



Associazione tra la sindrome metabolica e le caratteristiche clinico-patologiche del carcinoma papillifero tiroideo

Tommaso Piticchio^{1,2} · Francesco Frasca^{1,2}

Accettato: 8 maggio 2022 / Pubblicato online: 22 settembre 2022
© The Author(s) 2022

Sommario

Il progressivo incremento dell'incidenza di carcinoma papillifero tiroideo nella popolazione mondiale può essere solo in parte attribuito alla maggiore diffusione nella pratica clinica della diagnostica ecografica e dell'ago-aspirato tiroideo con relativo esame citologico. Il contestuale aumentato riscontro di carcinomi tiroidei più invasivi e di grandi dimensioni suggerisce, infatti, un ruolo anche di altri fattori in tale fenomeno. In particolare, la sindrome metabolica e le sue cinque componenti (circonferenza vita aumentata, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, alterata glicemia a digiuno e ipertensione arteriosa) negli ultimi decenni hanno visto un incremento epidemiologico paragonabile a quello del carcinoma papillifero tiroideo. L'insulino-resistenza, alla base di questo gruppo di fattori di rischio metabolici, è stata ampiamente correlata all'insorgenza di varie neoplasie, tra cui quelle tiroidee. In questa Rassegna si esamineranno, dunque, i dati disponibili in letteratura riguardo un eventuale ruolo della sindrome metabolica nel determinare le caratteristiche clinico-patologiche del carcinoma papillifero tiroideo.

Parole chiave Sindrome metabolica · Carcinoma tiroideo · Caratteristiche clinico-patologiche · Insulino-resistenza · Carcinoma differenziato papillifero tiroideo

Introduzione

Il carcinoma della tiroide nel suo isotipo papillifero (PTC) è la più frequente neoplasia del sistema endocrino. L'incidenza di tale neoplasia negli ultimi 30 anni è drasticamente aumentata, rendendola ad oggi il carcinoma in maggiore espansione in tutto il mondo [1].

La diagnosi precoce di lesioni sospette subcentimetriche, possibile grazie all'attuale ampio utilizzo nella pratica clinica dell'ecografia, può giustificare solo parzialmente tale trend, poiché l'incremento coinvolge parallelamente anche carcinomi maggiormente invasivi e di grandi dimensioni [2].

Pertanto, l'effetto di altri fattori modificabili, tra cui l'inquinamento ambientale e il cambiamento degli stili di vi-

ta e alimentari delle società industrializzate non può, a tal proposito, essere ignorato.

La sindrome metabolica (MetS), detta anche sindrome X, è un *cluster* di cinque fattori di rischio metabolici (circonferenza vita aumentata, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, alterata glicemia a digiuno e ipertensione arteriosa) che, negli ultimi decenni, ha visto un incremento epidemiologico paragonabile a quello del PTC [3]. Inoltre, è stato ormai ampiamente dimostrato come l'insulino-resistenza (IR), meccanismo fisiopatologico alla base di tale entità nosografica, sia associata a una maggiore insorgenza di noduli tiroidei e di PTC [4, 5].

Per tali ragioni è ipotizzabile che la MetS possa avere un ruolo non solo sull'incremento dell'incidenza di PTC, ma anche nel determinarne peculiari caratteristiche clinico-patologiche.

Sindrome metabolica e caratteristiche clinico-patologiche del carcinoma papillifero tiroideo

Secondo le più recenti consensus, la diagnosi di MetS è posta in soggetti che presentano almeno tre dei seguenti cinque

Proposto da F. Frasca.

✉ T. Piticchio
tommaso.piticchio@phd.unict.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

² U.O.C. Endocrinologia – ARNAS Garibaldi, Catania, Italia

criteri [6]:

- circonferenza vita aumentata (*cut-off* popolazione specifici);
- trigliceridi > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o trattamento per ipertrigliceridemia;
- colesterolo HDL < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) negli uomini, < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) nelle donne o trattamento specifico;
- pressione arteriosa sistolica > 130 e/o diastolica > 85 mmHg o trattamento con antipertensivo;
- glicemia > 100 mg/dl o trattamento ipoglicemizzante.

A rigore, in atto, è presente in letteratura solo uno studio pubblicato a marzo 2022, che va a confrontare le caratteristiche clinico-patologiche di PTC diagnosticati in 145 soggetti con MetS (presenza di almeno 3 su 5 criteri) con le caratteristiche di PTC diagnosticati in 600 soggetti rispettivamente senza alcun fattore (272 pazienti) o con massimo 2 fattori deponenti per MetS (328 pazienti) [7].

Secondo l'analisi descrittiva, i soggetti con MetS hanno tumori più grandi, più metastasi linfonodali e conseguente peggiore stadiazione post-chirurgica.

