

il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024



– RASSEGNE

Sistemi Fai Da Te (“Do It Yourself”). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY

Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH

– EDITORIALI

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

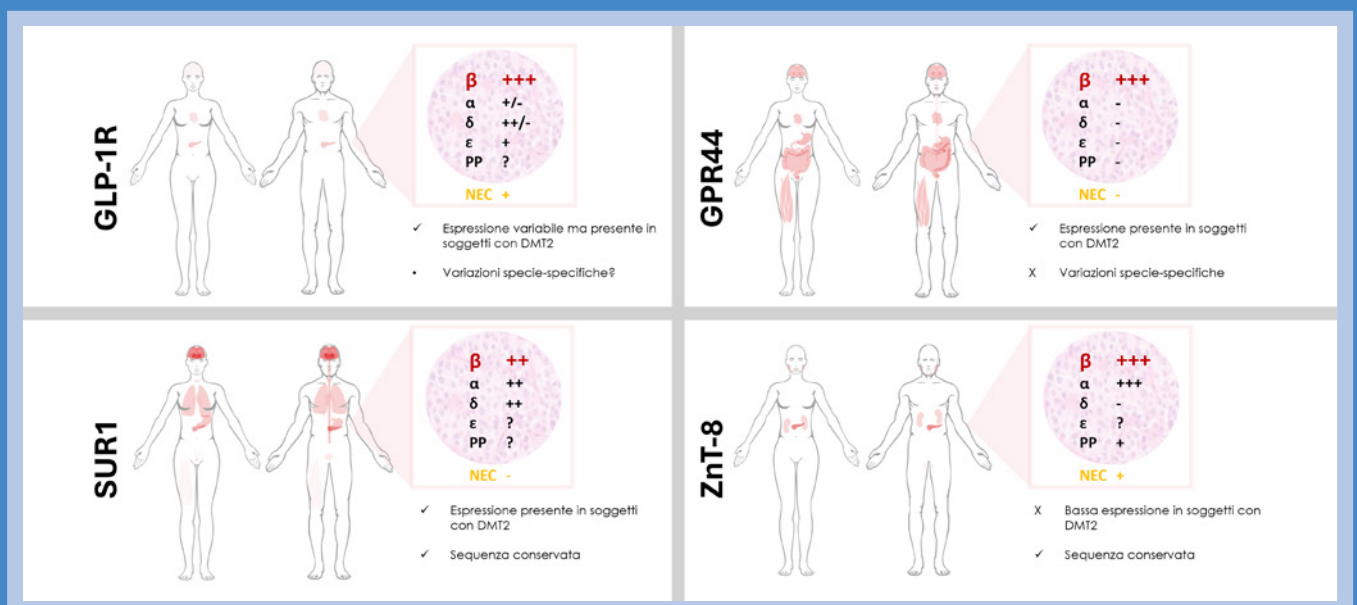
Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Strategie di targeting farmacologico delle betacellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

223 **Sistemi Fai Da Te ('Do It Yourself'). Position Statement AMD SID SIEDP elaborato dal gruppo di lavoro DIY**

Concetta Irace, Roberta Assaloni, Angelo Avogaro, Riccardo Candido, Valentino Cherubini, Sara Coluzzi, Iaria Decembrini, Paolo Di Bartolo, Elena Frattolin, Daniela Marcello, Matteo Neri, Stefano Nervo, Ivana Rabbone, Alessandro Rapellino, Davide Tinti, Andrea Scaramuzza

231 **Impatto degli agonisti del recettore del GLP-1 sulla funzionalità tiroidea: una revisione della letteratura degli effetti sul volume tiroideo, sul rischio di neoplasie e sui livelli di TSH**

Stefania Capuccio, Sabrina Scilletta, Francesca La Rocca, Nicoletta Miano, Maurizio Di Marco, Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Antonino Di Pino

243 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo”

Dario Giuffrida, Giuseppe Corsaro, Federica D'Anna, Paola Marino, Dorotea Sciacca, Ivana Puliafito

258 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

Il diabete dopo chirurgia bariatrica: non un vero fallimento

Federica Vinciguerra, Carla Di Stefano, Roberto Baratta, Lucia Frittitta

267 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Gli SGLT2 inibitori sono efficaci anche nel ridurre il rischio di cardiotoxicità delle terapie oncologiche

269 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

273 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YOSID

Strategie di targeting farmacologico delle beta-cellule pancreatiche per la terapia del diabete mellito di tipo 2

Giuseppina Biondi, Nicola Marrano, Anna Borrelli, Martina Rella, Annalisa Natalicchio, Francesco Giorgino

