



Approccio clinico al paziente oncologico con diabete: sfide e indicazioni

Gabriele Riccardi

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

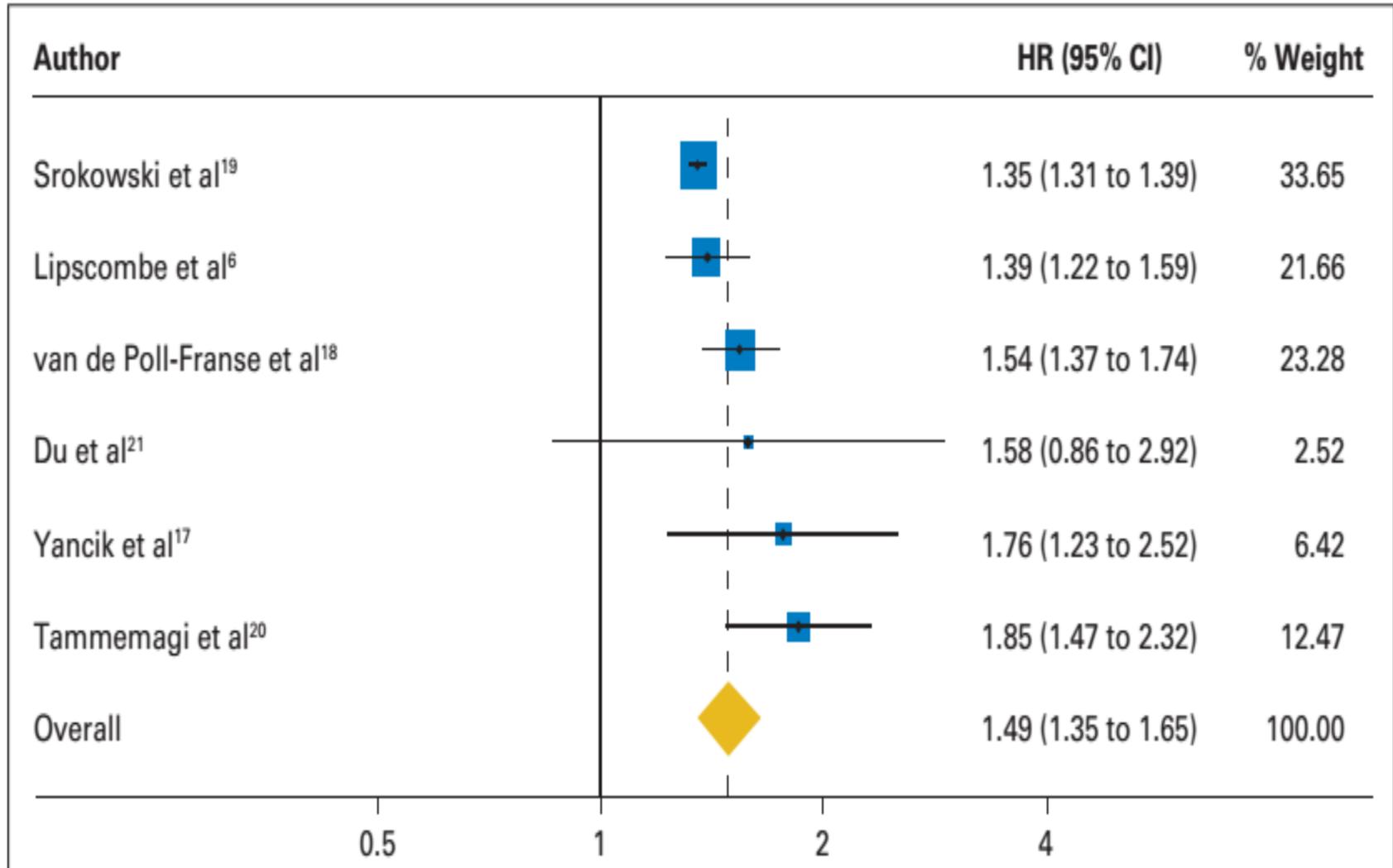
Università Federico II, Napoli

?

Il diabete ha un impatto sulla storia
naturale delle neoplasie?

