

## Gestione del paziente diabetico in oncologia



**M. Schettino, M.G. Nuzzo**  
marciano.schettino@gmail.com

U.O.C. Medicina Interna, A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

**Parole chiave:** Diabete mellito, Cancro, Terapie oncologiche  
**Key words:** Diabetes, Cancer, Cancer treatment

Il Giornale di AMD, 2014;17:69-77

### Riassunto

*Il diabete mellito ed il cancro sono patologie molto comuni ed è frequente la loro diagnosi nello stesso individuo. Le due patologie si influenzano reciprocamente: il diabete mellito è un fattore predisponente per alcuni tipi di cancro, ma il cancro e le terapie oncologiche possono provocare o precipitare il diabete. La comorbidità diabetica è un importante fattore prognostico indipendente nei pazienti con cancro ed aumenta significativamente la mortalità a breve ed a lungo termine. Nella gestione del paziente diabetico in oncologia è opportuno mantenere un adeguato controllo glicemico ed uno stato nutrizionale e metabolico ottimale. Bisogna evitare le condizioni che possono favorire uno scompenso glicemico e prevenire e trattare le iperglicemie e le ipoglicemie. Inoltre, bisogna considerare l'influenza della comorbidità sulle possibili complicanze della chemioterapia e del diabete stesso: maggiore tossicità, aumentato rischio di infezioni, scompenso glicemico. Il diabete, inoltre, può inficiare la scelta del trattamento chemioterapico appropriato. Anche la tossicità da radioterapia è aumentata nei diabetici. Pertanto, le complicanze del trattamento oncologico spesso comportano che le terapie pianificate non possano essere portate a termine.*

### Summary

*Diabetes mellitus and cancer are diseases very common and their diagnosis in the same individual is not infrequent. The two diseases undergo a mutual influence: diabetes mellitus is a predisposing factor for certain types of cancer, but cancer and cancer treatments can cause or precipitate diabetes. The comorbid diabetes is an important independent prognostic factor in patients with cancer and mortality increases significantly in the short and long term. In the management of the diabetic patient in oncology is desirable to maintain adequate glycemic control and optimal metabolic and nutritional status, prevent the conditions that can foster glycemic decompensation, preventing and treating hyperglycemia and hypoglycemia. In addition, we must consider the possible complications of chemotherapy: increased toxicity, increased risk of infections, glycemic decompensation, impact on the complications of diabetes, so diabetes can influence the selection of appropriate chemotherapy. Although the toxicity of radiotherapy has increased in diabetics. Therefore, the complications of cancer treatment, imply that the planned therapies can not be completed.*

### Introduzione

Il diabete mellito e il cancro sono patologie comuni nella popolazione adulta e spesso coesistono nello stesso individuo. L'8-18% delle persone affette da cancro ha il diabete come condizione di comorbidità associata<sup>(1)</sup>. Poiché il 60% dei pazienti neodiagnosticati per cancro ha più di 65 anni e dal momento che la prevalenza del diabete raggiunge il 17% in questa fascia di età, la coesistenza di diabete e cancro è destinata ad aumentare progressivamente con l'innalzamento dell'età della popolazione<sup>(2)</sup>.

Nonostante l'associazione tra diabete e cancro non si limiti ad una eventualità casuale, numerose evidenze dimostrano che il diabete può essere considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di numerose neoplasie (Tabelle 1 e 2) e può influenzarne la prognosi<sup>(3)</sup>.

Il diabete e il cancro hanno numerosi fattori di rischio in comune: età, obesità, dieta, sedentarietà, abuso di alcool, fumo di sigaretta. Il diabete può influenzare lo sviluppo e la progressione delle neoplasie attraverso diversi meccanismi che spiegherebbero il

Tabella 1. Cancro associato con diabete mellito<sup>(3)</sup>.

Diabete Mellito	Neoplasia
Tipo 1	Cervice uterina
	Stomaco
Tipo 2	Seno
	Colon
	Endometrio
	Pancreas
	Fegato
	Vescica
	Linfoma non-Hodgkin
	Linfoma di Hodgkin

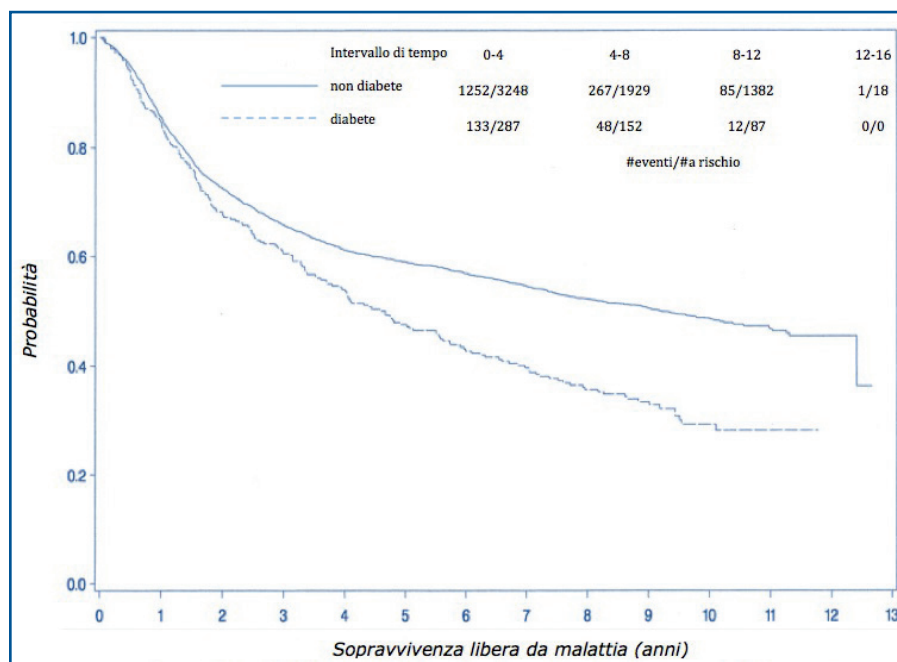
**Tabella 2.** *Rischio di sviluppare diversi tumori in diabetici rispetto ai controlli: risultati della meta-analisi<sup>[3]</sup>.*