- LA VITA DELLA SID

288 **Congresso Regionale SID-AMD Abruzzo/Molise, Città Sant'Angelo (PE), 16 novembre 2024**

291 **30° Congresso Regionale SID-AMD Lombardia, Bergamo 22-23 novembre 2024**
La Diabetologia lombarda guarda al futuro - ricerca e (ri)organizzazione

303 **Congresso Regionale SID-AMD Lazio, Roma, 29-30 novembre 2024**
Diabetologia 2024: nuovi scenari clinici e prospettive terapeutiche

il Diabete

Vol. 36, N. 4, dicembre 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-552-3

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2404

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Sebastiano Squatrito

Diabete e cancro: un binomio pericoloso. Il ruolo del “diabeto-oncologo” *Diabetes and Cancer: a dangerous combination. The role of “diabeto-oncologist”*

Dario Giuffrida¹, Giuseppe Corsaro², Federica D’Anna², Paola Marino²,
Dorotea Sciacca¹, Ivana Puliafito¹

¹Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo, Viagrande (CT);

²Scuola di Specializzazione in Oncologia, Dipartimento di Patologia Umana “G. Barresi”, Università degli Studi di Messina

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2404c>

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a rising global health issue, significantly impacting patient quality of life and survival. T2DM is associated with an elevated risk of various malignancies, including pancreatic, hepatic, colorectal, breast, and bladder cancers. The relationship between diabetes and cancer is bidirectional, with cancer treatments potentially inducing diabetes onset. The management of oncological patients with diabetes requires stringent glucose monitoring and a multidisciplinary approach involving both oncologists and endocrinologists to optimize therapeutic outcomes and enhance quality of life.

KEYWORDS

Diabetes, cancer, management.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è diventato negli ultimi anni un grave problema sanitario in crescita in tutto il mondo, associato a gravi complicanze acute e croniche che influenzano negativamente la qualità della vita e la sopravvivenza degli individui affetti (1).

Ad oggi nel mondo si stimano oltre 530 milioni di adulti con diabete, numero stimato in aumento. In Europa la prevalenza è di circa 60 milioni di adulti. Il diabete tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi (2).

Gli italiani affetti da diabete tipo 2 sono quasi 4 milioni e si stima che ci siano circa 1,5 milione di persone affette da malattia non ancora diagnosticata. La prevalenza del diabete di tipo 1 in Italia presenta numeri inferiori, circa lo 0,5% della popolazione.

DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL CANCRO

Il legame tra diabete e cancro è noto da tempo e oggetto di studio da diverso tempo. Il rischio di cancro risulta essere aumentato sia nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1) che di tipo 2 (DMT2) (3). Circa l'8%-18% dei pazienti con cancro ha il diabete (4).

Una possibile spiegazione del legame tra diabete e cancro è che queste due patologie condividono molti fattori di rischio, tra cui l'età avanzata, l'obesità, il fumo, una alimentazione non adeguata e l'inattività fisica. L'obesità, il principale fattore di rischio per il diabete, è oggi notoriamente anche un fattore di rischio per diversi tipi di cancro (5).

Altri fattori di rischio di cancro nei pazienti diabetici includono la durata del diabete, i diversi livelli di controllo metabolico e le complicanze croniche legate alla patologia (6).

Gli studi epidemiologici indicano chiaramente che il rischio di sviluppare diversi tipi di cancro (pancreas, fegato, mammella, colon-retto, tratto urinario e organi riproduttivi femminili) è aumentato nei pazienti diabetici e anche la mortalità è complessivamente aumentata (1, 7) (Tab. 1).

Per ridurre il rischio di sviluppare il diabete mellito (DM) e il cancro, è quindi essenziale intervenire con la prevenzione primaria, incrementando abitudini di vita sane, esercizio fisico regolare, alimentazione sana e la disassuefazione dal fumo poiché le comorbidità legate al DM possono influenzare la scelta del trattamento del cancro e i pazienti possono ricevere trattamenti meno aggressivi, con il risultato di un approccio potenzialmente subottimale con esiti peggiori (8).

