



A.O. "S.Croce e Carle"
Cuneo

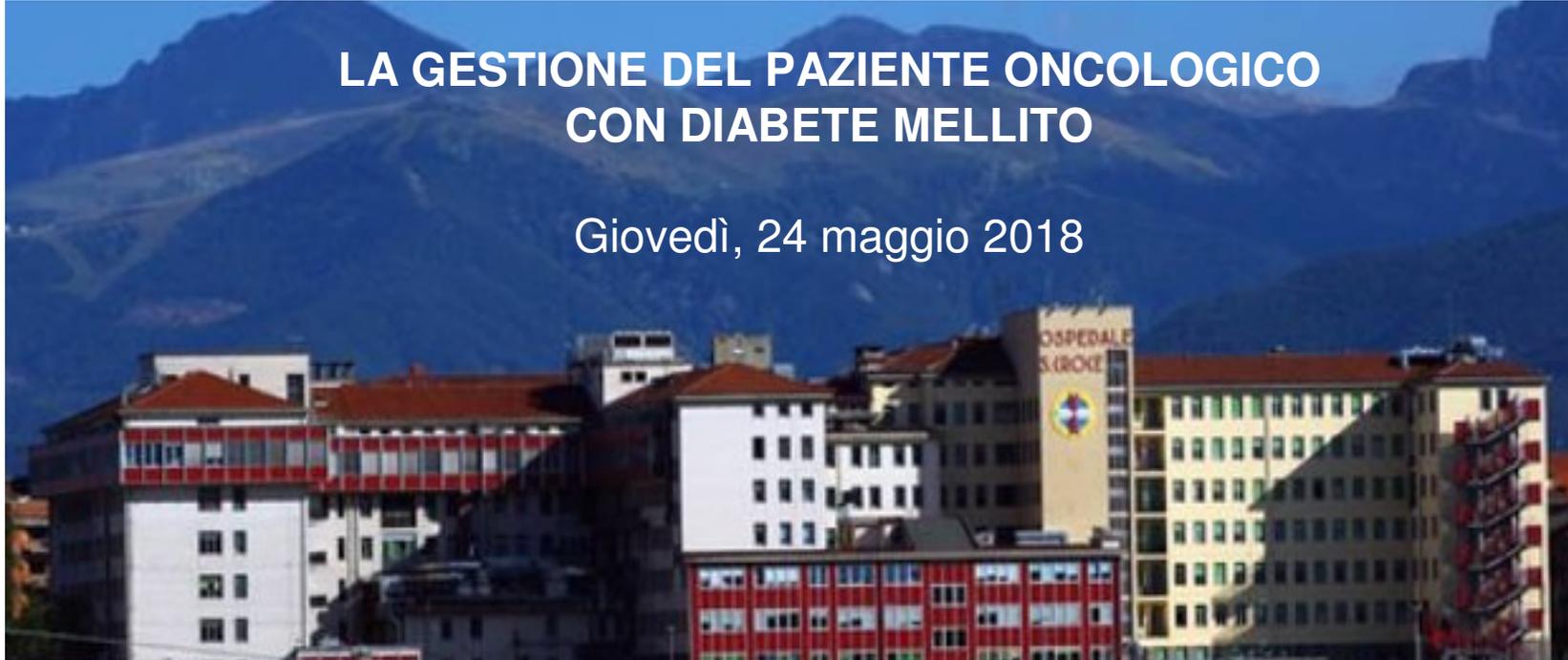
con il Patrocinio



Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Cuneo

LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON DIABETE MELLITO

Giovedì, 24 maggio 2018



Diabete e cancro, fisiopatologia

Francesco Tassone, MD, PhD,
ASO Santa Croce e Carle di Cuneo

Il cancro è una complicanza cronica del diabete?

Riccardo Vigneri

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica dell'Università di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima

Tabella 1 Perché è difficile stabilire con certezza i rapporti tra diabete e cancro?

- Il diabete è una malattia complessa:
 - eterogenea per etiopatogenesi, decorso, durata e terapia
 - molto spesso associata a co-morbidità che possono favorire il tumore in alcuni organi e allo stesso tempo ridurre la capacità di difesa dell'organismo e la tolleranza alle terapie
 - caratterizzata da iperglicemia di grado e durata variabile ma anche da altre anomalie metaboliche e ormonali (tra cui l'iperinsulinemia)
- Durante la lunga durata del diabete (a volte molti anni) lo stesso paziente può trovarsi esposto a condizioni e terapie molto diverse

Tabella 3 Diabete, cancro e fattori interferenti

L'analisi di associazione diabete-cancro è difficile per la presenza di fattori confondenti:

- tipo di diabete (tipo 1/tipo 2)
- obesità (bilancio nutrizionale)
- compenso metabolico (qualità e durata)
- durata del diabete (dell'iperglicemia)
- co-morbidità
- terapia (sulfaniluree, glitazoni, metformina, insulina/analoghi)

Tabella 1 Diabete e rischio di diverse forme di cancro

Tipo di cancro	Tipo di studi	Rischio relativo (95% CI)
Fegato (El-Serag et al. 2006)	13 studi caso-controllo 7 studi di coorte	2,50 (1,8–3,5) 2,51 (1,9–3,2)
Pancreas (Huxley et al. 2005)	17 studi caso-controllo 19 studi di coorte	1,94 (1,53–2,46) 1,73 (1,59–1,88)
Rene (Lindblad et al. 1999, Washio et al. 2007)	1 studio caso-controllo 1 studio di coorte	1,50 (1,30–1,70) 2,22 (1,04–4,70)
Endometrio (Friberg et al. 2007)	13 studi caso-controllo 3 studi di coorte	2,22 (1,80–2,74) 1,62 (1,21–2,16)
Colon-retto (Larsson et al. 2005)	6 studi caso-controllo 9 studi di coorte	1,36 (1,23–1,50) 1,29 (1,16–1,43)
Vescica (Larsson et al. 2006)	7 studi caso-controllo 3 studi di coorte	1,37 (1,04–1,80) 1,43 (1,18–1,74)
Linfoma non-Hodgkin's (Mitri et al. 2008)	11 studi caso-controllo 5 studi di coorte	1,41 (1,07–1,88) 1,12 (0,95–1,31)
Mammella (Larsson et al. 2007)	5 studi caso-controllo 15 studi di coorte	1,18 (1,05–1,32) 1,20 (1,11–1,30)
Prostata (Kasper e Giovannucci 2006)	9 studi caso-controllo 10 studi di coorte	0,89 (0,72–1,11) 0,81 (0,71–0,92)