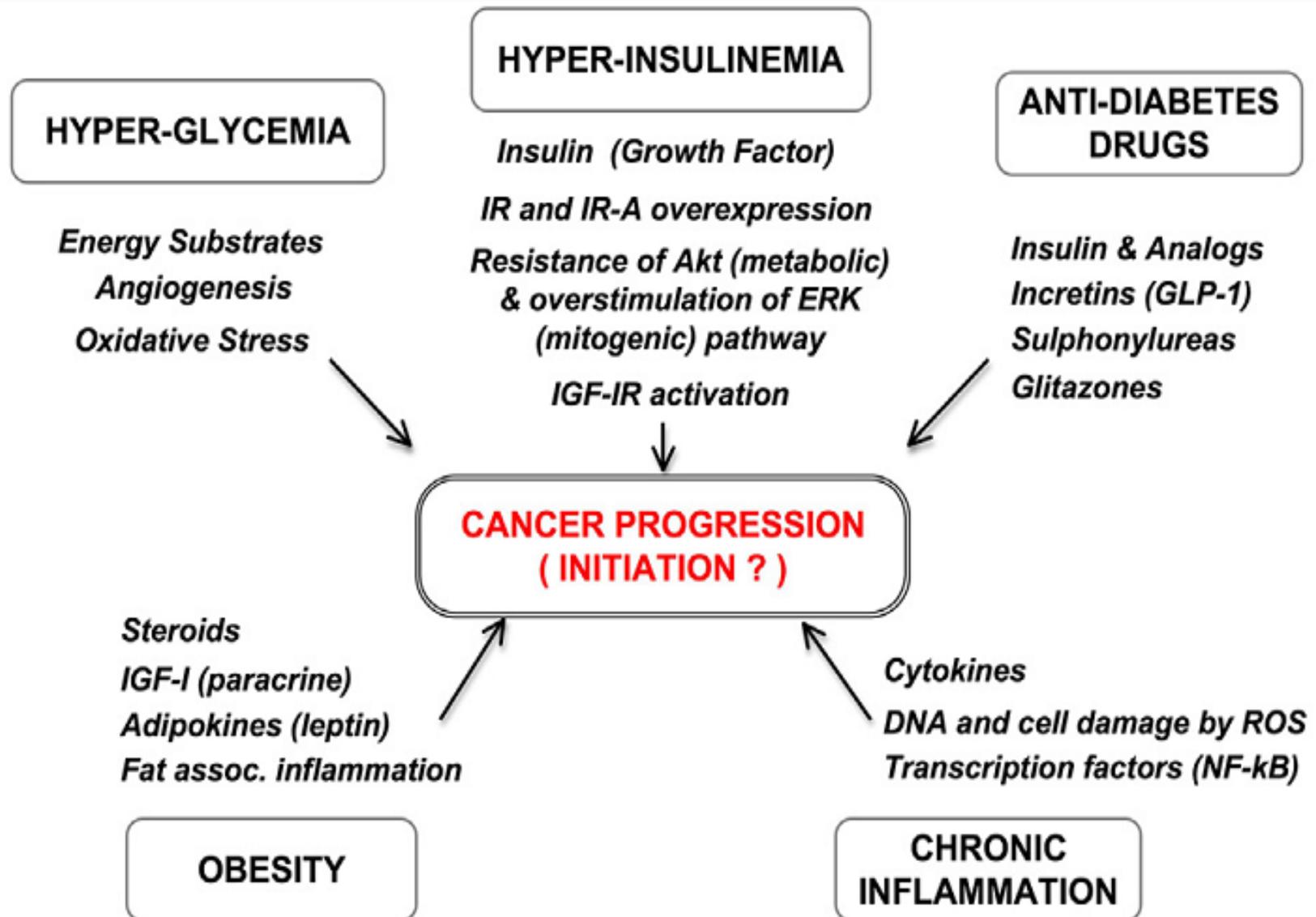
Implicazioni prognostiche

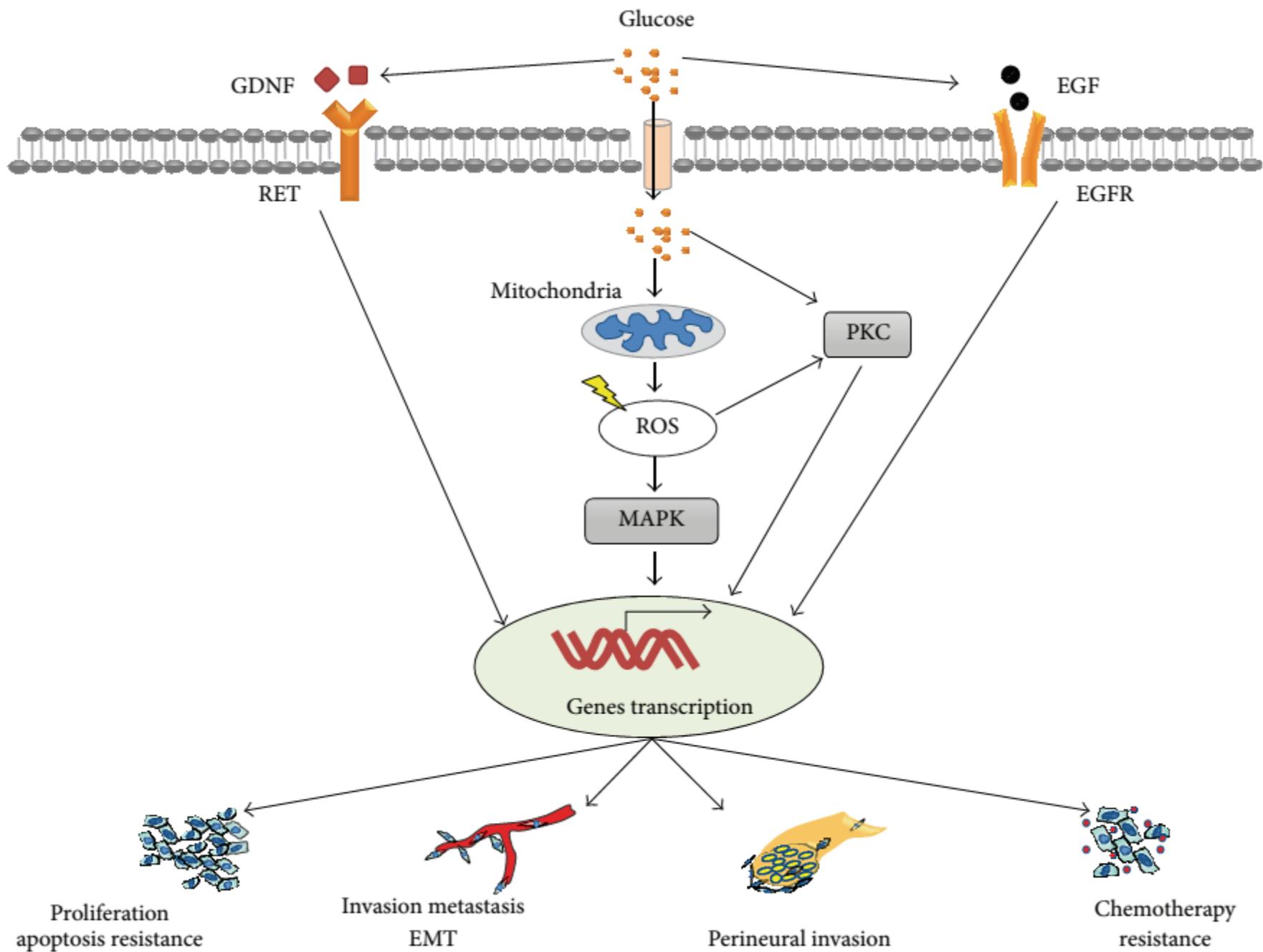
Mortalità per tutte le cause in pazienti con cancro della mammella -Rischio relativo diabete verso non diabete