CANCRO Sede	RELATIVE RISK (RR o OR)	REFERENZA
<b>PANCREAS</b>		
Studi di coorte (n = 19)	1.73 (1.59-1.88)	6
Studi caso-controllo (N = 17)	1.94 (1.53-2.46)	
<b>COLON-RETTO</b>		
Studi di coorte (n = 9)	1.29 (1.16-1.43)	9
Studi caso-controllo (N = 6)	1.36 (1.23-1.50)	
<b>FEGATO</b>		
Studi di coorte (n = 7)	2.51 (1.9-3.2)	12
Studi caso-controllo (N = 13)	2.50 (1.8-3.5)	
<b>SENO</b>		
Studi di coorte (n = 15)	1.20 (1.11-1.30)	16
Studi caso-controllo (N = 5)	1.18 (1.05-1.32)	
<b>ENDOMETRIO</b>		
Studi di coorte (n = 3)	1.62 (1.21-2.16)	22
Studi caso-controllo (N = 13)	2.22 (1.80-2.74)	
<b>VESCICA</b>		
Studi di coorte (n = 3)	1.43 (1.18-1.74)	24
Studi caso-controllo (N = 7)	1.37 (1.04-1.80)	
<b>PROSTATA</b>		
Studi di coorte (n = 10)	0.81 (0.71-0.92)	19
Studi caso-controllo (N = 9)	0.89 (0.72-1.11)	
<b>LINFOMA NON-HODGKIN</b>		
Studi di coorte (n = 5)	1.41 (1.07-1.88)	23
Studi caso-controllo (N = 11)	1.12 (0.95-1.31)	

legame biologico tra le due patologie: l'iperglicemia, l'iperinsulinemia, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo con conseguente effetto mitogeno e di interferenza sulla regolazione della crescita cellulare<sup>(4,5)</sup>. Inoltre, alcuni studi suggeriscono un possibile ruolo dei farmaci antidiabetici: l'insulina esogena aumenterebbe il rischio di cancro; mentre la metformina sarebbe associata ad una riduzione di tale rischio, in quanto contrasta l'insulino-resistenza ed inibisce gli RNA messaggeri di c-myc<sup>(6,7)</sup>.

### Impatto sugli outcomes

Nonostante l'aumento della prevalenza del diabete e del cancro, ci sono limitate informazioni sugli outcomes dei pazienti affetti da entrambe le patologie. La comorbidità diabetica è un importante fattore prognostico indipendente nei pazienti con cancro ed, in generale, aumenta significativamente la mortalità a breve ed a lungo termine (11-47%)<sup>(8-10)</sup>. Dati recenti hanno dimostrato come il diabete possa influire direttamente su "Disease Free Survival" (DFS) e su "Overall Survival" (OS) di alcuni tipi di tumore (Figure 1 e 2), facendo perdere il vantaggio che si può ottenere con il trattamento chemioterapico adiuvante<sup>(11)</sup>. Altri studi invece hanno dimostrato l'impatto della comorbidità sul tipo di trattamento. Un trial randomizzato condotto su pazienti con cancro del colon allo stadio III ha mostrato che la diminuzione del DFS nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (Figura 3a) è uguale all'aumento del DFS dovuto alla terapia con fluorouracile e levamisolo nei pazienti non diabetici (Figura 3b)<sup>(12)</sup>.



**Figura 1.** *Impatto del diabete mellito sugli outcomes in pazienti con cancro del colon<sup>(11)</sup>.*

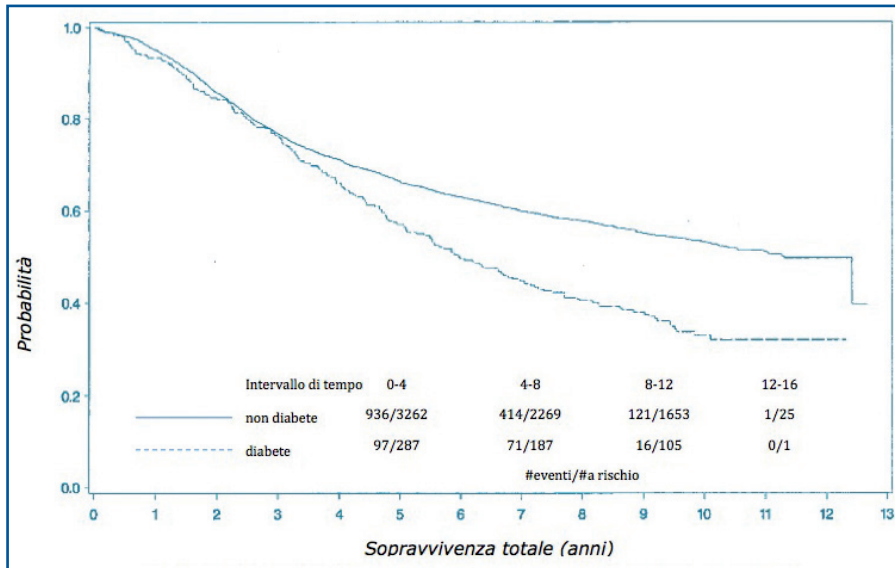


Figura 2. Impatto del diabete mellito sugli outcomes in pazienti con cancro del colon<sup>(11)</sup>.