DIABETE E TUMORI: FISIOPATOLOGIA

- RUOLO DEL BMI
- RUOLO IPERINSULINEMIA
- RUOLO IPERGLICEMIA
- TRATTAMENTI ANTIDIABETICI
ONCOGENICI?
- TRATTAMENTI ONCOLOGICI
DIABETOGENI?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 24, 2003

VOL. 348 NO. 17

Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults

Eugenia E. Calle, Ph.D., Carmen Rodriguez, M.D., M.P.H., Kimberly Walker-Thurmond, B.A., and Michael J. Thun, M.D.

(404,576 men and 495,477 women)

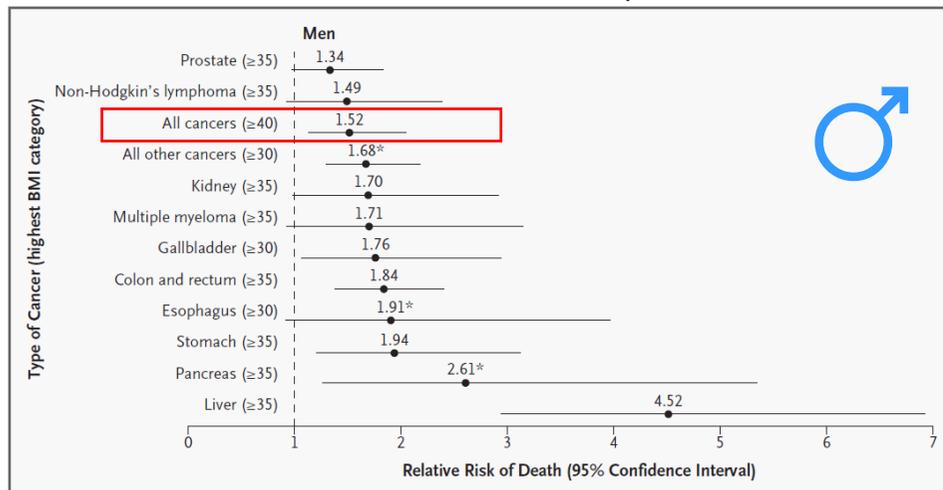


Figure 1. Summary of Mortality from Cancer According to Body-Mass Index for U.S. Men in the Cancer Prevention Study II, 1982 through 1998.

For each relative risk, the comparison was between men in the highest body-mass-index (BMI) category (indicated in parentheses) and men in the reference category (body-mass index, 18.5 to 24.9). Asterisks indicate relative risks for men who never smoked. Results of the linear test for trend were significant ($P \leq 0.05$) for all cancer sites.

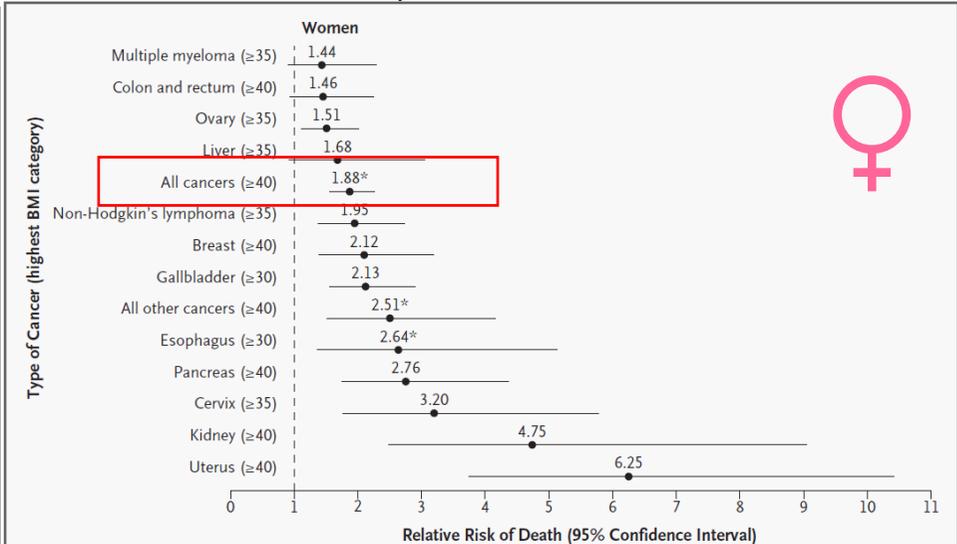


Figure 2. Summary of Mortality from Cancer According to Body-Mass Index for U.S. Women in the Cancer Prevention Study II, 1982 through 1998.

For each relative risk, the comparison was between women in the highest body-mass-index (BMI) category (indicated in parentheses) and women in the reference category (body-mass index, 18.5 to 24.9). Asterisks indicate relative risks for women who never smoked. Results of the linear test for trend were significant ($P \leq 0.05$) for all cancer sites.

death rates from all cancers combined that were 52 percent higher (for men) and 62 percent higher (for women) than the rates in men and women of normal weight.

Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor

S. K. Garg^{1,2,3}, H. Maurer¹, K. Reed¹ & R. Selagamsetty^{1,4}

¹Barbara Davis Center for Diabetes, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

²Diabetes Technology and Therapeutics, New Rochelle, NY, USA

³Medicine and Pediatrics, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

⁴Boston University, Boston, MA, USA

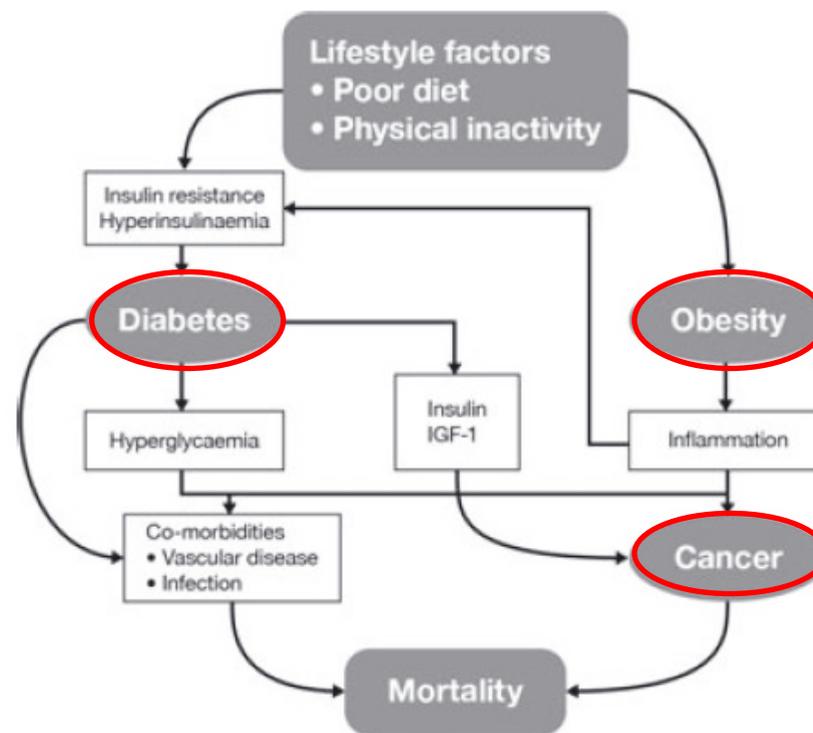


Figure 1. Interrelationship between pathological mechanisms and modifiable and non-modifiable risk factors involved in diabetes, obesity and cancer. IGF, insulin-like growth factor.

DIABETES AND CANCER— AN AACE/ACE CONSENSUS STATEMENT

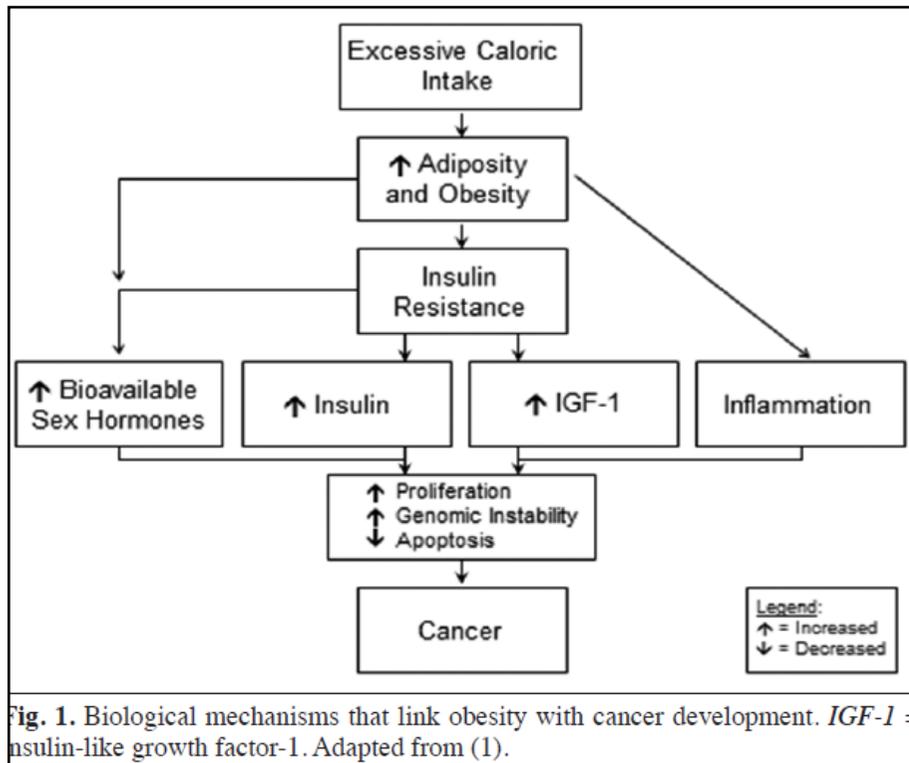


Fig. 1. Biological mechanisms that link obesity with cancer development. *IGF-1* = insulin-like growth factor-1. Adapted from (1).