Mills KT, 2013

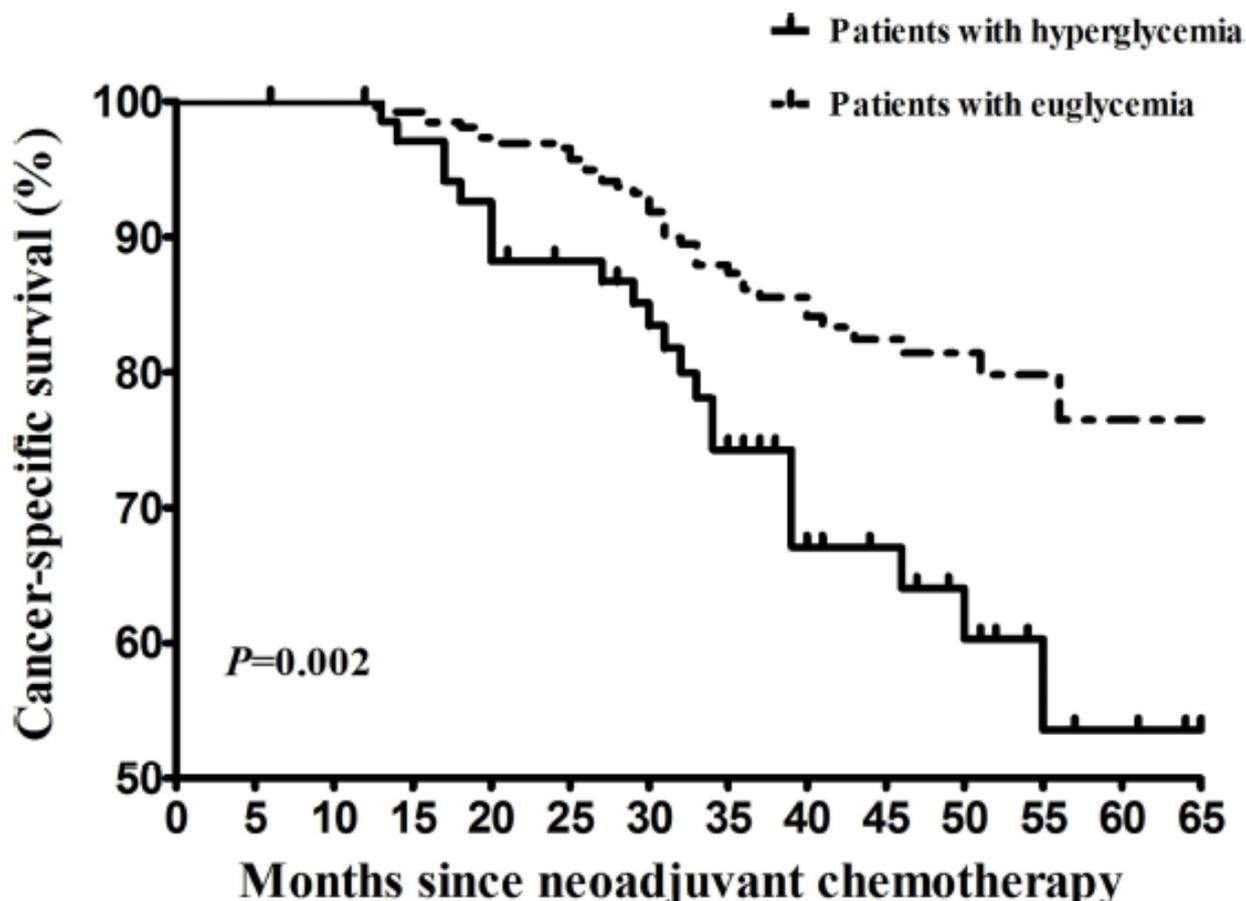
DIABETES-RELATED FACTORS AND MECHANISMS POTENTIALLY INVOLVED IN CANCEROGENESIS





RESEARCH ARTICLE

Impact of Hyperglycemia on Outcomes among Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Bulky Early Stage Cervical Cancer



L'effetto della iperglicemia nei pazienti con cancro è spesso sottovalutato o comunque