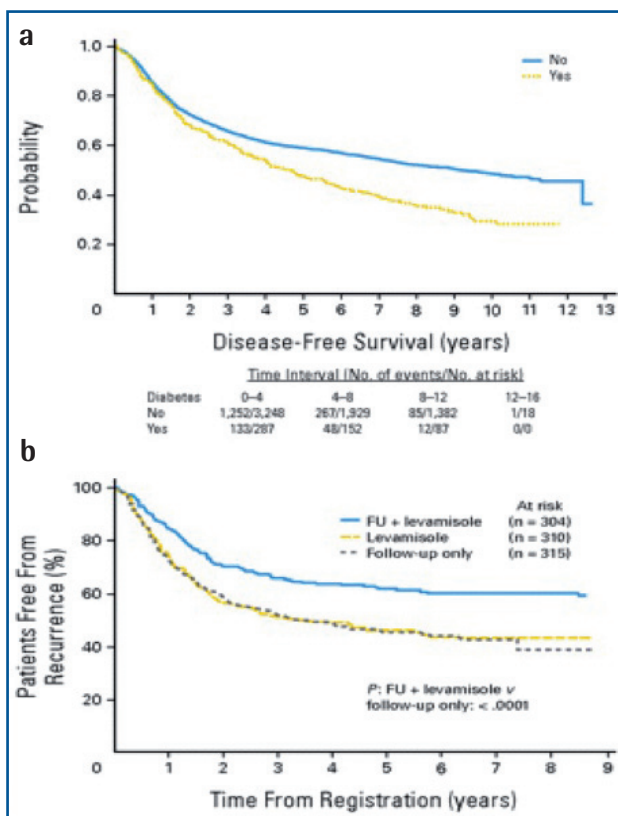


Figura 3. Impatto del diabete mellito e chemioterapia adiuvante su DFS in pazienti con cancro del colon stadio III<sup>(12)</sup>.

## Possibili problematiche della chemioterapia

### Decisioni cliniche e strategie terapeutiche condizionate dalla presenza di diabete

Oltre al suo ruolo nella carcinogenesi, il diabete influenzerà le strategie di gestione; i pazienti, infatti,

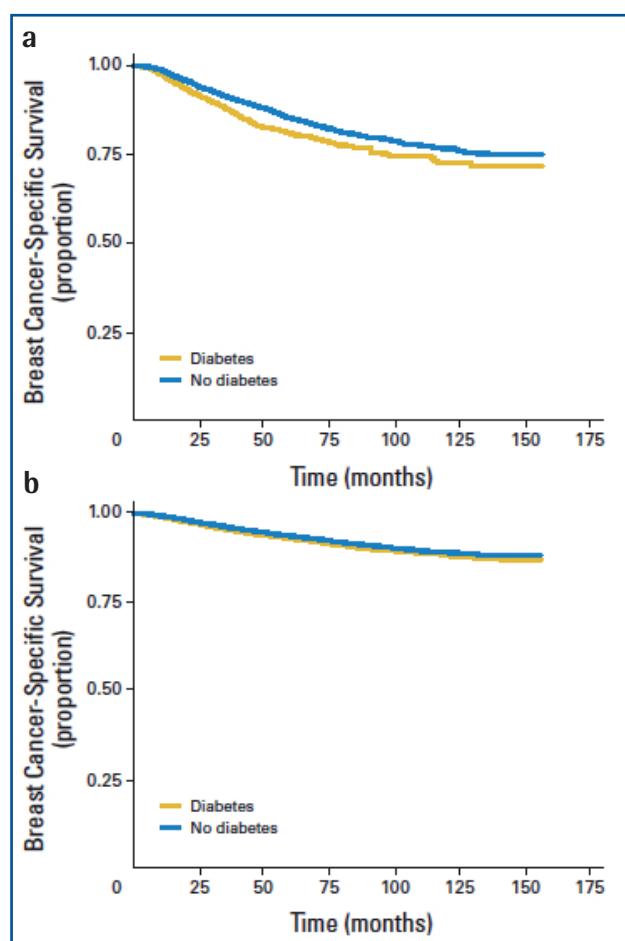
sono inclini ad avere condizioni di comorbidità (insufficienza renale, cardiomiopatia e neuropatia) che potrebbero compromettere la dose e lo schema di terapia riducendo i tassi di guarigione<sup>(13)</sup>. Nel diabete, in ultima analisi, l'outcome dei tumori può essere influenzato dall'evitare, nella scelta del trattamento chemioterapico, agenti che hanno dimostrato di fornire la migliore risposta clinica e la migliore sopravvivenza in pazienti oncologici senza altre comorbidità<sup>(14)</sup>; infatti, in analisi multivariate, il diabete era associato ad una minore probabilità di ricevere chemioterapia<sup>(15)</sup>. Quindi la comorbidità può influire sulla scelta del tipo di trattamento, sulla prognosi e sulla qualità delle cure<sup>(16)</sup> e pare essere un elemento determinante per decidere se trattare o meno l'anziano soprattutto con problemi cognitivi<sup>(12)</sup>.

### Effetti tossici

I pazienti diabetici con cancro hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità da chemioterapia. Uno studio condotto su pazienti con cancro della mammella<sup>(15)</sup> ha mostrato un rischio più elevato di effetti tossici conseguenti alla chemioterapia nelle donne diabetiche (20,3%) rispetto alle non diabetiche (14,4%) (Tabella 3). Lo stesso studio ha messo in evidenza una riduzione del tempo di sopravvivenza nelle diabetiche che hanno ricevuto chemioterapia (A) rispetto alle diabetiche non trattate; mentre la mortalità nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia (B) non è significativamente differente tra diabetiche e non diabetiche (Figura 4). La coesistenza del diabete favorirebbe anche una più breve durata di remissione completa da malattia (24 mesi nei diabetici vs 52 mesi nei non diabetici), come è emerso da uno studio su pazienti affetti da leucemia linfocitica acuta trattati con chemioterapia<sup>(17)</sup>.

**Tabella 3.** Distribuzione dei pazienti che sono stati ospedalizzati o che hanno sviluppato chemioterapia tossicità (cancro al seno) per stato diabetico<sup>(15)</sup>.

