epatocellulare (aumento del rischio fino al +100-150%), dell'adenocarcinoma del pancreas (+50-80%) e del carcinoma dell'endometrio (+100-120%); in questi organi i livelli elevati di insulina e l'iper-espressione del fattore di crescita IGF-1 stimolano la proliferazione delle cellule tumorali, con effetto anti-apoptotico (Tsilidis et al., 2015; Ling et al., 2020; Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Tumori con rischio mediato dal fattore di rischio obesità**

Per quanto riguarda altre forme tumorali, come il carcinoma della mammella post-menopausale o il tumore al colon-retto, gli studi di sintesi di Randomizzazione Mendeliana considerano di minor rilievo il ruolo causale diretto del diabete isolato, ma lo legano maggiormente all'accumulo di adiposità viscerale, all'infiammazione cronica sistemica o agli ormoni steroidei sessuali (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

Alcuni studi condotti su grandi banche dati di popolazione dimostrano che la maggiore durata del diabete e l'insorgenza delle complicanze microvascolari si associano ad un ulteriore aumento del rischio oncologico (Raut et al., 2024). L'esposizione prolungata a livelli elevati di glicemia, lo stress ossidativo e l'accumulo di AGEs (*Advanced Glycation End-products*) possono infatti danneggiare il DNA in modo progressivo e modificano lo stroma tumorale; questo favorisce la proliferazione delle cellule tumorali e la loro diffusione metastatica (Palanissami & Paul, 2023; Zhang et al., 2024). Aggiungere però che altri studi hanno dimostrato un picco di rischio di cancro proprio in prossimità della diagnosi di DM2, effetto in parte spiegabile dal fatto che molti dei meccanismi fisiopatologici implicati nella relazione tra DM e cancro (come l'iperglicemia cronica e l'iperinsulinemia) si instaurano e iniziano ad agire già prima della diagnosi di DM conclamato, ma in parte è anche un dato che risente di fenomeni di detection bias e di causalità inversa (soprattutto per alcuni tipi di tumore come quelli di fegato e pancreas) (Lega et al., 2016; Harding et al., 2015).

Un altro studio recente ha inoltre dimostrato come il rischio relativo di cancro in generale sia più alto in pazienti con diagnosi di DM2 in età più giovane (probabilmente in quanto un'età più giovane alla diagnosi riflette uno stato metabolico peggiore associato a un maggior rischio di complicanze e comorbidità) (Li et al., 2024).

L’insieme di questi dati epidemiologici indicano il DM2 come un amplificatore del rischio tumorale globale e per specifici distretti d’organo.

Ci sono poi anche diversi studi che dimostrano come il DM2 non solo sia associato a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie maligne, ma anche a un’aumentata mortalità per tumore (incremento stimato intorno al 25%) e alcune evidenze, anche se più variabili in letteratura, di incremento di mortalità sito-specifica per diversi tipi di tumore. In questo aumento della mortalità si ritiene giochino un ruolo soprattutto importante le comorbidità e complicanze frequentemente associate alla malattia diabetica, quali quelle CV o renali, che potrebbero portare in alcuni a casi a optare per delle strategie terapeutiche meno aggressive e quindi potenzialmente subottimali, con conseguenti outcome oncologici peggiori (Seshasai et al., 2011; Giovannucci et al., 2010).

Per questo è necessario. Ciò suggerisce la necessità di integrare controlli metabolici e di prevenzione oncologica per un’adeguata gestione clinica del paziente diabetico (Park et al., 2014).

**Impatto del DM2 nel contesto italiano**

Secondo i dati ufficiali di popolazione e le analisi di *Real-World Evidence* condotte sul nostro Sistema Sanitario Nazionale in Italia, il DM2 interessa oltre il 5-6% della popolazione generale (più di 3,5 milioni di persone) e raggiunge percentuali sempre più alte tra gli anziani (Ministero della Salute, 2024).

Le analisi effettuate su ampie banche dati sanitarie nazionali, come quelle pubblicate nel Rapporto ARNO Diabete, curato dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), mostrano che i soggetti con diabete hanno un incremento del rischio di sviluppare un tumore pari a circa il +21% rispetto alla popolazione non diabetica. Anche in Italia i picchi di rischio più elevati si registrano per il tumore del fegato (+150%), del pancreas, del colon-retto e dell’endometrio (+60% e +30%) (Società Italiana di Diabetologia & Associazione Medici Diabetologi, 2019).

Queste evidenze epidemiologiche hanno spronato le principali società scientifiche italiane (tra cui SID, AMD e le società oncologiche) alla promozione di percorsi di cura sempre più coordinati: garantire un buon controllo glicemico e scegliere terapie ipoglicemizzanti neutre o protettive nei confronti della crescita tumorale. Lo scopo è quello di prevenire le complicanze metaboliche e migliorare la tollerabilità e l’efficacia delle terapie oncologiche (Società Italiana di Diabetologia & Associazione Medici Diabetologi, 2019).

### 1.3.1.1 Tumori associati al DM2

Le evidenze epidemiologiche indicano che l'associazione tra DM2 e rischio oncologico non è uniforme, ma varia in relazione alla sede tumorale, risultando particolarmente marcata per specifiche neoplasie maligne.

**Carcinoma Epatocellulare e Tumori delle Vie Biliari**

In questi distretti anatomici il rischio di sviluppare una neoplasia raddoppia rispetto alla popolazione non diabetica (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

Il fegato è il primo organo esposto all'iperinsulinemia portale, la quale stimola di continuo i recettori dell'insulina e dell'IGF-1 espressi sugli epatociti, iperattiva la cascata di segnalazione oncogenica PI3K/Akt/mTORC1 che sopprime le vie di segnalazione di morte cellulare programmata e promuove la proliferazione tumorale (Laplante & Sabatini, 2012; Pearson-Stuttard et al., 2021).

L'accumulo tissutale di lipidi causa steatosi e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASLD/MASH). La steatosi epatica provoca l'iperproduzione di specie reattive dell'ossigeno e di citochine pro-infiammatorie come TNF-$\alpha$ e IL-6 (Park et al., 2014; Zhao et al., 2021).

I radicali liberi danneggiano il DNA e stimolano la fibrogenesi, mentre lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica di basso grado e l'iperstimolazione dell'asse insulina/IGF-1 creano il microambiente ideale per la neoplasia (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Carcinoma del Pancreas (Adenocarcinoma Duttale Pancreatico-PDAC)**

A livello delle cellule epiteliali duttali pancreatiche l'iperinsulinemia dovuta alla stretta vicinanza con le isole pancreatiche, attiva la via delle MAPK/ERK, tramite cui vengono inibiti i processi anti-apoptotici e favorita la proliferazione tumorale. L'iperglicemia cronica alimenta il metabolismo glicolitico delle cellule acinari e duttali e ciò favorisce l'accumulo di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs); essi si legano al recettore RAGE e incrementano lo stress ossidativo e le mutazioni somatiche precoci (a carico dell'oncogene *KRAS* e dell'oncosoppressore tumorale *TP53*) (Pearson-Stuttard et al., 2021).

I dati epidemiologici sottolineano infine che l'esordio improvviso di un diabete di nuova diagnosi in età adulta rappresenta spesso un sintomo precoce dello stesso PDAC (*Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*); ciò viene scatenato dall' ipossia tissutale, dalla secrezione di peptidi diabetogeni come l'amilina e dalla progressiva distruzione del parenchima esocrino ed endocrino del pancreas (Tsilidis et al., 2015).

**Carcinoma dell'Endometrio**

Rispetto ad altri tumori ginecologici, il carcinoma endometriale mostra una correlazione particolarmente marcata con il DM2. Dal punto di vista patogenetico vi è una sinergia tra iperinsulinemia, insulino-resistenza e iperestrogenismo relativo:

- L'insulina in eccesso inibisce a livello degli epatociti la sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali e determina un incremento della quantità libera e biologicamente attiva degli estrogeni circolanti (Pearson-Stuttard et al., 2021).
- Gli estrogeni liberi esercitano un'azione proliferativa continua nei confronti dell'epitelio endometriale in assenza dell'azione regolatoria del progesterone.
- Contemporaneamente, l'insulina stimola l'isoforma A del recettore dell'insulina e il recettore IGF-1 sul tessuto endometriale; l'attivazione della cascata PI3K/Akt sopprimerà i geni pro-apoptotici. Inoltre, viene aumentata la disponibilità locale di IGF-1, che potenzia il segnale degli estrogeni nell'indurre l'iperplasia endometriale alla trasformazione maligna (Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Carcinoma del Colon-Retto (CRC)**

Anche in questo distretto presiede l'azione dell'iperinsulinemia: i recettori epiteliali stimolano la cascata Wnt/$\beta$-catenina e la via delle MAPK/ERK, il turnover cellulare accelera fino alla formazione di adenomi poliposi, precursori benigni del carcinoma (Pearson-Stuttard et al., 2021). L'iperglicemia cronica e una dieta ipercalorica sono altri fattori scatenanti: essi alterano la composizione del microbiota, rallentano il transito intestinale e prolungano il contatto della mucosa del colon con gli acidi biliari secondari e i metaboliti intermedi e genotossici (Pearson-Stuttard et al., 2021).

Infine, l'eccesso energetico sopprime l'attività della AMPK, viene rimossa l'inibizione su mTORC1 e favorita la sintesi proteica, la transizione epitelio-mesenchimale e la capacità invasiva e metastatica (Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Carcinoma della Mammella (fase post-menopausale)**

Nelle donne affette da DM2 vi è un aumento significativo dell'incidenza di carcinoma mammario, maggiormente diffuso nella popolazione in post-menopausa (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

Nella fase post-menopausale, in assenza della produzione ovarica di estrogeni, l'enzima aromatasi li sintetizza a partire dagli androgeni all'interno dei tessuti non ghiandolari, in particolare nel tessuto adiposo e mammario; l'iperinsulinemia potenzia l'attività dell'aromatasi nei pre-adipociti mammari

e sopprime la sintesi epatica di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), generando un picco di estradiolo libero; gli estrogeni si legano al recettore estrogenico $\alpha$ e avviano la trascrizione dei geni che regolano il ciclo cellulare (Park et al., 2014; Pearson-Stuttard et al., 2021; ).

Parallelamente l'insulina e gli acidi grassi liberi attivano i recettori IR/IGF-1 e potenziano l'azione mitogena degli estrogeni (proliferazione cellulare). Questo segnale aumenta l'espressione della ciclina D1 e l'attivazione di Mtorc1; la transizione dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare viene accelerata tanto da promuovere la carcinogenesi mammaria (Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Sedi tumorali a moderata associazione con il diabete di tipo 2**

Le analisi epidemiologiche evidenziano che il DM2 è associato anche con altre neoplasie; tuttavia, tali associazioni sono caratterizzate da un grado di associazione moderato, debole o parzialmente condizionato da fattori confondenti (Tsilidis et al., 2015).

Nell'insorgenza del carcinoma Renale a cellule chiare sono coinvolti principalmente tre meccanismi: l'iperfiltrazione glomerulare, lo stress ossidativo causato da iperglicemia sulle cellule tubulari e la sovrastimolazione della via IGF-1/mTORC1.

