



Sindrome metabolica, diabete e terapie antitumorali

Marco Gallo

SCDU Endocrinologia Oncologica
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Molinette – COES

AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974 ANNO DI FONDAZIONE

Gruppo Donna

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

**10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA**
Centro Internazionale
Loris Malaguzzi - Via Bligny, 1/A

DICHIARAZIONE CONFLITTO D'INTERESSE DOCENTI

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



In ottemperanza alla normativa ECM ed al principio trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario, dichiaro che negli ultimi due anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

The metabolic syndrome in cancer survivors

Esther C de Haas, Sjoukje F Oosting, Joop D Lefrandt, Bruce H R Wolffenbuttel, Dirk Th Sleijfer, Jourik A Gietem

Lancet Oncol 2010; 11: 193-203

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Sopravvivenza complessiva a 5 anni

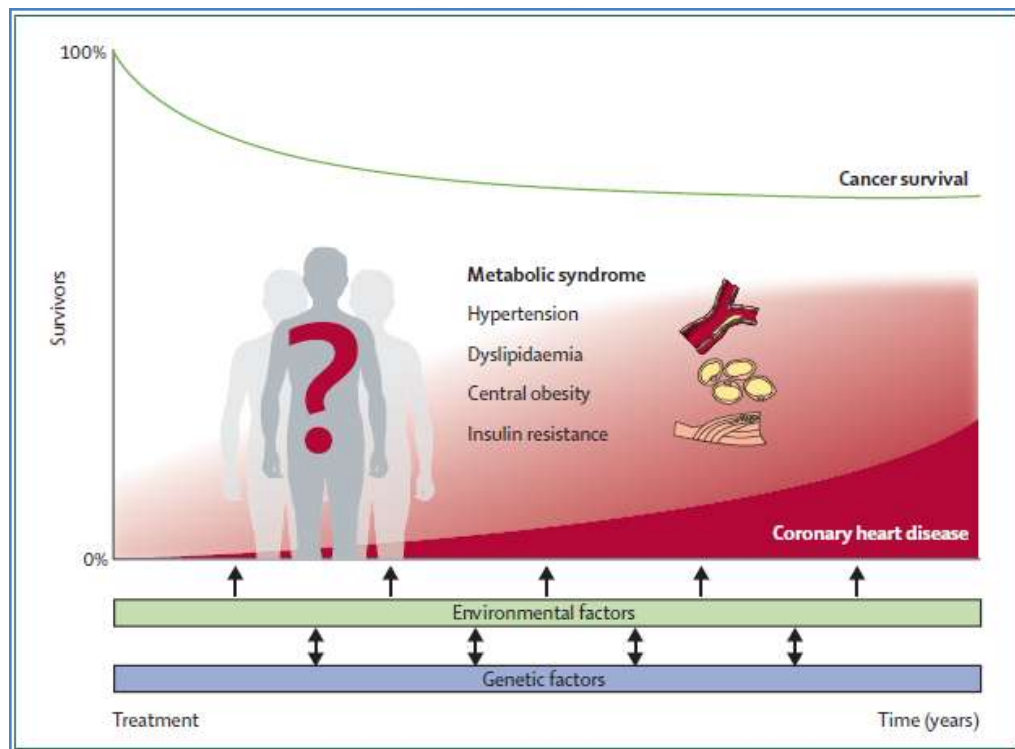
tutti i tumori, pazienti adulti: ~50%

- prostata 78%
- mammella 79%
- linfoma Hodgkin 81%
- testicolo 97%

tutti i tumori, bambini/adolescenti:

Effetti tardivi:

- secondi tumori
- complicanze cardiovascolari
- conseguenze psicosociali



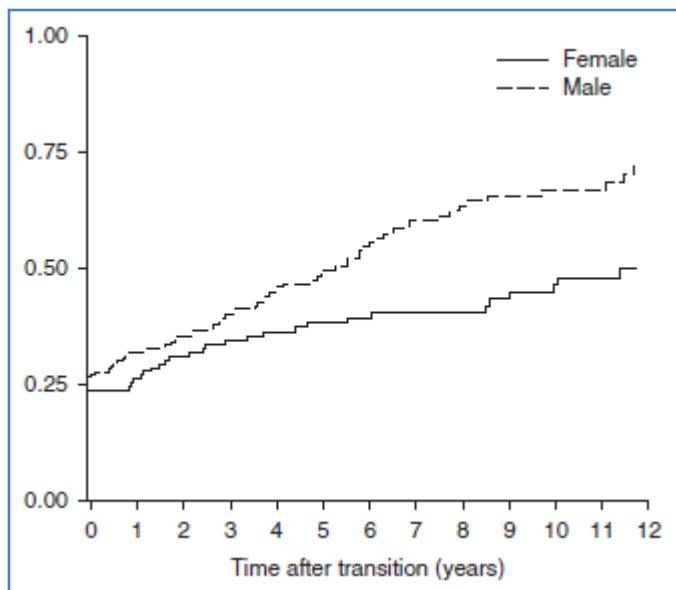
CLINICAL STUDY

Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics

Brignardello E et al., Eur J Endocrinol 2013

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



	Any endocrine disorders		
	HR	95% CI	P value
Gender			
Female	1		
Male	1.45	1.05–1.99	0.023
Age (years)			
Age at diagnosis (0–4)	1		
Age at diagnosis (5–9)	1.33	0.86–2.05	0.207
Age at diagnosis (>10)	1.89	1.25–2.85	0.003
HCT			
None	1		
Any	3.11	2.23–4.34	<0.001
Radiation			
None	1		
Any	1.91	1.28–2.84	0.002
Cancer diagnosis			
Hematological malignancies	1		
Brain tumors	4.01	2.72–5.92	<0.001
Sarcomas	1.70	1.00–2.88	0.049
Others	1.32	0.70–2.50	0.397
No. of events		174	

sd metabolica

definizioni

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



	WHO (1999) ¹⁰	EGIR (1999) ¹¹	NCEP ATP III (2001) ¹²	ACE (2003) ¹³	AHA/NHLBI (2005) ¹⁴	IDF (2006) ¹⁵
Name	Metabolic syndrome	Insulin resistance syndrome	Metabolic syndrome	Insulin resistance syndrome	Metabolic syndrome	Metabolic syndrome
Obligatory components	Diabetes mellitus, or impaired glucose regulation, or insulin resistance*	No diabetes mellitus, and insulin resistance or fasting hyperinsulinaemia (the highest 25%)	..	No diabetes mellitus, and clinical judgement based on the number and severity of the components and taking in account risk	..	Increased waist circumference (ethnicity specific), or body mass index >30 kg/m ²
Other components	Two or more of the following:	Two or more of the following:			Three or more of the following:	Two or more of the following:
Central obesity	Male waist/hip >0.90, female waist/hip >0.85, or body mass index >30 kg/m ²	Male waist ≥94 cm, female waist ≥80 cm			Male waist ≥102 cm, female waist ≥88 cm	..
Dyslipidaemia; triglycerides	≥1.7 mmol/L	>2.0 mmol/L or treatment			≥1.7 mmol/L or treatment	≥1.7 mmol/L or treatment
Dyslipidaemia; HDL cholesterol	Male <0.9 mmol/L, female <1.0 mmol/L	<1.0 mmol/L or treatment			Male <1.03 mmol/L, female <1.29 mmol/L, or treatment	Male <1.03 mmol/L, female <1.29 mmol/L, or treatment
Blood pressure	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg or treatment			Systolic ≥130, or diastolic ≥85 mm Hg, or treatment	Systolic ≥130 mm Hg, or diastolic ≥85 mm Hg, or treatment
Glucose/other	Microalbuminuria: urinary albumin excretion ≥20 µg/min or albumin/creatinine ratio ≥30 mg/g	Fasting plasma glucose ≥6.1 mmol/L	Fasting plasma glucose ≥6.1 mmol/L	Fasting plasma glucose 6.1-7.0 mmol/L, or impaired glucose tolerance	Fasting plasma glucose ≥5.6 mmol/L, or treatment	Fasting plasma glucose ≥5.6 mmol/L, or previously diagnosed type 2 diabetes mellitus

**26% of adults
7% of children
(ATP III)**

EGIR=European Group for the Study of Insulin Resistance. NCEP ATPIII=National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. ACE= American College of Endocrinology. AHA/NHLBI=American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute. IDF=International Diabetes Federation. *Impaired glucose regulation: impaired fasting glucose (plasma glucose ≥6.1 mmol/L) and/or impaired glucose tolerance (oral glucose tolerance test 2 h post glucose load, plasma glucose ≥7.8 mmol/L and <11.1 mmol/L); insulin resistance: under hyperinsulinaemic euglycaemic conditions, glucose uptake below lowest quartile for background population under investigation. †Risk factors: among others, body-mass index >25 kg/m² or increased waist circumference (male waist >102 cm, female waist >88 cm), diagnosis of cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, family history of type 2 diabetes mellitus, sedentary lifestyle, or age >40 years.

Cardiovascular Risk Factors in Adult Survivors of Pediatric Cancer—A Report from the Childhood Cancer Survivor StudyLillian R. Meacham¹, Eric J. Chow², Kirsten K. Ness³, Kala Y. Kamdar⁴, Yan Chen⁵, Yutaka Yasui⁵, Kevin C. Oeffinger⁶, Charles A. Sklar⁶, Leslie L. Robison³, and Ann C. Mertens¹10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica**Aumentata prevalenza:**

- ipertensione
- dislipidemia
- diabete
- obesità?

SOLO CENTRALE**Limiti:**

- pochi studi
- uso sistemi di classificazione diversi (*v.N. insulinemia nei minori?*)
- variabilità età e durata del follow-up
- mancanza dati pre-trattamento

	Obesity		Hypertension		Dyslipidemia		Diabetes		Any three risk factors	
	OR*	95% CI	OR*	95% CI	OR*	95% CI	OR*	95% CI	OR*	95% CI
Cancer diagnosis										
Siblings (Reference)	1.0		1.0		1.0		1.0		1.0	
ALL	1.6	1.4-1.8	1.4	1.1-1.7	1.2	0.9-1.7	2.0	1.4-2.9	1.4	0.8-2.5
AML	1.0	0.7-1.5	2.0	1.2-3.4	0.9	0.4-2.2	5.6	3.1-10.0	2.1	0.4-5.2
Other leukemia	1.1	0.8-1.7	1.9	1.0-3.4	0.4	0.1-1.6	2.3	0.9-5.7	0	NE
Astrocytoma	1.4	1.2-1.7	0.9	0.6-1.3	1.2	0.8-1.8	1.1	0.5-2.1	0.5	0-1.3
Medulloblastoma	1.4	1.0-1.9	1.7	1.0-2.9	5.9	3.8-9.1	1.9	0.8-4.6	3.1	0.8-6.8
Other CNS malignancy	1.1	0.7-1.6	0.8	0.4-1.7	1.3	0.6-2.7	2.1	0.8-5.2	1.2	0-3.5
Hodgkin Lymphoma	0.7	0.6-0.9	2.2	1.7-2.7	2.5	1.9-3.2	1.4	0.9-2.2	1.8	1.1-3.0
Non-Hodgkin Lymphoma	0.8	0.7-1.0	2.1	1.6-2.8	1.9	1.3-2.6	1.6	0.9-2.8	1.4	0.6-2.6
Kidney tumor	0.6	0.5-0.7	3.3	2.5-4.3	1.5	0.9-2.3	1.8	1.0-3.1	2.0	0.7-4.1
Neuroblastoma	0.7	0.6-0.9	2.0	1.3-2.9	0.9	0.4-1.7	2.4	1.3-4.4	0.4	0-1.3
Soft tissue sarcoma	0.7	0.6-0.9	1.7	1.3-2.3	0.9	0.6-1.3	1.2	0.7-2.2	1.4	0.6-2.6
Ewings sarcoma	0.8	0.6-1.1	2.3	1.5-3.5	1.7	1.0-2.9	1.9	0.8-4.2	1.5	0.3-3.2
Osteosarcoma	0.4	0.3-0.6	2.9	2.1-3.8	1.3	0.8-1.9	1.0	0.5-2.0	0.4	0-1.0
Other bone malignancy	0.5	0.2-1.6	1.2	0.4-3.7	1.0	0.2-4.2	1.4	0.2-10.1	1.8	0-7.0