Motivo del ricovero	PAZIENTI					P
	N° globale	Diabete NO (n = 9.342)		Diabete SI (n = 2.484)		
		N°	%	N°	%	
Qualsiasi causa	3.201	2.390	25,6	811	32,6	<.0001
Tossicità chemioterapia	1.850	1.345	14,4	505	20,3	<.0001
Infezione / febbre	783	561	6,01	222	8,9	<.0001
Neutropenia	833	634	6,8	199	8,01	<.0340
Anemia	858	624	6,7	234	9,4	<.0001



**Figura 4.** Impatto del diabete mellito sulle complicanze e sugli outcomes della chemioterapia adiuvante (a) vs nessun trattamento (b)<sup>(15)</sup>.

### Rischio di infezioni

La presenza di diabete in comorbilità nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia è associata ad una maggiore predisposizione alle infezioni, anche gravi (Tabella 4)<sup>(17)</sup>.

**Tabella 4.** Tasso di infezione durante la chemioterapia di induzione<sup>(17)</sup>.

	Iperglicemia (n=103)	No Iperglicemia (n=175)	
Qualsiasi infezione	74 (72%)	98 (56%)	0.009
Febbre di origine sconosciuta	44 (43%)	70 (40%)	0.656
Sepsi	17 (17%)	14 (8%)	0.030
Infezione complicata	40 (39%)	44 (25%)	0.016

### Impatto sulle complicanze del diabete

Quando si trattano pazienti con cancro che hanno il diabete, bisogna considerare l'impatto della chemioterapia sulle complicanze cardiache, renali o neurologiche della malattia diabetica<sup>(14)</sup>. Diversi farmaci utilizzati nella terapia antitumorale possono favorire la comparsa oppure un aggravamento delle complicanze del diabete: le antracicline hanno effetto cardiotossico, il cisplatino provoca tossicità renale; la vincristina, il paclitaxel ed il cisplatino sono note per la neurotossicità. L'attento monitoraggio glicemico e il controllo della pressione arteriosa hanno dimostrato un ritardo o un miglioramento delle complicanze renali; così come l'ottimizzazione del controllo glicemico può avere un impatto sulla progressione della neuropatia. È, inoltre, importante ricercare la presenza di una eventuale preesistente neuropatia periferica prima di iniziare un trattamento chemioterapico: disturbi della sensibilità agli arti, alterazioni strutturali e/o lesioni cutanee ai piedi, debolezza muscolare<sup>(18-20)</sup>.

### Scompenso glicemico

Sia il cancro che le terapie oncologiche possono provocare o precipitare il diabete. Le principali classi di farmaci utilizzati nel trattamento antineoplastico, che possono influenzare il metabolismo dei carboidrati attraverso vari meccanismi, sono: i chemioterapici, la terapia ormonale, i glucocorticoidi<sup>(21)</sup>. Diversi agenti chemioterapici possono indurre iperglicemia per effetto sulla secrezione o sull'azione dell'insulina (Tabella

Tabella 5. Chemioterapici e scompenso glicemico<sup>(21)</sup>.

FARMACI	USO CORRENTE	EFFETTI COLLATERALI	MECCANISMO POSSIBILE
Interferon alfa 2	Melanoma metastatico	Iperglicemia	Diminuzione della secrezione insulinica immunomediato
L-asparaginasi	Leucemia acuta	Iperglicemia	Inibizione dell'insulina e della sintesi dei recettori dell'insulina
Octeotride (Sandostatina)	Carcinoide Tumori dell'ipofisi VIPoma	Iperglicemia	Inibizione della secrezione di insulina
Imatinib (Gleevec)	Leucemia mieloide cronica Tumori del connettivo gastrointestinali	miglioramento dell'iperglicemia	Sconosciuto: possibile riduzione dell'insulino-resistenza

5). Gli antiandrogeni (Bicalutamide, Flutamide, Abiraterone), i Gn-rH agonisti (Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Triptorelin), i Gn-rH antagonisti (Ganirelix, Cetrorelix, Abarelix) riducono la massa muscolare a favore della massa grassa con conseguente comparsa di insulino-resistenza<sup>(22)</sup>. I glucocorticoidi hanno effetto iperglicemizzante per l'azione svolta a livello epatico dove stimolano la neoglucogenesi e sui muscoli, dove bloccano l'azione dell'insulina. Essi sono utilizzati in ambito oncologico come terapia adiuvante, per il controllo del vomito, nella terapia del dolore e nelle cure palliative. L'effetto diabetogeno è una delle caratteristiche più importanti correlate alla terapia cortisonica. I principali aspetti del diabete indotto da steroidi possono essere riassunti in 10 punti-chiave (Tabella 6). Nel paziente non diabetico, una modica dose di corticosteroidi è sufficiente per indurre un aumento della glicemia. Tuttavia, con delle riserve insuliniche intatte, l'individuo normale riesce a compensare l'effetto diabetogeno dei corticosteroidi aumentando la secrezione di insulina e le variazioni della glicemia rimangono relativamente modeste. Un approccio ragionevole è isti-

tuire un monitoraggio glicemico per almeno 48 ore in tutti i pazienti che ricevono terapia con glucocorticoidi ad alte dosi ed iniziare l'insulina appena è necessario. Nel paziente già diabetico, i glucocorticoidi provocano un netto ed immediato aggravamento dell'equilibrio glico-metabolico e, quindi, un peggioramento del diabete stesso con la comparsa di picchi iperglicemici post-prandiali che necessitano di aggiustamenti terapeutici. Nei pazienti che sono già in trattamento per iperglicemia, è raccomandata la correzione del dosaggio insulinico<sup>(23,24)</sup>.