Diversi studi osservazionali rilevano che anche il carcinoma alla vescica sia associato positivamente al DM2. Tuttavia, si precisa che questo legame potrebbe essere influenzato da fattori di rischio comportamentali, come l'abitudine al fumo, o l'assunzione passata di specifici farmaci ipoglicemizzanti, come il pioglitazone (Tsilidis et al., 2015).

Proseguendo, il carcinoma tiroideo mostra una debole associazione con la patologia diabetica; l'infiammazione di basso grado, l'iperinsulinemia e il TSH agiscono in modo combinato sui tireociti, promuovendone la proliferazione e la trasformazione neoplastica (Tsilidis et al., 2015).

Le neoplasie ematologiche (Leucemie, Linfomi non-Hodgkin, Mieloma Multiplo) evidenziano un'associazione debole con il diabete di tipo 2 (Zhao et al., 2021).

**Associazione inversa tra DM2 e Carcinoma della prostata**

Esiste un apparente effetto protettivo da parte del DM2 nei confronti del Carcinoma della Prostata, dovuto soprattutto alla progressiva riduzione dei livelli di testosterone libero e totale circolante che si verifica nei soggetti affetti da DM2 in stadio avanzato con severa insulino-resistenza e adiposità viscerale.

L’ipogonadismo secondario ipogonadotropo (ridotta produzione di LH e FSH) tipico del diabete avanzato contrasta la proliferazione cellulare degli epiteli prostatici determinando una riduzione dell’incidenza delle neoplasie prostatiche (Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021).

### 1.3.2 DM2 e Cancro: potenziali meccanismi implicati

Il legame tra il diabete di tipo 2 e l’insorgenza neoplastica è guidato da alterazioni metaboliche, ormonali e infiammatorie ben precise. La complessa interazione tra l'iperglicemia cronica, la via di segnalazione insulinica e lo stress infiammatorio è integrata e delineata dalla Figura 5 (Arcidiacono et al., 2012). I principali meccanismi coinvolti sono delineati nei seguenti sottocapitoli.

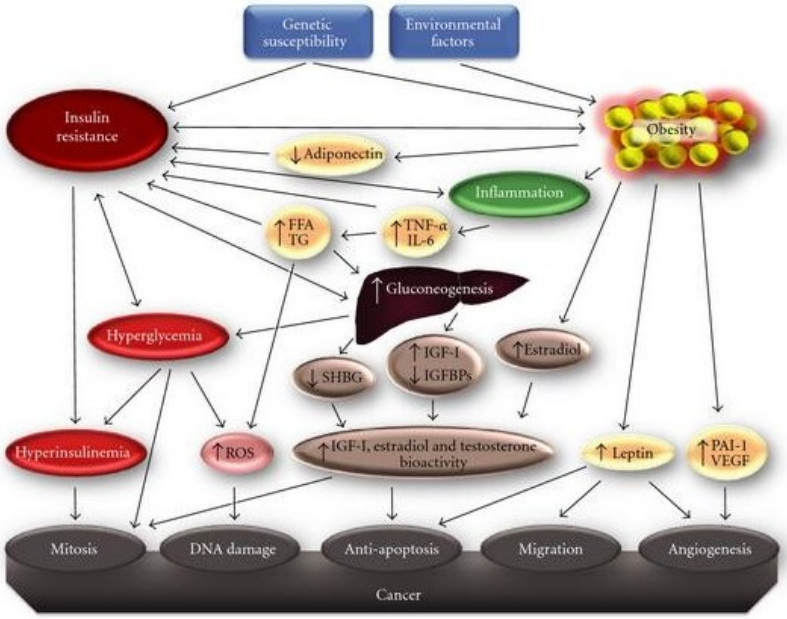


**Figura 5**: Panoramica dei meccanismi molecolari tra obesità, DM2 e cancro. Schema integrato dei fattori genetico-ambientali, metabolici (iperinsulinemia, iperglicemia) ed endocrino-infiammatori (IGF-1, estradiolo, TNF-α, IL-6, leptina). Tali alterazioni promuovono la proliferazione cellulare, il danno al DNA, l'inibizione dell'apoptosi, la migrazione e l'angiogenesi. Fonte: Adattato da Arcidiacono et al., 2012)

#### 1.3.2.1 Iperglicemia cronica

In risposta alla condizione iperglicemica le cellule tumorali aumentano l’espressione dei trasportatori GLUT1 e GLUT3; ciò determina saturazione della via glicolitica con conseguente deviazione degli intermedi verso la via dei pentoso-fosfati per la biosintesi dei nucleotidi e NADPH e verso la catena di trasporto degli elettroni (Nong et al., 2023).

L’eccesso metabolico porta a una produzione incontrollata di ROS, che inattivano la fosfatasi oncosoppressore PTEN e innescano l’iperattivazione delle cascate chinasiche *pro-survival* PI3K/Akt

e MAPK/ERK. L'instabilità genomica e la resistenza all'apoptosi sono i risultati finali di questo stress ossidativo (Supabphol et al., 2021; Zhang et al., 2024).

L'iperglicemia prolungata accelera i processi di glicazione non enzimatica delle proteine e dei lipidi e porta all'accumulo sistemico e tissutale dei prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs); la via di segnalazione AGE-RAGE promuove un segnale pro-infiammatorio e pro-metastatico. Contemporaneamente il fattore di trascrizione NF-$\kappa$B viene fosforilato, trasloca nel nucleo e induce la trascrizione di citochine infiammatorie (IL-6, TNF-$\alpha$), la secrezione del fattore pro-angiogenico VEGF e l'espressione delle metalloproteasi di matrice MMP-2 e MMP-9. La degradazione della lamina basale e il riarrangiamento del citoscheletro conducono alla transizione epitelio-mesenchimale. Questo *pathway* favorisce il processo metastatico a distanza (Palanissami & Paul, 2023; Rojas et al., 2023).

#### 1.3.2.2 Obesità e disfunzione del tessuto adiposo

In soggetti con DM2 obesi o in sovrappeso, il tessuto adiposo viscerale è ipertrofico e si trasforma progressivamente in un organo endocrino alterato, in grado di modificare la nicchia tumorale (Park et al., 2014).

La prima conseguenza dell'ipertrofia cronica degli adipociti è lo sviluppo di un'ipossia locale perché il sistema vascolare non è più in grado di nutrirli e ossigenarli. Questa condizione favorisce l'accumulo del fattore di trascrizione HIF-1$\alpha$ e ciò genera necrosi degli adipociti e il richiamo di macrofagi pro-infiammatori M1: essi si organizzano in strutture a corona (*Crown-Like Structures*) attorno alle cellule parenchimali necrotiche. Infine, si genera uno stato di infiammazione cronica di basso grado, causato dall'elevata quantità di citochine pro-infiammatorie rilasciate dai macrofagi (Park et al., 2014; Zhao et al., 2021).

Contemporaneamente si verifica un grave sbilanciamento nella secrezione delle adipochine e degli ormoni steroidei:

- Iperleptinemia: la leptina si lega al suo recettore Ob-R sulle cellule tumorali, innesca la via di segnalazione JAK2/STAT3 (che induce la trascrizione del gene anti-apoptotico *BCL2*) e l'asse PI3K/Akt/mTORC1; in questo modo viene stimolata la proliferazione cellulare e la neoangiogenesi tumorale (Park et al., 2014).
- Ipadiponectinemia: i livelli di adiponectina risultano drasticamente ridotti; la AMPK perde la sua attività e mTORC1 viene mantenuto attivo: verranno favoriti l'anabolismo e la crescita tumorale (Park et al., 2014).

- Interazione estrogenica ed espressione dell'aromatasi: nei tumori ormono-sensibili (come il carcinoma mammario in post-menopausa ed il carcinoma endometriale), il TNF-$\alpha$ e l'IL-6 stimolano la trascrizione dell'enzima aromatasi nei pre-adipociti: questo aumenta la conversione degli androgeni surrenalici in estradiolo; l'estradiolo si lega al recettore estrogenico ER-$\alpha$ e promuove la crescita della massa neoplastica (Park et al., 2014).

#### 1.3.2.3 Insulino-resistenza/Iperinsulinemia, pathway IGF-1 e mTOR

L'insulino-resistenza genera uno stato di iperinsulinemia compensatoria cronica, la quale agisce come segnale proliferativo a favore delle cellule tumorali attraverso la riprogrammazione della via di segnalazione mediata dal fattore di crescita insulino-simile IGF-1 e dell'anabolismo cellulare L'insulina stimola la sintesi epatica di IGF-1 e sopprime al contempo la produzione di proteine di legame IGFBP-1 e IGFBP-2; il IGF-1 libero e attivo aumenta nel circolo ematico e nel microambiente tumorale (Rojas et al., 2023; Zhang et al., 2024):

1. IGF-1 e insulina si legano ai recettori tirosin-chinasici IGF-1R e all'isoforma IR-A, reclutano il substrato del recettore dell'insulina e attivano la via PI3K/Akt;
2. Akt fosforila e inattiva il complesso TSC1/TSC2, che iperattiva a sua volta il complesso mTORC-1. Esso agisce come sensore dello stato nutrizionale, energetico e ormonale fosforilando i suoi bersagli S6K1 e 4E-BP1: essi incrementano la sintesi dei ribosomi, la traduzione proteica e la sintesi lipidica a scapito dei processi catabolici e apoptotici;
3. La chinasi Akt fosforila e inattiva la GSK-3/$\beta$, impedendo la degradazione della $\beta$-catenina; essa si accumula nel citosol, trasloca nel nucleo e attiva la trascrizione di geni oncogenici, come la ciclina D1 e *MYC*.

#### 1.3.2.4 Infiammazione cronica e stress ossidativo

Il continuo rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF-$\alpha$, IL-6 e IL-1$\beta$) iperattiva i fattori trascrizionali NF-$\kappa$b e STAT3. Nf-kB induce l'espressione di enzimi ossidanti come la NADPH ossidasi (NOX) e la sintasi dell'ossido nitrico inducibile (iNOS); questo causa un accumulo endogeno di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, e i sistemi antiossidanti citosolici della cellula, come la superossido dismutasi e il glutatione ridotto, non riescono a neutralizzarli. Di conseguenza viene indotta la perossidazione lipidica delle membrane e danno al DNA, come rotture del doppio filamento o sue modificazioni chimiche (Zhang et al., 2024).

L'instabilità genomica aumenta il numero di mutazioni inattivanti geni oncosoppressori come TP53 e mutazioni degli oncogeni con guadagno di funzione. Inoltre, lo stato infiammatorio e l'iperglicemia inducono modificazioni epigenetiche come l'ipermetilazione dei promotori di geni oncosoppressori

ad opera delle DNA-metiltrasferasi (DNMT) e la disfunzione dei microRNA. Questi eventi promuovono l'acquisizione di un fenotipo staminale da parte delle cellule tumorali e la loro resistenza alla chemioterapia (Zhang et al., 2024).

### 1.3.2.5 Effetto Warburg

L'iperglicemia e l'iperinsulinemia croniche forniscono un costante apporto di glucosio che alimenta la riprogrammazione del metabolismo dei carboidrati, nota come effetto Warburg o glicolisi aerobia (Martínez-Reyes & Chandel, 2021). Nei tessuti sani la glicolisi citosolica garantisce un'elevata resa energetica: essa converte il glucosio in piruvato veicolato poi nei mitocondri per alimentare il ciclo di Krebs e la fosforilazione ossidativa. Al contrario, la cellula tumorale predilige la glicolisi aerobica indipendentemente dalla disponibilità di ossigeno; sebbene questo passaggio generi soltanto 2 molecole di ATP per molecola di glucosio, la maggiore rapidità della via glicolitica assicura un maggiore apporto energetico, ovviando alla minore resa con una captazione accelerata del glucosio (Kim & Baek, 2021) (Figura 6).

