

Facteurs associés au risque de survenue du cancer chez le diabétique de type 2 : Etude cas-témoin

Risk Factors for Cancer in Type 2 Diabetes: A Case-Control Study

A. Rahou, N. Midoun, M. Belhadj

Médecine Interne EHU 1^{er} Novembre 1954 Oran

RÉSUMÉ

Introduction : Actuellement, le lien entre le cancer et le diabète est bien établi, du moins d'un point de vue épidémiologique. Cependant, peu de données sont rapportées dans la littérature sur les facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer chez les patients atteints de diabète de type 2.

Sur cette base, nous avons mené une étude descriptive avec un recueil rétrospectif visant à identifier les facteurs prédictifs de la survenue du cancer chez les patients diabétiques de type 2, dans le cadre d'une expérience au sein de l'EHU d'Oran.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique. Les cas étaient des patients diabétiques de type 2 atteints de cancer, vus avant toute intervention thérapeutique, et les témoins étaient des patients diabétiques de type 2 recrutés au sein du service de médecine interne. Après la collecte des données, une analyse uni- et multivariée a été réalisée.

Résultats : Au total, 484 patients ont été inclus, dont 185 cas et 299 témoins. L'âge moyen des deux groupes était de $61,48 \pm 11,29$ ans, avec une durée moyenne du diabète de $10,29 \pm 7,99$ ans et une HbA1c moyenne de $7,97 \pm 1,78$. L'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs : sexe masculin (OR ajusté : 2,058), antécédents familiaux de diabète (OR ajusté : 2,187), obésité (OR ajusté : 1,605), neuropathie (OR ajusté : 1,988), microalbuminurie (OR ajusté : 2,404), tension artérielle $\geq 130/85$ mm Hg (OR ajusté : 1,604) et traitement par insuline (OR ajusté : 1,467).

Conclusion : Malgré la complexité des interactions entre les facteurs d'exposition liés au diabète et le risque de cancer, cette étude a permis d'évaluer ces risques dans une population particulière, encore peu étudiée dans la littérature. Ce travail met en évidence des associations inédites qui pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

Mots-clés : Cancers solides, diabète de type 2, obésité, facteurs de risque, étude cas-témoin.

ABSTRACT

Introduction: The link between cancer and diabetes has been well established, at least from an epidemiological perspective. However, little data has been reported in the literature regarding predictive factors for cancer occurrence in type 2 diabetic patients.

Based on this rationale, we conducted a descriptive study with retrospective data collection to identify predictive factors for cancer in type 2 diabetic patients within the framework of an investigation at the University Hospital Establishment of Oran (EHUO).

Materials and Methods: This is a monocentric case-control study. The cases consisted of type 2 diabetic patients diagnosed with cancer, seen before any therapeutic intervention, while the controls were type 2 diabetic patients recruited from the internal medicine department. After data collection, a univariate and multivariate analysis was performed.

Results: A total of 484 patients were included, comprising 185 cases and 299 controls. The mean age in both groups was 61.48 ± 11.29 years, with an average diabetes duration of 10.29 ± 7.99 years and a mean HbA1c of 7.97 ± 1.78 . Multivariate analysis identified several predictive factors: male sex (adjusted OR: 2.058), family history of diabetes (adjusted OR: 2.187), obesity (adjusted OR: 1.605), neuropathy (adjusted OR: 1.988), microalbuminuria (adjusted OR: 2.404), blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg (adjusted OR: 1.604), and insulin treatment (adjusted OR: 1.467).

Conclusion: Despite the complexity of associations between diabetes-related exposure factors and cancer risk, this study allowed us to assess these risks in a specific population that has been little analyzed in the literature. Our findings highlight novel associations that may be the subject of further research.

Key words: Solid cancers, type 2 diabetes, obesity, risk factors, case-control study.

INTRODUCTION :

L'incidence du diabète et du cancer a considérablement augmenté ces dernières années surtout dans les régions à moyen et à faible revenu ⁽¹⁾. Mais ce qui est inquiétant encore plus c'est l'augmentation de l'incidence du cancer et son taux de mortalité chez les patients diabétiques, particulièrement les diabétiques de type 2 ⁽²⁾.