L'analisi multivariata conferma la correlazione tra MetS e le caratteristiche clinico-patologiche già descritte, quali tumori > 1 cm (OR 2,29; 95% CI: 1,31–4,03); maggior rischio di metastasi linfonodali (OR 1,97; 95% CI: 1,11–3,51), peggiore stadiazione post-chirurgica (OR 7,92; 95% CI: 1,59–39,34), ed esclude una correlazione con la multifocalità [7].

Infine, in un'ulteriore sotto-analisi volta a valutare la relazione tra i singoli cinque fattori della MetS e le caratteristiche clinico-patologiche dei PTC, solo ipertensione e bassi livelli di HDL mostrano singolarmente una correlazione significativa con gli aspetti patologici già descritti e sorprendentemente alterata glicemia a digiuno, ipertrigliceridemia e circonferenza vita aumentata sembrano non avere correlazioni significative con nessuna specifica caratteristica clinico-patologica dei PTC [7].

In un altro lavoro del 2018 i pazienti con sindrome metabolica, paragonati a quelli senza i criteri necessari per la diagnosi, presentano un numero significativamente maggiore di PTC al II stadio del TNM 8^a Edizione ($p < 0,05$), dato che, in sostanza, indica più frequente coinvolgimento linfonodale e/o macroestensione extratiroidea [8].

Se, invece, si considera l'obesità come indice surrogato di MetS, è possibile trovare in letteratura una larga serie di lavori che ne indaga tramite studi clinici e metanalisi l'eventuale correlazione con le caratteristiche clinico-patologiche dei PTC.

La più recente, ampia e completa metanalisi ad oggi pubblicata a riguardo analizza i dati di circa 35.000 pazienti, raccolti da 15 studi, e dimostra come l'obesità definita tramite BMI ≥ 30 Kg/mq è associata a maggiori dimensioni della

lesione neoplastica (MD 0,17 cm; 95% CI: 0,05–0,29), maggiore tasso di multifocalità (OR 1,41; 95% CI: 1,16–1,70), di estensione extratiroidea (OR 1,70; 95% CI: 1,39–2,07) e di interessamento linfonodale (OR 1,18; 95% CI: 1,07–1,30).

Tali associazioni sembrano rafforzarsi, inoltre, all'aumentare del BMI. Non è stata, infine, descritta alcuna correlazione tra BMI e bilateralità, invasione vascolare o metastasi sistemiche [9].

Un altro modello patologico che può essere preso in considerazione per l'ampio riscontro di sindrome metabolica nei soggetti che ne sono affetti è quello del diabete mellito di tipo 2.

In un recente lavoro di febbraio 2022 su 1771 pazienti con PTC, tra i soggetti diabetici e non diabetici non vengono trovate differenze in termini di dimensioni medie dei carcinomi, multifocalità, bilateralità, invasione della capsula e interessamento linfonodale, a eccezione dei soggetti diabetici maschi di età inferiore ai 55 anni che presentano un tasso significativamente maggiore di multifocalità e invasione extraghiandolare [10].

Queste evidenze soffrono chiaramente della difformità delle popolazioni studiate e dei *tool* statistici utilizzati; sembra emergere, però, in maniera abbastanza robusta una maggiore aggressività complessiva dei PTC, in termini di dimensioni tumorali, multifocalità e interessamento linfonodale, nei soggetti con una serie di alterazioni metaboliche rispetto a quelli che non le presentano (Tabella 1).

Meccanismi patogenetici

Diversi meccanismi biologici possono spiegare il collegamento tra MetS e maggiore aggressività delle caratteristiche clinico patologiche dei PTC:

1. primo fra tutti l'insulino-resistenza che ha un ruolo chiave nella fisiopatologia della MetS. Un aumento dei livelli di insulina stimola l'espressione del fattore di crescita endoteliale vascolare e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali per la neoangiogenesi nel cancro [11]. Inoltre, l'IR iperattiva il *signaling* cellulare correlato al fattore di crescita insulino-simile (IGF) attraverso sovraespressione nel tessuto dei PTC dell'IGF1 (prodotto dalle cellule stromali), del suo recettore (IGF1-R) e di forme ibride tra il recettore insulinico e l'IGF1-R, con potente stimolo alla proliferazione cellulare e inibizione della morte cellulare programmata (Fig. 1) [12];
2. numerosi studi hanno correlato varie componenti della MetS, tra cui dislipidemia e obesità, con incremento medio dei valori di TSH; è ipotizzabile che questo possa amplificare il ruolo del TSH nello stimolo proliferativo e nella progressione dei PTC [13, 14];