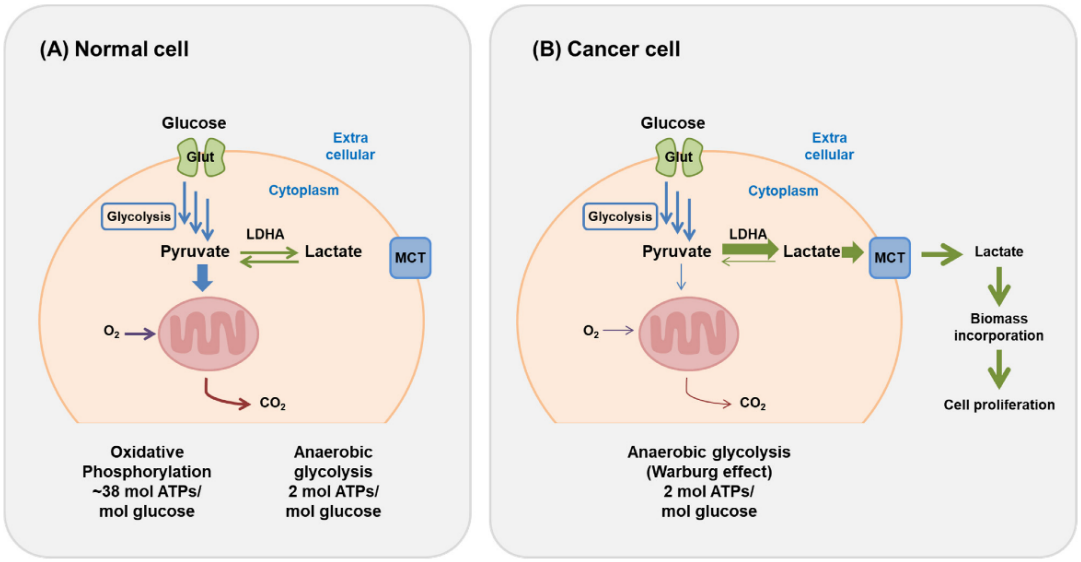


**Figura 6**: Riprogrammazione del metabolismo glucidico e confronto tra la fosforilazione ossidativa fisiologica (A) e la glicolisi aerobica tumorale / Effetto Warburg (B) (Tratto da Kim & Baek, 2021).

La cascata recettoriale PI3K/Akt/mTORC1viene iperattivata dall'insulina e dai fattori di crescita; ciò porta all'espressione dei fattori di trascrizione HIF-1/alpha e *MYC*, i quali sovraesprimono i trasportatori GLUT1 e gli enzimi glicolitici esocinasi-2 e PKM2. La resa di ATP è inferiore rispetto alla via della fosforilazione ossidativa, ma l'elevata velocità della glicolisi fornisce rapidamente intermedi carboniosi utilizzati nella via dei pentoso-fosfati e nella glutaminolisi; lo scopo è quello di

garantire la produzione di nucleotidi, lipidi e amminoacidi necessari alla continua proliferazione delle cellule tumorali (Nong et al., 2023).

Infine, l'isoforma LDHA (Lattato Deidrogenasi A) converte il piruvato in lattato a livello citosolico, il quale viene successivamente estruso nello spazio extracellulare tramite i trasportatori dei monocarbossilati MCT1 e MCT4; la matrice extracellulare viene degradata dal pH acido generato; inoltre, l'acidificazione del microambiente tumorale sopprime l'azione dei linfociti T e delle cellule NK e stimola il rilascio di segnali angiogenici, i quali favoriscono la sopravvivenza e la diffusione metastatica del tumore (Supabphol et al., 2021).

#### 1.3.2.6 Ruolo dei farmaci antidiabetici

Le terapie farmacologiche e comportamentali impiegate nella cura e gestione del DM2 non regolano solamente l'omeostasi glucidica, ma hanno anche un ruolo diretto ed indiretto sulle vie metaboliche del processo neoplastico. Un determinato intervento ipoglicemizzante può esercitare sia effetti protettivi, sia un potenziale ruolo promotore o neutrale sul microambiente tumorale (Rojas et al., 2023; Sciacca et al., 2024; Shlomai et al., 2016).

La dietoterapia e le modificazioni dello stile di vita (come la restrizione calorica e la riduzione del carico glicemico) mostrano un'azione protettiva: essa attenua gli stati di iperglicemia, iperinsulinemia e secrezione di citochine infiammatorie da parte del tessuto adiposo, riduce lo stato di infiammazione cronica di basso grado e priva le cellule tumorali del microambiente ideale per sostenere la crescita neoplastica (Rojas et al., 2023; Shlomai et al., 2016). Per quanto riguarda le terapie farmacologiche, l'analisi della letteratura evidenzia risposte differenziate e talvolta opposte per la stessa classe o molecola:

- Metformina: inizialmente veniva considerata un potente fattore protettivo e antineoplastico nei modelli *in vitro* e negli studi osservazionali, in virtù dell'attivazione diretta dell'oncosoppressore AMPK con inibizione del complesso mTORC1 e blocco della sintesi proteica (Rojas et al., 2023); la metformina ha poi mostrato risultati più eterogenei o neutrali nei trial clinici e nelle valutazioni epidemiologiche successive (Sciacca et al., 2024; Shlomai et al., 2016). Questa discrepanza evidenzia come gli effetti protettivi riscontrati in passato potessero essere in parte influenzati da *bias* metodologici e di selezione (Sciacca et al., 2024; Shlomai et al., 2016).
- Terapie incretiniche (agonisti del recettore GLP-1 e inibitori della DPP-4): presentano evidenze contrastanti in letteratura. Da un lato, il miglioramento dell'omeostasi glucidica, il calo del tessuto adiposo viscerale e la riduzione dell'infiammazione cronica sistemica mediano un'azione indiretta potenzialmente protettiva (Rojas et al., 2023; Shlomai et al.,

2016). Dall'altro, sono stati sollevati interrogativi su un possibile effetto promotore o di stimolo proliferativo tessuto-specifico (ad esempio a livello tiroideo o pancreatico), sebbene la letteratura più recente dimostri una sostanziale neutralità o beneficio indiretto legato alla perdita di peso (Sciacca et al., 2024; Shlomai et al., 2016).

- Inibitori del cotrasportatore SGLT2: questi farmaci, che inducono glicosuria renale, sottraggono glucosio a livello sistemico e ne riducono l'uptake tumorale, limitando la spinta verso la glicolisi aerobia (Rojas et al., 2023). Tuttavia, il loro impatto clinico a lungo termine sull'incidenza e sulla prognosi tumorale rimane oggetto di indagine e si configura come effetto indiretto legato al miglioramento dell'omeostasi glucidica (Sciacca et al., 2024).
- Terapie a base di insulina esogena e secretagoghi (sulfaniluree e glinidi): se da un lato tramite il rapido controllo dell'iperglicemia prevengono le complicanze metaboliche sistemiche, dall'altro l'uso di dosi elevate di insulina o di analoghi con alta affinità per il recettore IGF-1R può attivare la via mitogenica MAPK/ERK, che favorisce la sopravvivenza e la proliferazione tumorale (Rojas et al., 2023; Shlomai et al., 2016). Tuttavia, se l'insulina viene associata a farmaci insulino-sensibilizzanti (come la metformina), a SGLT2i o ad incretine, il fabbisogno insulinico complessivo si riduce; questo limita la stimolazione mitogenica e migliora il profilo di sicurezza oncologica (Rojas et al., 2023; Sciacca et al., 2024).

# 2 Obiettivi dello studio

La relazione tra DM2 e neoplasie è un aspetto di grande interesse clinico e scientifico. Le condizioni di iperglicemia, iperinsulinemia, infiammazione cronica di basso grado e di alterazioni ormonali tipiche del diabete possono favorire la proliferazione e lo sviluppo delle cellule tumorali. Su tali presupposti, il seguente studio retrospettivo ha analizzato i dati di una coorte di pazienti con DM2 seguiti presso il reparto di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'A.O.U. "Maggiore della Carità" di Novara. L'indagine ha preso in esame soggetti con diagnosi di primo tumore diagnosticato entro un intervallo temporale di dieci anni.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di caratterizzare il profilo clinico, metabolico, comportamentale e farmacologico al *baseline* (al momento della diagnosi di diabete) in una coorte di soggetti con DM2 che hanno sviluppato un tumore, valutando in particolare l'associazione tra tali caratteristiche iniziali e il rischio di insorgenza precoce della patologia oncologica. Sono state descritte le variabili anagrafiche, quali età e sesso, l'abitudine al fumo di sigaretta, i parametri antropometrici di peso e Indice di Massa Corporea, il controllo glicemico iniziale valutato tramite l'emoglobina glicata, i principali indici di funzionalità epatica e renale, l'assetto lipidico e le tipologie di terapia antidiabetica impostate alla diagnosi.

L'indagine si è poi focalizzata sulla mappatura della distribuzione oncologica della coorte, con lo scopo di analizzare la frequenza delle diverse sedi anatomiche di insorgenza del tumore, il tempo mediano intercorso fino all'esordio della prima neoplasia, la presenza di una storia familiare di patologia neoplastica e la prevalenza di eventi quali i trattamenti oncologici ricevuti (chirurgia, chemioterapia e radioterapia), le recidive o lo sviluppo di tumori multipli. Particolare rilievo è stato attribuito alla valutazione delle differenze genere-specifiche: sono state confrontate le caratteristiche clinico-metaboliche di partenza e le differenti tipologie di trattamento oncologico affrontato tra la popolazione maschile e quella femminile. Infine, attraverso l'impiego di modelli di regressione uni- e multivariata lo studio ha mirato a identificare i fattori clinici e metabolici rilevati al baseline associati a un maggior rischio di esordio precoce della neoplasia, definita come l'insorgenza entro cinque anni dalla diagnosi di diabete e, nell'ambito di un'ulteriore analisi di sensibilità, entro il primo anno dall'esordio metabolico.

# 3 Materiali e metodi

È stata condotta un'analisi retrospettiva su una coorte monocentrica di soggetti presi in carico presso la Struttura Complessa di Endocrinologia e Diabete dell'A.O.U. "Maggiore della Carità" di Novara nel periodo compreso tra il 1990 e il 2013. Lo studio ha incluso soggetti con prima diagnosi di DM2 he hanno successivamente sviluppato una patologia oncologica.

I criteri di inclusione stabiliti sono stati i seguenti:

- Età maggiore di 18 anni:
- Diagnosi conclamata di DM2;
- Insorgenza di manifestazione neoplastica entro 10 anni dalla diagnosi di DM2.

Contrariamente, sono stati esclusi dal campione i pazienti con casi di tumore antecedente alla diagnosi diabetologica o con diagnosi simultanea delle due condizioni cliniche. Sono stati inoltre esclusi pazienti affetti da forme diabetiche secondarie (causate da farmaci cortisonici o inibitori di mTOR, da patologie endocrine concomitanti come l'acromegalia o conseguente a interventi chirurgici).