Tabella 1 ♦ Il diabete è oggi considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di numerose neoplasie. Il DMT1 si associa a tumori più rari e con insorgenza in giovane età (cervice uterina, stomaco). Il DMT2 si associa più frequentemente con tumori a maggior incidenza nella popolazione generale e con insorgenza più tardiva (seno, colon, endometrio, pancreas, fegato, vescica)

Diabete Mellito	Neoplasie più frequentemente associate
Tipo 1	Cervice uterina
	Stomaco
Tipo 2	Pancreas
	Fegato
	Colon
	Seno
	Endometrio
	Vescica

MECCANISMO DEL RISCHIO DI CANCRO NEL DIABETE

L'insulina è un ormone peptidico in grado di regolare il metabolismo dei carboidrati e dei grassi migliorando l'assorbimento del glucosio. Nei soggetti diabetici l'insulina perde la funzione di migliorare l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio cellulare, quadro clinico noto come insulino-resistenza. Pertanto, le cellule beta del pancreas secernono più insulina per cercare di compensare, con conseguente iperinsulinemia (9). Inoltre, l'insulina, quando in eccesso nel sangue, si lega al recettore sulla superficie delle cellule bersaglio epatiche e le stimola a produrre IGF-1 (Fattore di crescita insulino-simile 1). L'IGF-1 legandosi sua volta con il suo recettore tirosin-chinasico, determina l'attivazione di diverse vie di segnalazione metaboliche e mitogeniche che regolano la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi delle cellule tumorali (10).

Il fegato e il pancreas sono gli organi maggiormente esposti ad un'elevata concentrazione di insulina, poiché l'insulina viene trasportata al fegato attraverso la vena porta in seguito al rilascio dalle β -cellule pancreatiche. Inoltre, l'obesità di base spesso associata al diabete ha essa stessa degli effetti cancerogeni secondari all'aumento degli estrogeni periferici, all'aumento delle citochine pro-mitogene (TNF α , la proteina C-reattiva e l'interleuchina-6) e ad una ridotta produzione di adiponectina (5). Inoltre l'infiammazione cronica associata all'accumulo di grasso, il rilascio di citochine infiammatorie e la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) provocano danni alle cellule, stimolano la crescita e l'invasività alla base della carcinogenesi (11).

TUMORE DEL PANCREAS

L'adenocarcinoma duttale del pancreas (DPAC) è la quinta causa di morte per cancro nei paesi sviluppati. Circa l'80% dei tumori del pancreas sono associati al diabete e alla ridotta tolleranza al glucosio (12).

Una metanalisi (13) ha documentato un aumento del 94% del rischio di cancro al pancreas nei soggetti diabetici.

L'insulino-resistenza cronica e la sindrome metabolica spesso associata attivano fattori di crescita insulino-simili circolanti, che accelerano la proliferazione mitotica delle cellule pancreatiche, promuovono l'angiogenesi e riducono l'apoptosi cellulare (14-15). Ciò è stato ulteriormente supportato dal riscontro di iperinsulinemia e livelli circolanti più elevati di peptide-C nei pazienti affetti da DPAC (16).

EPATOCARCINOMA

L'epatocarcinoma rappresenta la forma più comune di tumore primitivo del fegato (17). Diversi studi e metanalisi hanno confermato un aumento di incidenza del carcinoma epatocellulare (HCC), e anche una maggiore mortalità, nei pazienti diabetici (18). In particolare, tale aumento del rischio è stato osservato nei pazienti con una diagnosi di DMT2 avvenuta 5 o più anni prima della diagnosi di HCC (19). È noto, infatti, che il DMT2 è fortemente associato a un aumento dell'insulino-resistenza epatica e periferica, alla lipotossicità, all'aumento dello stress ossidativo e a uno stato infiammatorio cronico di basso grado, con aumento del rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie (proteina C-reattiva, interleuchina-1, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale alfa, fattore di crescita tumorale beta), fattori vasoattivi e molecole pro-ossidanti nel flusso sanguigno (20-21).

Inoltre, nelle condizioni di insulino-resistenza, l'iperinsulinemia circolante stimola la produzione di fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1) e interagisce con il substrato del recettore dell'insulina-1 (IRS-1), che svolge un ruolo chiave nell'attivazione di alcune vie di segnalazione intracellulare delle citochine implicate nella carcinogenesi epatica (21-22).

Alcune recenti metanalisi hanno suggerito che il trattamento con metformina può essere associato a un minor rischio di HCC e può anche influenzare positivamente la prognosi dell'HCC, mentre il trattamento con sulfoniluree o insulina sembra essere correlato a un maggior rischio di HCC (18).

TUMORE DEL COLON E DEL RETTO

Diversi studi epidemiologici, negli anni, hanno identificato il diabete come fattore di rischio per il cancro coloretale (CRC). I meccanismi fisiopatologici che potrebbero essere alla base di questa associazione includono l'iperinsulinemia, il fattore di crescita insulino-simile (IGF), l'iperglicemia, l'infiammazione indotta dalla disfunzione del tessuto adiposo e i disturbi della motilità gastrointestinale (23).

A conferma di questo, infatti, studi di follow-up effettuati su individui senza una precedente diagnosi di diabete, hanno mostrato una certa correlazione tra il livello di glucosio, misurato casualmente, nel plasma e l'aumento dell'incidenza di CRC (24).