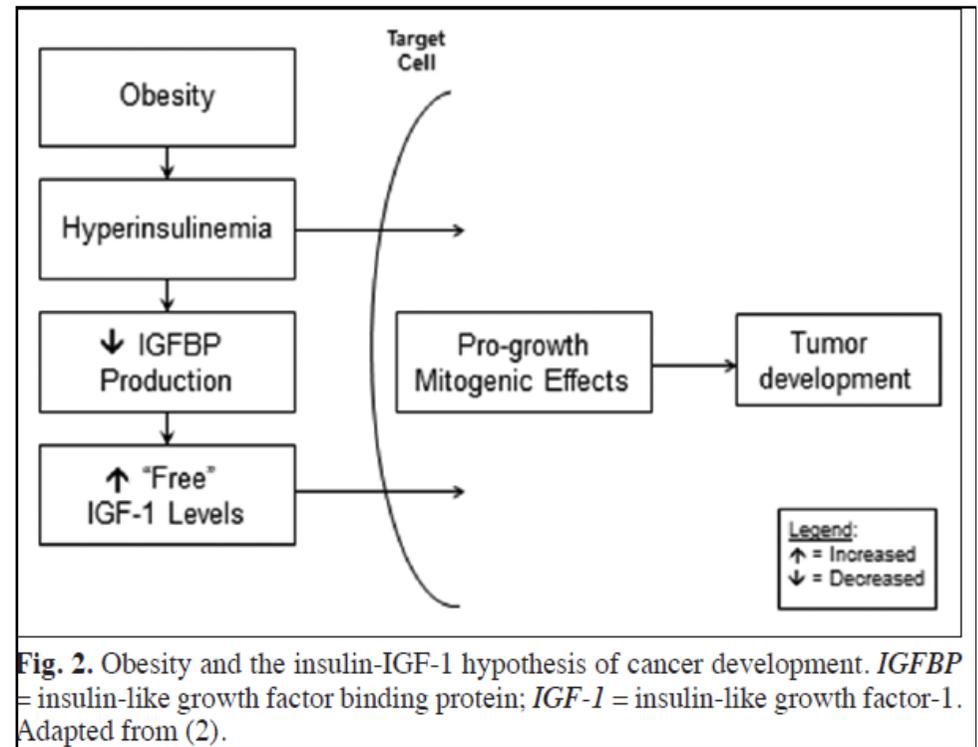


Fig. 2. Obesity and the insulin-IGF-1 hypothesis of cancer development. *IGFBP* = insulin-like growth factor binding protein; *IGF-1* = insulin-like growth factor-1. Adapted from (2).

RUOLO DELL' IPERINSULINEMIA

- L'INSULINA E' UN FATTORE DI CRESCITA STRUTTURALMENTE SIMILE A IGF-I E IGF-II
- ESERCITA EFFETTI MITOGENI OLTRE AD EFFETTI METABOLICI
- TALI EFFETTI SI ESERCITANO ATTRAVERSO IL PROPRIO RECETTORE
- EVIDENZE SPERIMENTALI SU ANIMALI E CASE STUDIES NEGLI UOMINI
- INOLTRE
 - AUMENTATA ESPRESSIONE DEI RECETTORI INSULINICI NELLE CELLULE TUMORALI
 - AUMENTATA ESPRESSIONE DELLA ISOFORMA-A DEL RECETTORE CON MAGGIORE AFFINITA' PER IGF-II E MAGGIORE EFFETTO MITOGENO

Il cancro è una complicanza cronica del diabete?

Riccardo Vigneri
 Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica dell'Università di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima

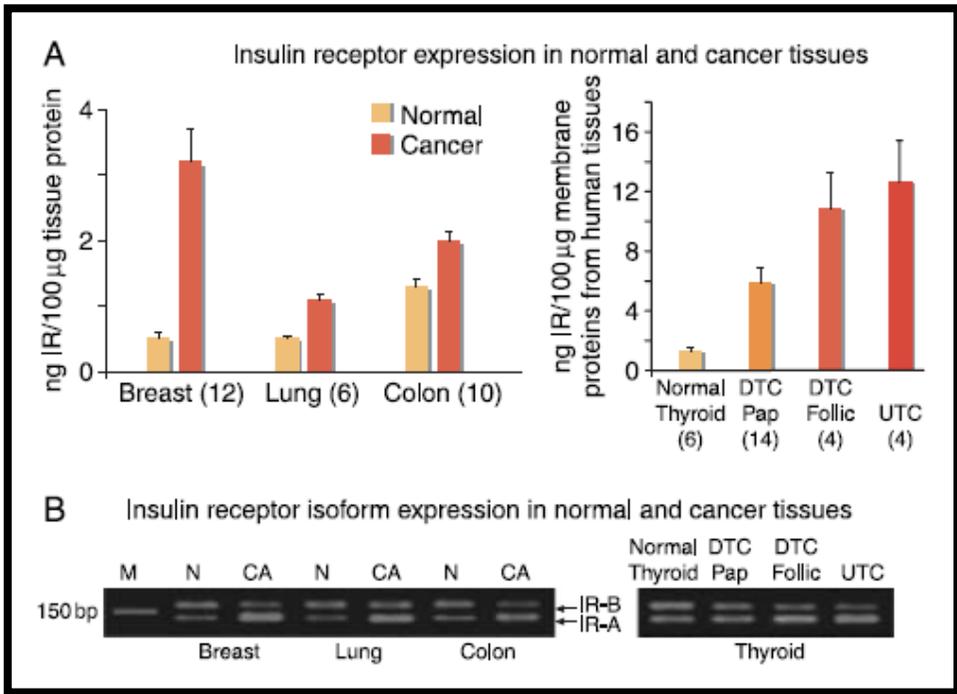
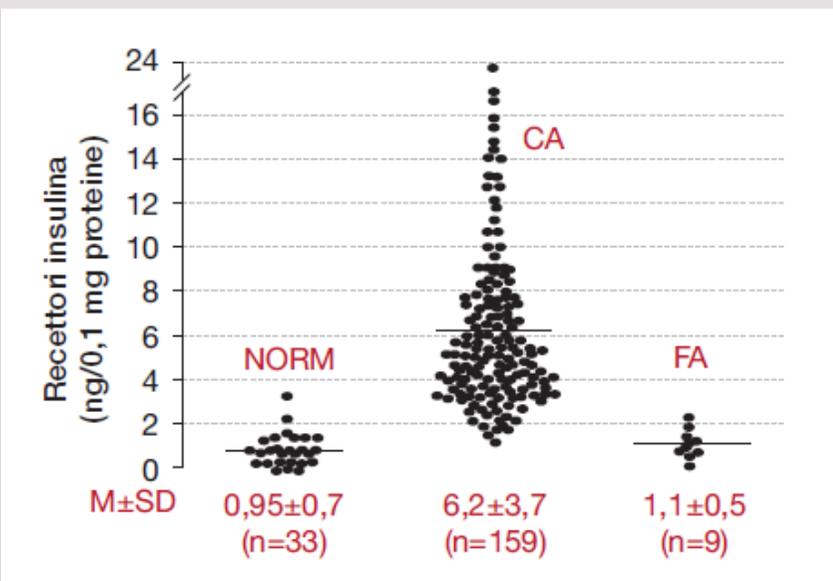
REVIEW