considerato di secondaria importanza rispetto al trattamento della neoplasia

L'iperglicemia ha effetti negativi su

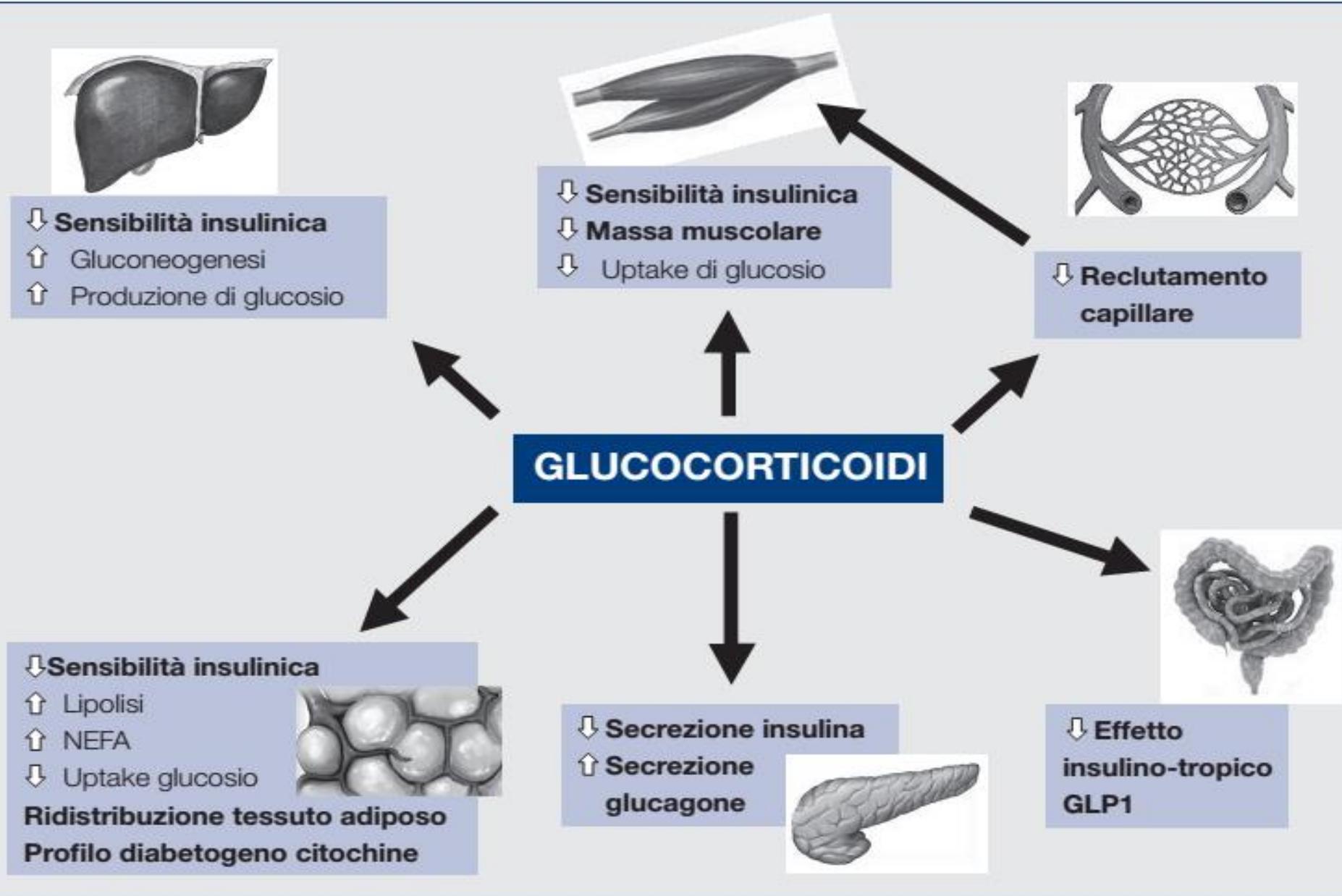
- Rischio di infezione
- Prognosi postoperatoria
- Stato di idratazione ed effetti collaterali del trattamento chemioterapico
- Perdita di peso e catabolismo muscolare
- Risposta al trattamento anti neoplastico