L'estrazione dei dati è stata effettuata tra gennaio e luglio 2026 tramite la cartella clinica elettronica Smart Digital Clinic (Meteda S.r.l): è stata analizzata la sezione dell'anamnesi diabetologica mediante parole chiave correlate alla patologia tumorale (es. carcinoma, adenocarcinoma, metastasi, neoplasia, sarcoma, melanoma, linfoma, leucemia, glioma, carcinoma basocellulare, mieloma multiplo, tumori neuroendocrini, NET, HCC, ecc.).

La diagnosi di diabete è stata accertata sulla base dei parametri dei centri diabetologici o della medicina generale (emoglobina glicata HbA1c $\geq$ 6.5%, glicemia a digiuno $\geq$ 126 mg/dL in due determinazioni distinte, o glicemia a 2 ore dall'OGTT > 200 mg/dL) (ref Linee Guida ADA 2026).

**Variabili raccolte**

Per ciascun paziente selezionato sono stati estratti i seguenti parametri (ove disponibili):

- Dati anagrafici: età e sesso;
- Data di diagnosi di diabete;
- Abitudini comportamentali: tabagismo e consumo di alcol
- Dati antropometrici: Peso corporeo e Indice di Massa Corporea (BMI) al basale ($T_0$) e all'ultimo controllo ($T_1$). Il BMI è stato calcolato come peso (kg)/altezza$^2$ (m$^2$) e i soggetti sono stati suddivisi in sottopeso ($< 18.5$ kg/m$^2$), normopeso ($18.5 - 24.9$ kg/m$^2$) ed eccesso ponderale ($\geq 25.0$ kg/m$^2$, categoria che per fini analitici ha inglobato anche i diversi gradi di obesità);

- Parametri metabolici ed ematochimici ($T_0$ e $T_1$): HbA1c, glicemia a digiuno), clearance della creatinina, enzimi epatici (ALT, AST) e assetto lipidico (LDL-c, trigliceridi);
- Complicanze del diabete: Vasculopatia, neuropatia, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza renale e retinopatia, classificate in base alla gravità del danno d'organo;
- Profilo oncologico: le neoplasie sono state categorizzate per modalità di trattamento (chemioterapia, chirurgia, radioterapia, immunoterapia), per distretto d'organo coinvolto (sistema nervoso, testa-collo, torace, tratto gastrointestinale, apparato genitale maschile e femminile, cute, apparato urinario, tessuto emopoietico, mammella, tessuti molli, ghiandole endocrine e neuroendocrine); è stata inoltre considerata la comparsa di recidive o lo sviluppo di un secondo tumore primario. Tra le variabili oncologiche è stata anche considerata la presenza di familiarità neoplastica.

Le terapie ipoglicemizzanti al basale ($T_0$) sono state raggruppate nelle seguenti classi omogenee:

- Dietoterapia;
- Metformina/Acarbosio;
- Sulfoniluree
- Metformina + inibitori DPP-4 / analoghi GLP-1 (o monoterapie con GLP-1/DPP-4i);
- Metformina + SGLT2i (o SGLT2i in monoterapia);
- Insulina basale + GLP-1/DPP-4i ($\pm$ Metformina);
- Insulina basale ($\pm$ Metformina $\pm$ SGLT2i);
- Schema insulinico Basal-Bolus;
- Schema Basal-Bolus ($\pm$ Metformina $\pm$ SGLT2i)

**Analisi statistica**

Le variabili continue sono state descritte mediante media e deviazione standard (DS) o mediana e intervallo interquartile (Q1-Q3) a seconda della distribuzione (verificata tramite test di Shapiro-Wilk e grafico Q-Q). Le variabili qualitative sono state espresse come frequenze assolute e percentuali mentre le comparazioni tra i due sessi sono state svolte mediante test t di Student, test di Mann-Whitney, Chi-quadrato o test esatto di Fisher.

La differenza nella mediana di tempo prima del riscontro del tumore tra i diversi distretti è stata analizzata tramite il test di Kruskal-Wallis. L'insorgenza oncologica è stata suddivisa in precoce ($\leq 5$ anni dalla prima visita diabetologica) e tardiva ($> 5$ anni). Modelli di regressione di Poisson

univariabili e multivariabili con varianza robusta sono stati impiegati per stimare il Rischio Relativo (RR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per l'insorgenza precoce del tumore.

Sono stati valutati due modelli multi-variabili: uno comprendente tutte le covariabili e uno depurato dalle variabili con un numero elevato di dati mancanti. È stata inoltre condotta un'analisi di sensibilità ridefinendo l'insorgenza precoce come $\leq 1$ anno. Infine, le curve di Kaplan-Meier (con log-rank test) sono state utilizzate per stimare la probabilità a tempo di recidiva, sviluppo di un secondo tumore o dell'evento composito. Le analisi sono state svolte mediante i software SAS (v9.4) e R (v4.1.2), fissando l'errore di primo tipo a $\alpha = 0.05$.

# 4 Risultati

**Caratterizzazione della popolazione di studio**

Dall'analisi condotta su una coorte iniziale di 16.788 pazienti affetti da DM2, sono stati selezionati 596 soggetti (età media: 82.01 ± 11.69 anni) che hanno sviluppato una neoplasia. Le caratteristiche demografiche, cliniche e relative allo stile di vita della popolazione al baseline, complessive e stratificate per sesso (350 maschi e 246 femmine), sono riassunte nella Tabella 1.

La maggior parte dei pazienti (80.41%, n=476) presentava al momento della diagnosi una condizione di sovrappeso o obesità (BMI > 25 kg/m²), con un peso medio della popolazione pari a 80.02 ± 15.16 kg e un BMI medio di 29.21 ± 5.02 kg/m². Soltanto il 19.59% (n=116) rientrava nella classe normopeso/sottopeso. Per quanto riguarda il controllo glicemico iniziale, l'HbA1c mediana si attestava al 7.3% (IQR: 6.6-8.7%). Riguardo al trattamento antidiabetico all'esordio, il 35.34% dei soggetti assumeva Metformina o Acarbosio, il 28.45% Sulfaniluree e il 22.24% terapia insulinica basale (da sola o in associazione con Metformina o SGLT2i).

L'analisi stratificata per sesso ha evidenziato significative differenze:

- I maschi presentavano un peso corporeo mediamente più elevato rispetto alle femmine (82.88 ± 15.10 kg vs 75.98 ± 14.32 kg; p < 0.0001), ma un BMI medio inferiore (28.43 ± 4.31 kg/m² vs 30.31 ± 5.69 kg/m²; p < 0.0001).
- È emersa una marcata differenza nella distribuzione del fumo tra i due sessi (p < 0.0001). La maggior parte delle donne risultava non fumatrice (72.28%), mentre tra gli uomini la prevalenza di ex fumatori (47.83%) e fumatori attivi (17.00%) era nettamente superiore.
- Le femmine hanno mostrato valori significativamente più bassi di clearance della creatinina (75.66 ± 25.98 ml/min vs 82.51 ± 29.03 ml/min; p = 0.0033) e livelli mediani inferiori di ALT (22 UI/L vs 23 UI/L; p = 0.0076) rispetto ai maschi.

In merito all'età, alle classi di BMI, ai livelli di HbA1c, al profilo lipidico (trigliceridi e colesterolo LDL), ai livelli di AST e alla terapia diabetica impostata alla diagnosi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative.

**Tabella 1**: Statistica descrittiva delle caratteristiche dei soggetti inclusi nello studio

| Caratteristica | Popolazione | Femmine | Maschi | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Età (anni) | 82.01 ± 11.69 | 82.46 ± 11.73 | 81.69 ± 11.67 | 0.4285† |
| Abitudine al fumo | | | | **<0.0001‡** |
| *Non fumatore* | 222 (50.80%) | 133 (72.28%) | 89 (35.18%) | |
| *Ex fumatore* | 153 (35.01%) | 32 (17.39%) | 121 (47.83%) | |
| *Fumatore attivo* | 62 (14.19%) | 19 (10.33%) | 43 (17.00%) | |
| Classi di BMI | | | | 0.3772‡ |
| *Sottopeso/Normopeso* | 116 (19.59%) | 44 (17.89%) | 72 (20.81%) | |
| *Sovrappeso/obeso* | 476 (80.41%) | 202 (82.11%) | 274 (79.19%) | |
| Peso (kg) | 80.02 ± 15.16 | 75.98 ± 14.32 | 82.88 ± 15.10 | **<0.0001†** |
| BMI (kg/m²) | 29.21 ± 5.02 | 30.31 ± 5.69 | 28.43 ± 4.31 | **<0.0001†** |
| HbA1c (%) | 7.3 (6.6% – 8.7%) | 7.3 (6.6% – 8.6%) | 7.3 (6.6% – 8.7%) | 0.9667* |
| Clearance della Creatinina (ml/min) | 79.68 ± 27.99 | 75.66 ± 25.98 | 82.51 ± 29.03 | **0.0033†** |
| Trigliceridi (mg/dl) | 136.5 (99 – 194) | 134 (102 – 187) | 139 (99 – 201) | 0.5461* |
| Colesterolo LDL (mg/dl) | 123.69 ± 42.03 | 127.4 ± 42.97 | 121.05 ± 41.20 | 0.0726† |
| AST (UI/L) | 24 (18 – 49) | 23 (18 – 49) | 25 (19 – 50) | 0.4709* |
| ALT (UI/L) | 22 (17 – 31) | 22 (16 – 28) | 23 (17 – 33) | **0.0076*** |
| Terapia antidiabetica alla diagnosi | | | | 0.0601‡ |
| *Dieta* | 66 (11.38%) | 23 (9.75%) | 43 (12.50%) | |
| *Metformina/Acarbosio* | 205 (35.34%) | 79 (33.47%) | 126 (36.63%) | |
| *Sulfanilurea* | 165 (28.45%) | 61 (25.85%) | 104 (30.23%) | |
| *Metformina + GLP1/DDPI-4i o monoterapia* | 15 (2.59%) | 6 (2.54%) | 9 (2.62%) | |
| | 129 (22.24%) | 67 (28.39%) | 62 (18.02%) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Insulina basale ± Metformina ± SGLT2i* | | | | |

** Test di Mann-Whitney; ‡ Test del Chi-quadro; † Test t di Student.*

**I dati continui sono espressi come Media ± Deviazione Standard oppure Mediana (IQR: Q1–Q3). I dati categorici sono espressi come Frequenze Assolute (Percentuali). I p-value in grassetto indicano una differenza statisticamente significativa tra i sessi ($p < 0.05$). Le percentuali e le medie delle variabili con dati parziali sono state calcolate sui soggetti con dato disponibile. I dati mancanti (missing) al baseline sono i seguenti: Abitudine al fumo ($n = 159$), ALT ($n = 186$), Familiarità per tumore ($n = 183$), Terapia antidiabetica ($n = 16$), Colesterolo LDL ($n = 15$), Trigliceridi ($n = 10$), AST ($n = 10$), BMI/Classi di BMI ($n = 4$), Peso ($n = 3$), Clearance della Creatinina ($n = 3$) e HbA1c ($n = 2$).*

*Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HbA1c, emoglobina glicata; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; GLP1, glucagon-like peptide 1; DDPIVi, inibitori della dipeptidil-peptidasi IV; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.*

**Tumore Primario**

Il tempo mediano intercorso tra la diagnosi di DM2 e l'esordio del tumore primario è stato di 5.0 anni (IQR: 3.0 – 8.0). Il 50.17% della popolazione (n=299) ha sviluppato la neoplasia entro 5 anni dalla diagnosi di diabete (*early cancer onset*), di cui il 9.90% (n=59) entro il primo anno.