Un grand nombre de preuves épidémiologiques ont indiqué que le diabète est considéré comme un facteur de risque indépendant pour le développement du cancer ^(2,3). Une méta analyse, regroupant plus de 250 000 patients a montré une augmentation de 10% du risque relatif de développer un cancer en présence d'un diabète sucré avec un RR =1,10 [1,04-1,17] (7-9). En 2012, 280 100 cas de cancer dans le monde étaient directement liés au diabète ^(7,10), malgré l'existence de nombreux facteurs de confusion communs au diabète et au cancer tel que l'obésité, la sédentarité, le tabagisme et le vieillissement. Dans la région du MENA (middle east north africa), les estimations de la prévalence sont passées de 7.3% à 11.6% chez les hommes et de 3,7% à 5,8% chez les femmes ⁽¹⁰⁾.

Les associations ou les taux étaient significatifs sont le cancer du sein et de l'endomètre chez les femmes et le cancer colorectal et le foie chez les deux sexes ^(11,12). Le diabète semble être un facteur protecteur pour le cancer de la prostate grâce à une méta-analyse qui a montré une réduction minimale du risque de cancer de la prostate, mais significative de 9 % (IC 95 % 4-14%) ⁽¹³⁾.

Il y a peu de données qui sont rapportées dans la littérature sur les facteurs prédictifs de survenue de cancer chez le patient diabétique. Sur ce rationnel, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de survenue de cancer dans une population de patients diabétiques de type 2.

PATIENTS ET MÉTHODES :

- Type de l'étude :

Il agit d'une étude analytique rétrospective mono centrique de type cas -témoin réalisée sur une période allant de janvier 2014 au 30 septembre 2021.

- Population de l'étude et déroulement de l'étude :

Les patients inclus sont des patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 18 ans, suivis ou orientés à la consultation de diabétologie.

Le groupe des cas est représenté par des patients diabétiques de type 2 passés en oncologie médicale pour un cancer solide, diagnostiqué et confirmé histologiquement. Les données recueillies sont celles enregistrées au moment du diagnostic du cancer et avant toute intervention thérapeutique afin d'éviter toutes sortes de biais. Ont été exclus les diabétiques type 2 dont le diagnostic du cancer a précédé le diabète et toute pathologie intercurrente pouvant gêner le recueil ou l'analyse des données.

Dans certaines situations, l'information est complétée par le médecin traitant (diabétologue ou oncologue) ou par un contact téléphonique avec le patient. On a utilisé la classification CIM10 et CIMO3 pour le codage des cancers selon leur topographie.

Les témoins sont sélectionnés en même temps que les cas. Deux témoins sont choisis pour chaque cas. Ces témoins sont des patients diabétiques types 2 indemnes de cancer, suivis en unité diabétologie à l'hôpital de jour où un questionnaire était rempli avec les mêmes modalités effectuées pour les cas. Ce questionnaire comportant 4 parties renseignant respectivement sur les facteurs sociodémographiques, paramètres anthropométriques et mode de vie (taille, poids, BMI, tour de taille, activité sportive, consommation de tabac, consommation d'alcool), les antécédents personnels et familiaux (HTA et diabète, bilan de toutes les complications micro-angiopathies et macro angiopathies, HbA1c, bilan lipidique) et la dernière partie réservée uniquement aux cas (date de diagnostic du cancer, localisation, type histologique et classification TNM).

- Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS version 20. Une analyse descriptive a d'abord été faite permettant le calcul des moyennes avec leur écart-type pour les variables quantitatives et un calcul des proportions pour les variables qualitatives. Une analyse uni variée a été réalisée afin de préciser les facteurs possiblement associés au cancer dans la population de l'étude au seuil de 0,10. Les facteurs retenus dans le model final ont été obtenus par analyse multi variée au seuil de 0,05.

RÉSULTATS :

1- Analyse descriptive :

Les caractéristiques de la population étudiée sont données dans le tableau 1et 2.