Effetti dell'iperglicemia sulle complicanze infettive

	Quartile of mean glucose (% of patients)				p-value
	Group 1 (n=52)	Group 2 (n=51)	Group 3 (n=51)	Group 4 (n=52)	
Any grade	11.5	33.3	41.2	42.3	0.002
Grade 3 or 4	7.7	29.4	35.3	28.8	0.003
Hospitalization	7.7	29.4	25.5	23.1	0.025

L'iperglicemia è una condizione molto frequente nei pazienti con cancro

➤ **il trattamento del cancro, o altre condizioni associate alla neoplasia (infezioni, citochine infiammatorie, stress etc..) inducono iperglicemia**

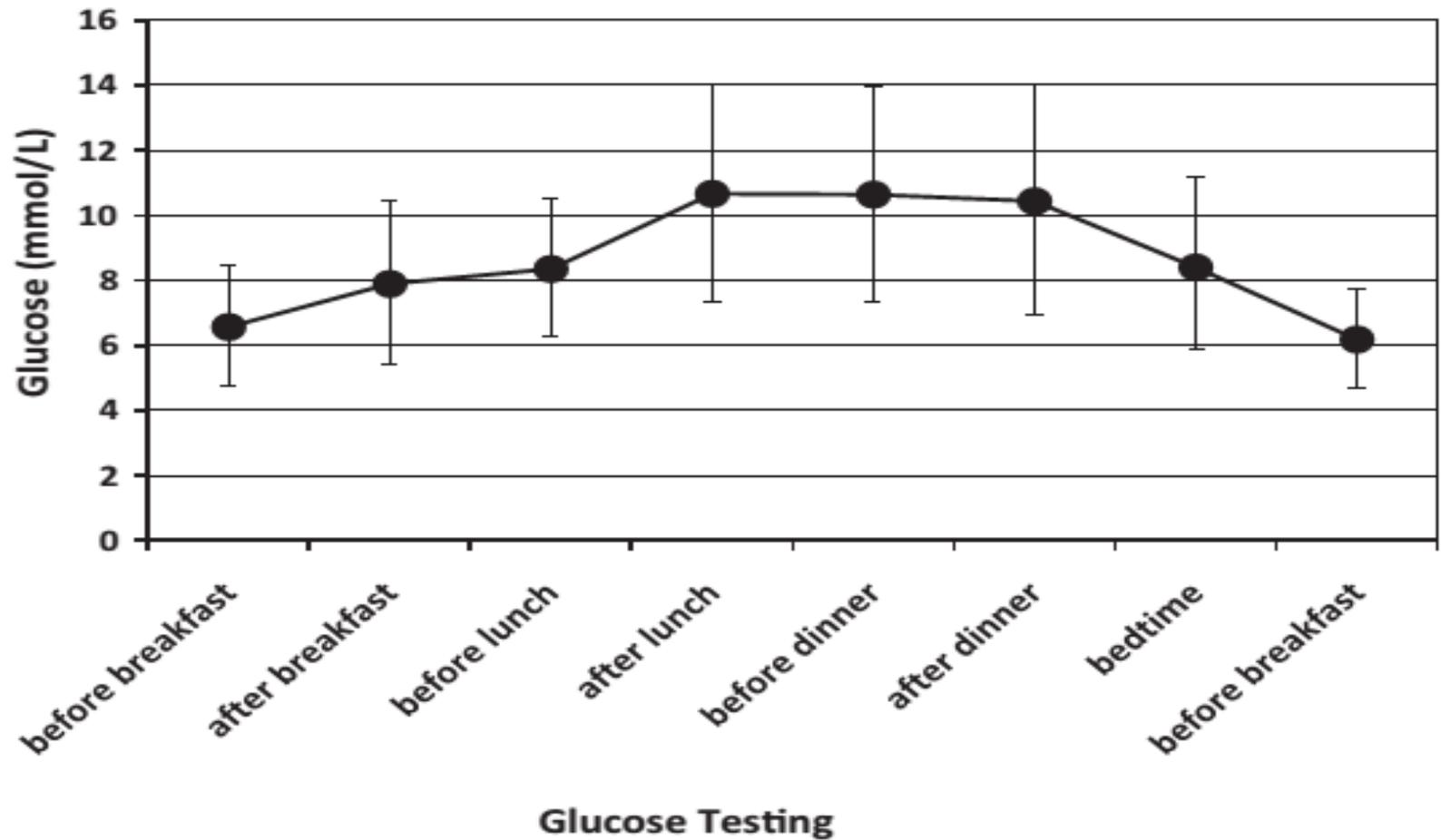


Meccanismi della azione iperglicemizzante degli steroidi

Table 1 - Details of steroid usage and effect on glucose levels.