Il diabete di tipo 2, oltre ad essere un fattore di rischio per il CRC, influenza negativamente la prognosi dei pazienti affetti da CRC. Una metanalisi (25) ha rilevato che i pazienti con CRC e con diabete preesistente avevano una mortalità cancro-correlata più elevata rispetto ai pazienti con CRC ma senza diabete.

Inoltre, in un altro studio, il DMT2 è stato associato a una più breve sopravvivenza libera da recidiva dei pazienti affetti da CRC e che la causa di decesso era, nella maggior parte dei casi, a causa della recidiva del tumore (23).

TUMORE DELLA MAMMELLA E TUMORI GINECOLOGICI

Negli anni numerose ricerche sono state effettuate per accertare il legame tra il diabete e il cancro al seno, il tumore più diffuso nelle donne di tutto il mondo (26).

Una metanalisi ha evidenziato un rischio di cancro al seno nelle donne con diabete di tipo 2 aumentato del 27%, con un rischio che diminuisce del 16% dopo l'aggiustamento per l'indice di massa corporea (BMI) (27).

Si ipotizzano tre meccanismi di associazione tra diabete e cancro al seno: l'attivazione della via dell'insulina, l'attivazione della via del fattore di crescita insulino-simile e la regolazione degli ormoni sessuali endogeni (28).

L'iperglicemia cronica potrebbe aumentare il rischio di cancro al seno, noto come effetto *Warburg* (27). L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia compensatoria, causano un aumento della sintesi di androgeni e di conseguenza della diminuzione della produzione di estrogeni. Viceversa, una moderata o grave diminuzione dei livelli sierici di estrogeni aumenta la prevalenza degli stati di insulino-resistenza sia negli uomini che nelle donne. Questo spiega poiché le donne sane in premenopausa godono dell'effetto difensivo degli estrogeni contro i disturbi metabolici e ormonali. Tuttavia, anche una lieve diminuzione dei livelli circolanti di estrogeni, in una donna con anche una concomitante insulino-resistenza, può aumentare il rischio di tumori, soprattutto a carico degli organi ad alto fabbisogno di estrogeni (seno, endometrio e ovaio) (29).

Questa condizione porta ad un aumento del livello di IGF-1 e delle citochine infiammatorie, che influenzano direttamente e indirettamente la proliferazione delle cellule tumorali, l'apoptosi e lo sviluppo di metastasi (30).

TUMORE DELLA VESCICA

Una metanalisi (31) ha evidenziato una relazione negativa tra il cancro della vescica (BC) e la durata del diabete, le persone con diabete da meno di 5 anni avrebbero un rischio maggiore di BC. Tuttavia, un ulteriore studio caso-controllo (32) ha dato un risultato diverso, suggerendo che il rischio di BC aumenta con l'aumentare della durata del diabete (OR = 1,92 per 1-5 anni, 1,63 per 5-10 anni, 2,39 per 10-15 anni e 2,58 per ≥ 15 anni). Un altro studio ancora di coorte ha confermato un'associazione sufficientemente stretta tra diabete e BC nelle donne (33). In conclusione, i risultati degli studi epidemiologici restano ancora controversi, anche se la tendenza sembra essere di riconoscere il diabete come fattore di rischio per il cancro alla vescica.

CANCRO COME FATTORE DI RISCHIO PER IL DIABETE

Il cancro rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo del diabete. Diabete e cancro sono malattie comuni, croniche e potenzialmente fatali che spesso coesistono. Molti pazienti con cancro hanno già il diabete o sviluppano iperglicemia come conseguenza del tumore o delle terapie antitumorali e la gestione dei pazienti oncologici con diabete è spesso complicata (8).

Gli studi disponibili ad oggi dimostrano un aumento del rischio di diabete poco dopo lo sviluppo del cancro, soprattutto nei primi 2 anni successivi alla diagnosi (34).

Per quanto riguarda il tumore del pancreas, è fondamentale fare una distinzione tra il paziente con diabete pre-esistente in cui compare un tumore del pancreas, rispetto al paziente con diagnosi *de novo* di diabete come conseguenza di un cancro del pancreas. Il tumore del pancreas è associato ad un alto rischio di determinare il diabete a causa della

distruzione diretta del tessuto pancreatico da parte del cancro, ma anche per l'influenza di citochine e sostanze tossiche prodotte dal tumore stesso, che interferiscono con la produzione di insulina e alterano la funzionalità pancreatica, oltre al fatto che la chirurgia e la radioterapia possono causare la perdita delle cellule delle isole del Langerhans, provocando iperglicemia e diabete (35).