La maggior parte dei pazienti (93.46%, n=557) ha sviluppato un singolo tipo di tumore; 37 soggetti (6.21%) ne hanno sviluppati due e 2 soggetti (0.34%) tre. Una storia familiare di neoplasia è stata riscontrata nel 37.05% dei casi (n=153). La recidiva tumorale si è verificata nel 3.03% dei pazienti (n=18).

In merito alla sede tumorale, la più frequente è risultata il tratto gastrointestinale (23.66%), seguita da mammella (14.60%), sistema emopoietico/sangue (11.58%), tratto urinario (9.90%), torace (8.05%), apparato genitale maschile (7.72%), cute e tessuti molli (7.38%), apparato ginecologico (5.70%), ghiandole endocrine/neuroendocrine (5.03%) e sistema nervoso (2.52%).

Riguardo ai trattamenti oncologici ricevuti, il 74.43% dei pazienti è stato sottoposto a chirurgia, il 49.43% a chemioterapia e il 22.78% a radioterapia.

L'analisi per sesso evidenziata nella Tabella 2 ha dimostrato che le femmine hanno ricevuto proporzionalmente più trattamenti rispetto ai maschi: chemioterapia (55.56% vs 45.16%; $p = 0.0190$), chirurgia (79.57% vs 70.83%; $p = 0.0185$) e radioterapia (36.15% vs 14.41%; $p < 0.0001$).

Come illustrato nella Tabella 3, il tempo mediano all'esordio del tumore in base alla sede è stato di 6 anni per la maggior parte dei distretti, eccezione fatta per il sistema nervoso (3 anni, IQR: 3-6) e per le neoplasie ginecologiche (4.5 anni, IQR: 3-7). L'analisi di Krushal-Wallis non ha tuttavia

evidenziato differenze statisticamente rilevanti nei tempi mediani di insorgenza tra le diverse sedi tumorali (p=0.3463).

**Tabella 2**: Caratteristiche cliniche relative al cancro, stratificate per sesso

| Caratteristica | Popolazione | Femmine | Maschi | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Tempo tra diagnosi di DM2 ed esordio tumore (anni) | 5.0 (3 – 8) | 5.5 (3 – 8) | 5.0 (3 – 8) | 0.8670* |
| Esordio precoce del tumore | | | | |
| *≤ 5 anni* | 299 (50.17%) | 123 (50.00%) | 176 (50.29%) | 0.9452‡ |
| *> 5 anni* | 297 (49.83%) | 123 (50.00%) | 174 (49.71%) | |
| Esordio precoce (Analisi di sensibilità) | | | | |
| *≤ 1 anno* | 59 (9.90%) | 27 (10.98%) | 32 (9.14%) | 0.4608‡ |
| *> 1 anno* | 537 (90.10%) | 219 (89.02%) | 318 (90.86%) | |
| Recidiva tumorale | | | | |
| *No* | 557 (96.97%) | 239 (97.15%) | 338 (96.85%) | 0.8299‡ |
| *Si* | 18 (3.03%) | 7 (2.85%) | 11 (3.15%) | |
| Sede del tumore | | | | |
| *Sistema nervoso* | 15 (2.52%) | 5 (2.03%) | 10 (2.86%) | |
| *Testa e collo/Torace* | 70 (11.74%) | 11 (4.47%) | 59 (16.86%) | |
| *Testa e collo* | 22 (3.69%) | 4 (1.63%) | 18 (5.14%) | |
| *Torace* | 48 (8.05%) | 7 (2.85%) | 41 (11.71%) | |
| *Tratto gastrointestinale* | 141 (23.66%) | 41 (16.67%) | 100 (28.57%) | |
| *Ginecologico* | 34 (5.70%) | 34 (13.82%) | - | |
| *Mammella* | 87 (14.60%) | 86 (34.96%) | 1 (0.29%) | |
| *Tratto urinario* | 59 (9.90%) | 8 (3.25%) | 51 (14.57%) | |
| *Apparato genitale maschile* | 46 (7.72%) | - | 46 (13.14%) | |
| *Cute e tessuti molli* | 44 (7.38%) | 14 (5.69%) | 30 (8.57%) | |
| *Cute* | 43 (7.21%) | 13 (5.28%) | 30 (8.57%) | |
| *Tessuti molli* | 1 (0.17%) | 1 (0.41%) | 0 (0.00%) | |
| | 69 (11.58%) | 28 (11.38%) | 41 (11.71%) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Sangue/Sistema emopoietico* | 30 (5.03%) | 19 (7.72%) | 11 (3.14%) | |
| *Endocrino* | 28 (4.70%) | 18 (7.32%) | 10 (2.86%) | |
| *Ghiandole endocrine* | 2 (0.34%) | 1 (0.41%) | 1 (0.29%) | |
| *Neuroendocrino* | 1 (0.17%) | 1 (0.17%) | 1 (0.29%) | |
| *Osso* | | | | |
| Chemioterapia | | | | **0.0190‡** |
| *No* | 266 (50.57%) | 96 (44.44%) | 170 (54.84%) | |
| *Si* | 260 (49.43%) | 120 (55.56%) | 140 (45.16%) | |
| Chirurgia | | | | **0.0185‡** |
| *No* | 146 (25.57%) | 48 (20.43%) | 98 (29.17%) | |
| *Si* | 425 (74.43%) | 187 (79.57%) | 238 (70.83%) | |
| Radioterapia | | | | **<0.0001‡** |
| *No* | 427 (77.22%) | 136 (63.85%) | 291 (85.69%) | |
| *Si* | 126 (22.78%) | 77 (36.15%) | 49 (14.41%) | |
| Numero di tumori | | | | 0.4504^ |
| 1 | 557 (93.46%) | 233 (94.72%) | 324 (92.57%) | |
| 2 | 37 (6.21%) | 13 (5.28%) | 24 (6.86%) | |
| 3 | 2 (0.34%) | 0 (0.00%) | 2 (0.57%) | |
| Familiarità per tumore | | | | 0.9670‡ |
| *No* | 260 (62.95%) | 98 (60.07%) | 149 (62.87%) | |
| *Si* | 153 (37.05%) | 65 (39.93%) | 88 (37.13%) | |

** Test di Mann-Whitney; ^ Test esatto di Fisher; ‡ Test del Chi-quadro.*

*I dati continui sono espressi come Mediana (IQR: Q1–Q3). I dati categorici sono espressi come Frequenza Assoluta (Percentuale). I p-value in grassetto indicano differenze statisticamente significative tra i sessi ($p < 0.05$).*

**Tabella 3**: Tempo mediano all'esordio del primo tumore

| Sede del tumore | Tempo all'esordio del primo tumore (mediana e Q1-Q3 in anni) | p-value |
|---|---|---|
| *Sistema nervoso* | 3.0 (3.0-6.0) | |
| *Testa e collo/Torace* | 6.0 (3.0 – 8.0) | |
| *Tratto gastrointestinale* | 5.0 (3.0 – 8.0) | |
| *Ginecologico* | 4.5 (3.0 – 7.0) | |
| *Mammella* | 5.0 (3.0 – 8.0) | 0.3463* |
| *Tratto urinario* | 6.0 (4.0 – 8.0) | |
| *Apparato genitale maschile* | 6.0 (3.0 – 8.0) | |
| *Cute e tessuti molli* | 6.0 (4.0 – 8.0) | |
| *Sangue/Sistema emopoietico* | 6.0 (2.0 – 8.0) | |
| *Ghiandole endocrine/Neuroendocrine* | 6.0 (3.0 – 9.0) | |

** Test di Kruskal-Wallis.*

*I dati continui sono espressi come Mediana (Q1–Q3). Il p-value esprime la differenza nei tempi mediani di insorgenza tra le diverse sedi oncologiche.*

## Associazione tra caratteristiche dei pazienti e rischio di esordio precoce del tumore

La Tabella 4 presenta i risultati dei modelli uni- e multivariata per l'associazione tra le caratteristiche dei pazienti e l'esordio precoce del tumore (≤ 5 anni dalla diagnosi).

L'età e l'abitudine al fumo sono risultate le uniche variabili particolarmente associate all'esordio precoce del tumore. Per ogni anno aggiuntivo di età, il rischio di esordio precoce aumentava dell'1% (RR 1.01, IC 95%: 1.01 – 1.02; p = 0.0002). Gli ex fumatori presentavano una riduzione del rischio del 29% rispetto ai non fumatori (RR 0.71, IC 95%: 0.55 – 0.92; p = 0.0094).

Nel modello multivariata completo (N = 348, comprensivo di tutte le variabili), nessuna associazione ha mantenuto la significatività statistica.

Nel modello multivariata ridotto (N = 563, ottenuto escludendo le variabili con un numero elevato di dati mancanti), l'età è rimasta l'unico fattore associato all'esordio precoce: ogni anno d'età in più comporta un aumento del rischio d'insorgenza precoce dell'1% (aRR 1.01, IC 95%: 1.01 – 1.02; p = 0.0010).

**Tabella 4**: Rischio relativo (RR) per l'associazione tra caratteristiche cliniche e insorgenza precoce del tumore (≤ 5 anni dalla diagnosi di DM2)

| Caratteristica | Modello Univariato | | Modello Multivariato completo (N=348) | | Modello Multivariato Ridotto (N=563) | |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | RR (IC 95%) | p-value | aRR (IC 95%) | p-value | aRR (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Età (anni) | 1.01 (1.01 - 1.02) | **0.0002** | 1.01 (0.99 - 1.03) | 0.1993 | 1.01 (1.01 - 1.02) | **0.0010** |
| Peso (kg) | 1.00 (0.99 - 1.00) | 0.2474 | 1.01 (0.99 - 1.03) | 0.1908 | 1.01 (1.00 - 1.02) | 0.1314 |
| BMI (kg/m²) | 0.99 (0.97 - 1.00) | 0.0891 | 0.97 (0.92 - 1.02) | 0.2221 | 0.97 (0.94 - 1.01) | 0.1146 |
| HbA1c (%) | 0.89 (0.58 - 1.38) | 0.6074 | 0.79 (0.40 - 1.55) | 0.4850 | 0.84 (0.53 - 1.35) | 0.4764 |
| Clearance della Creatinina (ml/min) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.2086 | 1.00 (0.99 - 1.00) | 0.4247 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.3945 |
| Trigliceridi (mg/dl) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.8104 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.7401 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.7224 |
| Colesterolo LDL (mg/dl) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.1837 | 1.00 (1.00 - 1.01) | 0.0584 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.3108 |
| AST (UI/L) | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.8989 | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.4170 | | |
| ALT (UI/L) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.0538 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.1306 | | |
| Sesso<br>*Femmine vs Maschi* | 0.99 (0.85 - 1.17) | 0.9453 | 0.97 (0.69 - 1.36) | 0.8427 | 1.07 (0.86 - 1.33) | 0.5278 |
| Abitudine al fumo<br>*Ex fumatori vs Non fumatori*<br>*Fumatori attivi vs Non fumatori* | <br>0.71 (0.55 - 0.92)<br>1.16 (0.90 - 1.50) | <br>**0.0094**<br>0.2566 | 0.77 (0.56 - 1.06)<br>1.12 (0.75 - 1.66) | 0.1047<br><br>0.5761 | | |
| Familiarità per tumore<br>*Si vs No* | 0.91 (0.72 - 1.14) | 0.3986 | 1.01 (0.79 - 1.3) | 0.9080 | | |
| Terapia antidiabetica alla diagnosi<br>Metformina/Acarbosio vs Dieta<br>Sulfanilurea vs Dieta<br>Insulina basale ± Metformina ± SGLT2i vs Dieta | <br>1.06 (0.79 - 1.43)<br>1.13 (0.84 - 1.53)<br>0.88 (0.45 - 1.73) | <br>0.6922<br>0.4180<br>0.7100 | <br>1.48 (0.97 - 2.26)<br>1.14 (0.71 - 1.81)<br>1.56 (0.67 - 3.64) | <br>0.0717<br>0.5906<br>0.302 | <br>1.09 (0.80 - 1.47)<br>1.04 (0.77 - 1.42)<br>0.98 (0.49 - 1.96) | <br>0.5957<br>0.7925<br>0.9552 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Insulina basale vs Dieta | 1.24 (0.92 - 1.69) | 0.1584 | 1.23 (0.74 - 2.05) | 0.4242 | 1.14 (0.82 - 1.56) | 0.4382 |