484 patients ont été inclus : 185 cas de cancer et 299 témoins. L'âge moyen était 61,48±11,29 ans, l'ancienneté de diabète (années) était 10,29±7,99, la majorité des patients avait un IMC pathologique (>25 Kg/m²), 81,4% des patients avaient une obésité abdominale et 77,8% avaient un syndrome métabolique.

L'hypertension artérielle était présente chez 57% de l'ensemble des patients. La prévalence des complications vasculaires était : l'AOMI 8,8%, l'AVC 7,2%, la cardiopathie ischémique 13% et pour les complications microangiopathiques : rétinopathie 23%, microalbuminurie 40,4%, neuropathie périphérique 30%.

Presque la moitié des patients était sous insuline, plus de 70% sous metformine et 1% seulement étaient sous les nouvelles classes thérapeutiques.

Dans cette étude les cancers digestifs étaient les plus fréquents avec deux localisations majoritaires de l'ensemble des localisations digestifs : colon 38,8% et pancréas 36,1%.

Les cancers gynécologiques occupent la deuxième place. Le cancer du sein représente 78,8% de l'ensemble des localisations gynécologiques.

Plus de la moitié des cancers urologiques (52,2%) était des cancers de la prostate.

Au moment du diagnostic, 67,7% des cancers tous types confondus étaient localement avancés, 37,2% des cancers étaient métastatiques et 29,5% étaient avec un envahissement ganglionnaire.

2- Analyse univariée :

Dans l'analyse univariée, ont été étudiés les caractères démographiques des patientes, niveau d'instruction, statut marital, les habitudes de vie des patients (Sédentarité, tabagisme, alcoolisme), les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie, obésité), les données concernant le diabète et ses complications (ancienneté, HbA1c, rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique et les antécédents d'ECV).

L'analyse a permis de retenir de manière significative ou à la limite de la significativité (tableau 3) : le sexe masculin, l'obésité, l'antécédent familial de diabète, l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique, une tension artérielle ≥130/85 mm Hg mais aussi les complications microvasculaires et le traitement par insuline.

3- Analyse multivariée :

Les méthodes utilisées sont :

La méthode ascendante dite "pas à pas"

La méthode "Entrée" qui consiste à bloquer toutes les variables du modèle logistique.

Les facteurs prédictifs retrouvés lors de l'analyse multi variée sont (Tableau 4) : Sexe masculin [OR 2,058], antécédent familial de diabète [OR 2,187], obésité [OR 1,605], neuropathie [OR 1,988], micro albuminurie [OR 2,404], tension artérielle ≥ 130/85 mm Hg [OR 1,604] et traitement par insuline [OR 1,467].

DISCUSSION

Dans cette étude, le sexe masculin semble être un facteur lié au risque de cancer avec un OR ajusté a 2.058 [1,32-3,19] p = 0.001. Ce risque associé au sexe masculin peut être lié à la fréquence de l'incidence du DT2 chez l'homme qui est supérieure à celle des femmes après ajustement sur l'âge ^(3,15), donc cette prédisposition est liée au diabète.

Pour les facteurs liés directement aux caractéristiques du diabète, l'antécédent familial de DT2 était fortement lié au risque de survenue du cancer dans cette étude avec un OR ajusté 2,187 [1,394-3,43] et un P < 10-3

L'implication des facteurs génétiques dans les deux pathologies a bien été démontrée et il existe des facteurs environnementaux sur rajouté qui déclenchent la maladie dans les deux cas ⁽¹⁶⁾. Le point commun entre le cancer et le diabète c'est qu'il existe des anomalies génétiques responsables d'altération des voies de signalisations impliquées à la fois dans le métabolisme glucidique et dans la croissance cellulaire (prolifération cellulaire et apoptose) ⁽¹⁷⁾.

Dans l'analyse uni varié, on a constaté qu'un diabète évoluant depuis au moins

15 ans était associée au risque de survenue du cancer toutes localisations confondues (ceux retrouvées dans notre série) avec un OR à 1,44 [0,92-2,23] et un P à la limite de la significativité (P = 0.086). Logiquement plus le délai d'exposition est important plus le risque augmente et d'un point de vue physiopathologique, l'exposition aux facteurs hormonaux et à l'hyperglycémie augmente le risque de survenue du cancer ⁽¹⁸⁾.