Endocrine-Related Cancer (2009) 16 1103–1123

Diabetes and cancer

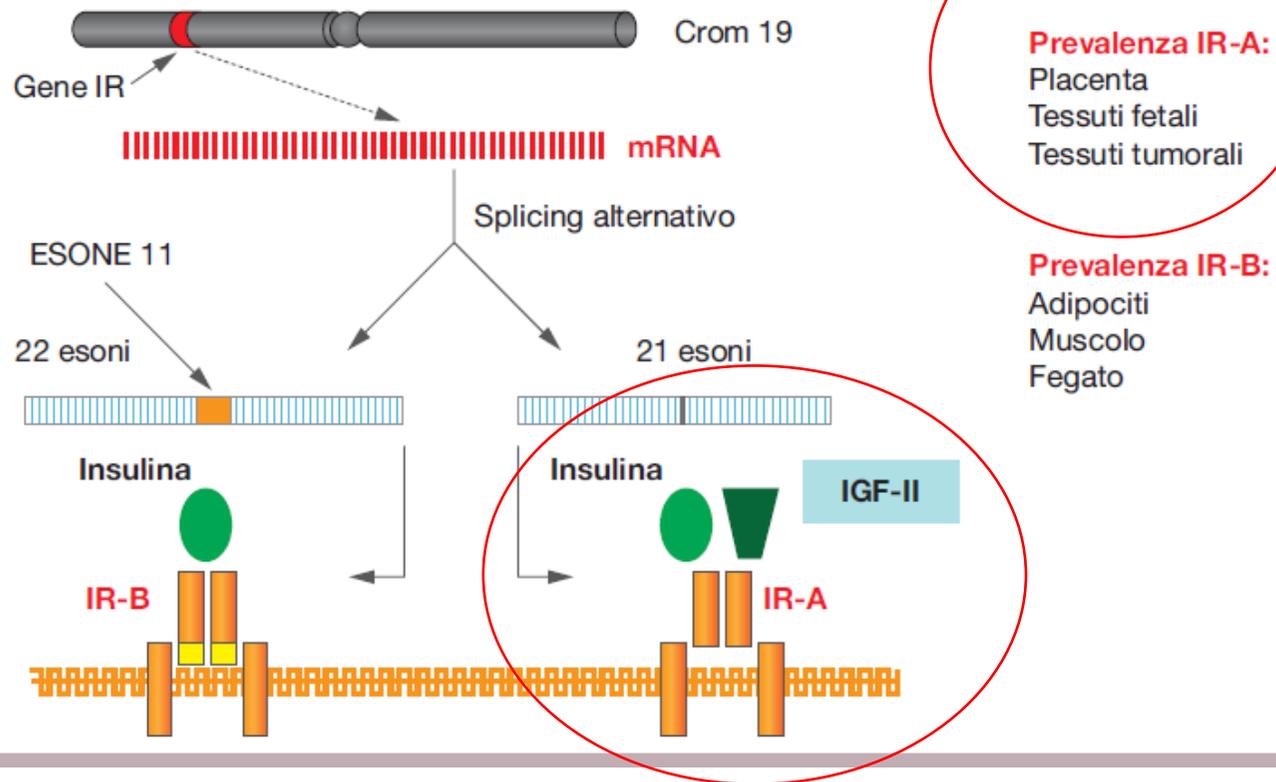
Paolo Vigneri¹, Francesco Frasca², Laura Sciacca², Giuseppe Pandini² and Riccardo Vigneri²

Figura 2 Contenuto di recettori dell'insulina nel tessuto mammario umano normale, tumorale e nel fibro-adenoma



RECETTORE INSULINICO

Figura 4 Processo di formazione delle due isoforme del recettore dell'insulina



via della fosfo-inositol-chinasi 3 (PI3K)
(branca metabolica)

via della MAP-chinasi (MAPK)
(via mitogena)

DIABETES AND CANCER— AN AACE/ACE CONSENSUS STATEMENT

Summary of the Association of Elevated^a Plasma Insulin, C-Peptide, and IGF-1 Levels With Cancer Risk			
Study group	Cancer evaluated	Risk	95% CI
Insulin			
Hirose et al 2003 (41)	Postmenopausal breast cancer	OR 4.48 ^b	1.07-18.7
Goodwin et al 2002 (40)	Breast cancer (distant recurrence)	HR 2.0	1.20-3.30
	Breast cancer death	HR 3.1	1.70-5.70
Mink et al 2002 (42)	Breast cancer	RR 1.01 ^c	0.55-1.86
Del Giudice et al 1998 (39)	Premenopausal breast cancer	OR 2.83 ^d	1.22-6.58
C-Peptide			
Wolpin et al 2009 (47)	Nonmetastatic colorectal death	HR 1.87 ^e	1.04-3.36
Pisani et al 2008 (46)	Colorectal	RR 1.35	1.13-1.61
	Breast	RR 1.26	1.06-1.48
	Pancreatic	RR 1.70	1.10-2.63
	Bladder	RR 1.22	1.01-1.47
Ma et al 2004 (44)	Colorectal	RR 2.7 ^f	1.20-6.20
IGF-1			
Duggan et al 2013 (43)	Breast cancer (all-cause mortality)	HR 3.10 ^g	1.21-7.93
Ma et al 1999 (45)	Colorectal	RR 2.51	1.15-5.46

RUOLO DELL' IPERGLICEMIA

- **Stress ossidativo** (*→ thioredoxin-interacting protein (TXNIP), in grado di aumentare la sintesi delle specie reattive dell'ossigeno e, quindi, generare un potenziale danno a livello del DNA.)*)
- **accumulo di AGEs a livello cellulare**
- **Insulino-resistenza e iperinsulinemia**
- **Effetto Warburg** (le cellule tumorali sono 'consumatori obbligati' di glucosio)
- **regolazione dell'Angiogenesi** (*→ aumentata espressione di microRNA 467 (miR-467), che sopprime l'espressione di trombospondina 1 (TSP-1), proteina antiangiogenica)*)

Serum glucose and risk of cancer: a meta-analysis

Danielle J Crawley^{1,6*}, Lars Holmberg^{1,2,3}, Jennifer C Melvin¹, Massimo Loda^{4,5}, Simon Chowdhury⁶, Sarah M Rudman⁶ and Mieke Van Hemelrijck¹