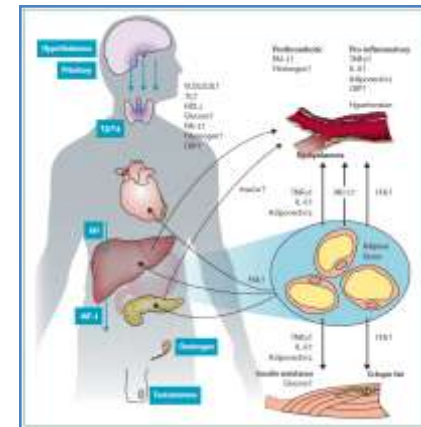
*Adjusted for sex, race/ethnicity, current age, and intrafamily correlation in the model. NE, not estimable.

fattori di rischio CV in adulti sopravvissuti a neoplasie pediatriche

sd
metabolica

aumentata prevalenza:

- ipertensione
- dislipidemia
- diabete
- obesità centrale



- favorisce lipolisi, eccesso FFA circolanti
- rilascio citochine pro-infiammatorie
 - TNF-alfa
 - IL-6
- riduzione adiponectina
- aumento PAI-1

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



associazione sd metabolica - neoplasie

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Fattori pre-esistenti

- Predisposizione genetica
- Stile di vita
- Iperinsulinemia e IGF-1
- Adipokine
 - leptina, adiponectina
- Citokine proinfiammatorie
 - TNF- α , IL-6
- Aumento E₂/T
 - aromatasi tessuto adiposo

Fattori correlati ai trattamenti

- Alterazioni ormonali
 - ✓ GH
 - ✓ Ormoni tiroidei
 - ✓ T/E₂
 - ✓ ACTH-cortisolo
- Alterazioni metabolismo
 - ✓ leptino-resistenza ipotalamica da RT?
 - ✓ danno diretto su t. adiposo/muscolo?
- Disfunzione endoteliale da CT
- Flogosi
 - ✓ GVHD cronica e sua terapia
 - steroidi
 - inibitori calcineurina, sirolimus
- Stile di vita
 - ✓ per complicanze somatiche/psicologiche

“Common soil hypothesis”

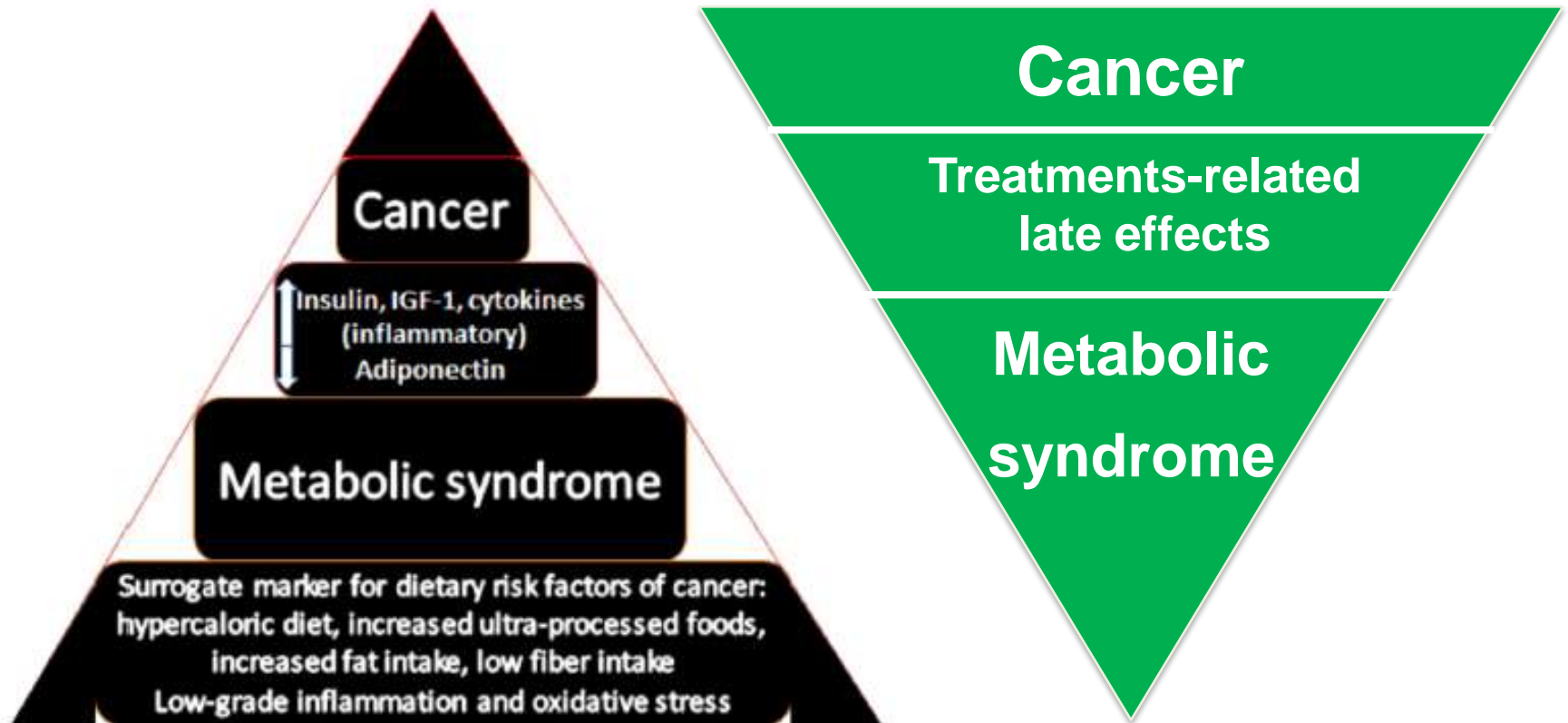
10/11 APRILE 2015

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Metabolic syndrome and cancer: which direction?



associazione sd metabolica – neoplasie cancer survivors / childhood onset

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA DI GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



	Classification	Study groups (N)	Age at treatment (years)*	Prevalence of syndrome	Age at participation (years)*	Follow-up duration (years)*	Prevalence of components†, per treatment group	Associations
ALL ²⁵ 29 male 23 female	Compound	Chemotherapy (52)	NA	6%	15 (6–23)	3 (1–10)	Obesity: 6%, hypertriglyceridaemia: 23%, low HDL cholesterol: 33%	NA
ALL ²⁶ 31 male 44 female	AHA/NHLBI	Chemotherapy+CRT (50)	6 (4)	18%	30 (7)	25 (5)	Obesity: 44%, hypertriglyceridaemia: 24%, low HDL cholesterol: 66%, hyperglycaemia: 12%, hypertension: 22%	CRT, growth hormone deficiency
		Chemotherapy (25) vs healthy persons (730)		8% 17%				
ALL ^{27‡} 6 male 12 female	IDF	Chemotherapy+CRT (18) vs healthy persons (18)	4 (1–17)	33% 6%	26 (22–31) Age-matched	22 (13–27)	Hyperglycaemia: 55%	Growth hormone deficiency
ALL ²⁸ 50 male 30 female	Compound	Chemotherapy+CRT (18)	7 (3)	22%	14 (5)	6 (4)	Obesity: 39%, hypertriglyceridaemia: 22%, low HDL cholesterol: 11%, hyperinsulinaemia: 22%, hypertension: 22%	CRT, thyroid dysfunction, reduced IGF-1
		Chemotherapy (62)	4 (3)	8%	14 (5)	6 (4)	Obesity: 21%, hypertriglyceridaemia: 21%, low HDL cholesterol: 13%, hyperinsulinaemia: 3%, hypertension: 21%	
Mainly leukaemia ²⁹ 17 male 14 female	WHO	Chemotherapy+stem-cell transplantation (31) +total-body irradiation (28)	9 (1–19)	39%	15 (7–34)	6 (1–20)	Obesity: 48%, hypertriglyceridaemia: 42%, low HDL cholesterol: 23%, hyperinsulinaemia: 58%	Growth hormone deficiency
Brain tumour ³⁰ 27 male 25 female	IDF (modified for age <18 years)	Surgery+CRT (20) +chemotherapy (14)	7 (0–16)	20%	17 (5–29)	6 (1–15)	Obesity: 30%, hypertriglyceridaemia: 20%, low HDL cholesterol: 25%, hyperglycaemia: 0%, hyperinsulinaemia: 5%, hypertension: 40%	CRT, growth hormone deficiency, hypothalamic/hypophyseal damage
		Surgery (32) +chemotherapy (3)	6 (1–16)	0%	13 (4–25)		Obesity: 16%, hypertriglyceridaemia: 3%, low HDL cholesterol: 13%, hyperglycaemia: 0%, hyperinsulinaemia: 3%, hypertension: 13%	
Sarcoma ^{31§} 17 male 15 female	NCEP ATPIII (modified)	Chemotherapy (32) +cranial and/or total body irradiation (13) vs reference data healthy population	15 (7–34)	33% Similar (lower at age <40)	37 (18–55) Age-matched	17 (3–33)	Obesity: 53%, hypertriglyceridaemia: 53%, low HDL cholesterol: 28%, hyperglycaemia: 9%, hypertension: 41%	Low testosterone, inactivity

De Haas EC, et al. Lancet Oncol 2010

associazione sd metabolica – neoplasie cancer survivors / adult onset

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA DI GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Classification	Study groups (N)	Age at treatment (years)*	Prevalence of syndrome	Age at participation (years)*	Follow-up duration (years)*	Prevalence of components†, per treatment group	Associations
Testicular cancer ²² 130 male	NCEP ATPIII Cisplatin-based chemotherapy (86) Orchidectomy only (44) vs healthy persons (47)	29 (17-53)	26%	37 (20-65)	7 (3-13)	Obesity: 12%, hypertriglyceridaemia: 36%, low HDL cholesterol: 58%, hyperglycaemia: 4%, hypertension: 67% Obesity: 11%, hypertriglyceridaemia: 39%, low HDL cholesterol: 61%, hyperglycaemia: 2%, hypertension: 84%	Low testosterone
		36 (24-63)	36%	36 (24-63)			
		37 (22-55)	9%	37 (22-55)			
Testicular cancer ²³ 1135 male	Compound Cisplatin-based chemotherapy (464) a. > 850 mg b. ≤ 850 mg Radiotherapy (446) Orchidectomy only (225) vs healthy persons (1130)	26 (15-48)	48%	36 (25-59)	9 (5-20)	Obesity: 18%, hypercholesterolaemia: 68%, type 2 diabetes mellitus: 3%, hypertension: 46% Obesity: 12%, hypercholesterolaemia: 70%, type 2 diabetes mellitus: 3%, hypertension: 46% Obesity: 13%, hypercholesterolaemia: 67%, type 2 diabetes mellitus: 2%, hypertension: 34%	Low testosterone, cumulative cisplatin dose
		29 (15-52)	40%	42 (23-60)	12 (5-22)		
		34 (18-51)	42%	45 (28-60)	11 (5-21)		
		29 (16-53)	33%	41 (24-60)	12 (5-21)		
Mainly leukaemia and lymphoma ²⁴ 47 male 38 female	AHA/NHLBI Chemotherapy+stem cell transplantation (85)+total body irradiation (66)+high dose chemotherapy (69) vs reference data healthy population (2100)	37(16-55)	34%	46 (26-63)	9 (6-21)	Insulin resistance: 35%, hypertension: 49%	Hypogonadism
			15%	NA			
Mainly leukaemia and lymphoma ²⁵ 55 male 31 female	AHA/NHLBI Chemotherapy+stem cell transplantation (86)+total body irradiation (66)+high dose chemotherapy (49) vs reference data healthy population (258)	45 (18-68)	49%	50 (21-71)	3 (1-21)	Obesity: 44%, hypertriglyceridaemia: 58%, low HDL cholesterol: 41%, hyperglycaemia: 41%, hypertension: 56%	NA
Prostate cancer ²⁶ 38 male	NCEP ATPIII Androgen deprivation (20) Prostatectomy and/or radiotherapy (18) vs healthy persons (20)	NA	55%	70 (8)	4 (1-8)	Obesity: 75%, hypertriglyceridaemia: 55%, low HDL cholesterol: 35%, hyperglycaemia: 65%, hypertension: 45% Obesity: 33%, hypertriglyceridaemia: 44%, low HDL cholesterol: 50%, hyperglycaemia: 16%, hypertension: 28%	Androgen deprivation
		NA	22%	66 (10)	NA		
			20%	69 (8)			