Nel paziente acuto in terapia corticosteroidica con iperglicemia va somministrata la terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus. Questa permette di controllare la glicemia a digiuno e consente di modulare i boli di analogo rapido secondo i picchi iperglicemici che, in caso di terapia steroidea, sono più marcati dopo i pasti. Lo schema basal plus, che prevede l'utilizzo di un analogo lento e una sola somministrazione di analogo rapido in occasione del picco prandiale più elevato (solitamente a pranzo), può essere utile per ridurre il numero di iniezioni giornaliere nei pazienti che a digiuno hanno valori glicemici controllati e nei quali l'iperglicemia nelle ore diurne si limita al periodo prandiale. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio glicemico in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti tali da comportare il rischio di iperglicemia, come la terapia corticosteroidica<sup>(24)</sup>. È possibile seguire un algoritmo nella gestione del diabete durante la terapia corticosteroidica (Figura 5)<sup>(25)</sup>.

In conclusione, a causa delle complicanze legate alla chemioterapia, nei pazienti diabetici può accadere che le terapie pianificate non vengano portate a termine.

### Possibili complicanze della radioterapia

La radioterapia è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete. È stato osservato, infatti, che i pazienti che in età pediatrica vengono sottoposti a radioterapia addominale hanno un rischio due volte

Tabella 6. Caratteristiche salienti del diabete steroideo-indotto<sup>(36)</sup>.

Diabete steroideo-indotto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il diabete indotto da steroidi è di difficile controllo.</li> <li>• L'effetto primario è sulla glicemia post-prandiale.</li> <li>• I valori della glicemia tendono a normalizzarsi di notte.</li> <li>• I livelli di glucosio dovrebbero sempre essere misurati prima e due ore dopo il pasto.</li> <li>• Gli ipoglicemizzanti orali sono inappropriati, inefficaci, e poco maneggevoli.</li> <li>• L'insulina è la migliore terapia.</li> <li>• L'insulina prandiale è il bisogno primario e deve essere dosata secondo la glicemia post-prandiale.</li> <li>• L'insulina basale dovrebbe essere data al mattino e dosata secondo la glicemia del mattino seguente.</li> <li>• I target glicemici sono &lt; 115 mg/dl pre-prandiale e 140-180 post-prandiale.</li> <li>• La sospensione graduale della terapia deve comportare una opportuna modifica graduale del dosaggio, per evitare ipoglicemie.</li> </ul>

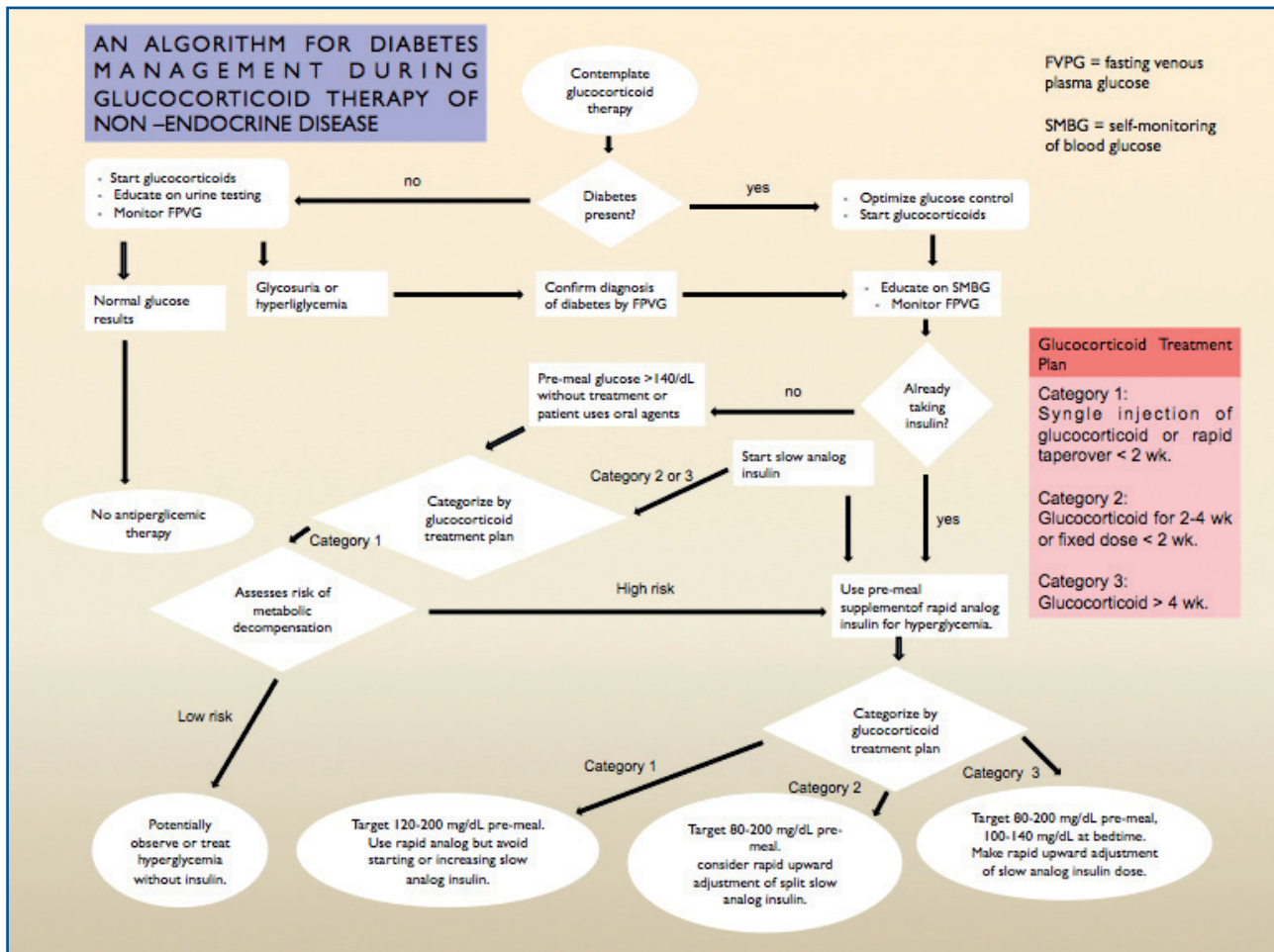


Figura 5. Algoritmo per la gestione dell'iperglicemia in corso di terapia steroidea<sup>(25)</sup>.

maggiore di sviluppare il diabete in età adulta. Le radiazioni possono indurre una perdita delle  $\beta$ -cellule, ma probabilmente comportano anche un danno funzionale capace di sviluppare il diabete; infatti, l'irradiazione del pancreas incrementa il rischio di insorgenza sia del diabete insulino-dipendente che del diabete non insulino-dipendente o tipo 2<sup>(26)</sup>.