** Modelli di regressione di Poisson univariati e multivariati con varianza robusta.*

*aRR: Rischio Relativo aggiustato.*

La Tabella 5 sintetizza l'analisi di sensibilità condotta ridefinendo l'esordio precoce a ≤ 1 anno dalla diagnosi di DM2.

Secondo l'analisi univariata gli ex fumatori hanno confermato un rischio inferiore (riduzione del 57%) di sviluppare un tumore entro 1 anno rispetto ai non fumatori (RR 0.43, IC 95%: 0.20 – 0.92; p = 0.0298).

Nel modello multivariato (dopo l'esclusione della variabile "fumo" per problemi di convergenza dovuti ai missing data), la familiarità per neoplasia è emersa come l'unico predittore significativo: i soggetti con storia familiare di tumore presentavano un rischio più che raddoppiato di diagnosi oncologica precoce entro il primo anno rispetto a chi non la presentava (aRR 2.58, IC 95%: 1.23 – 5.39; p = 0.0118).

**Tabella 5***: Il rischio relativo (RR) relativo all'associazione tra le caratteristiche dei pazienti e l'esordio precoce della neoplasia (≤ 1 anno dalla diagnosi)*

| Caratteristica | Modello Univariato | | Modello multivariato completo (N=348) | | Modello multivariato ridotto (N=563) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | RR (IC 95%) | p-value | aRR (IC 95%) * | p-value | aRR (IC 95%) | p-value |
| Età (anni) | 1.02 (1.00 - 1.04) | 0.0518 | 1.00 (0.95 - 1.05) | 0.9244 | 1.01 (0.99 - 1.04) | 0.2161 |
| Peso (kg) | 0.99 (0.97 -1.01) | 0.2513 | 1.01 (0.96 - 1.07) | 0.692 | 1.01 (0.97 - 1.04) | 0.6618 |
| BMI (kg/m²) | 0.97 (0.92 -1.02) | 0.2816 | 0.97 (0.82 - 1.14) | 0.7175 | 0.97 (0.88 - 1.06) | 0.4404 |
| HbA1c (%) | 2.08 (0.65 -6.59) | 0.2151 | 1.03 (0.13 - 8.30) | 0.9809 | 2.45 (0.71 - 8.5) | 0.1574 |
| Clearance della Creatinina (ml/min) | 0.99 (0.98 -1.00) | 0.0514 | 0.99 (0.97 - 1.02) | 0.6179 | 0.99 (0.98 - 1.00) | 0.1303 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trigliceridi (mg/dl) | 1.00 (1.00 -1.00) | 0.3026 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.8806 | 1.00 (1.00 - 1.00) | 0.4113 |
| Colesterolo LDL (mg/dl) | 1.00 (0.99 -1.01) | 0.9251 | 1.00 (0.99 - 1.01) | 0.7635 | 1.00 (0.99 - 1.00) | 0.5644 |
| AST (UI/L) | 1.00 (0.98 -1.02) | 0.9928 | 0.99 (0.96 - 1.02) | 0.3590 | | |
| ALT (UI/L) | 1.00 (1.00 -1.01) | 0.2487 | 1.00 (1.00 - 1.01) | 0.2289 | | |
| Sesso<br>*Femmine vs Maschi* | 1.20 (0.74 -1.95) | 0.4608 | 1.10 (0.38 - 3.20) | 0.8558 | 1.33 (0.71- 2.52) | 0.3751 |
| Abitudine al fumo*<br>*Ex fumatori vs Non fumatori*<br>*Fumatori attivi vs Non fumatori* | 0.43 (0.2 -0.92)<br>0.80 (0.34 -1.84) | **0.0298**<br>0.5933 | | | | |
| Familiarità per tumore<br>*Si vs No* | 1.38 (0.75 -2.53) | 0.3035 | 2.58 (1.23 - 5.39) | **0.0118** | | |
| Terapia antidiabetica alla diagnosi<br>*Metformina/Acarbosio vs Dieta* | 0.78 (0.34 -1.80) | 0.5637 | 1.01 (0.3 - 3.33) | 0.9933 | 0.80 (0.33- 1.94) | 0.6259 |
| *Sulfanilurea vs Dieta* | 1.20 (0.54 -2.69) | 0.6577 | 2.30 (0.81 - 6.56) | 0.1194 | 1.05 (0.44- 2.48) | 0.9155 |
| *Insulina basale ± Metformina ± SGLT2i vs Dieta* | 1.26 (0.29 -5.46) | 0.7600 | 1.55 (0.19 - 12.36) | 0.6817 | 1.14 (0.29- 4.52) | 0.8543 |
| *Insulina basale vs Dieta* | 0.80 (0.33 -1.98) | 0.6347 | 0.22 (0.03 - 1.68) | 0.1427 | 0.64 (0.26- 1.57) | 0.3316 |

** Modelli di regressione di Poisson univariati e multivariati.*

*aRR: Rischio Relativo aggiustato (adjusted Relative Risk);*

** L'abitudine al fumo è stata omessa dal modello a causa di problemi di convergenza determinati dall'elevato numero di dati mancanti.*

**Sopravvivenza e probabilità cumulativa di secondo tumore, recidiva ed evento combinato**

Come illustrato nella Figura 1, l'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier non ha evidenziato differenze statisticamente rilevanti tra i sessi per nessuno degli *outcome* presi in esame.

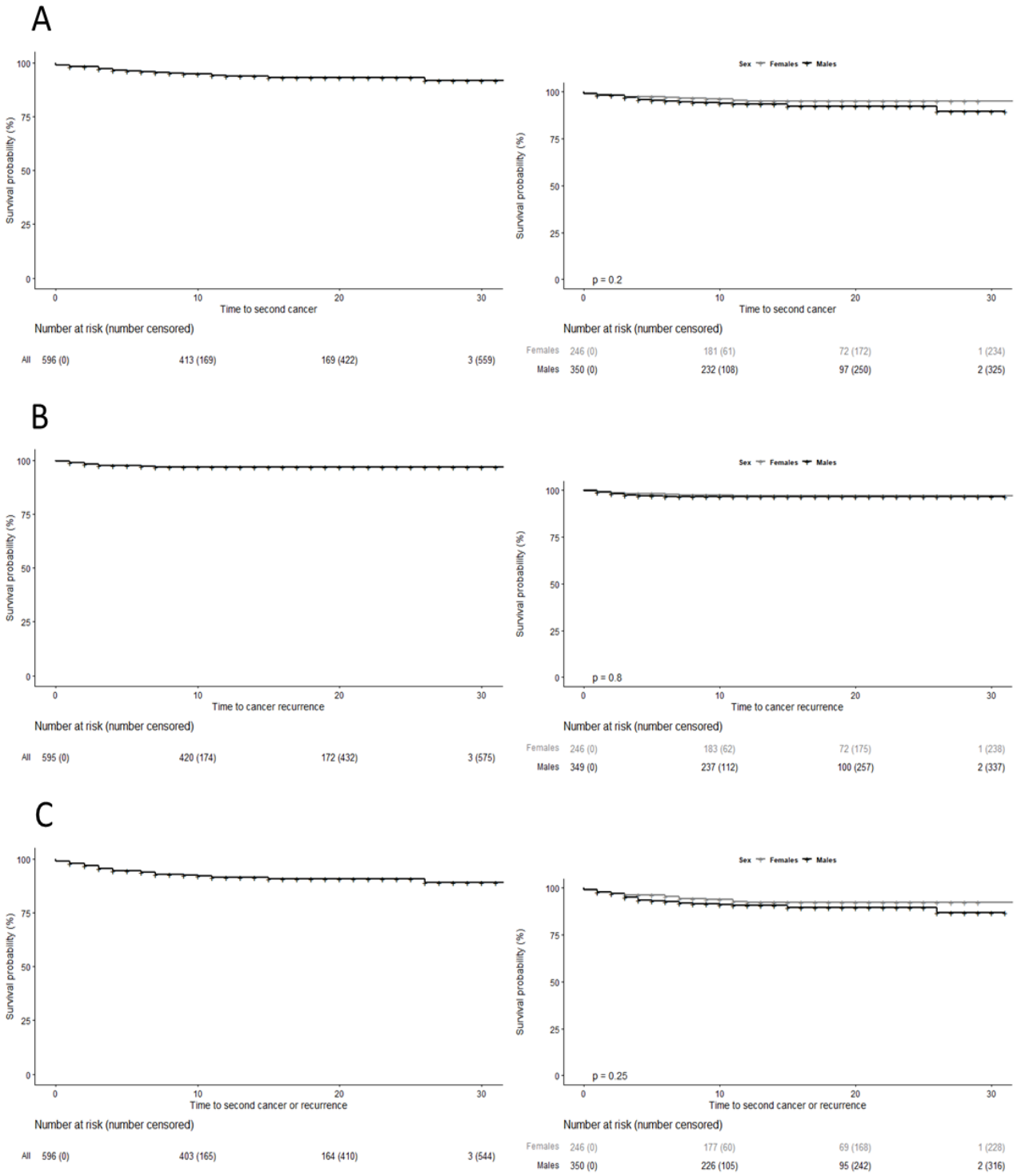


**Figura 7**: Curve di Kaplan-Meier per lo sviluppo di un secondo tumore (Pannello A), recidiva tumorale (Pannello B) ed evento combinato definito come secondo tumore o recidiva, a seconda di quale si sia verificato per primo (Pannello C), stratificate per sesso

# 5 Discussione

I risultati di questo studio condotto su una coorte *real-world* di 596 pazienti affetti da DM2 e da successiva neoplasia evidenziano una forte prevalenza di sovrappeso e obesità (Park et al., 2014; World Cancer Research Fund, 2018; Ministero della Salute, 2024). L'analisi temporale mostra una mediana di 5.0 anni tra la diagnosi di DM2 e l'esordio del tumore, con circa la metà dei pazienti (50.17%) che sviluppa una neoplasia precoce (*early onset*, entro 5 anni dalla diagnosi diabetologica). Questo andamento temporale si allinea con quanto documentato in letteratura da alcuni studi epidemiologici di popolazione, che evidenziano una concentrazione di eventi oncologici nei primi anni successivi alla diagnosi di diabete (Lega et al., 2016; Harding et al., 2015). Dalle analisi multivariate, l'unico determinante indipendente associato a un'insorgenza precoce del tumore è risultato essere l'età avanzata al *baseline,* mentre i parametri metabolici basali rilevati al momento della diagnosi di diabete non hanno mostrato un'associazione significativa con le tempistiche di sviluppo della neoplasia. L'assenza di associazione con i parametri basali potrebbe almeno in parte riflettere il fatto che che una singola misurazione al *baseline* non consente di rappresentare adeguatamente l'esposizione metabolica cumulativa nel tempo (Zhang et al., 2024).