	Prednisone	Dexamethasone	Hydrocortisone	Combination	Overall
Subjects	49	18	4	9	80
Mean starting dose (mg)	46 ± 10	13 ± 5	450 ± 87	-	-
Days on steroid	4.2 ± 2.7	4.4 ± 2.3	2.0 ± 0.7	6.2 ± 3.0	4.4 ± 2.8
Mean BG (mmol/L)	7.7 ± 1.5	9.0 ± 2.3	7.8 ± 2.4	8.4 ± 0.5	8.1 ± 1.8
Subjects with at least one BG ≥8 mmol/L	43 (88%)	15 (83%)	2 (50%)	9 (100%)	69 (86%)
Subjects with at least one BG ≥10 mmol/L	34 (69%)	12 (67%)	2 (50%)	8 (89%)	56 (70%)

Glucose profile following morning prednisone therapy



BG tests N= 53

34

46

41

53

52

12

59

The effect of some cancer therapies on blood glucose levels

- androgen-deprivation therapy (ADT) with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer
- chemoradiation may also induce hyperglycaemia
- platinum-based chemotherapy (e.g. cisplatin)
- 5-fluorouracil based chemotherapy
- mTOR (mammalian target of rapamycin) kinase inhibitors (e.g. everolimus)
- ABL (Abelson murine leukaemia) kinase inhibitors (e.g. nilotinib)

Interventi consigliati in presenza di effetti iperglicemici alla terapia antineoplastica

	Valori glicemia a digiuno	Interventi
Grado 1	<160 mg/dl	Senza modifiche di dosaggio; monitorare e trattare l'iperglicemia
Grado 2	>160 mg/dl	Senza modifiche di dosaggio; monitorare e trattare l'iperglicemia
Grado 3	>250 mg/dl	interrompere il trattamento fino a risoluzione o a grado 1; monitorare e trattare l'iperglicemia
Grado 4	>500 mg/dl	Interrompere definitivamente il trattamento; monitorare e trattare l'iperglicemia

Fattori da considerare nella scelta del trattamento ipoglicemizzante

- Capacità di alimentarsi e stato di nutrizione
- Funzione renale ed epatica
- Farmaci utilizzati per il trattamento della neoplasia
- Prognosi della neoplasia
- Valori della glicemia

Association of Dietary Patterns With Cancer Recurrence and Survival in Patients With Stage III Colon Cancer

Table 4. Associations Between Colon Cancer Recurrence and Mortality and the Western Dietary Pattern^a

	Western Dietary Pattern by Quintile ^b					P for Trend
	1 (n = 201)	2 (n = 202)	3 (n = 202)	4 (n = 202)	5 (n = 202)	
Cancer recurrence or death from any cause (disease-free survival)						
No. of events/person-time at risk ^c	71/795	57/808	73/772	68/768	83/759	
Energy-adjusted only	1 [Reference]	0.95 (0.66-1.36)	1.51 (1.06-2.15)	1.75 (1.19-2.58)	3.28 (2.12-5.07)	<.001
Multivariate adjusted ^d	1 [Reference]	0.98 (0.68-1.43)	1.51 (1.05-2.17)	1.64 (1.09-2.46)	3.25 (2.04-5.19)	<.001
Cancer recurrence (recurrence-free survival)						
No. of events/person-time at risk ^c	68/795	51/808	68/769	61/768	76/759	
Energy-adjusted only	1 [Reference]	0.86 (0.59-1.25)	1.41 (0.98-2.02)	1.54 (1.03-2.30)	2.82 (1.79-4.43)	<.001
Multivariate adjusted ^d	1 [Reference]	0.92 (0.63-1.36)	1.42 (0.98-2.07)	1.44 (0.94-2.19)	2.85 (1.75-4.63)	<.001
Overall mortality						
No. of events/person-time at risk ^c	57/916	35/920	51/867	53/842	55/860	
Energy-adjusted only	1 [Reference]	0.74 (0.48-1.15)	1.39 (0.93-2.09)	1.81 (1.17-2.80)	2.61 (1.59-4.30)	<.001
Multivariate adjusted ^d	1 [Reference]	0.74 (0.48-1.17)	1.38 (0.90-2.11)	1.66 (1.04-2.65)	2.32 (1.36-3.96)	<.001

^aMedian follow-up of patients 5.3 years from completion of questionnaire 1; 5.6 years from trial entry.