Diverse metanalisi hanno indicato che il diabete mellito incrementa anche la tossicità da radioterapia. Quando un tessuto è irradiato, le cellule endoteliali sono danneggiate, con conseguente riduzione del flusso ematico a causa di trombosi e necrosi capillare; la disfunzione endoteliale è, però, un evento comune anche nel diabete che contribuisce ulteriormente all'ischemia tissutale<sup>(27)</sup>. L'iperglicemia, avrebbe infatti un ruolo importante sulla vascolarizzazione dell'organo che riceve radioterapia<sup>(25,26)</sup>. Per questo motivo, i pazienti diabetici possono andare incontro ad una compromissione della normale riparazione tissutale dopo radioterapia<sup>(5,18)</sup>. Una maggiore incidenza di tossicità gastrointestinale e genitourinaria è stata riscontrata in pazienti diabetici con cancro della prostata sottoposti a radioterapia<sup>(27,28)</sup>.

In particolare, il danno indotto dalla radioterapia sulla mucosa gastrointestinale (mucositi) ha effetti sulla funzione secretiva ed assorbente e può interferire con la normale fisiologia gastrointestinale, compromettendo l'assorbimento e la digestione<sup>(29)</sup>. La tossicità gastrointestinale può essere acuta e cronica; e può avere conseguenze sul mantenimento di un adeguato stato nutrizionale, può causare alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e può predisporre al rischio di sepsi; condizioni queste, che hanno un impatto negativo sul controllo glicemico<sup>(30)</sup>.

### Sindromi paraneoplastiche

Le sindromi paraneoplastiche sono un insieme di segni e sintomi associati ad una neoplasia, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo o delle sue metastasi. Esse sono conseguenza di una produzione ormonale aberrante o di secrezione di sostanze con un effetto ormonale da parte del tumore. La rimozione del tumore determina pertanto la regressione dei sintomi. Tali sindromi possono manifestarsi con iperglicemia o con ipo-

Tabella 7. Sindromi paraneoplastiche<sup>(31)</sup>.

Sindrome	Secrezioni Neoplastiche	Tumori
Iperglicemia	GH-RH ACTH	Carcinoidi Polmonari
	Glucagone IGF-1 VEGF <sup>a</sup> EGF <sup>b</sup>	Polmonari Renali Gastro-Enterici Pancreatici
Ipoglicemia	Insulina IGF-II	Origine mesenchimale Origine epiteliale Neuroendocrini Leucemie

<sup>a</sup>vascular endothelial growth factor; <sup>b</sup>epidermal growth factor.

glicemia in base al tipo di secrezione tumorale (Tabella 7). Le iperglicemie paraneoplastiche rendono conto di una prevalenza di diabete del 20-45% nei pazienti con neoplasia polmonare<sup>(31)</sup>. I meccanismi per spiegare la presenza di un diabete, reversibile dopo il trattamento del tumore, sono in rapporto con la secrezione di fattori diabetogeni da parte del tumore. Comunque, un'intolleranza al glucosio è spesso riscontrata nei pazienti con cancro; questa dipende o da una resistenza all'insulina, o da una riduzione della secrezione di insulina pancreatica; l'insulinopenia relativa nei pazienti con cancro contribuisce allo sviluppo di una sindrome cachettica. Il trattamento sintomatico di un diabete mellito di origine paraneoplastica non differisce fondamentalmente dal trattamento di un diabete di tipo 2. In caso di insulinopenia importante, si impone il ricorso all'insulina che contribuirà al miglioramento dello stato generale del paziente, specialmente con una ripresa del peso (grazie all'effetto anabolico dell'insulina)<sup>(32)</sup>.

Per quanto riguarda le ipoglicemie paraneoplastiche, la diagnosi è sospettata in pazienti con sintomi di ipoglicemia, solitamente a digiuno (malessere, irritabilità ed a volte perdita di coscienza). All'esame obiettivo si mette in evidenza un acanthosis nigricans (segno di resistenza all'insulina), un ispessimento acromegaloide della pelle (in caso di ipersecrezione di IGF-II), un rino-fima. I valori di glicemia, di insulina, di proinsulina, di peptide C e beta-idrossibutirrato sono ridotti in ragione dell'ipersecrezione di un ormone ipoglicemizzante, quale l'IGF-II, che possiede un'omologia strutturale con l'IGF-I (intervenedo sulla crescita), oppure bigIGF-II (ad azione prolungata). In urgenza, l'ipoglicemia deve essere corretta attraverso la somministrazione continua di glucosio per via parenterale. L'ipoglicemia paraneoplastica può migliorare con la somministrazione di diazossido-idroclorotiazide o di glucagone. Qualche tumore ipersecrente IGF-II e dotato di recettori per la somatostatina, può rispondere alla somministrazione di analoghi della somatostatina. Il trattamento cronico con cortisonici sembra tuttavia il trattamento me-

dico più efficace, in modalità dose-dipendente. L'eresi del tumore determina, come ci si può attendere, la remissione dei sintomi<sup>(33)</sup>. L'infusione di glucagone può essere utilizzata anche per la diagnosi differenziale dell'ipoglicemia (distingue un'iperinsulinemia endogena o effetto insulina-like da un'insufficienza epatica): se in seguito alla somministrazione di 1mg di glucagone e.v. si ha un aumento della glicemia di circa 50 mg/dl, si può desumere che le riserve epatiche di glicogeno sono adeguate. L'infusione di glucagone risulta, pertanto utile per il trattamento di pazienti con ipoglicemia severa che hanno risposto al test di stimolazione<sup>(34)</sup>.