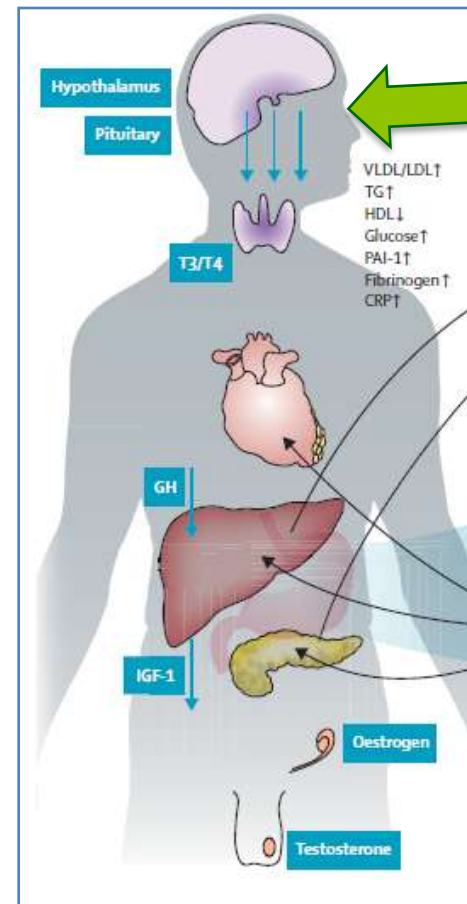
danno ipotalamo-ipofisario

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



- Radioterapia
 - 18-24 Gy GHD isolato
 - 30-50 Gy deficit multipli
 - >60 Gy panipopituitarismo
- Chemioterapia?
 - metotrexate intratecale
 - sistemica
 - asparaginasi, cisplatino, busulfan, antracicline, ag alchilanti, steroidi



deficit GH

GH stimola:

sintesi proteica

lipolisi

uptake periferico del glucosio

- **GHD:**

- riduzione massa magra

- aumento massa grassa

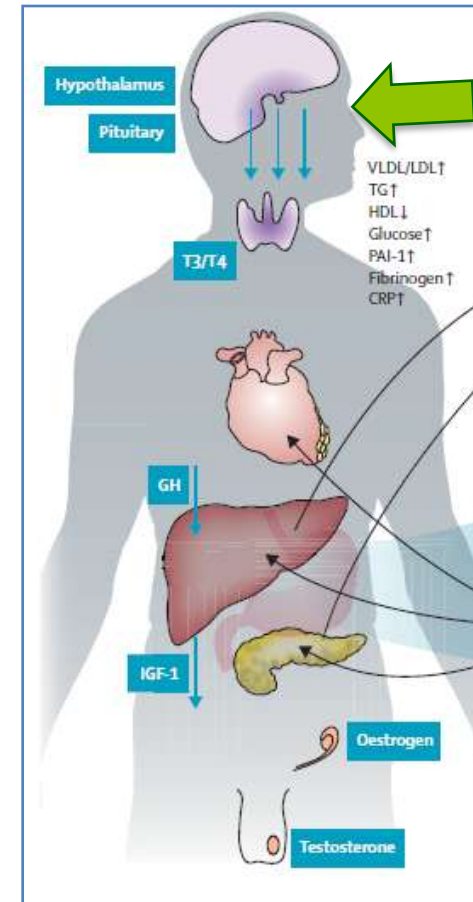
- redistribuzione adipe

- dislipidemia, sd metabolica

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



deficit ormoni tiroidei

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Ipotiroidismo primitivo

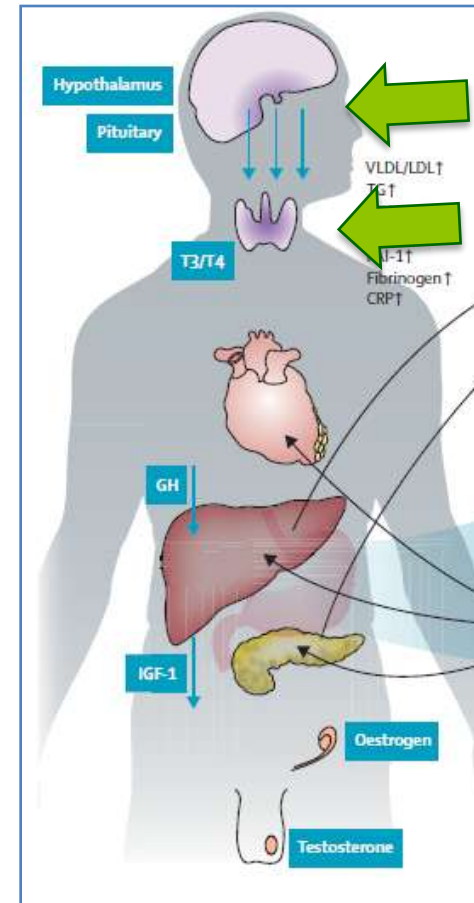
HL, neoplasie testa/collo

20-48% dopo 5 anni dalla RT (>/=45 Gy)

Ipotiroidismo secondario

Ipotiroidismo primitivo + secondario

TBI di condizionamento per HSCT



deficit testosterone

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Ipogonadismo primitivo

orchidectomia

RT

20-48% dopo 5 anni dalla RT (>/=45 Gy)

agenti alchilanti, metalli pesanti (platino)

Ipogonadismo secondario

RT

GnRH analoghi (ADT)

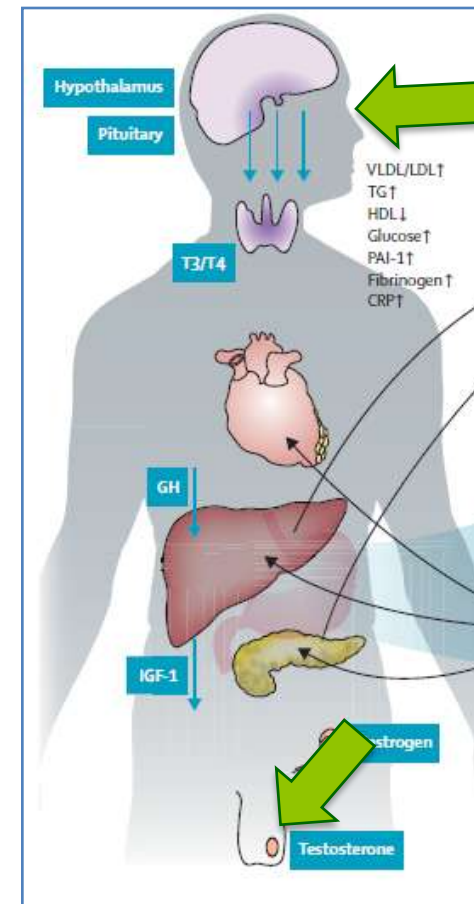
Deficit T si associa a:

aumento massa grassa, riduzione magra

obesità viscerale

insulinoresistenza

dislipidemia



deficit estrogenico

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Ipogonadismo primitivo

ovariectomia

RT (>20 Gy su addome - TBI)

CT agenti alchilanti

Ipogonadismo secondario

RT (>30 Gy su encefalo)

Deficit estrogeni si associa a:

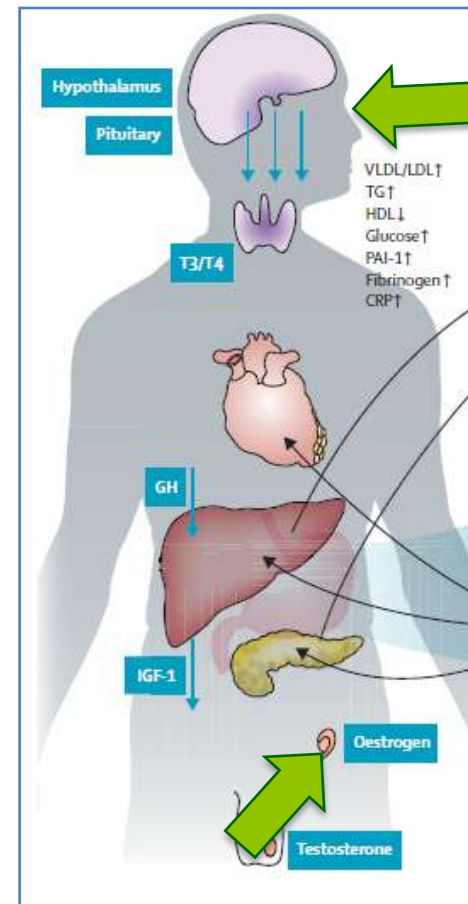
obesità viscerale

insulinoresistenza

dislipidemia (aumento CT, LDL, TG)

Antagonisti ER e inibitori aromatasi?

ruolo ancora incerto



Diabetes Mellitus in Long-term Survivors of Childhood Cancer

Increased Risk Associated With Radiation Therapy: A Report for the Childhood Cancer Survivor Study

Lillian R. Meacham, MD; Charles A. Sklar, MD; Suwen Li, MS; Qi Liu, MS; Nora Gimpel, MD; Yutaka Yasui, PhD; John A. Whitton, MS; Marilyn Stovall, PhD; Leslie L. Robison, PhD; Kevin C. Oeffinger, MD

Arch Intern Med. 2009;169(15):1381-1388

8599 CCSs (!) & 2936 siblings

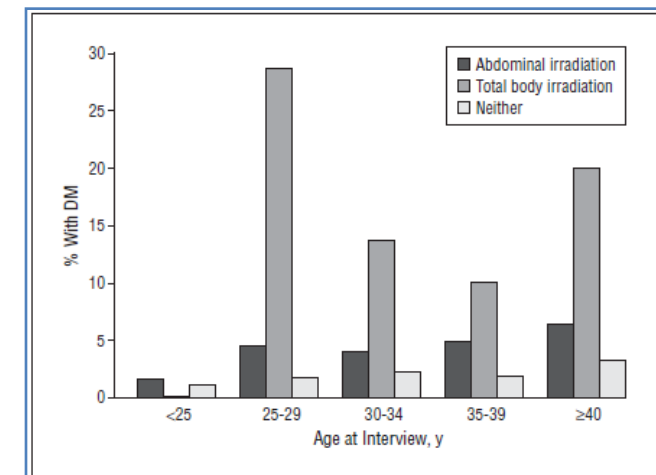
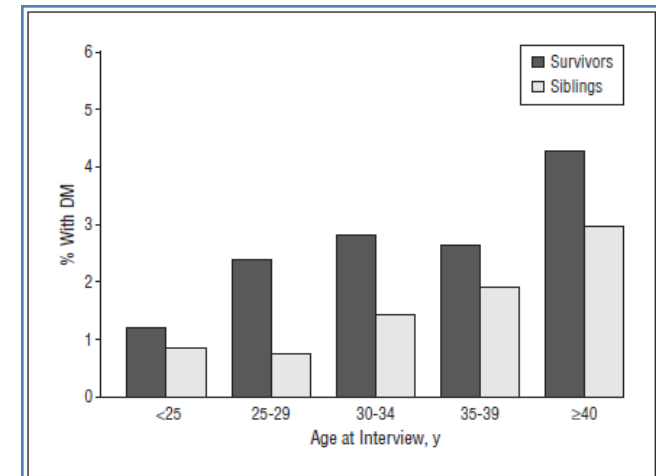
mean age 32 (23.5 y after diagnosis)

DM: 2.5 vs. 1.7% (RR 1.8)

- Mancanza correlazione con BMI, attività fisica e CT *senza* RT
 - **TBI RR 12.6**
 - **irradiazione addominale RR 3.4**
 - **irradiazione cranica RR 1.6**
- Correlazione maggiore con il tipo di RT, che con il tipo di neoplasia
- **DM associato più a iperinsulinemia che a deficit insulinico**

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Risk of Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma

Frederika A. van Nimwegen, Michael Schaapveld, Cecile P.M. Janus, Augustinus D.G. Kroel, John M.M. Raemaekers, Leontien C.M. Kremer, Marilyn Stovall, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen

VOLUME 33 · NUMBER 20 · OCTOBER 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