Il tumore al fegato ha origine in pazienti con malattia epatica cronica e cirrosi epatica, due presupposti frequentemente associati di per sé al diabete (36) mentre, per il tumore al rene, al polmone ed alla prostata non è ancora chiaro il meccanismo che può determinare un rischio di sviluppo di diabete (37-39).

Infine, si stima che il rischio di sviluppare il diabete per il carcinoma del colon-retto (40), della vescica (41) sia del 30% circa e per il carcinoma mammario del 20% (42).

FARMACI ANTITUMORALI E TERAPIE DI SUPPORTO

Farmaci antitumorali e terapie di supporto possono influenzare negativamente l'omeostasi glicemica nei pazienti con cancro e possono incidere sull'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macro-vascolari correlate al diabete. Le terapie antitumorali possono peggiorare il controllo glicemico in pazienti già diabetici o indurre iperglicemia transitoria o permanente in soggetti con una normale tolleranza ai carboidrati prima della diagnosi di cancro (43). In quest'ultimo caso, per distinguere un'iperglicemia insorta durante il trattamento antitumorale da una preesistente ma misconosciuta è utile valutare i livelli di HbA_{1c} (44).

I glucocorticoidi

L'utilizzo dei glucocorticoidi, comunemente impiegati per ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali, ha un effetto sul metabolismo del glucosio definito *dose-dipendente*. Questo fenomeno si accompagna a una ridotta sensibilità dell'insulina esogena. L'iperglicemia indotta dai glucocorticoidi deriva da incremento della produzione epatica di glucosio, inibizione dell'assorbimento del glucosio nel tessuto adiposo, nel muscolo scheletrico e riduzione della secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche. È fondamentale monitorare attentamente i livelli glicemici sia prima dell'inizio della terapia con glucocorticoidi sia durante il trattamento (45-46). È noto che uno squilibrio glicemico in corso di chemioterapia si traduce in un aumento del rischio di esiti sfavorevoli cancro-specifici e in una ridotta sopravvivenza (46-48). È stato riportato un peggioramento dell'HbA_{1c} dopo 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento per il cancro (48). Tale peggioramento è risultato più marcato nei pazienti con cancro prostatico in terapia di deprivazione androgenica con agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, bicalutamide, nilutamide) per i ben noti effetti sfavorevoli sul peso corporeo, incremento della massa grassa e sensibilità insulinica (49). L'effetto sfavorevole dei glucocorticoidi sull'omeostasi del glucosio è ben noto ed è determinato da un'aumentata insulino-resistenza, gluconeogenesi epatica e da una ridotta secrezione di insulina. L'utilizzo di glucocorticoidi (prednisone, prednisolone, metilprednisolone e desametasone) in pazienti con diabete di tipo 2 determina un marcato rialzo glicemico, principalmente post-prandiale (48, 50).

Pertanto, il paziente diabetico dev'essere informato sulla necessità di intensificare il monitoraggio della glicemia capillare per individuare e contrastare prontamente l'iperglicemia. Il monitoraggio dei livelli di glucosio dovrebbe essere effettuato su tutti i pazienti in trattamento con glucocorticoidi, indipendentemente dal profilo di rischio individuale. È importante sottolineare che l'iperglicemia indotta dai glucocorticoidi tende a migliorare con la riduzione della dose del farmaco e, nella maggior parte dei casi, si risolve completamente una volta terminato il trattamento. Nella gestione del diabete mellito indotto da glucocorticoidi, è cruciale perseguire gli stessi obiettivi glicemici fissati per il diabete mellito preesistente. Questo approccio integrato permette di minimizzare le complicanze metaboliche e di ottimizzare la gestione clinica dei pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi (46-48, 51-52).

La chemioterapia

I pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici come il cisplatino, il 5-fluorouracile e i protocolli di chemio-radioterapia concomitante, presentano un rischio significativamente più alto di sviluppare problemi glicemici. Si stima che circa il 10%-30% dei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico manifestano episodi di iperglicemia (53). Sebbene l'iperglicemia associata alla chemioterapia sia spesso una condizione temporanea che si presenta durante il periodo di trattamento, in alcuni casi può evolversi in un problema cronico, con potenziali implicazioni a lungo termine per la salute del paziente. Diversi agenti chemioterapici causano iperglicemia, anche in pazienti senza una diagnosi pregressa di diabete mellito (54).

Una revisione sistematica di Hershey (45) ha analizzato 22 studi su pazienti con tumori solidi, dimostrando che cisplatino, docetaxel, vinorelbina, 5-fluorouracile e doxorubicina (53) sono associati a vari gradi di iperglicemia in pazienti non diabetici.