## Gestione del paziente diabetico in oncologia

Vi sono scarse evidenze su quale sia la migliore gestione possibile del paziente diabetico trattato per concomitante cancro<sup>(35)</sup>.

È importante sottolineare che le infezioni, l'inattività, gli stress emotivi, la cachessia, la dieta, la nutrizione parenterale o enterale, il vomito, sono condizioni che possono avere effetto sul controllo glicemico<sup>(36)</sup>. Inoltre, è necessario mantenere un adeguato controllo della glicemia per ridurre l'incidenza di infezioni. I pazienti diabetici dovrebbero essere sempre valutati per nausea e vomito, stato di idratazione, capacità di mangiare e bere; inoltre se sono presenti nausea e vomito, bisogna valutare la possibilità di aumentare la frequenza del monitoraggio glicemico, adeguando di conseguenza la terapia diabetologica. Per quanto riguarda i farmaci ipoglicemizzanti, per il controllo della glicemia post-prandiale, bisogna preferire i più maneggevoli: azione rapida e di breve durata, quali, soprattutto, gli analoghi rapidi dell'insulina. Infine, è opportuno che il paziente collaborante e i familiari vengano educati a riconoscere, prevenire e trattare le iperglicemie e le ipoglicemie<sup>(21,35)</sup>. I target glicemici sono quelli riconosciuti dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 (Tabella 8).

La nutrizione gioca un ruolo centrale nel trattamento del diabete mellito. In generale, l'obiettivo principale del trattamento nutrizionale in pazienti diabetici con patologia tumorale è mantenere un ottimale equilibrio metabolico ed un peso corporeo appropriato, in quanto una condizione di cachessia comporta una perdita di

Tabella 8. Standard italiani SID-AMD 2009-2010<sup>(23)</sup>.

	Target glicemici
Paziente critico	≥140 e 180 mg/dl
Paziente non critico (acuto)	90-130 mg/dla digiuno 140 mg/dlpre-prandiale 180 mg/dl post-prandiale
Per ogni paziente dovrebbe essere stabilito un piano di trattamento dell'ipoglicemia	

massa muscolare rendendo difficile il consumo di glucosio<sup>(21)</sup>. Sostenere una nutrizione adeguata e provvedere le calorie appropriate ai pazienti in chemioterapia richiede un attento controllo del compenso glicemico.

I pazienti oncologici spesso non possono o non riescono ad assumere una sufficiente alimentazione per os, per cui hanno bisogno di nutrizione artificiale. La nutrizione artificiale (NA), sia parenterale totale (NPT) che enterale (NET) deve essere somministrata preferibilmente in continuo nell'arco delle 24 ore ed iniziata quando la glicemia a digiuno è <250 mg/dl (per valori glicemici >250 mg/dl bisogna iniziare l'infusione venosa continua di insulina per riportare i valori glicemici sotto controllo)<sup>(22)</sup>.

Quando la somministrazione enterale viene fatta in continuo con pompa, sospendendo nelle ore notturne, si può utilizzare insulina NPH s.c. prima della somministrazione; in aggiunta può essere necessaria insulina lenta per la glicemia basale il cui dosaggio va tarato sul controllo della glicemia nelle ore in cui il paziente non assume alimenti e non è sotto l'effetto dell'insulina NPH. Se l'alimentazione enterale viene somministrata tre o quattro volte al giorno, può essere usata l'insulina rapida s.c. prima di ogni somministrazione in aggiunta all'insulina basale. In nutrizione parenterale, l'insulina rapida può essere somministrata, nella misura di 1 Unità per 10 grammi di glucosio (0,5-2 U/g di glucosio); se questo non è sufficiente a controllare la glicemia, possono essere necessarie dosi supplementari di insulina rapida s.c. o e.v. Se il diabete è di difficile controllo e si rendono necessarie elevate dosi di insulina, l'apporto calorico-nutrizionale deve essere rivalutato. Oltre un certo limite l'eccesso di calorie non può essere compensato da dosi extra di insulina; questo limite è raggiunto spesso velocemente in persone con insulino-resistenza, specialmente in regime nutrizionale non fisiologico<sup>(21)</sup>. L'iperglicemia è una complicanza frequente della nutrizione artificiale. In tal caso è indicata l'infusione continua di insulina; per condizioni relativamente meno critiche, si può ricorrere alla somministrazione di una o due dosi/die di analogo lento, con aggiustamenti delle dosi in base ai valori glicemici del mattino e della sera. È consigliato mantenere la nutrizione artificiale in infusione continua nell'arco delle 24 ore per evitare ipoglicemie ed eseguire un controllo glicemico ogni 4-6 ore. L'obiettivo glicemico raccomandato è di 140-180 mg/dl<sup>(22)</sup>.

Anche l'ipoglicemia è una complicanza da considerare nella gestione del paziente diabetico in oncologia; è quindi, necessario evitare gli eventi scatenanti: l'improvvisa riduzione o interruzione del dosaggio di corticosteroidi, la riduzione dell'introduzione orale di cibo, il vomito, i tempi inappropriati di somministrazione dell'insulina rapida ai pasti, l'interruzione della nutrizione parenterale o enterale, l'esecuzione di esami diagnostici dopo somministrazione di insulina, l'anestesia generale o la sedazione, l'incapacità del paziente ad autoriconoscere i sintomi dell'ipoglicemia<sup>(23)</sup>.