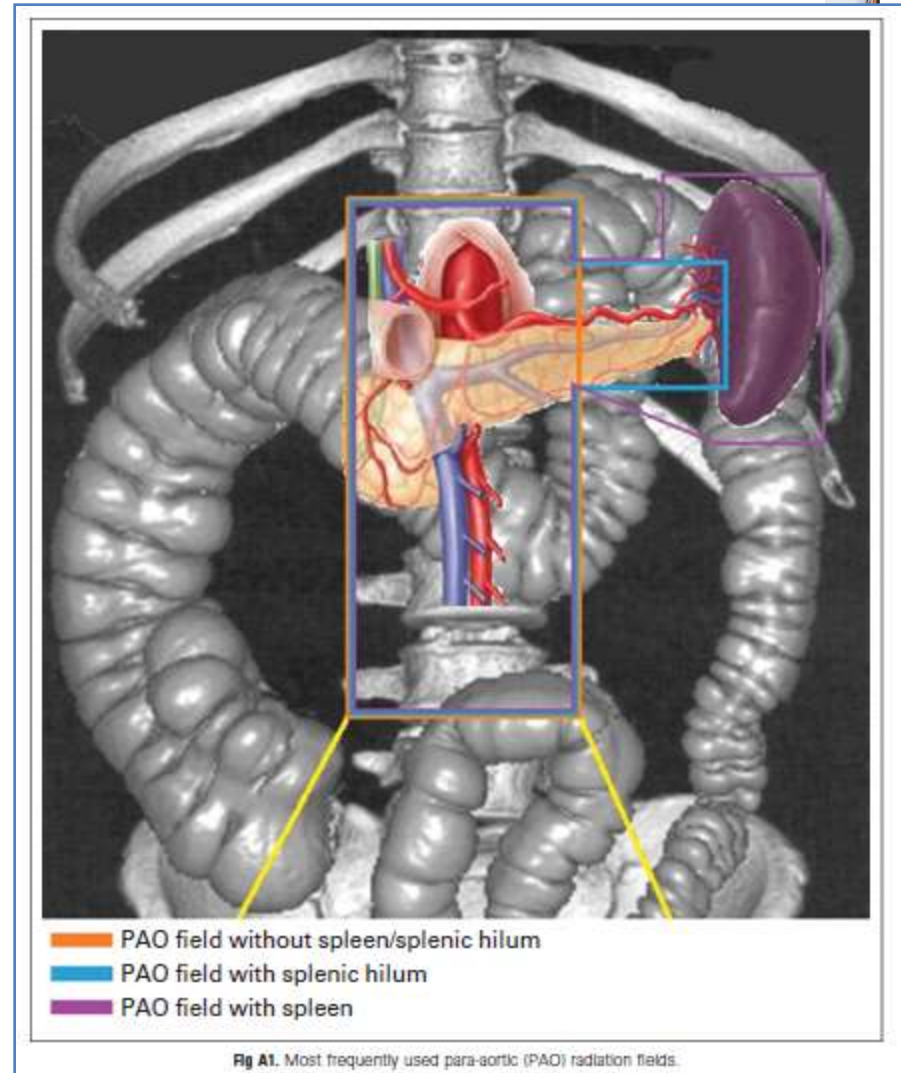
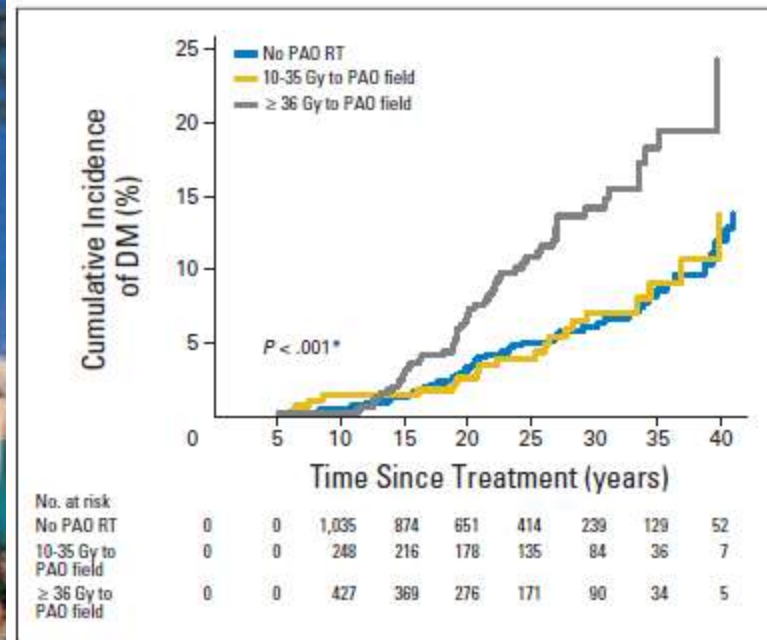


Fig A1. Most frequently used para-aortic (PAO) radiation fields.

Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study

K. Scott Baker,¹ Kirsten K. Ness,¹ Julia Steinberger,¹ Andrea Carter,² Liton Francisco,² Linda J. Burns,¹ Charles Sklar,³ Stephen Forman,⁴ Daniel Weisdorf,¹ James G. Gurney,⁵ and Smita Bhatia^{2,4}

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



blood

2007.109:1765-1772
Prepublished online Oct 17, 2006;
doi:10.1182/blood-2006-05-022335

Diagnosis, no. (%)			.001
Acute leukemia	357 (32.8)	283 (35.7)	
Lymphoma	331 (30.4)	190 (24.0)	
Chronic leukemia	204 (18.7)	135 (17.0)	
Aplastic anemia	64 (5.9)	83 (10.5)	
Metabolic disease	38 (3.5)	44 (5.6)	
Immune disorder	28 (2.6)	14 (1.8)	
Breast cancer	8 (0.7)	15 (1.9)	
Sarcoma	8 (0.7)	0 (0.0)	
Other	49 (4.5)	28 (3.5)	
Stem-cell source, no. (%)			.01
Bone marrow	745 (68.4)	615 (77.7)	
Peripheral-blood stem cells	324 (29.8)	165 (20.8)	
Cord blood	20 (1.8)	12 (1.5)	
Donor type, no. (%)			.006
Autologous	499 (45.8)	268 (33.8)	
Allogeneic	590 (54.2)	524 (66.2)	
Conditioning regimen, no. (%)			.22
Chemotherapy	285 (26.2)	210 (26.5)	
TBI and chemotherapy	804 (73.8)	582 (73.5)	
Chronic GVHD, allogeneic transplants only, no. (%)			.48
Yes	241 (40.8)	214 (40.8)	
No	349 (59.2)	310 (59.2)	

- Rischio di DM x 3 nei BMT
 - TBI
 - flogosi (CRP, TNF- α , IL-6)
- Rischio ipertensione x 1.5
 - GHVD (steroidi, calcineurina?)
- RT 10-14 Gy: nessun rischio

Limiti: autoriferiti; nessun dato su AF, stile di vita, fumo, ecc.

follow-up 8.3 y

	Diabetes			Hypertension		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Case status						
Allogeneic	3.65	1.82-7.32	< .001	2.06	1.39-3.04	< .001
Autologous	2.03	0.98-4.21	.06	0.96	0.65-1.44	.86
Sibling	Ref			Ref		

Long-Term Complications of Lymphoma and Its Treatment

Andrea K. Ng, Ann LaCasce, and Lois B. Travis

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



CDV complications

- Referral to cardiologist for baseline evaluation 5-10 years after treatment
- Resting and stress echocardiogram (frequency depending on baseline findings and existence of other cardiac risk factors)
- Reduction of traditional risk factors (lipid screening, blood pressure control, smoking cessation, regular exercise, healthy diet, maintenance of optimal body weight)
- Referral to cardiologist for baseline evaluation 5-10 years after treatment
- Echocardiogram screening
- Referral to cardiology for baseline evaluation 5 years after treatment
- Echocardiogram screening
- Annual examination for carotid bruits, with a low threshold to obtain carotid ultrasound
- Reduction of traditional risk factors (lipid screening, blood pressure control, smoking cessation, regular exercise, healthy diet, maintenance of optimal body weight)

Car

Event	Risk Factors	Follow-Up Recommendations
Second malignancy Breast cancer	Chest irradiation at age younger than 35 years	Annual breast examination Annual screening mammogram 5 years after treatment or by age 40 years Consider breast magnetic resonance imaging screening as an adjunct to mammogram Consider referral to high-risk breast clinic for discussion of chemoprevention Smoking cessation Annual skin examination Sun safety practice
		Referral to cardiologist for baseline evaluation 5-10 years after treatment Resting and stress echocardiogram (frequency depending on baseline findings and existence of other cardiac risk factors) Reduction of traditional risk factors (lipid screening, blood pressure control, smoking cessation, regular exercise, healthy diet, maintenance of optimal body weight) Referral to cardiologist for baseline evaluation 5-10 years after treatment Echocardiogram screening Referral to cardiology for baseline evaluation 5 years after treatment Echocardiogram screening Annual examination for carotid bruits, with a low threshold to obtain carotid ultrasound Reduction of traditional risk factors (lipid screening, blood pressure control, smoking cessation, regular exercise, healthy diet, maintenance of optimal body weight)
		Referral to reproductive endocrinologist as needed Annual thyroid examination Annual thyroid function tests
	gonadal irradiation	Vaccinations against encapsulated organisms every 6 years

doxorubicin

(pre-existing CVD?)

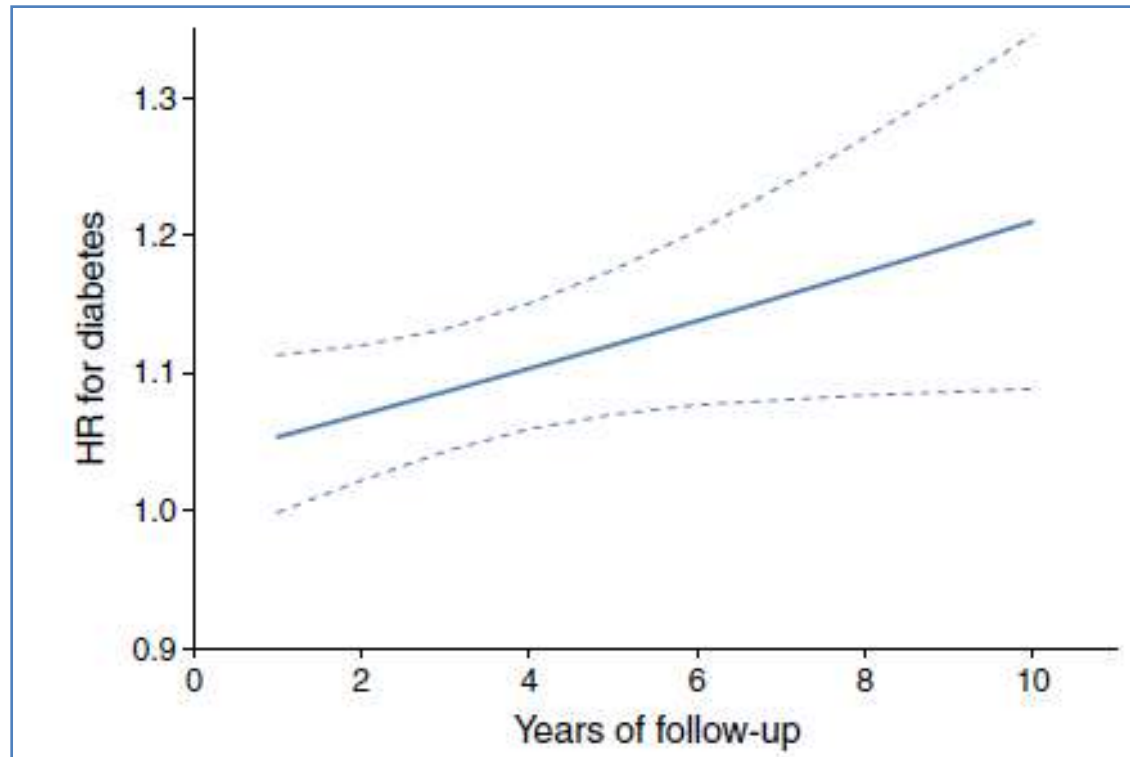
Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors

L. L. Lipscombe • W. W. Chan • L. Yun • P. C. Austin •
G. M. Anderson • P. A. Rochon

Diabetologia (2013) 56:476–483

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer

Kim Bouillon, MD, MPH,*†‡ Nadia Haddy, PhD,*†‡ Suzette Delaloge, MD,†

JACC Vol. 57, No. 4, 2011

- 4456 donne sottoposte a RT per ca mammario e sopravvissute > 5 anni (Gustave Roussy 1954-1984)
- follow-up medio 28 anni
- RT su mammella e cat. mammaria interna
- endpoint: CHD, CHF, disturbi conduzione, ictus