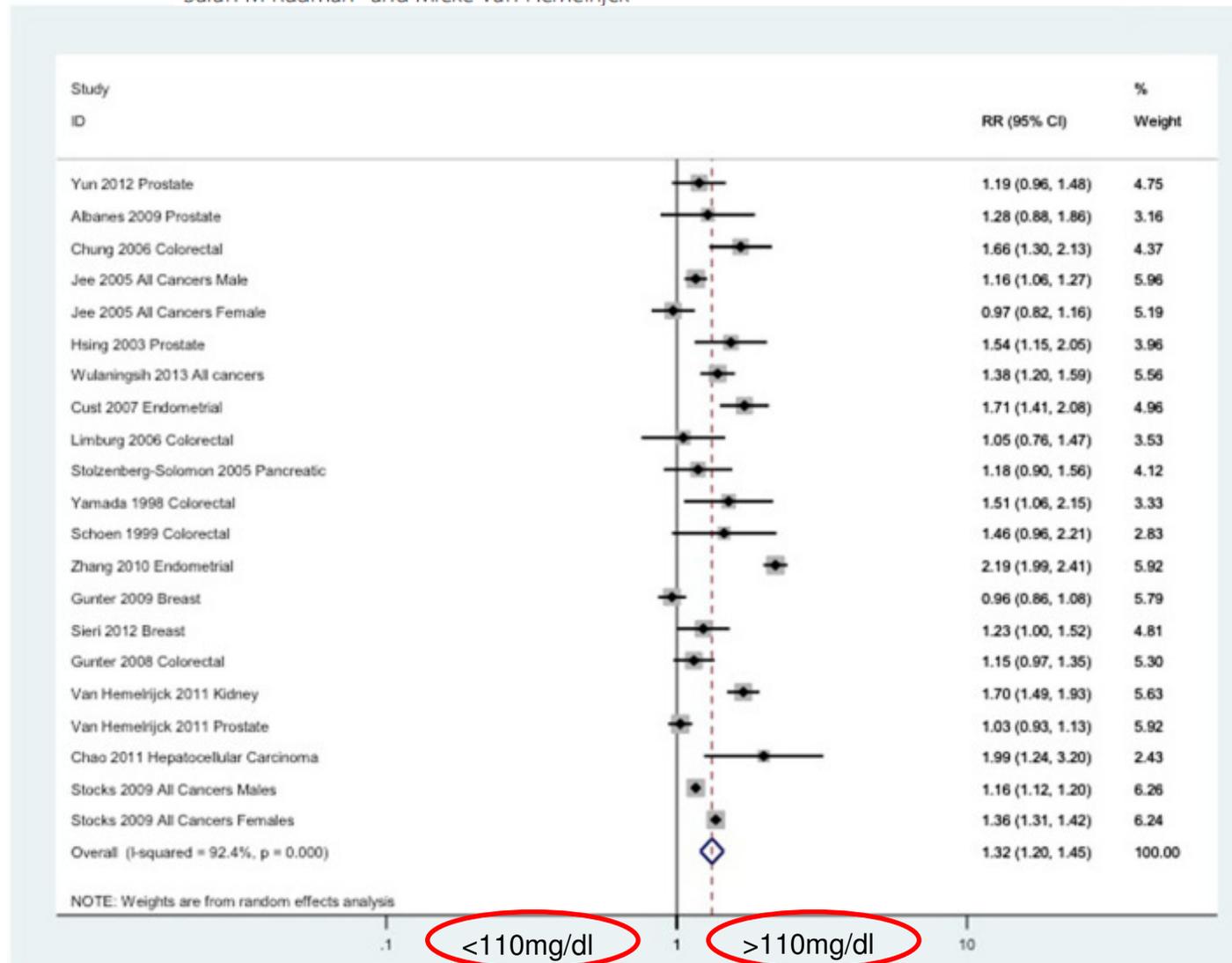


Figure 2 Forest plot for studies comparing risk of cancer by serum glucose levels with serum glucose < 6.11 mmol/L as the reference category.