Certaines études dans la littérature suggèrent qu'il existe une relation négative entre le cancer et la durée du diabète et ceci pour certaines localisations. Une étude cas-témoins menée à Washington a montré que indépendamment des autres facteurs de risque, le diabète était fortement lié au cancer de l'endomètre OR = 1,7 [1,2-2,3] et les diabétiques dont l'évolution est de moins de cinq ans (< 5 ans) ont un risque deux fois plus élevé que ceux dont l'évolution est élevée (≥ 5 ans) (2,19). Le cas particulier du cancer du pancréas ou les études ont indiqué que l'association entre le diabète et le cancer pancréatique (CP) est bidirectionnelle et qu'il existe un risque inverse de diabète et de CP en fonction de la durée ⁽²⁾.

Néanmoins, d'autres études ont constaté une relation positive entre la durée du diabète et l'apparition du cancer, c'est le cas d'une étude cas-témoins évaluant le risque de survenue du cancer de la vessie chez le diabétique et qui suggère que le risque de cancer augmente avec la durée du diabète (OR = 1,92 pour 1-5 ans, 1,63 pour 5-10 ans, 2,39 pour 10-15 ans et 2,58 pour ≥ 15 ans) ⁽²⁰⁾. Parmi les caractéristiques de cette étude, c'est qu'elle n'était composée que de patients atteints de diabète de type 2 et on a choisit d'utiliser le taux d'HbA1c comme critère de jugement ce qui renseigne le mieux sur l'équilibre glycémique contrairement à d'autres études qui se sont basés sur des glycémies à jeun et des glycémies provoqués par voie orale (HGPO) ^(21,22).

On a constaté qu'une HbA1c ≥ 7% était liée à un risque de cancer multiplié par 1,44 [0,94-2,21] avec un P = 0,075 en analyse uni variée, ce constat est compatible avec le fait que l'hyperglycémie joue un rôle important dans l'oncogénèse, à titre de rappel beaucoup d'études menées in vitro ont indiqué que l'hyperglycémie accélère le dysfonctionnement mitochondrial et qu'elle est à l'origine de la production des radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ⁽²³⁾. Ces derniers sont fortement impliqués dans les dommages de l'ADN, ce qui est à l'origine de mutations des gènes responsables de la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaire ⁽²⁴⁾.

Les études réalisées sur l'association entre l'équilibre glycémique et le risque de cancer ont donné des résultats contradictoires. Aucune méta-analyse n'a encore été publiée qui consolide le risque de différents types de cancers avec différentes fourchettes de HbA1c ⁽²⁵⁾. Néanmoins, une analyse post hoc regroupant plusieurs études réalisées entre 1960 et 2014 ⁽²⁵⁾ a révélé que l'hyperglycémie chronique, telle que quantifiée par les taux d'HbA1c, était corrélée à un risque accru de cancers digestifs (colorectal, gastrique, hépatique et pancréatique) et éventuellement du cancer du sein ⁽²⁵⁾. Ces tendances observées différaient selon les types de cancer ⁽²⁵⁾.

Dans cette étude également, le risque de survenue de cancer était multiplié par 1,69 [1,14-2,50] chez les patients diabétiques sous insuline avec un P = 0.009.

A titre de rappel, les analogues ont une affinité plus importante pour le récepteur de l'IGF-1, donc un pouvoir mitogène plus important ^(26,27).

notre étude s'ajoute aux autres études observationnelles qui retrouvaient un risque accru de cancer tous sites confondus associés à l'utilisation d'insuline ⁽²⁸⁾. Ces études au nombre de 15 ont été regroupées dans une méta analyse (562 043 patients diabétiques de type 2) qui a démontré qu'il y avait un RR = 1,23 [1,13-1,33] lié à l'utilisation de l'insuline ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

D'un autre côté, le projet (CARING) ⁽³¹⁾ et l'étude ORIGIN n'ont mis en évidence aucun risque supplémentaire sous analogues lents par rapport aux autres traitements, particulièrement la Glargine U100 ^{(32) (33)}.