Target therapy

Le terapie target con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e inibitori di mTOR hanno ampliato le opzioni terapeutiche per il trattamento di diversi tipi di cancro. Tuttavia, è stato osservato che sia i TKI che gli inibitori di mTOR interferiscono con il metabolismo del glucosio, causando sia ipo- che iperglicemia. Questi farmaci sono associati a una significativa incidenza di iperglicemia, con una percentuale che varia dal 15% al 50%, a seconda delle molecole utilizzate come terapie antitumorali (55-56).

L'iperglicemia si verifica generalmente entro le prime 3-4 settimane di trattamento con TKI. È noto che i TKI di prima e seconda generazione alterano il metabolismo del glucosio. Alcuni farmaci come il crizotinib sono particolarmente diabetogeni, con tassi di iperglicemia fino al 50%. I meccanismi proposti per l'iperglicemia indotta da TKI includono l'aumento della resistenza all'insulina e la ridotta funzione delle cellule β , con conseguente secrezione di insulina compromessa. Un altro possibile meccanismo è l'inibizione della sintesi del glicogeno o l'attivazione della glicogenolisi, che potrebbe interferire con l'assorbimento periferico del glucosio. Inoltre, i TKI possono anche avere effetti ipoglicemici nei pazienti con diabete mellito, con un miglioramento dei livelli glicemici. In alcuni casi, è stata segnalata ipoglicemia grave in pazienti non diabetici trattati con sunitinib o imatinib (55-56).

Gli inibitori di mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus), utilizzati nel cancro della mammella, nel carcinoma a cellule renali avanzato e nei tumori neuroendocrini (NET), svolgono la loro azione antitumorale inibendo vie normalmente coinvolti nel metabolismo cellulare, di proliferazione e angiogenesi. Tuttavia, tali molecole aumentano l'insulino-resistenza e i livelli di glicemia sia nei soggetti con che senza diabete. L'everolimus induce iperglicemia nel 10-15% dei casi, richiedendo quindi una stretta sorveglianza glicemica nei pazienti che lo utilizzano. In conclusione, è importante monitorare attentamente i livelli glicemici durante il trattamento con terapie target, adattando la gestione in base alle caratteristiche individuali del paziente e al tipo di neoplasia trattata (57-58).

L'immunoterapia

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) rappresentano una svolta importante nella gestione di numerosi tipi di tumore, potenziando la capacità del sistema immunitario di riconoscere e attaccare le cellule tumorali (59-60).

Tuttavia, studi recenti suggeriscono che questi farmaci possano anche indurre lo sviluppo di diabete mellito. In particolare, gli ICI, come gli inibitori del CTLA-4 (antigene linfocitario T citotossico 4) e gli inibitori della proteina PD-1 (programmed cell death-1), sono stati associati a un'incidenza di diabete mellito de novo in una percentuale di pazienti pari a 2% (61-62). Tra questi, gli inibitori di PD-1 ad esempio, pembrolizumab e nivolumab e gli inibitori del ligando PD-L1 come durvalumab sembrano avere una probabilità maggiore di causare diabete mellito rispetto agli inibitori di CTLA-4, come ipilimumab. Il diabete indotto dagli ICI può manifestarsi come diabete di tipo 1 insulino-dipendente di nuova insorgenza, o come un peggioramento del diabete di tipo 2 preesistente. Sebbene il meccanismo alla base di questo fenomeno non sia ancora completamente chiaro, si ritiene che sia mediato da una risposta immunitaria aber-

rante, in cui il sistema immunitario attacca erroneamente le cellule β pancreatiche responsabili della produzione di insulina, così come avviene nel diabete di tipo 1 (62).

È stato dimostrato che la terapia di combinazione con anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 ha un impatto significativo sull'insorgenza del diabete mellito nei pazienti oncologici. Mentre l'insorgenza media del diabete mellito indotto da inibitori del checkpoint immunitario (ICI) avviene dopo 4,5 cicli di trattamento, nella terapia combinata con ICI l'insorgenza del diabete mellito si verifica prima, con una mediana di 2,7 cicli. Questo suggerisce che la combinazione di questi due inibitori potrebbe aumentare la probabilità di sviluppare il diabete mellito, sottolineando l'importanza di un monitoraggio più frequente della glicemia nei pazienti trattati con questa strategia terapeutica combinata (62).