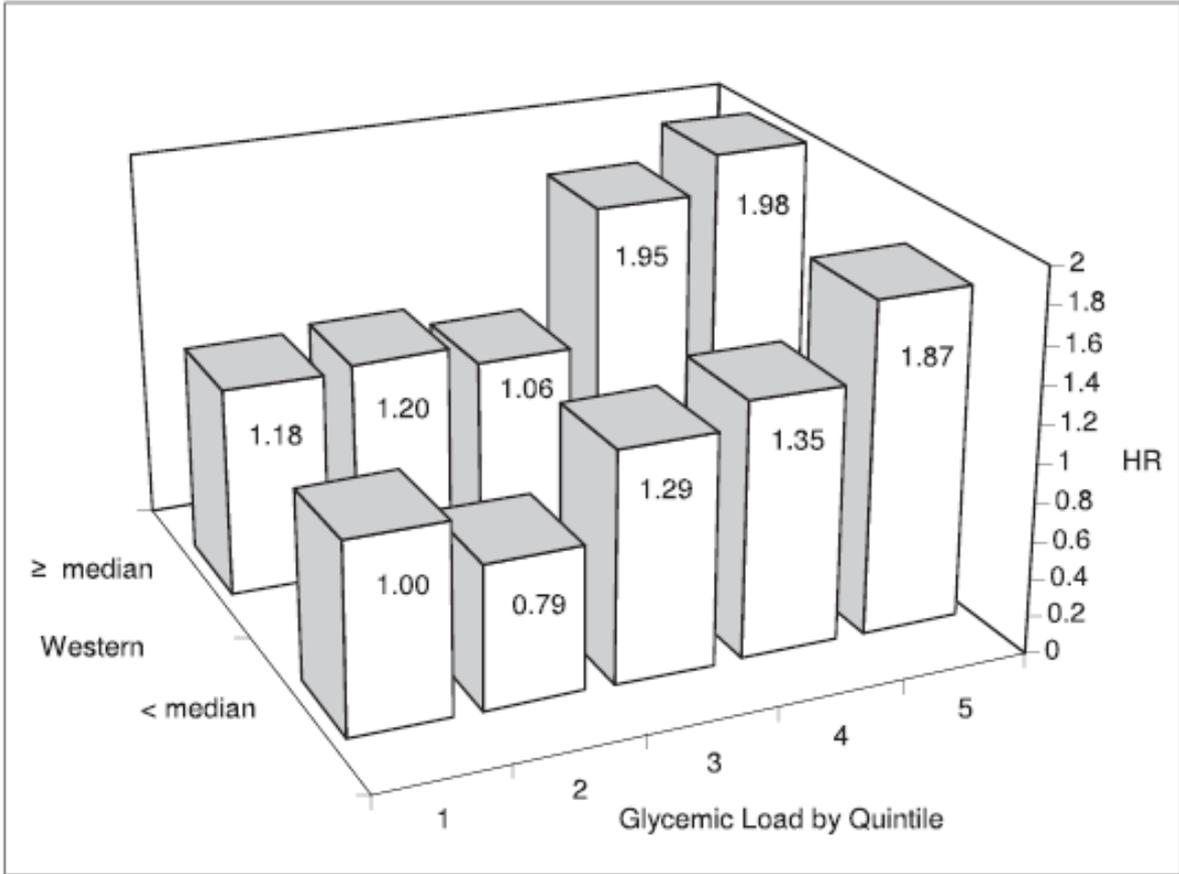
^bFor both patterns, the higher scores (and thus higher quintile) are indicative of higher intake of that particular diet.

^cDoes not account for energy adjustment.

^dAdjusted for sex, age, depth of invasion through bowel wall (T1-2 vs T3-4), number of positive lymph nodes (1-3 vs ≥4), presence of clinical perforation at time of surgery, presence of bowel obstruction at time of surgery, baseline performance status (0 vs 1-2), treatment group, weight change between first and second questionnaire, time-varying body mass index, time-varying physical activity level, and time-varying total calories.

Dietary Glycemic Load and Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings From CALGB 89803

Jeffrey A. Meyerhardt, Kaori Sato, Donna Niedzwiecki, Cynthia Ye, Leonard B. Saltz, Robert J. Mayer, Rex B. Mowat, Renaud Whittom, Alexander Hantel, Al Benson, Devin S. Wigler, Alan Venook, Charles S. Fuchs



STUDY PROTOCOL

Open Access



Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial

Livia S.A. Augustin^{1,2*}, Massimo Libra³, Anna Crispo¹, Maria Grimaldi¹, Michele De Laurentis¹, Massimo Rinaldo¹, Massimiliano D'Aluto¹, Francesca Catalano⁴, Giuseppe Banna⁴, Francesco Ferrau⁵, Rosalba Rossello⁵, Diego Serraino⁶, Ettore Bidoli⁶, Samuele Massarut⁶, Guglielmo Thomas^{7,8}, Davide Gatti⁹, Ernesta Cavalcanti¹, Monica Pinto¹, Gabriele Riccardi¹⁰, Edward Vidgen¹¹, Cyril W.C. Kendall^{2,11,12}, David J.A. Jenkins^{2,11,13,14}, Gennaro Ciliberto^{1,15} and Maurizio Montella¹