Les controverses ayant suivies les publications de ces études ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA), ainsi que la Food and Drug Administration (FDA), à souhaiter des études complémentaires de type pharmaco-épidémiologiques pour mieux évaluer ce lien ^(28,34).

Notre étude a montré que l'obésité définie par un IMC > 30 kg/m² était fortement liée au risque de cancer. Ce risque était multiplié par 1,6 avec un P très significatif (P = 0.036).

A noter aussi que dans cette étude la majorité des patients avait un IMC pathologique, supérieur ou égal à 25 Kg/m² dans les deux groupes, la moyenne de l'IMC dans le groupe des cas était 29,07 ± 5,64 kg/m² et dans le groupe des témoins : 28,15 ± 6,14 kg/m².

Dans le monde, environ 6 % des cas de cancer en 2012 étaient attribuables au diabète et à un IMC élevé, ceci est en rapport avec l'augmentation continue de la prévalence de ces deux facteurs de risque depuis 2002. Les estimations de la prévalence du cancer lié à IMC élevé dans la région du MENA sont passées de 9.1 % à 14.6% chez les hommes et de 10.1 % à 14.3% chez les femmes ⁽¹⁰⁾.

Nos constatations convergent avec ces données de la littérature qui affirment

que les pays à faible et moyen revenu ont connu les plus fortes augmentations du nombre de cas de cancer attribuables à la fois au diabète et à un IMC élevé ⁽¹⁰⁾.

Dans cette étude contrairement aux complications macro vasculaires, les complications micro vasculaires étaient associées de manière significative au risque de cancer. La seule étude à laquelle on pouvait se comparer était une étude réalisée, à partir des données d'une cohorte « SURDIAGENE », dans le cadre d'un projet de thèse intitulé « Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique » réalisé par Evelyne Liuu ⁽⁷⁾. l'analyse à partir de cette cohorte ne montrait pas de relation entre les complications vasculaires et la fréquence des cancers, aussi bien prévalents qu'incidents ⁽⁷⁾.

Il faut savoir que les inhibiteurs du mTOR (pour mammalian target of rapamycin) sont utilisés non seulement en oncologie comme facteurs anti angiogénique ^(35,36), mais aussi en diabétologie principalement au cours de la rétinopathie proliférante ⁽³⁷⁾. La voie PI3K/Akt/mTOR est impliquée en grande partie dans la perturbation du métabolisme glucidique dans le tissu rétinien et l'inhibition de cette voie de signalisation pourrait bloquer la progression d'une rétinopathie diabétique ⁽³⁷⁾, comme elle pourrait aussi avoir des effets protecteurs sur la néphropathie diabétique dans les modèles animaux de diabète de type 1 et de type 2 ^(38,39).

Toutes ces données de la littérature représentent une preuve solide de l'implication de la voie du mTOR dans la progression du diabète (complications micro vasculaire) et dans la prolifération tumorale.

Enfin on a retrouvé dans notre échantillon trois types de cancers parmi les cinq cités comme les plus fréquents dans le monde et dans les pays du MENA chez le patient diabétique et qui sont par ordre décroissant : cancer du sein 28,1%, cancer colorectal 16,7% et le cancer du pancréas 15,6%.

Nos résultats confirment encore une fois la fréquence du cancer du sein chez la femme et le cancer colorectal et pancréatique chez les deux sexes ⁽¹²⁾.

Un autre constat, le caractère avancé et agressif des cancers retrouvés selon la classification TNM puisque au moment du diagnostic, 67,7% étaient des cancers localement avancés (T3, T4), 37,2% des cancers étaient métastatiques (M1) et presque 30% étaient avec un envahissement ganglionnaire (N2, N3). dans la littérature, le cancer est plus sévère chez le diabétique ⁽⁴⁰⁾ et il y a un hasard ratio de 1,25 de décès par cancer chez les diabétiques, en comparaison avec des personnes non diabétiques ⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSION

Malgré la complexité des interactions entre les facteurs d'exposition liés au diabète et le risque de cancer, cette étude a atteint ses objectifs en permettant d'évaluer ces risques dans une population spécifique, encore peu analysée dans la littérature. Ce travail a confirmé certains facteurs de risque de cancer associés au diabète de type 2 et a mis en évidence des associations inédites, ouvrant ainsi la voie à de futures recherches.