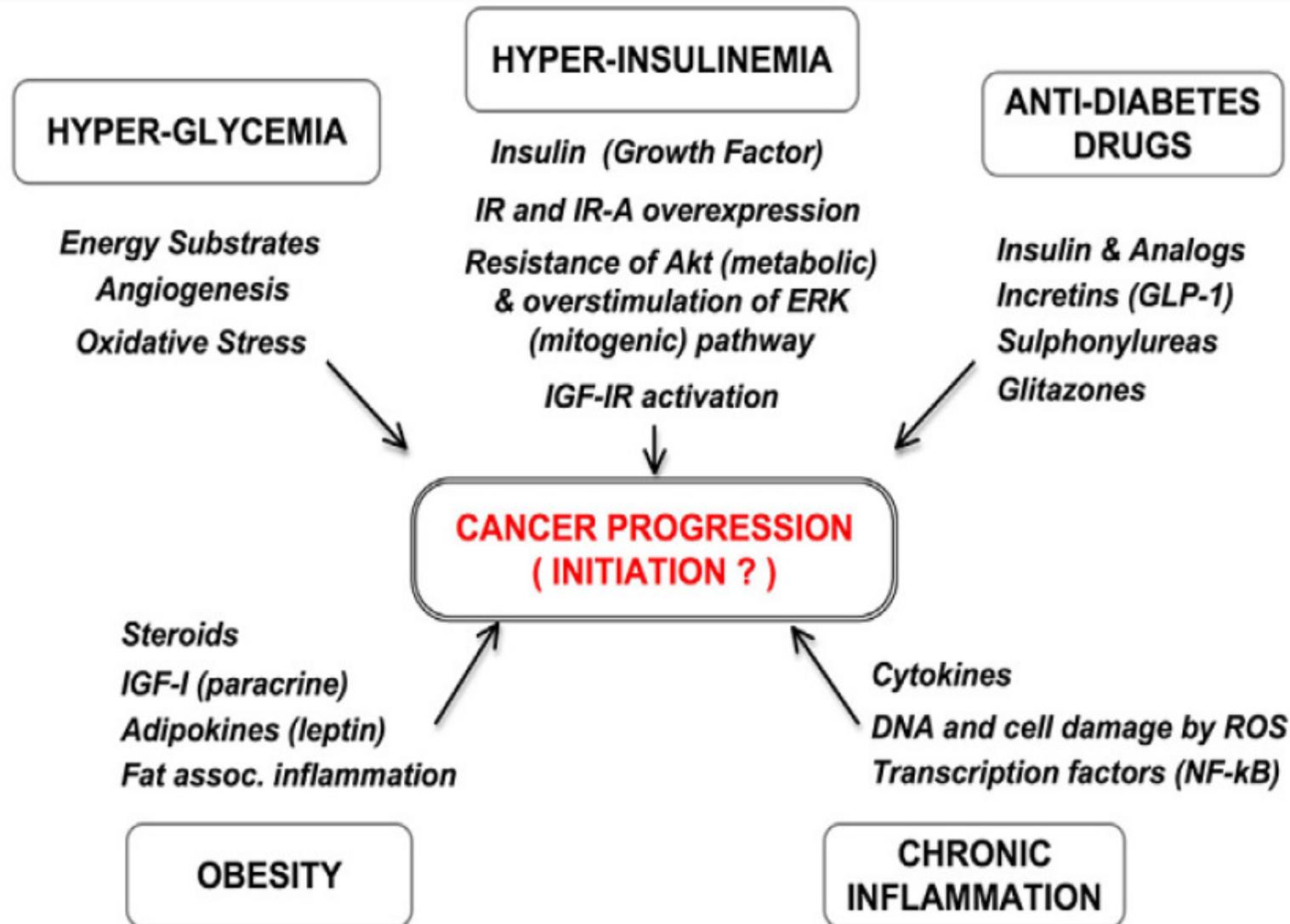
RUOLO DEI TRATTAMENTI DIABETOLOGICI

DIABETES AND CANCER— AN AACE/ACE CONSENSUS STATEMENT

Table 8 Summary of Diabetes Medications and Cancer Risk	
Medication class	Summary of cancer risk
Metformin	No discernible cancer risk Possible protective benefits on cancer outcomes
TZDs	
Rosiglitazone	No evidence of cancer risk
Pioglitazone	Possible risk of bladder cancer at chronic high doses (>24 months and >28,000-mg cumulative dose)
SGLT2 Inhibitors	No evidence of cancer risk
Incretins	
GLP-1 agonists	No evidence of MTC or pancreatic cancer in humans
DPP-4 Inhibitors	No evidence of MTC or pancreatic cancer in humans
Insulins	Concern of cancer risk at very high doses

Abbreviations: DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; MTC = medullary thyroid carcinoma; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; TZDs = thiazolidinediones.

DIABETES-RELATED FACTORS AND MECHANISMS POTENTIALLY INVOLVED IN CANCEROGENESIS



RANDOM-EFFECTS MODEL META-ANALYSIS OF 23 ARTICLES (127,232 PATIENTS, 12% WITH DM):

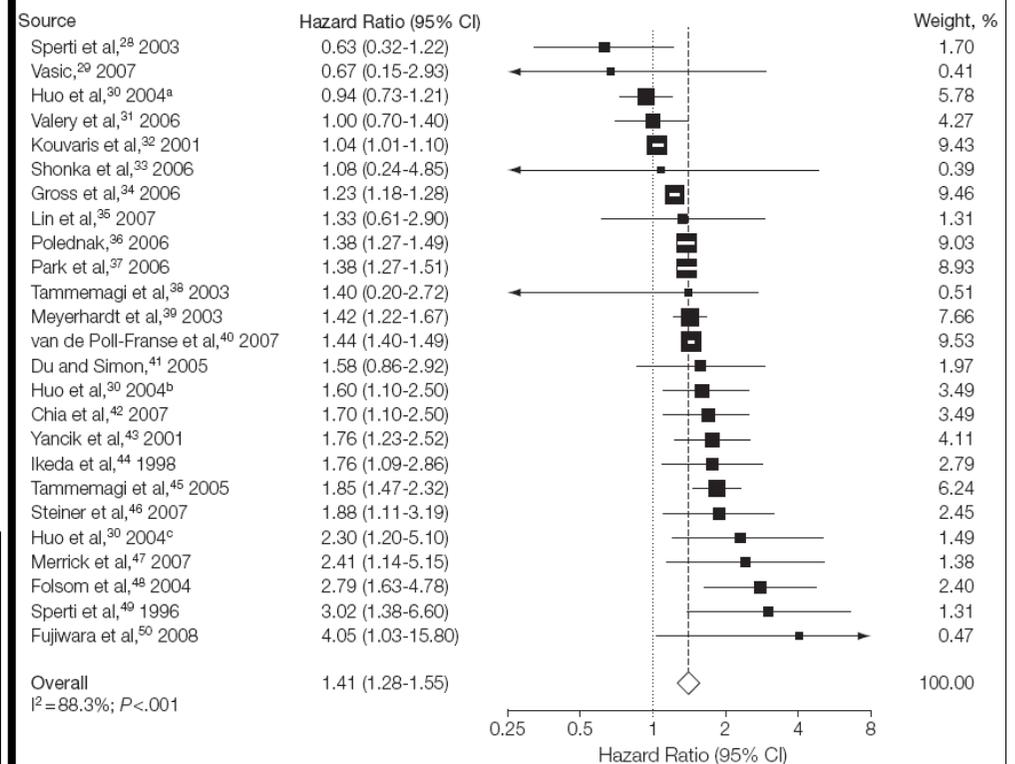
- PATIENTS DIAGNOSED WITH CANCER WHO HAVE PREEXISTING DIABETES ARE AT **INCREASED RISK FOR LONG-TERM, ALL-CAUSE MORTALITY** COMPARED WITH THOSE WITHOUT DIABETES.
- **HR OF 1.41 (95% IC 1.28-1.55) VS. NORMOGLYCEMIC INDIVIDUALS ACROSS ALL CANCER TYPES**

subgroup analyses by type of cancer:

preexisting DM was significantly associated with **increased long-term, all-cause mortality** for cancers of:

- endometrium (HR, 1.76; 95% CI, 1.34-2.31)
- breast (HR, 1.61; 95% CI, 1.46-1.78)
- colorectum (HR, 1.32; 95% CI, 1.24-1.41).