**Caratteristiche generali della coorte, distribuzione delle sedi tumorali e differenze per sesso**

L'analisi della coorte descrive una popolazione prevalentemente anziana (età media di 82.01 ± 11.69 anni) e caratterizzata da molteplici alterazioni antropometriche e metaboliche al *baseline*. In particolare, oltre l'80% dei pazienti presentava una condizione di sovrappeso o obesità, con un BMI medio di 29.21 ± 5.02 kg/m² e un controllo glicemico iniziale non ottimale, con un valore mediano di HbA1c pari al 7.3%. Al momento della diagnosi, i farmaci più utilizzati per il controllo del diabete erano metformina/acarbosio, sulfoniluree e schemi basati su insulina basale, una distribuzione che riflette anche il periodo storico di presa in carico della coorte (1990–2013).

Per quanto riguarda la distribuzione anatomica delle neoplasie, le sedi più frequentemente interessate sono state il tratto gastrointestinale, la mammella, il sistema emopoietico, il tratto urinario e il distretto toracico. La prevalenza di queste neoplasie, in particolare a carico del tratto digerente e della mammella, si allinea con quanto descritto nelle principali meta-analisi e *umbrella reviews* della letteratura (Giovannucci et al., 2010; Tsilidis et al., 2015; Pearson-Stuttard et al., 2021; Ling et al., 2020), che identificano proprio nel tratto gastrointestinale (colon-retto, pancreas, fegato) e nel tessuto mammario i distretti a maggior rischio oncologico nei pazienti affetti da DM2 e insulino-resistenza.

Dall'analisi stratificata per sesso si evincono alcune differenze: i maschi presentavano una frequenza nettamente maggiore di abitudine al fumo, in accordo con i dati sui fattori di rischio comportamentali legati al genere (IARC, 2012; GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022) e un peso corporeo assoluto più elevato, laddove le femmine mostravano un BMI medio superiore.

Sul piano dei trattamenti oncologici, le donne hanno inoltre ricevuto in proporzione più trattamenti chirurgici (79.57% vs 70.83%), chemioterapici (55.56% vs 45.16%) e radioterapici (36.15% vs 14.41%) rispetto agli uomini. Tale dato potrebbe almeno in parte riflettere la differente distribuzione anatomica delle sedi tumorali specifiche nei due sessi (come, ad esempio, la prevalenza del carcinoma mammario nelle femmine, che spesso richiede un approccio terapeutico integrato).

**Relazione temporale tra DM2 e insorgenza neoplastica**

Nella nostra coorte, la diagnosi oncologica si collocava frequentemente nei primi anni successivi alla diagnosi di DM2: il tempo mediano era di 5 anni e circa la metà dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di neoplasia entro 5 anni. Diversi meccanismi possono contribuire a spiegare questa stretta relazione temporale. (Lega et al., 2016; Harding et al., 2015).

-Fattori favorenti preesistenti: la diagnosi clinica di DM2 rappresenta spesso l'apice di una fase subclinica di iperinsulinemia, insulino-resistenza e infiammazione sistemica di basso grado (prediabete), che si potrae per diversi anni prima della diagnosi clinica di diabete (DeFronzo, 2009; Arcidiacono et al., 2012). Pertanto, alterazioni metaboliche quali insulino-resistenza e iperinsulinemia possono essere presenti per anni prima della diagnosi clinica di DM2 e potrebbero contribuire al rischio oncologico già in questa fase. (Hanahan, 2022; Palanissami & Paul, 2023; Nong et al., 2023; Supabphol et al., 2021; Rojas et al., 2023). A supporto di questa ipotesi, alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento del rischio oncologico già in prossimità della diagnosi di DM2, con un picco nei primi 3–6 mesi (Lega, 2016; Harding, 2015). In un altro studio prospettico statunitense condotto su circa 170.000 soggetti, il rischio oncologico aumentava dopo la diagnosi di DM2, raggiungendo il valore massimo tra 6 e 8 anni di durata della malattia (HR 1.37), per poi progressivamente ridursi fino a un HR di 1.04 nei soggetti con durata del diabete >15 anni. Nello stesso studio, i livelli di C-peptide mostravano un andamento temporale analogo, con valori più elevati tra 4 e 8 anni dalla diagnosi e una successiva riduzione. Questi dati sono stati interpretati come compatibili con un possibile ruolo dell'iperinsulinemia nel rischio oncologico, particolarmente nelle fasi iniziali del DM2, mentre con la progressione della malattia il deterioramento della funzione β-cellulare determina una progressiva riduzione della secrezione insulinica (Hu et al., 2021).

-*Detection bias* e *reverse causality*: l'elevata incidenza di neoplasie riscontrata nel periodo immediatamente successivo alla diagnosi di DM2  anche essere almeno in parte attribuibile a un fenomeno di *detection bias*. L'inquadramento diagnostico e l'attento monitoraggio clinico che accompagnano una nuova diagnosi di diabete possono infatti aumentare la probabilità di identificare in modo incidentale neoplasie asintomatiche o in fase precoce. Inoltre, è anche possibile un fenomeno di *reverse causality*, per cui una neoplasia già presente ma non ancora diagnosticata potrebbe contribuire all'alterazione dell'omeostasi glucidica e quindi precedere o favorire la diagnosi di DM2. Tale relazione è particolarmente rilevante per alcune sedi tumorali, in particolare del pancreas, per le quali il diabete di nuova insorgenza può rappresentare anche una manifestazione della neoplasia sottostante.

**Determinanti dell'insorgenza precoce del tumore (*early cancer onset*)**

L'età al *baseline* è emersa come l'unico parametro indipendente associato all'insorgenza precoce del tumore. Sebbene l'effetto sia modesto sul piano quantitativo, il risultato appare biologicamente e clinicamente coerente con quanto osservato in alcuni studi di coorte longitudinali (Li et al., 2024): con l'invecchiamento si sommano infatti i danni genetici, l'invecchiamento immunitario e una più prolungata esposizione ai rischi metabolici e ambientali (Zhao et al., 2021; Koya & Ibrahim, 2024; Hanahan, 2022).

L'associazione riscontrata con l'abitudine tabagica va invece interpretata con cautela. Nell'analisi univariata, gli ex fumatori mostravano una minore probabilità di early cancer onset rispetto ai non fumatori. Tale associazione, apparentemente paradossale, non è stata confermata nell'analisi multivariata e deve essere interpretata anche alla luce dell'elevata quota di dati mancanti relativi all'abitudine tabagica. Pertanto, i dati attuali non consentono di trarre conclusioni circa il possibile ruolo del fumo nel timing della diagnosi oncologica, né devono essere interpretati come indicativi di un effetto protettivo, rimanendo il fumo uno dei principali fattori di rischio oncologico noti in letteratura (IARC, 2012; GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators, 2022).

Per quanto riguarda la familiarità oncologica, essa è risultata significativamente associata all'outcome nell'analisi di sensibilità relativa alle diagnosi oncologiche entro un anno. Trattandosi di una valutazione esplorativa condotta su un numero contenuto di eventi, il risultato non consente di formulare deduzioni definitive e necessita di conferma ulteriori studi. Rappresenta, tuttavia, un interessante spunto per ipotizzare una suscettibilità condivisa, genetica o ambientale, da approfondire in futuri studi su coorti più ampie (Garutti et al., 2023).

**Assenza di associazione con i parametri metabolici basali e le terapie**

Uno dei dati più discussi riguarda l'assenza di associazione statistica tra la tempistica di insorgenza del tumore, i parametri metabolici (quali HbA1c e assetto lipidico) e le terapie antidiabetiche impostate al *baseline*. Questo riscontro si pone in apparente discordanza con una parte della letteratura che india un possibile ruolo delle terapie antidiabetiche e del controllo glicemico nel modulare il rischio oncologico (Sciacca et al., 2024; Shlomai et al., 2016). L'assenza di associazioni significative nel nostro studio non esclude tuttavia un possibile ruolo dell'esposizione metabolica nella relazione tra DM2 e rischio oncologico. I parametri disponibili nel presente studio sono stati infatti valutati unicamente al baseline e rappresentano pertanto una misurazione puntuale, che potrebbe non riflettere adeguatamente durata e intensità dell'esposizione a iperglicemia, eccesso ponderale o alterazioni lipidiche nel tempo. Analogamente, la terapia antidiabetica registrata al baseline non consente di ricostruire l'esposizione cumulativa ai diversi farmaci, né le successive modifiche terapeutiche effettuate nel corso del follow-up.

**Recidive e secondo tumore primario**

Nel corso del periodo di studio si è registrato un numero limitato di eventi, rappresentati prevalentemente dallo sviluppo di un secondo tumore primario e, in misura minore, da recidive della neoplasia primaria. L'analisi non ha mostrato differenze significative tra i sessi; tuttavia, data la scarsità dei casi, queste osservazioni mantengono un valore per lo più descrittivo e non consentono ulteriori analisi prognostiche. Come evidenziato in letteratura, l'analisi di eventi secondari o recidive richiede l'impiego di ampie coorti prospettiche o di registri di popolazione dedicati per garantire una solida capacità di rilevazione statistica (Lega et al., 2016; Pearson-Stuttard et al., 2021).

**Punti di forza**

- Lo studio si avvale di una coorte di pratica reale (*real-world*) di pazienti con DM2 e neoplasia ben caratterizzata.
- I dati raccolti provengono da un centro diabetologico di terzo livello, contesto che può garantire un'elevata standardizzazione sia nella fase diagnostica sia nella gestione dei casi più complessi.

**Limiti**

- Il carattere retrospettivo espone al rischio di *missing data*, in particolare per quanto riguarda le variabili comportamentali o anamnestiche.

- L'assenza di un gruppo di controllo di pazienti con DM2 che non hanno sviluppato neoplasie durante il periodo di osservazione non consente di stimare un rischio relativo di sviluppare una neoplasia nella popolazione diabetica generale.
- Una dimensione campionaria ridotta per specifici sottogruppi di eventi, come le diagnosi entro un anno o le recidive, rappresenta un ulteriore limite
- La valutazione delle esposizioni si limita al *baseline*, senza la disponibilità di misurazioni cumulative nel tempo per i parametri glico-metabolici o le successive variazioni terapeutiche

# 6 Conclusioni

I risultati di questo studio forniscono nel complesso importanti elementi di riflessione sul legame temporale e clinico tra DM2 e insorgenza oncologica in una coorte di pratica reale (*real-world*).