Certains facteurs de risque sont non modifiables, tels que le sexe masculin, l'ancienneté du diabète et les antécédents familiaux. D'autres, en revanche, sont modifiables et pourraient être intégrés dans les recommandations de prise en charge courante afin de réduire le risque de cancer chez les patients diabétiques.

Par ailleurs, les voies de signalisation, notamment celle de mTOR, pourraient constituer un point de départ prometteur dans le domaine de la recherche en biologie moléculaire. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait aboutir au développement de nouvelles molécules thérapeutiques, notamment des thérapies ciblées en diabétologie.

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau1 : Analyse descriptive de la population étudiée : variables quantitatives

Variables	Cas (n=185)		Témoins (n=299)		Total (n=484)	
	moyenne	Ecart-type	moyenne	Ecart-type	moyenne	Ecart-type
Age (années)	60,20	12,28	62,27	10,58	61,48	11,29
IMC (kg/m2)	29,07	5,64	28,15	6,14	28,50	5,96
Tour de taille (cm)	101,47	12,68	97,46	11,76	152,33	12,26
Ancienneté du diabète	11,01	9,24	9,85	7,09	10,29	7,99
(ans)	78,49	23,21	80,05	22,37	79,46	22,68
Clairance créatinine	132,60	22,41	128,03	21,04	129,78	21,66
(ml/mn)	75,97	12,65	72,90	11,21	74,08	11,86
Pression systolique	0,43	0,14	0,44	0,16	0,43	0,16
(PAS)	1,00	0,39	1,03	0,40	1,02	0,40
Pression diastolique	1,36	0,75	1,37	0,61	1,37	0,66
(PAD)	8,31	1,93	7,75	1,65	7,97	1,78
HDL-C (g/l)						
LDL-C (g/l)						
Triglycérides (g/l)						
HbA1c						

Tableau2 : Analyse descriptive de la population étudiée : variables qualitatives

Variables	Cas (n=185)		Témoins (n=299)		Total (n=484)	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
<u>Sexe</u>						
- Masculin	86	46,5	116	38,8	202	41,7
- Féminin	99	53,5	183	61,2	282	56,2
<u>Niveau d'instruction</u>						
- Illettré	44	23,7	81	27	125	25,8
- Primaire	71	38,3	83	27,7	154	31,8
- Secondaire	52	28,1	94	31,4	146	30,1
- Universitaire	18	9,7	41	13,7	59	12,1
<u>Mode de vie</u>						
- Sédentarité	66	35,6	119	39,7	185	38,2
- Marche à pieds	92 27	49,7 14,5	134 46	44,8 15,3	226 73	46,6 15
- Activité physique	17	9,1	30	10	47	9,7
<u>Tabagisme</u>	168	90	269	89,9	437	90,2
- Oui						
- Non	49	26,4	104	34,7	153	31,6
<u>Traitement du diabète</u>	143	77,2	225	75,2	368	76
- Régime	45	24,3	61	20,4	106	21,9
- Metformine	102	55,1	119	39,7	221	45,6
- Sulfamides	23	12,4	23	7,6	46	9,5
- Insuline	145	78,3	188	62,8	333	68,8
- Autres	40	21,6	111	37,1	151	31,1

Tableau3 : Analyse uni variée des facteurs liés au diabète de type 2 pouvant être à l'origine de survenue du cancer (P<0.10)

Variables	OR	IC à 95%	P à 10%
Sexe : Masculin	1,37	[0,93-2,03]	0,095 Limite S
Antécédent familial de DT2	2,14	[1,37-3,35]	< 10 ⁻³ S
obésité	1,44	[0,95-2,15]	0,059 Limite S
PA ≥ 130/85	1,80	[1,21-2,67]	0,002 S
Rétinopathie diabétique	1,59	[1,01-2,50]	0,033 S
Micro albuminurie	2,48	[1,65-3,74]	< 10 ⁻⁵ S
Neuropathie diabétique	1,71	[1,15-2,52]	0,044 S
Au moins une complication MICRO	1,45	[0,97-2,17]	0,053 Limite S
Ancienneté DT2 ≥ 15	1,44	[0,92-2,23]	0,086 Limite S
HbA1c ≥ 7%	1,44	[0,94-2,21]	0,075 Limite S
Traitement par Insuline	1,86	[1,26-2,75]	< 10 ⁻³ S