Diabetes Management in Cancer Patients

June 15, 2016 | [Oncology Journal](#) [1]

By [James Flory, MD](#) [2] and [Azeez Farooki, MD](#) [3]

Table 2. Therapeutic Options for Diabetic Cancer Patients^a

Class	Examples	Advantages	Disadvantages
Biguanide	Metformin	Safe in most settings, inexpensive	-Possible significant gastrointestinal side effects -Contraindicated in renal failure (in practice acceptable down to eGFR 30 mL/min),[13] hepatic failure, and severe heart failure
Sulfonylureas	Glimepiride, glyburide, glipizide	High potency and tolerability, inexpensive	-Hypoglycemia -Risk of accumulation in renal insufficiency
DPP-4 inhibitor ^b	Sitagliptin, linagliptin, vildagliptin	Very few side effects	-Low potency
GLP-1 RA ^b	Exenatide, liraglutide, dulaglutide	High potency	-Injected -Cases of pancreatitis; unclear if background incidence in DM
Thiazolidinedione	Pioglitazone	High potency	-Slow onset of action -May cause edema, volume overload (in susceptible patients), and increased fracture risk -Debatable small increase in risk of bladder cancer[15]
SGLT2 inhibitor	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	High potency	-Increased risk of dehydration in susceptible patients -Increased risk of genital mycotic infections
Short-acting insulin	Aspart, lispro, glulisine (regular ^c)	High potency, flexible dosing, flexible timing	-Requires home glucose monitoring multiple times daily, injections, and high health literacy to use safely -Hypoglycemia
Long-acting insulin	Insulin glargine, insulin detemir (NPH ^c)	High potency, flexible dosing	-Home glucose monitoring advisable, requires daily injections -Hypoglycemia

Ipoglicemizzanti Orali

Pazienti non ospedalizzati, che si alimentano regolarmente

Senza controindicazioni all'uso degli ipoglicemizzanti orali

In terapia con bassi dosaggi di steroidi o altri farmaci con effetti iperglicemizzanti

Con moderata iperglicemia

Paziente in remissione

- Se il paziente è già in terapia con IO può continuare la terapia abituale ottimizzando i dosaggi, a meno della insorgenza di specifiche controindicazioni
- Se il diabete è di nuova diagnosi, ed in assenza di controindicazioni, si può considerare la metformina come prima scelta ed in subordine insulino-secretagoghi a breve durata di azione o inibitori del DPP4

Terapia insulinica

- E' la terapia di scelta nei pazienti ospedalizzati
- Se il paziente è già in terapia aumentare il dosaggio (1-1.2 units/kg), 25% basale e 75% preprandiale
- Se il paziente è di nuova diagnosi iniziare terapia insulinica per valori di glicemia persistentemente superio a 180 mg/dl (1-1.2 units/kg), 25% basale e 75% preprandiale
- Nei pazienti critici si preferisce l'infusione EV

Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength

Marco Gallo¹  · Luigi Gentile² · Emanuela Arvat³ · Oscar Bertetto⁴ · Gennaro Clemente⁵

Table 1 Example of a suggested scheme for rapid insulin adjustment based on pre-prandial glycemia

Pre-meal glycemia (mg/dL)	Rapid analog insulin
<80	Do not administer insulin
80–120	Half dose
120–250	Scheduled dose
251–300	+2 UI
301–350	+3–4 UI
351–400	+4–6 UI
>401	+6–8 UI

REVIEW ARTICLE

Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength

Marco Gallo¹  · Luigi Gentile² · Emanuela Arvat³ · Oscar Bertetto⁴ · Gennaro Clemente⁵

Glycemia (mg/dL)	Insulin IV bolus	Insulin solution ^a infusion rate (mL/h)
>500	10 UI	50
400–500	8 UI	40
300–400	4 UI	30
250–300	/	25
200–250	/	20
150–200	/	15
		10 mL/h at night
120–150	/	10
		5 mL/h at night
<120	/	STOP infusion

^a Saline 500 mL 0.9 % + 50 UI of regular insulin (1 UI in 10 mL)

Obiettivi Terapeutici

- Non ci sono specifiche indicazioni
- Nella maggior parte dei pazienti glicemia a digiuno <140 mg/dl, glicemia postprandiale <180 mg/dl e HbA1c <7,5 % sono considerati obiettivi ragionevoli, purchè raggiungibili senza rischio di ipoglicemia
- Target meno stringenti possono essere utilizzati per pazienti con gravi comorbidità e aspettativa di vita ridotta

In sintesi

- L'iperglicemia nei pazienti con cancro è spesso misconosciuta
- Gli effetti sono sottovalutati
- In genere, la correzione della iperglicemia è considerata di secondaria importanza rispetto al trattamento della neoplasia

Implicazioni pratiche

- Nei pazienti con cancro deve essere sempre ricercata la presenza di iperglicemia
- Il monitoraggio ed il trattamento della iperglicemia devono essere parte del regolare follow-up nei pazienti con cancro



Grazie per l'attenzione