- ✓ RR mortalità CVD: 1.76 vs. non irradiate (aumentando con l'età della pz alla diagnosi)
- ✓ RR per RT sx vs. dx: 1.56

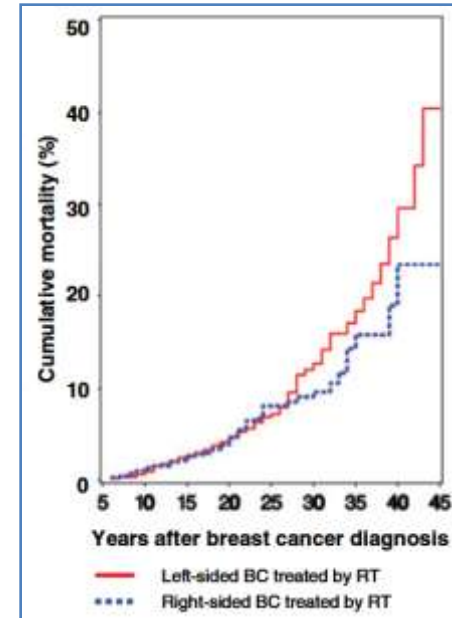
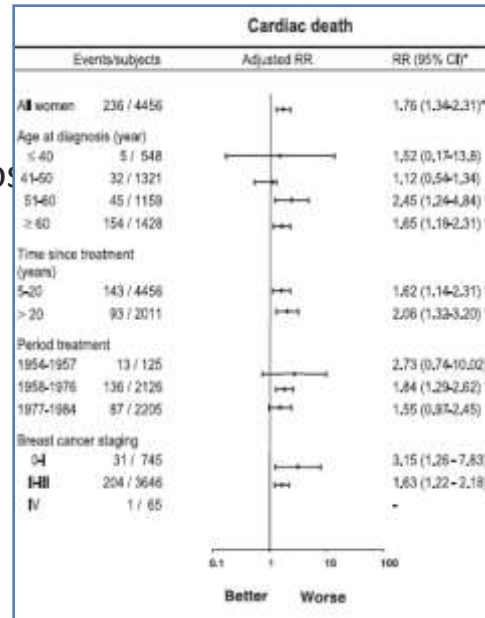
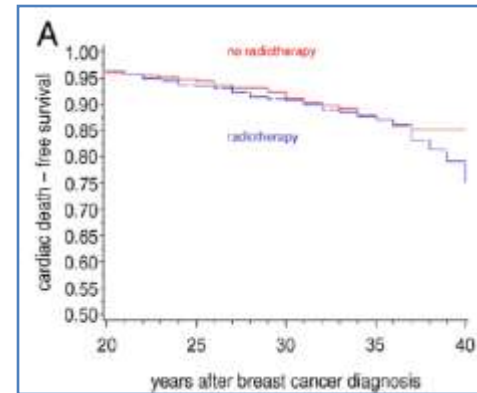
Nessun impatto della CT sulla mortalità, dopo aggiustamento per la RT

Ruolo terapia ormonale?

Reggio Emilia, 11 aprile 2015

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



RT & cardiotoxicità

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

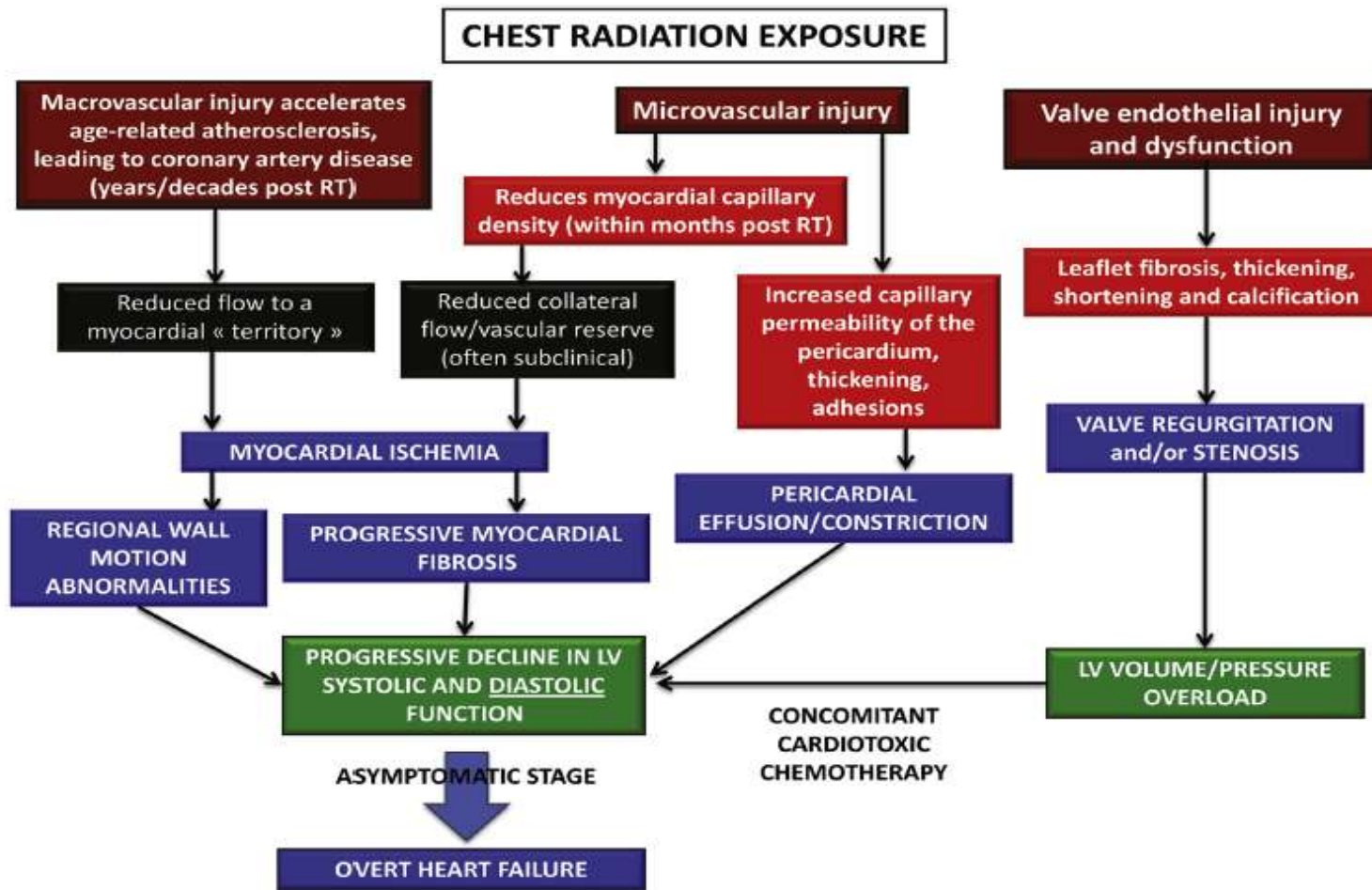
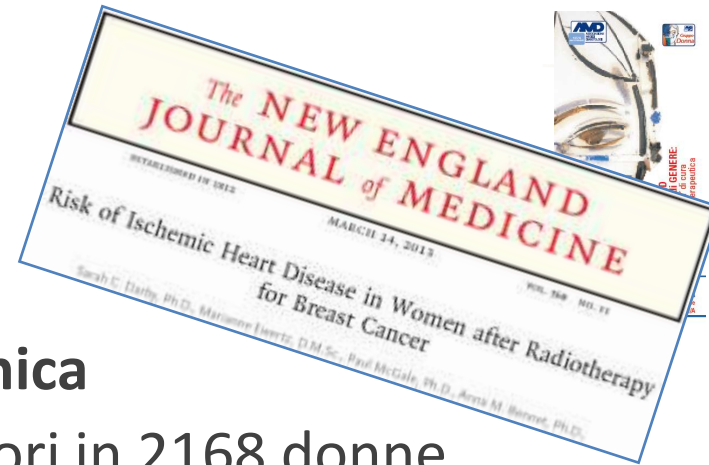


Figure 1 Pathophysiological manifestations of radiation-induced heart disease for different radiosensitive structures within the heart. LV, Left ventricle; RT, radiotherapy.

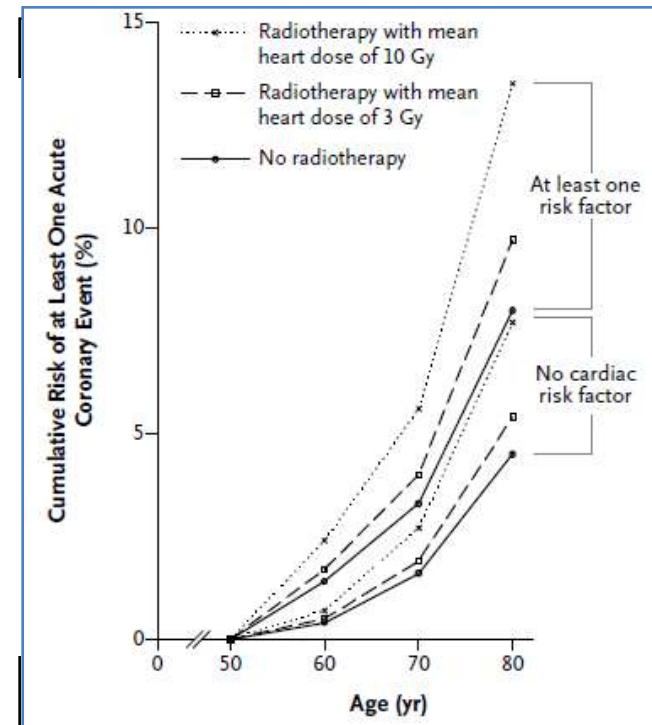
radioterapia & cardiopatia ischemica



RT aumenta rischio di cardiopatia ischemica

studio di popolazione su eventi CV maggiori in 2168 donne sottoposte a RT per ca mammella (1958-2001)

- aumento rischio CV del 7,4% per Gy, senza soglia apparente, dal 5° anno successivo in poi
- 44% degli eventi entro 10 anni dalla RT!
- rischio più elevato se ca mammella sx
- rischio assoluto maggiore in presenza di fattori di rischio CV pre-esistenti (fumo, DIABETE!)



RT mediastinica & cardiopatie



ischemic heart disease: just the tip of the iceberg

- vasculopatia periferica (TSA!)
- patologie del pericardio
- cardiomiopatie
- valvulopatie (sx > dx; spec. SA e IM)
- aritmie

follow-up cardio-oncologico a lungo termine!

Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group

Saro H Armenian, Melissa M Hudson, Renee L Mulder, Ming Hui Chen, Louis S Constine, Mary Dwyer, Paul C Nathan, Wim J E Tissing, Sadhna Shankar, Elske Sieswerda, Rod Skinner, Julia Steinberger, Elvira C van Dalen, Helena van der Pal, W Hamish Wallace, Gill Levitt, Leontien C M Kremer

Lancet Oncol 2015; 16: e123–36

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



General recommendations	Survivors treated with anthracyclines or chest radiation or both and their healthcare providers should be aware of the risk of cardiomyopathy
Who needs cardiomyopathy surveillance?	
Patients treated with anthracyclines	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 250 mg/m ²) anthracyclines
	Cardiomyopathy surveillance is reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 100 to < 250 mg/m ²) anthracyclines
	Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with low dose (< 100 mg/m ²) anthracyclines
Patients treated with chest radiation	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 35 Gy) chest radiation
	Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 15 to < 35 Gy) chest radiation
	No recommendation can be formulated for cardiomyopathy surveillance for survivors treated with low dose (< 15 Gy) chest radiation with conventional fractionation
Patients treated with anthracyclines + chest radiation	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with moderate to high dose anthracyclines (≥ 100 mg/m ²) and moderate to high dose chest radiation (≥ 15 Gy)

Risk due to modifiable cardiovascular risk factors

Increased risk in anthracycline—or radiation, or both—exposed survivors who develop modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidaemia, obesity) Level B^{40,41}

	Anthracycline dose	Chest radiation dose	Anthracycline + chest radiation
High	≥ 250 mg/m ²	≥ 35 Gy	≥ 100 mg/m ² (anthracycline) + ≥ 15 Gy (radiation)
Moderate	100 to < 250 mg/m ²	≥ 15 to < 35 Gy	--
Low	< 100 mg/m ²	--	--

Table 3: Definitions of cardiomyopathy risk groups

terapie antitumorali e rischio cardiometabolico



AMD
ASSOCIAZIONE
MEDICI
ONCOLOGI

Gruppo
Donna

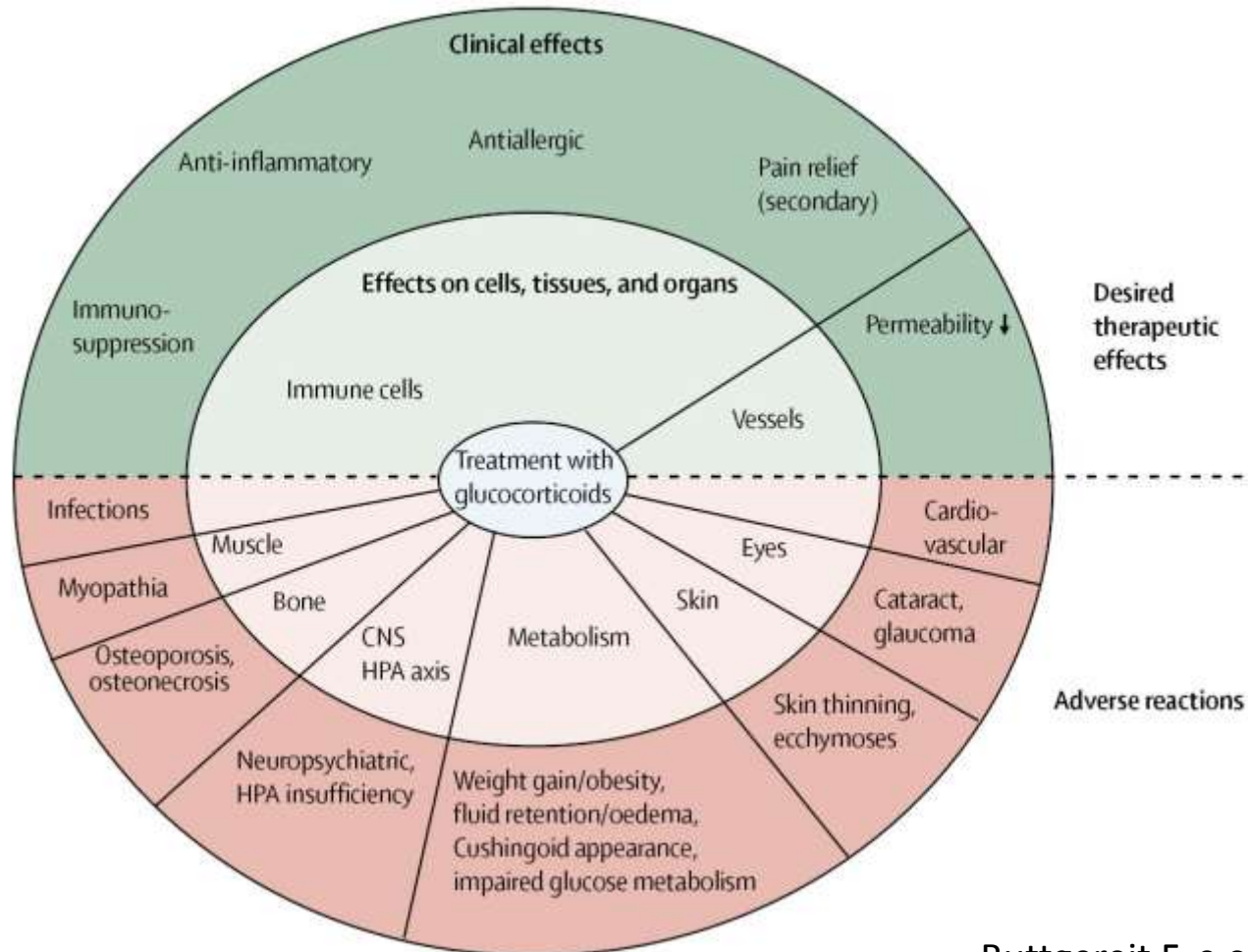
GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

**10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA**
Centro Internazionale
Loris Malaguzzi - Via Bligny, 1/A

steroidi

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Buttgereit F. e coll., Lancet 2005

derivati del platino

INDICAZIONI:

- neoplasie germinali
- ca polmone, mammella, NETs

TOSSICITÀ:

- CV acuta/a lungo termine
 - ipertensione
 - aumento LDL-C, riduzione HDL-C
 - insulinoresistenza
- trombosi

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



“Patients may be discharged from follow-up from their GCT just as the long-term risk of treatment-related CVD risk begins to mature.”

“... blood pressure and lipid profile should be managed proactively in view of the increased CVD risk.”

Antracicline

Epirubicina – Doxorubicina – Idarubicina - Mitoxantrone

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



INDICAZIONI:

- Ca mammella
- neoplasie ematologiche (leucemie, linfomi)
- sarcomi, ca vescica (instillazioni)

TOSSICITÀ:

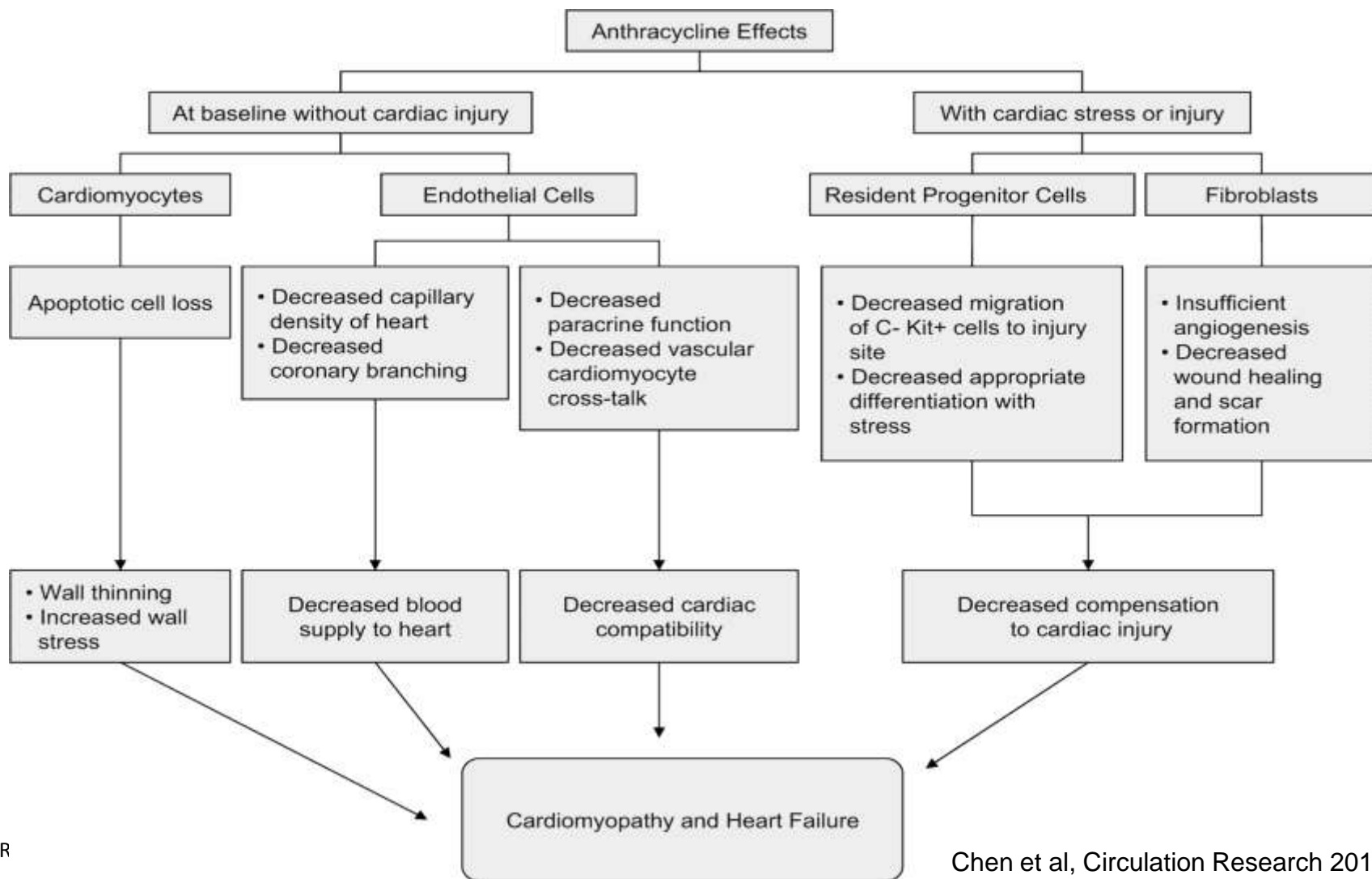
- funzione cardiaca (acuta, precoce, tardiva)
 - dose cumulativa (doxo ~450-500mg/mq)
- ematologica
- gastrointestinale
- epatica

Antracicline cardiotossicità



10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

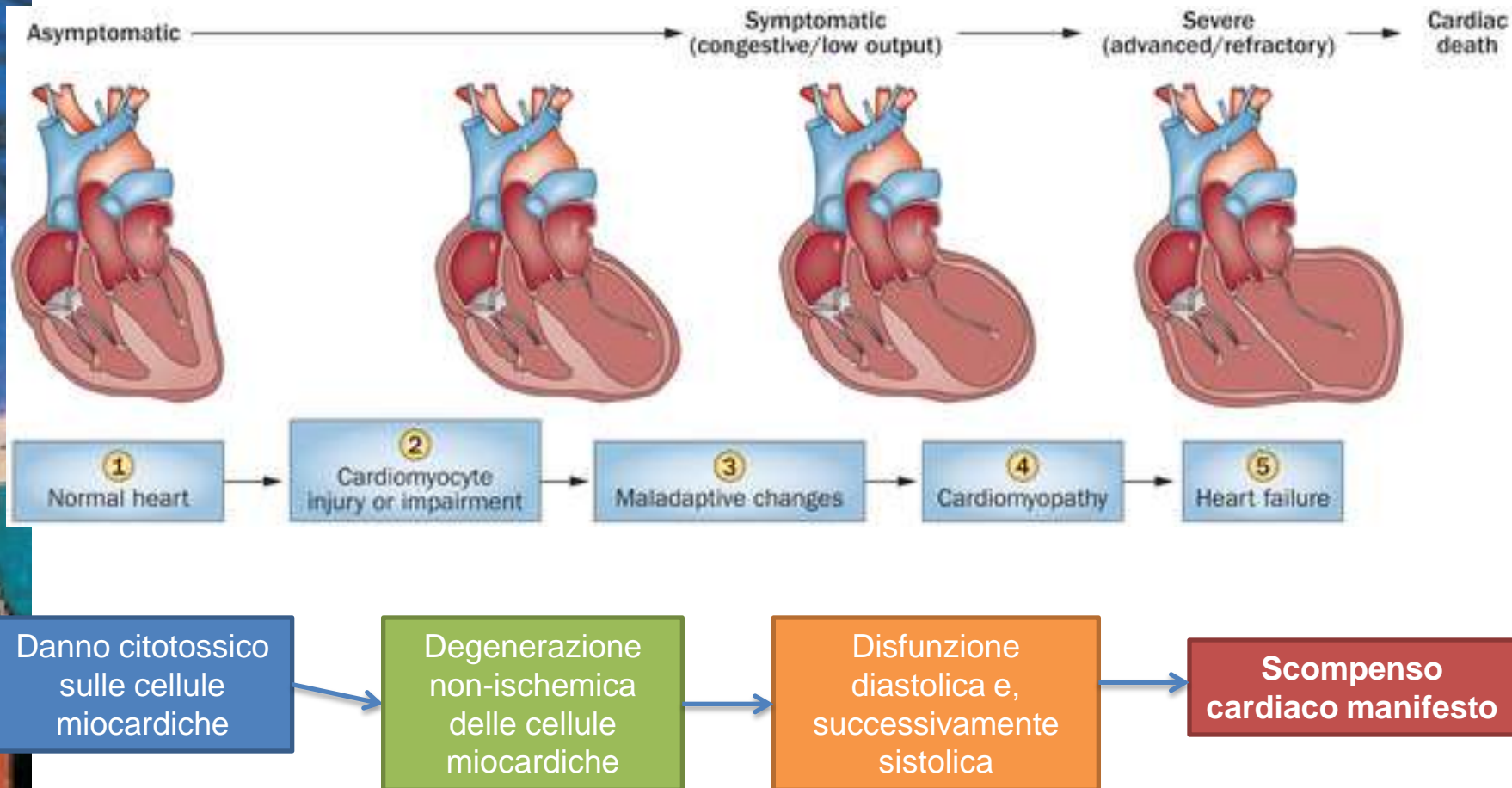


Antracicline

cardiotossicità

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



SERM & inibitori aromatasi

IA 2015
ISO DI AMD
EDICINA di GENERE:
 opportunità di cura
 riattezza terapeutica