Figure 2. Meta-analysis and Pooled Hazard Ratio of Long-term, All-Cause Mortality in 23 Studies Comparing Cancer Patients With and Without Preexisting Diabetes Mellitus



Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence

Kentaro Shikata,¹ Toshiharu Ninomiya^{2,3} and Yutaka Kiyohara¹

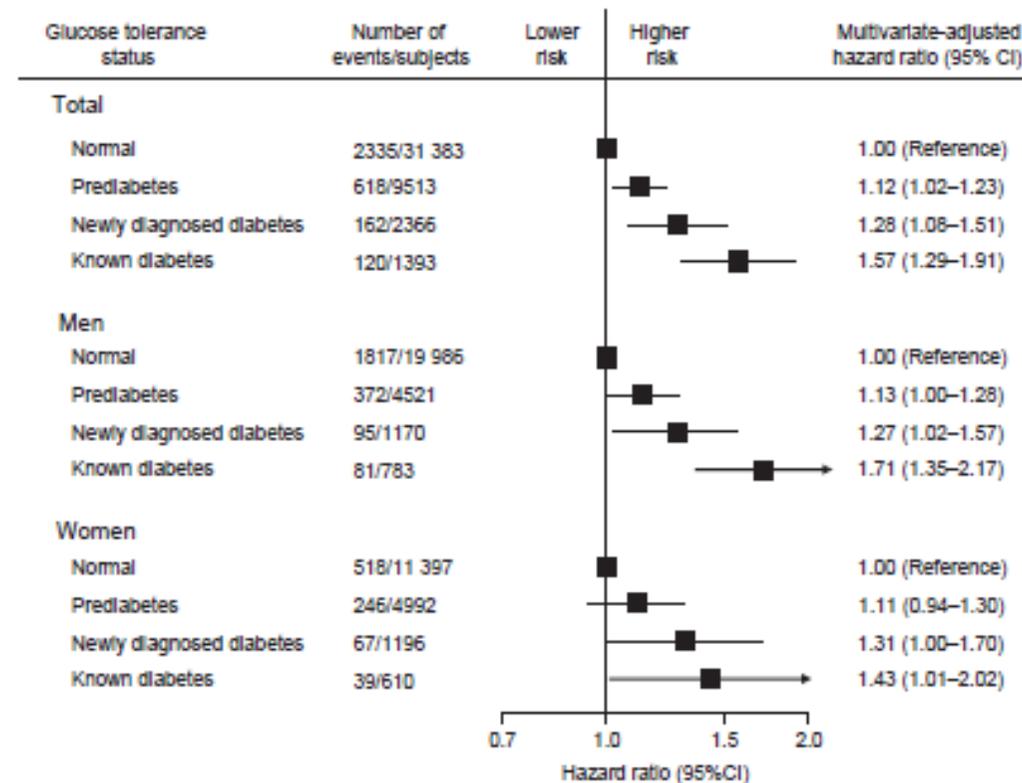


Fig. 1. Relationship between glucose tolerance status and the risk of cancer mortality: results of the Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) Study. The risk estimates were adjusted for age, sex, study cohort, systolic blood pressure, cholesterol, body mass index, and smoking status. The results have been adapted from Zhou *et al.*⁽²⁰⁾ CI, confidence interval.

Peggior prognosi : PERCHE'?

*I PAZIENTI NEOPLASTICI CON DIABETE POSSONO PRESENTARE UNA **PROLIFERAZIONE CELLULARE AUMENTATA E METASTASI IN PRESENZA DI IPERGLICEMIA ED IPERINSULINEMIA***

Barone BB et al.; JAMA 2008

L'ESPOSIZIONE ALL'IPERGLICEMIA ACUTA PUO' AUMENTARE LA PERMEABILITA' DELLE CELLULE ENDOTELIALI PER GENERAZIONE DI ROS E PER CAMBIAMENTI STRUTTURALI DELLA MEMBRANA BASALE , AUMENTANDO IL RISCHIO DI METASTASI

Morss AS et al.; J Biol Chem 2007

*I PAZIENTI NEOPLASTICI CON DIABETE POSSONO RICEVERE **TRATTAMENTI ONCOLOGICI MENO AGGRESSIVI O TRATTAMENTI DIABETOLOGICI MENO AGGRESSIVI** COMPROMETTENDO LA SOPRAVVIVENZA*

Richardson LC; Nat Clin Pract Oncol. 2005

*PAZIENTI CON PRECEDENTE DIABETE POSSONO PRESENTARE UNA **RISPOSTA PEGGIORE AI TRATTAMENTI ONCOLOGICI** , COMPRESO UN AUMENTATO RISCHIO DI **INFEZIONI** E UN AUMENTATO **RISCHIO OPERATORIO***

Barone BB et al.; JAMA 2008

CONCLUSIONI

- E' CONFERMATO CHE VI SIA UNA ASSOCIAZIONE SIGNIFICATIVA TRA DIABETE E CANCRO
- IL RISCHIO AUMENTA IN MODO DIVERSO PER I DIVERSI TIPI DI TUMORE
- E' IMPORTANTE LA PRESENZA DI COMORBIDITA' SUL RISCHIO DI CANCRO SITO-SPECIFICO
- I MECCANISMI MOLECOLARI ATTRAVERSO I QUALI IL DIABETE FAVORISCE LA COMPARSA (?) E LA PROGRESSIONE DEL TUMORE SONO MOLTEPLICI (IPERGLICEMIA , IPERINSULINEMIA , AUMENTO DEI RECETTORI INSULINICI IN PARTICOLARE DELLA ISOFORMA -A)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

Nulla è assoluto e tutto è relativo.

— *Albert Einstein*

Ringraziamenti: Dr.ssa Maria Chantal Ponziani