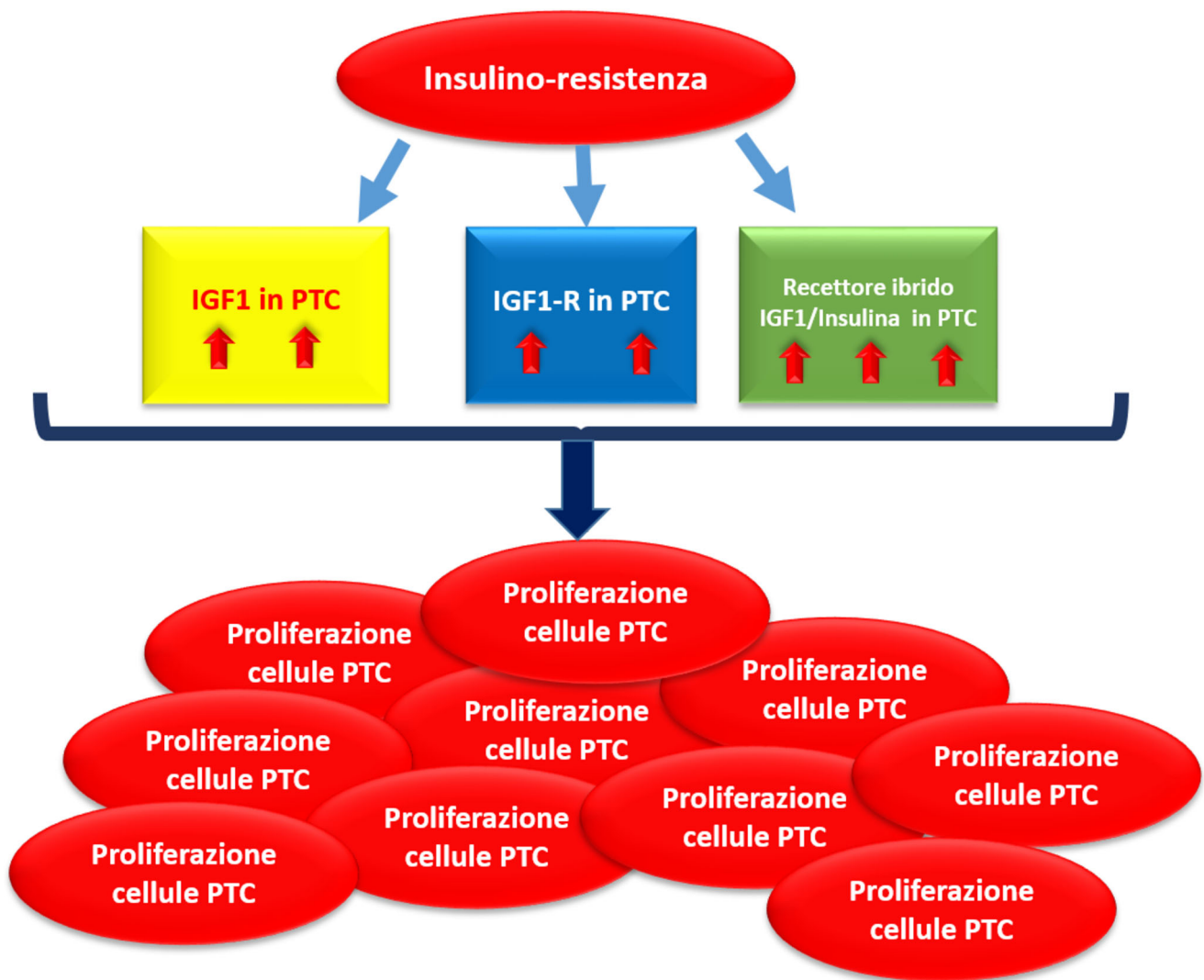


Fig. 1 Schematizzazione dei meccanismi fisiopatologici di induzione della proliferazione cellulare innescati dall'insulino-resistenza

3. L'infiammazione sistemica cronica di basso grado tipica della MetS può giocare un ruolo importante nell'aggressività dei PTC. La MetS può indurre, infatti, sintesi e secrezione di tutta una serie di chemochine che giocano un ruolo centrale nella progressione dei PTC, tra cui un aumento di $\text{NF-}\kappa\text{B}$ e di leptina con attivazione delle vie di segnale intracellulare MAPK, STAT3 e PI3K e una riduzione di adiponectina che gioca un ruolo fondamentale nel rallentare la progressione tumorale attraverso la *pathway* AMPK e nel dare il via ai processi apoptotici [15–17];
4. infine, tra gli altri altri meccanismi chiamati in causa anche il ruolo dei maggiori livelli di estradiolo prodotti attraverso l'attività aromatasica presente nel tessuto adiposo può avere un effetto di promozione sulla progressione del carcinoma tiroideo [18, 19].