Nel paziente diabetico in fase terminale, la terapia diabetologica dovrebbe essere proseguita nelle cure palliative, poiché i segni e i sintomi dell'iperglicemia non controllata diminuiscono la qualità della vita: una glicemia < 200 mg/dl può essere un obiettivo realistico e riduce il rischio di poliuria, polidipsia, alterazioni elettrolitiche, disidratazione<sup>(35)</sup>.

Quando l'aspettativa di vita è di settimane o mesi, i valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso tra 180-360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato in caso di iperglicemia sintomatica. Le restrizioni dietetiche vanno evitate e la frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile. Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfaniluree a breve durata d'azione o glinidi ed evitando la metformina. Nel diabete tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi.

Quando la prognosi è di pochi giorni, se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è > 360 mg/dl. Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante ed il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta<sup>(23)</sup>. Il monitoraggio della glicemia dovrebbe essere eseguito solo se il paziente è cosciente e il controllo dei sintomi lo richiede<sup>(21)</sup>.

## Conclusioni

La gestione del diabete in ambito oncologico è complessa e rappresenta una sfida per i clinici.

Numerosi trials randomizzati hanno valutato se il controllo ottimale del diabete influenza gli outcomes oncologici; è probabile che la scelta di trattamento ed i target terapeutici del diabete dipendono molto dal tipo, sede e stadio del tumore, con una personalizzazione dell'approccio terapeutico quando l'aspettativa di vita è molto breve. Gli obiettivi della terapia del diabete sono divenuti nel tempo molto rigidi per le evidenze che uno stretto controllo glicemico comporta un beneficio nel prevenire le complicanze croniche del diabete. Al contrario, in presenza di malattie gravi, come il cancro, sottoposto a trattamenti attivi, i benefici di uno stretto controllo glicemico non sono chiari. Dai dati estrapolati si può sostenere che il controllo glicemico dovrebbe avere come obiettivi valori glicemici possibilmente più prossimi alla normalità, senza provocare un aumento delle ipoglicemie o aggiungere ulteriore stress al paziente.

Una educazione del paziente, dei familiari e di chi assiste il malato, alla gestione del diabete, agevola i controlli ed i trattamenti periodici del tumore, riduce i rischi di infezione, i ritardi di guarigione, le visite mediche e le ospedalizzazioni<sup>(21)</sup>.



Ulteriori ricerche relative alla relazione tra diabete e cancro, controllo glicemico ed outcomes del cancro necessitano di essere condotte.

Linee guida per la gestione del paziente diabetico in oncologia necessitano di essere sviluppate, con l'obiettivo di assicurare ai pazienti di raggiungere i migliori outcomes possibili del diabete e del cancro<sup>(37)</sup>.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res* 105:53-57; 2002.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivorship—United States, 1971-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:526-529; 2004.
- Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 47:87-95; 2010.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*; 8: 915-928; 2008.
- Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun Signal*; 7: 14; 2009.
- Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*;33:322-326; 2010.
- Blandino G, Valerio M, Cioce M, et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. *Nature Communications*3, Article number: 865. 2012.
- Verlato G et al. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 26: 1047-1051; 2003.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300:2754-2764; 2008.
- Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159(12):1160-1167, 2004.
- Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes in Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol*, Vol 21, No 3: 433-440; 2003.
- Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*;25:1824-1833; 2007.
- Attili V, Bapsy P, Dadhich H, Batra U, Lokanatha D, Babu K. Impact of diabetes on cancer chemotherapy outcome: a retrospective analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries*; 27:122-128; 2007.
- Richardson L, Pollack L. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, 2(1):48-53, 2005.
- Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*; 27:2170-2176; 2009.
- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 291:2441-2447; 2004.
- Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, et al. Relationship between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100:1179-85; 2004.
- The Diabetes Control and Complications Trial group. *N Engl J Med* 329(14):977-986, 1993.
- Unger J. Diabetic neuropathy: Early clues, effective management. *Consultant* 44(12):1549-1556, 2004.
- Armstrong T, et Clinical Manual for the Oncology Advanced Practice Nurse 2nd ed, 909-918, Oncology Nursing Society, 2007.
- Pankaj Shah, MD et al. Diabetes and the cancer patients. *Medical care of cancer patients*.2009.209-215; 2009.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 16: 1103-1123; 2009.
- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD-SID. [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
- Triologue. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso: Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID). *Italian Journal of Medicine* 06/2012; 6(2):123-132. 2012.
- Braithwaite S, Barr WG, et al. An Algorithm for Diabetes Management During Glucocorticoid Therapy of Nonendocrine Disease *Contemporary Endocrinology* 13:191-207; 1999.
- Oeffinger KC, Sklar CA. Abdominal radiation and diabetes: one more piece in the puzzle. *Lancet Oncology* Vol.3: 961-962, 2012.
- Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 4: 529-536; 2003.
- Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*.33:1624-1633; 2005.
- Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 37: 1046-1056; 2013.
- Hogan NM et al. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: medical and surgical management strategies. *Current Problems in Surgery* 50: 395-407; 2013.
- Valdes-Socin H, Niaourou B, Vandeva S, et al. Syndromes paranéoplasiquesendocriniens: diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse*; 5: 1668-74; 2009.
- Reeve JG, Morgan J, Clark PM, et al. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding proteins in growth hormone dysregulation and abnormal glucose tolerance in small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*; 31:1455-60; 1995.
- De Groot J WB, Rikhof B, Van Doorn J, et al. Nonislet tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two cases. *Endocrine-Related Cancer*. 14:979-93; 2007.
- Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumourhypoglycaemia. *Cancer*. 82:1585-92; 1998.
- Psarakis MH. Clinical Challenges in Caring for Patients With Diabetes and Cancer. *Diabetes Spectrum* vol 19, n.3; 2006.
- Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to Manage Steroid Diabetes in the Patient With Cancer. *Supportive Oncology* 2006; 4(9): 479-83.
- Soltow-Hershey D, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived Impact of Cancer Treatment on Diabetes Self-Management. *The Diabetes Educator*. 38: 779 Vol. 38, 2012.