Gli analoghi della somatostatina

Un'altra classe di farmaci cui porre attenzione è rappresentata dagli analoghi della somatostatina (SSA) (octreotide, lanreotide e pasireotide), utilizzati per la cura di acromegalia e NET. Fisiologicamente, la somatostatina (SST) si lega ai recettori pancreatici che inibiscono il rilascio di insulina e glucagone. Gli SSA hanno un duplice effetto sull'omeostasi del glucosio, spiegato dalla diversa affinità di questi farmaci per i recettori della SST (SSTR) (63). Pasireotide inibisce il rilascio di insulina legando SSTR₅ con elevata affinità. Muhammad et al (64) hanno osservato un aumento della glicemia nell'88,5% degli acromegalici trattati con pasireotide per 24 settimane e un aumento di HbA_{1c} da 6,1% a 7,8%. Inoltre, la percentuale di pazienti affetti da diabete è aumentata dal 32,8% al 68,9% a distanza di sei mesi dall'inizio del trattamento. Invece il trattamento con octreotide è stato correlato ad eventi ipoglicemici correlati alla sua attivazione preferenziale di SSTR₂ con conseguente soppressione della produzione di glucagone (64).

Terapia ormonale

Il tamoxifene è un farmaco antiestrogeno associato a un aumento del rischio di diabete nei pazienti affetti da cancro alla mammella. Questo rischio può essere più elevato nelle donne che hanno altri fattori di rischio per il diabete (65). La terapia di deprivazione androgenica con un analogo o antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine con o senza un antiandrogeno orale è comunemente utilizzata nella gestione del cancro alla prostata e della mammella. I pazienti sottoposti a terapia ormonale sostitutiva per il cancro alla prostata, con o senza storia di diabete mellito, devono sottoporsi a controlli di routine del controllo glicemico, in particolare quando il loro BMI è ≥ 30 kg/m², con misure preventive e terapeutiche appropriate (49).

SCREENING DEL DIABETE PRIMA DI AVVIO DELLA TERAPIA ANTINEOPLASTICA

Quando ci troviamo di fronte a pazienti affetti da cancro con un diabete mellito preesistente bisogna prendere in considerazione lo screening di routine del diabete, sottoponendoli ad una valutazione specialistica prima dell'inizio dei trattamenti oncologici. Questo passo è fondamentale per valutare lo stato nutrizionale, il controllo del metabolismo e eventuali complicanze del diabete che potrebbero influenzare la scelta e l'efficacia della terapia antitumorale, e la necessità di adattare la terapia ipoglicemizzante in uso. Attenzione va posta ai pazienti che presentano fattori di rischio per il diabete come l'obesità, vita sedentaria, storia familiare di diabete e storia di diabete gestazionale, o coloro che saranno trattati con agenti mirati associati a iperglicemia. I pazienti con elevate concentrazioni di glucosio a digiuno devono sottoporsi a test formali per il diabete e a un trattamento appropriato. I pazienti con cancro che hanno iniziato una terapia target o steroidea che possono indurre iperglicemia e diabete devono ricevere un'istruzione sul monitoraggio del glucosio basale. Dato che l'iperglicemia e il diabete correlati agli steroidi vengono per lo più diagnosticati durante lo stato postprandiale, la glicemia postprandiale con o senza HbA_{1c} deve essere eseguita come test di screening nei pazienti che assumono steroidi (66).

È necessario identificare e gestire tempestivamente l'iperglicemia causata dai farmaci antitumorali permettendo di avviare precocemente una terapia antidiabetica mirata, o adeguare quella già esistente. Questo approccio contribuisce

a ottimizzare l'assistenza, migliorare lo stato nutrizionale e garantire una migliore qualità della vita per i pazienti oncologici (67).

Nei pazienti con un rischio aumentato di diabete mellito, si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno ogni 2 settimane durante il primo mese di trattamento, con successivo monitoraggio mensile. Inoltre, l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) dovrebbe essere misurata al basale, a 3 mesi e annualmente. Nei pazienti con diabete mellito preesistente, si consiglia di promuovere o rinforzare l'automonitoraggio della glicemia (SMBG), monitorando i livelli glicemici sia a digiuno che a 2 ore postprandiali. L'uso di dispositivi per il monitoraggio rapido e continuo della glicemia può anche essere utile, permettendo ai pazienti di evitare episodi di grave iperglicemia e ipoglicemia (68).

La gestione del cancro ha fatto significativi progressi negli ultimi anni, adottando un approccio multidisciplinare che coinvolge oncologi, diabetologi e altri specialisti che si occupano della co-gestione sia del cancro che del diabete (68).

LA NUOVA FIGURA DEL DIABETO-ONCOLOGO

La gestione dei pazienti oncologici affetti da diabete è una questione complessa e solleva numerosi interrogativi clinici: quale livello di controllo glicemico è ottimale, quale trattamento farmacologico va adottato, come gestire le terapie con glucocorticoidi, l'impatto delle complicanze diabetiche sulla gestione del cancro, le possibili interazioni farmacologiche e come affrontare il diabete nelle fasi terminali della vita (44).