Conclusioni

La sindrome metabolica e le sue singole componenti sembrano partecipare attivamente non solo all'insorgenza del carcinoma tiroideo, ma anche nel determinarne maggiore aggressività.

L'epidemia metabolica che interessa la società nel nostro tempo ci impone quindi di agire rapidamente con la promozione di stili di vita sani ed equilibrati e con nuovo vigore nella ricerca focalizzata sulla comprensione dei meccanismi molecolari e genetici che costituiscono l'affascinante *fil rouge* tra l'oncologia tiroidea ed il metabolismo.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01152-y>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement.

Tabella 1 Quadro sinottico sulle relazioni fra sindrome metabolica e caratteristiche clinico-patologiche dei PTC

Autore	Anno	Tipo di studio	Criterio	N. Pazienti	Diametro maggiore	Metastasi linfonodali	Multifocalità	Estensione extratiroidea	Bilateralità	Peggiora stadiazione Post-chirurgica
Song JL [7]	2022	Caso-Controllo	Sindrome Metabolica	145	(OR 2.29, 95% CI: 1.31–4.03) p = 0.004	(OR 1.97, 95% CI: 1.11–3.51) p = 0.020	p > 0.05	/	/	(OR 7.92, 95% CI: 1.59–39.34) p = 0.011
Warakomski J [8]	2018	Caso-Controllo	Sindrome Metabolica	68	/	/	/	/	/	p > 0.05
O'Neill RJ [9]	2021	Meta-analisi	Obesità	3500	(MD 0.17 cm, 95% CI: 0.05–0.29) p = 0.006	(OR 1.18, 95% CI: 1.07–1.30) p = 0.02	(OR 1.41, 95% CI: 1.16–1.70) p = 0.0005	(OR 1.70, 95% CI: 1.39–2.07)	p > 0.05	/
Shi P [10]	2022	Retrospettivo – Caso controllo	Diabete mellito di tipo 2	111	p > 0.05	p > 0.05	Soggetti ≥ 55 anni p > 0.05	Soggetti ≥ 55 anni p > 0.05	p > 0.05	/
							Soggetti < 55 anni p > 0.05	Soggetti < 55 anni p = 0.030		

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Tommaso Piticchio e Francesco Frasca dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Seib CD, Sosa JA (2019) Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 48(1):23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30717905
- Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP (2016) Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid* 26:1541–1552
- Saklayen MG (2018) The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Zhang C, Gao X, Han Y, Teng W, Shan Z (2021) Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 12:730279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.730279>
- Yin DT, He H, Yu K et al (2018) The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 57:66–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.07.013>
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120(16):1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Song JL, Li LR, Yu XZ et al (2022) Association between metabolic syndrome and clinicopathological features of papillary thyroid cancer. *Endocrine* 75(3):865–871. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02940-6>
- Warakomski J, Romuk E, Jarzab B, Krajewska J, Siemińska L (2018) Concentrations of selected adipokines, Interleukin-6, and vitamin D in patients with papillary thyroid carcinoma in respect to thyroid cancer stages. *Int J Endocrinol* 2018:4921803. <https://doi.org/10.1155/2018/4921803>

9. O'Neill RJ, Abd Elwahab S, Kerin MJ, Lowery AJ (2021) Association of BMI with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 45(9):2805–2815. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06193-2>
10. Shi P, Zhang L, Liu Y, Yang F, Fu K, Li R, Shi H, Wu Y (2022) Clinicopathological features and prognosis of papillary thyroid cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Gland Surg* 11(2):358–368. <https://doi.org/10.21037/gs-21-905>
11. Miele C, Rochford JJ, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Van Obberghen E (2000) Insulin and insulin-like growth factor-I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. *J Biol Chem* 275:21695
12. Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R (1999) Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochimie* 81(4):403–407. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(99\)80088-1](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(99)80088-1)
13. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH (2007) Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 92:491
14. Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, Atanassova I, Vlahov J, Dakovska L (2014) The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58:926
15. Saltiel AR, Olefsky JM (2017) Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 127:1
16. Cheng SP, Liu CL, Hsu YC et al (2013) Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 65:203–210
17. Cheng SP, Chi CW, Tzen CY et al (2010) Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 147:847–853
18. Tafani M, De Santis E, Coppola L, Perrone GA, Carnevale I, Russo A, Pucci B, Carpi A, Bizzarri M, Russo MA (2014) Bridging hypoxia, inflammation, and estrogen receptors in thyroid cancer progression. *Biomed Pharmacother* 68(1):21
19. Derwahl M, Nicula D (2014) Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr-Relat Cancer* 21(5):T273–T283. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0053>

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.