INDICAZIONI:

- ca mammella

TOSSICITÀ:

- Tamoxifene: TVP
- Letrozolo: CHF, ipercolesterolemia

Table 6 Breast International Group 1-98: cardiac events and hypercholesterolemia

	Letrozol (n = 3975)	Tamoxifen (n = 3988)	P
Cardiac events, total	134	122	0.48
Cardiac event grade 3-5	74	35	<0.001
Cardiac deaths	11	5	<0.001
Hypercholesterolemia	1238	601	<0.0001

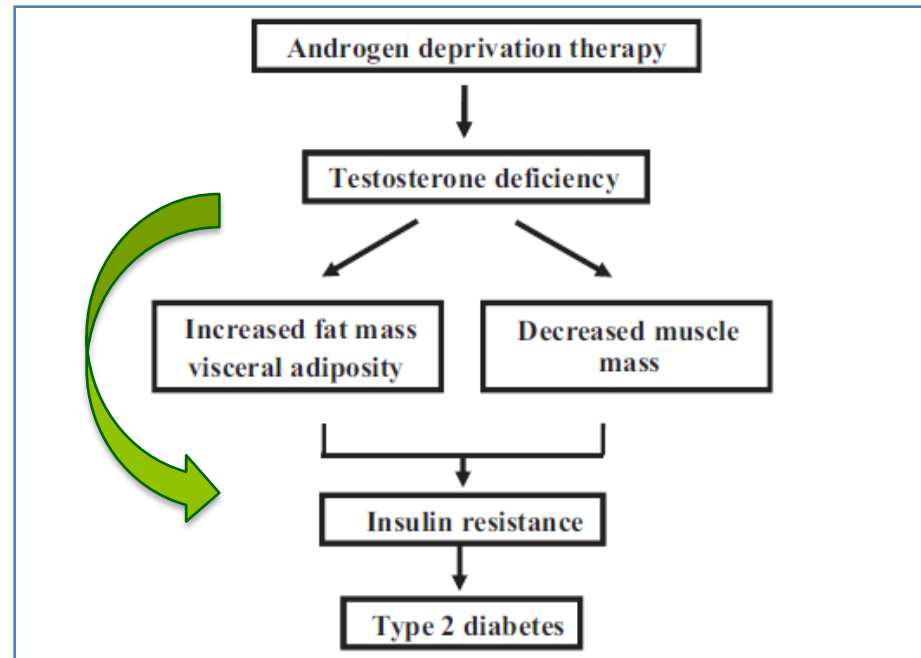
Table 7 Changes in lipid parameters from baseline after treatment with anastrozole (130 weeks), letrozole (16 weeks) and exemestane (24 weeks)

Lipid parameter	Anastrozole	Letrozole	Exemestane
Total cholesterol (mg/dl)	-	↑ ^a	-
HDL-C (mg/dl)	-	↓	-
LDL-C (mg/dl)	-	↑ ^b	NA
Triglyceride (mg/dl)	-	-	↓ ^c
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	NA	↓	-
Apolipoprotein B (mg/dl)	NA	↑ ^a	-
Apolipoprotein E (mg/dl)	NA	-	NA
Lipoprotein (a) (mg/dl)	NA	-	-
Total cholesterol/HDL-C	-	↑ ^d	-
LDL-C/HDL-C	-	↑ ^c	NA
Apolipoprotein A1/B	NA	↑ ^d	-

androgen deprivation therapy for prostate cancer

10/11 APRILE 2015

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Hamilton EJ et al., Clin Endocrinol 2011

“Decisions about GnRH agonist treatment for locoregional prostate cancer should weigh improvements in cancer-specific outcomes against potential increased risks of diabetes and cardiovascular disease.”

inibitori di mTOR

- inibitori specifici di mTOR, interferenti con la proliferazione, crescita e sopravvivenza delle cellule, tumorali e non (arrestandole in fase G1)
- inibitori dell'angiogenesi tramite riduzione sintesi VEGF

Temsirolimus (i.v.)

Everolimus (per os)

INDICAZIONI:

- ca rene
- (tumori neuroendocrini)

TOSSICITÀ:

- Iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, reazioni da ipersensibilità, fatigue, alterazioni ematologiche

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Sunitinib

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



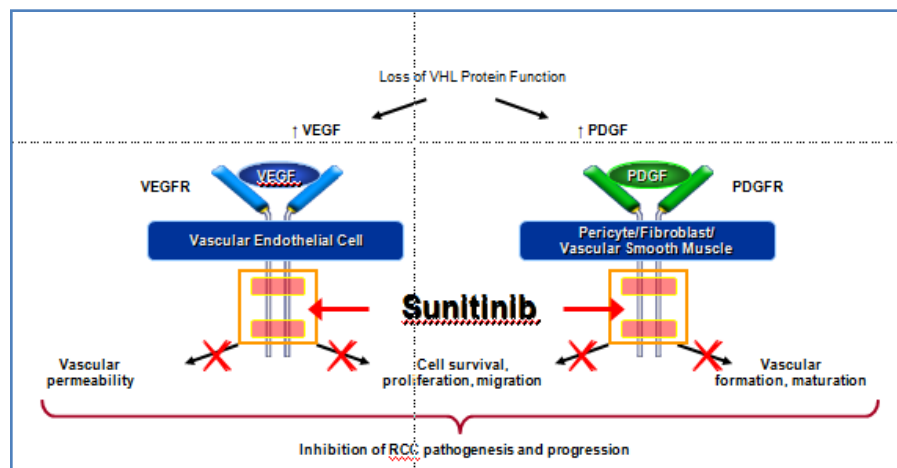
-inibitore tirosin chinasi multitarget dei recettori del VEGFR (-1, -2 e -3), PDGFR (- α e - β), KIT, RET, CSF-1R e dei recettori FLT3

INDICAZIONI:

- ca rene metastatico
- GIST
- ca mammella
- (tumori neuroendocrini)

TOSSICITÀ:

- Riduzione EF (10-20%), CHF; ipertensione (~45%); allungamento QTc
- ipotiroidismo, anoressia



Trastuzumab

Ab monoclonale umanizzato ricombinante rivolto vs. HER2/neu (EGFR2 o ErbB2)

INDICAZIONI:

- ca mammella HER2+ (15-30% dei casi)

TOSSICITÀ:

- cardiotoxicità (tipo II), specie se usato a breve distanza da antracicline: ~25% (rara in monoterapia: ~5%)
 - ✓ non dose-correlata, acuta, reversibile

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Trastuzumab

cardiotossicità

Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy

Nicola Maurea^a, Carmela Coppola^a, Gianluca Ragone^b, Giuseppe Frasci^c, Annamaria Bonelli^a, Carmela Romano^b and Rosario Vincenzo Iaffaioli^b

rate per opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



1011 APRILE 2010
EGGIO EMILIA
PER LA MEDICINA
dalla più opportuna, a cura
della più opportuna, a cura
della più opportuna, a cura

Type I (e.g. doxorubicin)	Type II (e.g. trastuzumab)
Predominant cell death	Cell dysfunction
Typical anthracycline biopsy	No anthracycline-like changes on biopsy
Cumulative and dose related	Not cumulative or dose related
Permanent damage	Generally reversible

Harbeck N et al., Ann Oncol 2011

	TIPO I DOXORUBICINA	TIPO II TRASTUZUMAB
• Decorso clinico, risposta alla terapia	• Può stabilizzarsi ma danno permanente e irreversibile	• Alta possibilità di recupero (ai valori di base o quasi, in 2-4 mesi (reversibile)
• Effetto dose	• Cumulativo, in relazione alla dose	• Non in relazione alla dose
• Meccanismo	• Formazione di radicali liberi, stress ossidativo	• Blocco recettori HER 2
• Ultrastruttura	• Disarray miofibrillare, necrosi	• Nessun apparente danno ultrastrutturale
• Test cardiaci non invasivi	• Ridotta della frazione di eiezione all'Eco e alla Scintigrafia	• Ridotta frazione di eiezione all'Eco e alla Scintigrafia
• Ripresa della terapia	• Alta possibilità di disfunzione ricorrente che è progressiva, può risultare in insufficienza cardiaca intrattabile e morte	• Evidenza in aumento che è possibile somministrare nuovamente il farmaco
• Effetto dello stress sequenziale tardivo	• Alta probabilità di disfunzione cardiaca da stress sequenziale	• Bassa probabilità di disfunzione cardiaca da stress sequenziale

- Type I (permanent damage) anticancer agents**
- Doxorubicin (anthracycline)
 - Daunorubicin (anthracycline)
 - Epirubicin (anthracycline)
 - Idarubicin (anthracycline)
 - Mitoxantrone (anthracenedione)
 - Cyclophosphamide (oxazophorine alkylating agent)
- Type II (reversible damage) anticancer agents**
- Trastuzumab (monoclonal antibody)
 - Sunitinib (tyrosine kinase inhibitor)
 - Lapatinib (tyrosine kinase inhibitor)

Trastuzumab

cardiotossicità

profilo della paziente:

- età avanzata
- DM, ipertensione, obesità
- precedenti cardiovascolari, CHD
- RT mediastinica
- precedente tp con antracicline!

correzione fattori di rischio:

- ipertensione
- dislipidemia
- eccesso ponderale
- fumo

MONITORAGGIO (basale e nel tempo):

- BNP
- troponina I
- ecocardiogramma
- MUGA, tissue Doppler, strain

TERAPIA

- ACE-I/ARB
- beta-bloccanti (carvedilolo!)
- calcioantagonisti
- diuretici, antialdosteronici
- nitrati, digossina