I dati ottenuti mostrano come la diagnosi di neoplasia si collocava frequentemente nei primi anni successivi alla diagnosi di diabete. Circa la metà dei soggetti analizzati ha infatti sviluppato un tumore entro cinque anni dall'esordio diabetologico e una quota di casi già entro il primo anno.

Tale distribuzione temporale potrebbe riflettere il contributo di meccanismi diversi e non mutuamente esclusivi, tra cui alterazioni metaboliche già presenti nelle fasi precedenti la diagnosi clinica di DM2, detection bias e fenomeni di reverse causality.

Dall'analisi dei fattori associati è emerso come l'età avanzata al baseline rappresenti l'unico determinante indipendente legato al rischio di *early onset* tumorale. Al contrario, i singoli parametri metabolici basali (quali HbA1c, assetto lipidico) e i trattamenti antidiabetici iniziali non hanno evidenziato associazioni significative con la tempistica di comparsa della neoplasia. Questi risultati devono tuttavia essere interpretati considerando che una singola valutazione al baseline potrebbe non riflettere adeguatamente l'esposizione metabolica cumulativa né le modifiche terapeutiche intervenute nel tempo.

In prospettiva, i risultati di questo studio evidenziano l'importanza di progettare future indagini basate su disegni longitudinali e prospettici. Sarà infatti fondamentale integrare l'analisi con adeguati gruppi di controllo (costituiti da pazienti diabetici che non hanno sviluppato eventi oncologici) e valutare il *glycemic burden* cumulativo, prendendo in considerazione le variazioni dei parametri clinici e l'impatto a lungo termine dei diversi schemi terapeutici.

# 7 Bibliografia

American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl 1), S17–S40. https://doi.org/10.2337/dc26-S002

Arcidiacono, B., Iiritano, S., Nocera, A., Possidente, K., Nevolo, M. T., Ventura, V., Foti, D., & Brunetti, A. (2012). Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenic mechanisms. *Experimental Diabetes Research*, 2012, Article ID 789174. https://doi.org/10.1155/2012/789174

Chaudhry, G. M., Md Akim, A., Sung, K. W., & Muhammad, S. T. (2022). Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer therapeutics. *Frontiers in Pharmacology*, 13, Article 842376. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.842376

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai, S. R. K., Kaptoge, S., Thompson, A., Di Angelantonio, E., Gao, P., Sarwar, N., Whincup, P. H., Mukamal, K. J., Gillum, R. F., Younes, N., Reynolds, H. R., Wannamethee, G., Blaha, M. D., Turner, R. C., Njølstad, I., Koenig, W., Gudnason, V., & Danesh, J. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England Journal of Medicine*, 364(9), 829–841. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862

GBD 2021 Diabetes Collaborators. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 in *Homo sapiens*. *The Lancet*, 402(10397), 203–234. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6

Garutti, M., Foffano, L., Mazzeo, R., Michelotti, A., Da Ros, L., Viel, A., & Puglisi, F. (2023). Hereditary cancer syndromes: A comprehensive review with a visual tool. *Genes*, 14(5), 1025. https://doi.org/10.3390/genes14051025

GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. (2022). The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 400(10352), 563–591. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., Pollak, M., Regensteiner, J. G., & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Annals of Oncology*, 21(11), 2149–2157. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq405

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Harding, J. L., Shaw, J. E., Peeters, A., Carstensen, B., & Magliano, D. J. (2015). Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care*, 38(2), 264–270. https://doi.org/10.2337/dc14-1996

Hu, Y., Zhang, X., Ma, Y., Yuan, C., Wang, M., Wu, K., Tabung, F. K., Tobias, D., Hu, F. B., & Giovannucci, E. (2021). Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: A prospective study in two US cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(4), 381–389. https://doi.org/10.1093/jnci/djaa141

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). Personal habits and indoor combustions. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 100E. https://publications.iarc.fr/122

Kim, S. H., & Baek, K. H. (2021). Regulation of cancer metabolism by deubiquitinating enzymes: The Warburg effect. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6173. https://doi.org/10.3390/ijms22126173

Koya, A. I., & Ibrahim, S. A. (2024). Carcinogenesis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604463/

Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274–293. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017

Lega, I. C., Wilton, A. S., Austin, P. C., Fischer, H. D., Johnson, J. A., & Lipscombe, L. L. (2016). The temporal relationship between diabetes and cancer: A population-based study. *Cancer*, 122(17), 2731–2738. https://doi.org/10.1002/cncr.30095

Li, Y., Tian, J., Hou, T., Gu, K., Yan, Q., Sun, S., Zhang, J., Sun, J., Liu, L., Sheng, C.-S., Pang, Y., Cheng, M., Wu, C., Harris, K., Shi, Y., Bloomgarden, Z. T., Chalmers, J., Fu, C., & Ning, G. (2024). Association Between Age at Diabetes Diagnosis and Subsequent Incidence of Cancer: A Longitudinal Population-Based Cohort. *Diabetes Care*, 47(3), 353–361. https://doi.org/10.2337/dc23-0386

Ling, S., Brown, K., Miksza, J. K., Howells, L., Morrison, A., Issa, E., Yates, T., Khunti, K., Davies, M. J., & Zaccardi, F. (2020). Association of Type 2 Diabetes with Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 million People. *Diabetes Care*, 43(9), 2313–2322. https://doi.org/10.2337/dc20-0204

Martínez-Reyes, I., & Chandel, N. S. (2021). Cancer metabolism: Looking forward. *Nature Reviews Cancer*, 21(10), 669–680. https://doi.org/10.1038/s41568-021-00378-6

Ministero della Salute. (2024). *Relazione al Parlamento sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito - Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito"*. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. https://www.salute.gov.it/portale/documenti/p6_2_7_1.jsp?lingua=italiano&id=1384

Nong, S., Han, X., Xiang, Y., Qian, Y., Wei, Y., Zhang, T., Tian, K., Shen, K., Yang, J., & Ma, X. (2023). Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *MedComm*, 4(2), e218. https://doi.org/10.1002/mco2.218

Palanissami, G., & Paul, S. F. D. (2023). AGEs and RAGE: Metabolic and molecular signatures of the glycation-inflammation axis in malignant or metastatic cancers. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, 4(5), 812–849. https://doi.org/10.37349/etat.2023.00170

Park, J., Morley, T. S., Kim, M., Clegg, D. J., & Scherer, P. E. (2014). Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(8), 455–465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94

Pearson-Stuttard, J., Kakourou, A., Papadimitriou, N., Monori, G., Cividini, S., & Tsilidis, K. K. (2021). Type 2 diabetes and cancer: An umbrella review of observational and Mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(6), 1218–1228. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1245

Raut, S. S., Acharya, S., Deolikar, V., & Mahajan, S. (2024). Navigating the frontier: Emerging techniques for detecting microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: A comprehensive review. *Cureus*, 16(1), e53279. https://doi.org/10.7759/cureus.53279

Rojas, A., Schneider, I., Lindner, C., Gonzalez, I., & Morales, M. A. (2023). Association between diabetes and cancer. Current mechanistic insights into the association and future challenges. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(8), 1743–1758. https://doi.org/10.1007/s11010-022-04630-x

Sanz-Cánovas, J., López-Sampredro, P., Mancebo-Sevilla, J. J., Morales-Sánchez, P., Pérez-Belmonte, L. M., & Gómez-Huelgas, R. (2022). Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A comprehensive review of pathophysiology and clinical management. *Biomedicines*, 10(6), 1384.

Sciacca, L., Vigneri, R., & Tumminia, A. (2024). Diabetes mellitus, antidiabetic medications, and cancer risk: a position paper. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(9), 2115–2130. https://doi.org/10.1007/s40618-024-02417-z

Shlomai, G., Neel, B., LeRoith, D., & Gallagher, E. J. (2016). Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4261–4269. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044

Società Italiana di Diabetologia, & CINECA. (2019). *Rapporto ARNO Diabete 2019: Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. SID. https://www.siditalia.it/pdf/Rapporto_ARNO_Diabete_2019.pdf

Supabphol, S., Seubwai, W., Wongkham, S., & Saengboonmee, C. (2021). High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *Journal of Molecular Medicine*, 99(9), 1175–1193. https://doi.org/10.1007/s00109-021-02096-w

Tsilidis, K. K., Kasimis, J. C., Lopez, D. S., Ntzani, E. E., & Tzoulaki, I. (2015). Type 2 diabetes and cancer: Umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*, 350, g7607. https://doi.org/10.1136/bmj.g7607

Wang, Y., & Zhang, X. (2024). Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: A comprehensive review of mechanisms and implications. *Frontiers in Endocrinology*, 15, Article 1359255. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and cancer: A global perspective*. Continuous Update Project Expert Report. https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/ (consultato il 17/07/2026)

World Health Organization. (2019). *Classification of diabetes mellitus*. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus

Zhang, Y. Y., Li, Y. J., Xue, C. D., Li, S., Gao, Z. N., & Qin, K. R. (2024). Effects of T2DM on cancer progression: Pivotal precipitating factors and underlying mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1396022. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1396022

Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 263. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5

**Ringraziamenti**

Desidero rivolgere un sincero sincero ringraziamento alla mia relatrice, la Prof. Prodam Flavia, per la guida e la disponibilità con cui ha accompagnato la stesura di questo lavoro.

Un profondo grazie va a Stella, per il suo costante supporto nella revisione e correzione della tesi: la sua disponibilità, la sua precisione e la sua presenza sono state un punto di riferimento essenziale lungo tutto questo percorso.

Ringrazio inoltre l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara, e in particolare tutto il personale del reparto di Endocrinologia (e nello specifico del servizio di Diabetologia), per avermi offerto l'opportunità di svolgere un'esperienza formativa così ricca e stimolante. Un ringraziamento speciale va a Jessica e Valentina, per avermi supportata e affiancata durante il tirocinio, spronandomi costantemente.

Un grazie speciale va a Beatrice, Marta e Debora, mie compagne di tirocinio. Grazie per aver alleggerito le giornate di stage e per aver condiviso con me questa esperienza.

Alla mia famiglia, a cui devo tutto. Grazie per il sostegno incondizionato, per la fiducia costante che avete riposto in me e per i sacrifici fatti per permettermi di raggiungere questo traguardo. Questo successo è anche vostro.

Un grazie di cuore alle mie amiche Greta, Nicole, Giorgia ed Elisa. Grazie per la leggerezza, l'ascolto, le risate e per esserci sempre state in ogni singolo momento di questi anni. Un grazie speciale per aver creduto in me fin dal primo giorno, persino più di quanto ci credessi io stessa. Senza di voi non sarebbe stato lo stesso.

Infine, un grazie a me stessa e alla mia perseveranza, che mi ha insegnato a non mollare mai anche quando la strada si è fatta più ripida. Grazie per la determinazione con cui ho affrontato ogni ostacolo e per la forza di rialzarmi. Grazie per aver portato avanti questo percorso con silenzioso sacrificio, dimostrando a me stessa che sono in grado di superare ogni momento di fatica e di arrivare esattamente dove desidero.