Tableau4 : Analyse multi variée des facteurs liés au diabète de type 2 et leur rôle dans la survenue du cancer (P<0.05)

Variables	OR ajusté	IC à 95%	P à 5%
Sexe : Masculin	2,05	[1,32-3,19]	0.001
Antécédent familial de DT2	2,18	[1,39-3,43]	0.001
obésité	1,60	[1,03-2,49]	0,036
PA ≥ 130/85	1,60	[1,07-2,40]	0.022
Neuropathie	1,98	[1,01-3,91]	0,047
Micro albuminurie	2,40	[1,59-3,63]	< 10⁻³
Traitement par Insuline	1,69	[1,14-2,50]	0.009

RÉFÉRENCES

- 1 Home, Resources, Diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- 2 Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227-38.
- 3 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.
- 4 Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base - PubMed [Internet]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181680/>
- 5 Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EA, Möller H, et al. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1619-32.
- 6 Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Pears KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2754-64.
- 7 Liuu E. Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique. Université de Poitiers; 2020.
- 8 Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012 Mar 20;7(3):e33411.
- 9 Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012;55(6):1607-18.
- 10 Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e6-15.
- 11 International Diabetes Federation. IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf.
- 12 Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607.
- 13 Masson E. Aspects épidémiologiques de l'association diabète et cancer [Internet]. EM-Consulte. [cité 2022 Jan 11]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/282725/aspects-epidemiologiques-de-lassociation-diabete-e>
- 14 Schiel R, Beltschikow W, Steiner T, Stein G. Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(3):169-75.
- 15 National Diabetes Statistics Report | Diabetes | CDC [Internet]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
- 16 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
- 17 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009 Oct 15;122(Pt 20):3589-94.
- 18 Godtsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*. 2010;118(5):315-32.
- 19 Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):607-14.
- 20 Turati F, Polesel J, Di Maso M, Montella M, Libra M, Grimaldi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case-control study. *Br J Cancer*. 2015;113(1):127-30.
- 21 Stattin P, Björ O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):561-7.
- 22 Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49(5):945-52.
- 23 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- 24 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion, and proliferation. *Br J Cancer*. 2011 Jan 18;104(2):345-52.
- 25 de Beer JC, Liebenberg L. Does cancer risk increase with HbA1c, independent of diabetes? *Br J Cancer*. 2014 Apr;110(9):2361-8.
- 26 Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49(6):999-1005.
- 27 Liefvendahl E, Arnqvist HJ. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):369-74.
- 28 Faillie JL, Bringer J. Le risque de cancer associé aux médicaments du diabète de type 2 (metformine, sulfonylurées et insulines). *Médecine Mal Métaboliques*. 2014;8(4):365-71.
- 29 Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjafari M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer*. 2012;3(4):137-46.
- 30 Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab*. 2012;38(6):485-506.
- 31 Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a «dangerous affair». *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep;143:378-88.
- 32 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellevik V, Andersen M, Auvinen A, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1691-703.
- 33 Borgeleau N, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfield J, Yu PC, et al. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1360-6.
- 34 Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009;374(9689):511-3.
- 35 Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007;12(1):9-22.
- 36 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93.
- 37 Jacot JL, Sherris D. Potential therapeutic roles for inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2011;2011:Article ID 589813.
- 38 Mroueh FM. Diabetes and colorectal cancer: epidemiological and physiopathological studies. Université de Strasbourg; 2017.
- 39 Lloberas N, Cruzado JM, Franquesa M, Herrero-Fresneda I, Torras J, Alperovich G, et al. Mammalian target of rapamycin pathway blockade slows progression of diabetic kidney disease in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1395-404.
- 40 Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41.