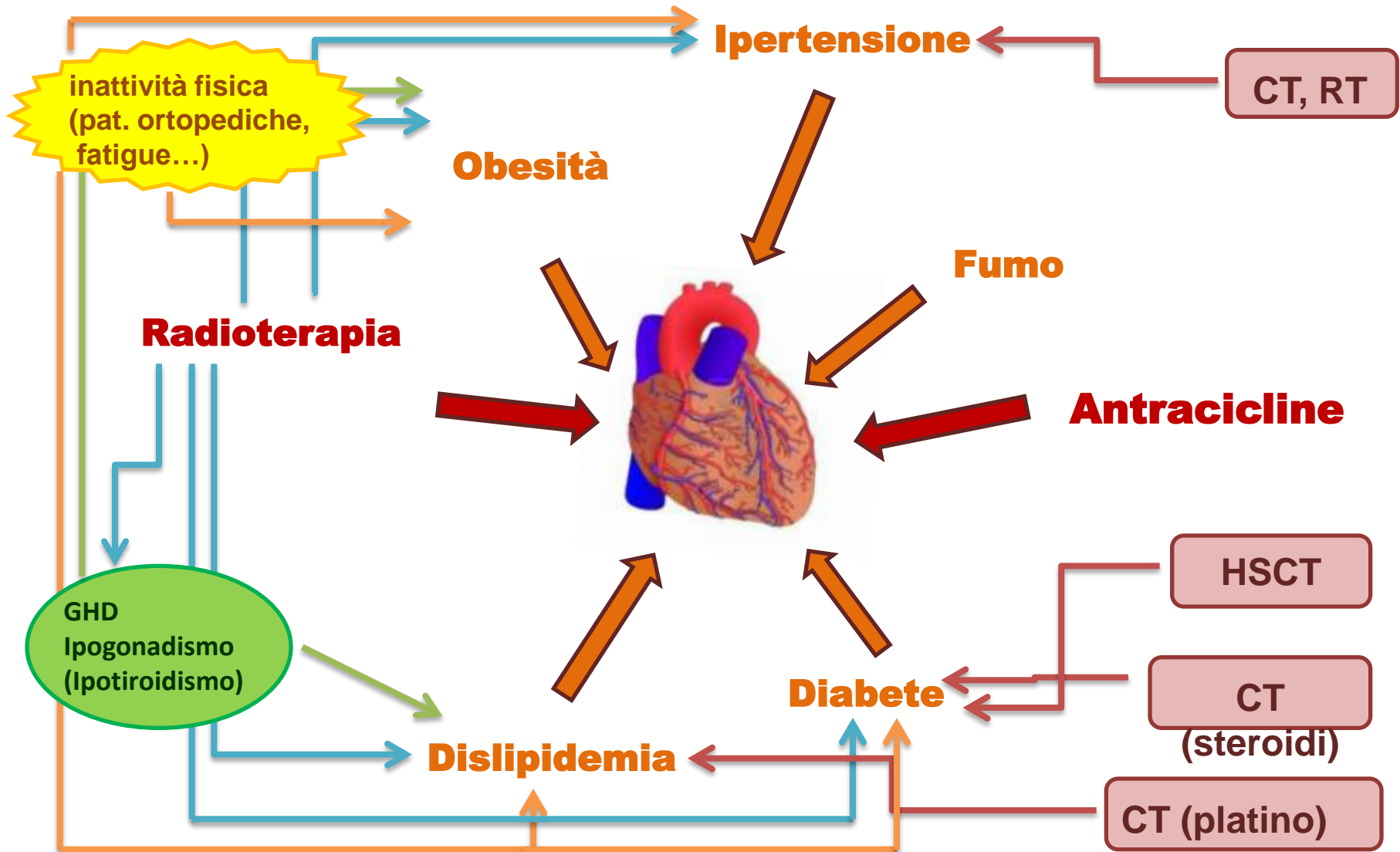
10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



rischio cardiometabolico





The changing perspective of cardiology in cancer care

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 9(1), 1–3 (2011)



Christos Vaklavas

Author for correspondence:
University of Alabama
at Birmingham, North
Pavillion, 1530 3rd Avenue
South, Birmingham,
AL 35294-3300, USA
chris.vaklavas@ccc.uab.edu



**Yiannis S
Chatzizisis**

*1st Cardiology Department,
AHEPA University Hospital,
Aristotle University Medical
School, Thessaloniki, Greece*

“...advances in cancer therapeutics have resulted in an ever-expanding cohort of long-term cancer survivors, who more frequently experience the long-term cardiovascular complications of cancer therapy.”

During recent years, the role of the cardiologist in the care of cancer patients has evolved significantly. First, the outlook for many malignancies has improved to the point that cardiovascular diseases, such as coronary artery disease and hypertension, sometimes take precedence over cancer. In any case, conditions such as coronary artery disease and hypertension frequently coexist in cancer patients. However, more

(e.g., anthracyclines), monoclonal antibodies (e.g. trastuzumab), receptor tyrosine kinase inhibitors and antiangiogenic agents. The cardiotoxicity associated with anthracyclines has been well characterized, which is related to the cumulative dose and method of administration. Pathologically, cardiotoxicity is associated with vacuolization and loss of contractile elements, and is mostly irreversible. However, cardiotoxic-

Diet and Physical Activity Guidelines for cancer survivors American Cancer Society 2006

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



PESO

- mantenere un peso “sano” per tutta la vita
- bilanciare introito calorico e attività fisica
- evitare eccessivo aumento di peso
- raggiungere e mantenere il peso forma se sovrappeso od obesi

ATTIVITÀ FISICA

- eseguire almeno 30 minuti di attività fisica moderata-intensa, oltre alle abituali attività, in almeno 5 giorni della settimana (45-60 minuti)

DIETA

- consumare una dieta sana preferendo i vegetali
- almeno 5 varietà di frutta e verdura al dì
- scegliere farine integrali
- limitare il consumo di carni rosse o conservate

ALCOOL

- limitare il consumo a non più di 1 drink/die donna e 2 per l'uomo

SUPPLEMENTAZIONI

- ottenere sostanze nutritive dai cibi

Implementing chronic disease prevention amongst cancer survivors

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIAGRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

Quale/quanta attività fisica nei cancer survivors?

- Scarsa letteratura
- 30'/die di attività a intensità moderata?
- pz sottoposti a terapie cardiotoxiche?

"It is time that we move beyond descriptions of the problem and calls for change to taking systematic approaches to implementing evidence-based programmes."

caso clinico

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



- donna, 28 aa
- pregressa CT per LMA con trapianto autologo di midollo osseo (TBI per il condizionamento) all'età di 23 aa
- a seguito dei trattamenti repressivi:
 - deficit GH
 - ipotiroidismo (trattamento sostitutivo)
 - sovrappeso, anemia, NASH
 - T2DM (diagnosi all'età di 23 aa; metformina + sitagliptin)
- non fuma, no ipertensione; assume contraccettivi EP orali

**rischio
cardiovascolare?**



T-COL 257, HDL-C 45, TG 180 , HbA1c 7,7%

calcolo del rischio CV

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Framingham Risk Score¹

Risk assessment tool for estimating a patient's 10-year risk of developing cardiovascular disease

La pagina all'indirizzo <https://...>

- Age must be an integer between 30 and 100

OK

Age:	<input type="text" value="28"/> Years
Gender:	<input checked="" type="radio"/> Female <input type="radio"/> Male
Total cholesterol:	<input type="text" value="6.64"/> mmol/L
HDL cholesterol:	<input type="text" value="1.16"/> mmol/L
Smoker:	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
Diabetes:	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Systolic blood pressure:	<input type="text" value="130"/> mm Hg
Is the patient being treated for high blood pressure?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No

Calculate risk 

This online assessment tool is intended as a clinical practice aid for use by experienced healthcare professionals. Results obtained from this tool should not be used alone as a guide for patient care.

calcolo del rischio CV

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Framingham Risk Score¹

Risk assessment tool for estimating a patient's 10-year risk of developing cardiovascular disease

Age:

30 Years

Framingham Risk Score - RESULTS^{1,4}

Your patient's Framingham Risk Score is **6.3%**

2009 CCS Canadian Cholesterol Guidelines Recommendation¹

Risk Level	Initiate/consider treatment if any of the following:	Primary LDL-C targets
Low (FRS < 10%)	<ul style="list-style-type: none">LDL-C \geq 5.0 mmol/L	\geq 50% reduction

Adapted from Genest et al. *Can J Cardiol.* 2009.¹

Clinical judgment should be used regarding the timing of pharmacological therapy in low risk patients. Please consult guidelines for complete recommendations

Clinicians should exercise judgment when implementing lipid-lowering therapy; lifestyle modifications will have an important long-term impact on health and the long-term effects of pharmacotherapy must be weighed against potential side-effects.

Print results



calcolo del rischio CV

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



home page english version

ccm guadagnare salute

il progetto
Epidemiologia e prevenzione delle malattie

valutazione del rischio

- carte del rischio
 - donne diabetiche
 - donne non diabetiche
 - uomini diabetiche
 - uomini non diabetiche
- punteggio individuale
- domande frequenti
- studi longitudinali
- procedure e metodi responsabili

fattori di rischio

indicatori di malattia

prevenzione e stili di vita

formazione

cuore.exe

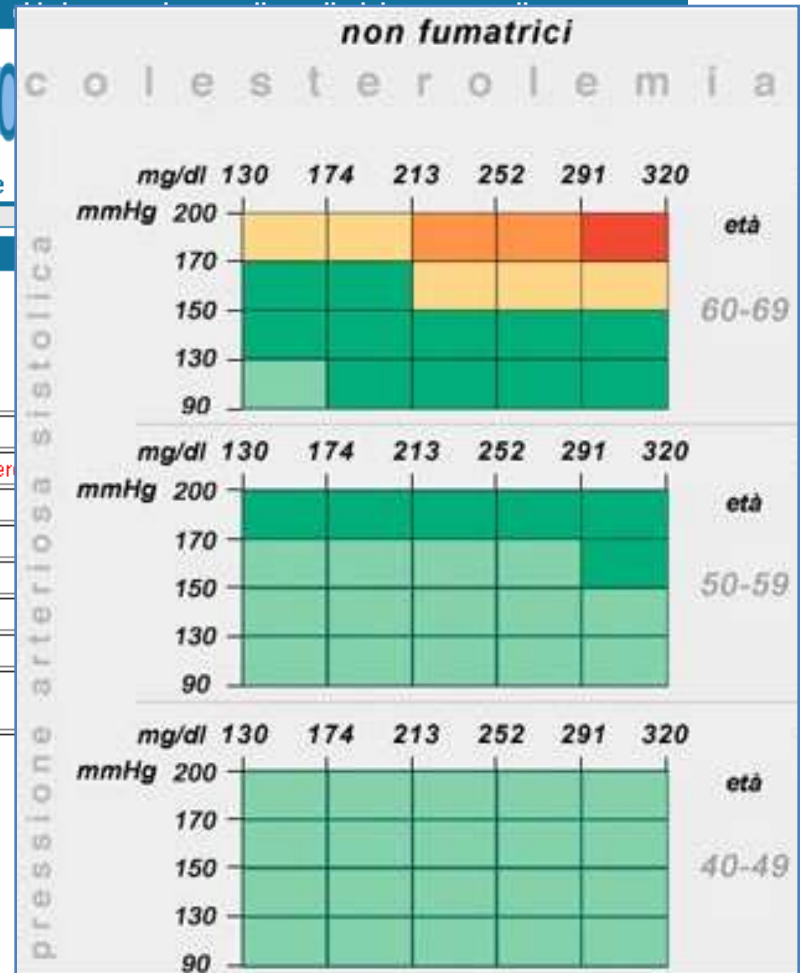
banca biologica

Calcolo del punteggio individuale

Controllo dati inseriti

Sesso:	donna	
Età:	28 anni	L'età deve essere
Fumatore:	no	
Pressione sistolica:	130 mmHg	
Colesterolo totale:	257 mg/dl	
Colesterolo HDL:	45 mg/dl	
Diabetico:	si	
Uso farmaci ipertensione:	no	

<< Indietro



calcolo del rischio CV

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015
**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



- Le LG disponibili consigliano di **trattare in maniera aggressiva** i *cancer survivors* con livelli **elevati di colesterolo LDL**
- L'AHA consiglia nei **CCS di età superiore a 8 anni** un **trattamento farmacologico** (dopo fallimento dell'intervento sullo stile di vita) con LDL >190 mg/dl senza fattori di rischio CV aggiuntivi, e con **LDL >160 mg/dl in presenza di altri fattori**.
- Negli **adult cancer survivors** non vi sono chiare indicazioni (**quali target?**)

NOTA 13

Allegato 1

Classificazione in base al livello di rischio

... “Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e $< 10\%$ per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo”, **i pazienti con pregressa esposizione a trattamenti oncologici potenzialmente cardi tossici** “e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m².)” ...

gestione sd metabolica nei *cancer survivors*

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA

GRUPPO DONNA 2015

**IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:**
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica



Non esistono linee guida specifiche

- Follow-up:
 - FBG, A1c, insulina, profilo lipidico, WHR
- Trattamento delle singole componenti
- Modificazione dello stile di vita
 - Cessazione fumo
 - Incremento attività fisica
 - Alimentazione
- Farmaci
 - Metformina
 - Glitazoni? GLP-1 agonisti / DPP4 inibitori
 - Statine, ASA, antipertensivi
- Terapia ormonale sostitutiva? (GH, T/E₂, T4)

Cosa serve:

- **Consapevolezza!**
- Studi prospettici!
- Identificazione soggetti a rischio?
 - Familiarità
 - Stile di vita
 - Genetica?
- Terapie più specifiche



Sindrome metabolica, diabete e terapie anti-tumorali

Grazie!

Marco Gallo

SCDU Endocrinologia Oncologica
AO Città della Salute e della Scienza di Torino
Molinette - COES

GRUPPO DONNA 2015
IL PERCORSO DI AMD
PER LA MEDICINA di GENERE:
dalle pari opportunità di cura
alla appropriatezza terapeutica

10/11 APRILE 2015
REGGIO EMILIA
Centro Internazionale
Loris Malaguzzi - Via Bligny, 1/A