Il campo emergente della diabeto-oncologia si focalizza sulla creazione di approcci terapeutici personalizzati, l'identificazione di biomarcatori e l'implementazione di strategie di prevenzione primaria, con l'obiettivo di migliorare l'assistenza dei pazienti oncologici diabetici, ottimizzando la loro qualità di vita e le probabilità di sopravvivenza.

La diabeto-oncologia richiede una collaborazione multidisciplinare tra oncologi e endocrinologi per personalizzare il trattamento del diabete e migliorare gli esiti oncologici. Il diabeto-oncologo dovrebbe sviluppare competenze in diversi ambiti, tra cui la gestione dell'iperglicemia durante il trattamento oncologico, la gestione delle emergenze metaboliche, il trattamento delle sindromi paraneoplastiche associate a disordini glicemici e la scelta nel trattamento nel paziente diabetico (8) (Fig. 1).

Figura 1 ♦ Aree specifiche di oncologia e diabetologia necessarie per la formazione in diabetologia-oncologia (6)



LA SCELTA TERAPEUTICA IPOGLICEMIZZANTE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

I pazienti diabetici sottoposti a chemioterapia tendono a dare priorità al trattamento del cancro, con conseguente peggioramento del controllo glicemico in un periodo critico. Inoltre, gli oncologi possono non focalizzarsi sulla gestione del diabete durante la somministrazione della chemioterapia (69).

Un controllo glicemico inadeguato può aumentare il rischio di infezioni e ospedalizzazioni, mentre un buon controllo durante il trattamento oncologico può contribuire significativamente a migliorare la sopravvivenza (70). Inoltre, i pazienti oncologici con diabete e scarso controllo glicemico possono riportare una qualità di vita inferiore, in relazione all'aggravarsi di sintomi come affaticamento, dolore e parestesie. Il controllo glicemico incide sull'intensità di tali sintomi (71).

Fattori cruciali nella determinazione degli obiettivi glicemici per i pazienti oncologici con DM includono il performance status, l'aspettativa di vita, lo stadio del cancro, il rischio di ipoglicemia, le comorbidità e la presenza di un caregiver (8). Nella scelta della migliore terapia è importante personalizzare gli obiettivi di trattamento dell'iperglicemia in base alla prognosi, alle comorbidità e alle preferenze personali della persona (51); inoltre, occorre considerare anche il profilo di sicurezza delle varie classi di farmaci per il diabete, le interazioni farmacologiche e il tipo di terapia oncologica (e il suo possibile contributo all'iperglicemia/peggioreamento del DM) (8), oltre alle varie comorbidità che possono deteriorare durante il trattamento oncologico.

I trattamenti oncologici sono spesso associati a effetti collaterali significativi, in particolare a carico del tratto gastrointestinale, che influenzano negativamente la qualità di vita dei pazienti. È quindi necessario prestare attenzione nell'uso di farmaci come metformina, acarbiosio e GLP1-RA, che possono avere effetti gastrointestinali indesiderati (8). La metformina, sebbene sia il trattamento di prima linea per il diabete, richiede una valutazione attenta della funzione renale, poiché i pazienti oncologici, esposti a farmaci nefrotossici e mezzi di contrasto, sono più vulnerabili a disfunzioni renali (69).

L'insulina ad azione rapida può essere utile per gestire l'iperglicemia postprandiale, specialmente nei pazienti oncologici che ricevono terapie steroidee. È altresì importante comprendere i meccanismi fisiopatologici dell'iperglicemia: per esempio, gli insulino-sensibilizzanti sono i farmaci di scelta per gestire l'iperglicemia indotta da inibitori delle chinasi o da inibitori di mTOR e corticosteroidi (72-73). Al contrario, in condizioni di carenza insulinica, come il diabete autoimmune indotto da immunoterapia o il diabete associato al cancro del pancreas, la terapia insulinica è essenziale (8).

Inoltre, nel paziente oncologico, possono determinarsi squilibri glicemici dovuti allo sviluppo di sindromi paraneoplastiche. Queste sindromi sono un insieme di manifestazioni cliniche causate dalla produzione di ormoni o sostanze con effetti ormonali, secreti da un tumore o dalle sue metastasi. I tumori neuroendocrini (NET) sono frequentemente associati a ipersecrezione ormonale. Circa il 30% dei NET pancreatici è associato a sindromi endocrine funzionanti, che possono compromettere l'omeostasi del glucosio, portando a disturbi nella regolazione glicemica (8).

Il glucagonoma e il somatostatinaoma producono rispettivamente glucagone e somatostatina, due ormoni che esercitano effetti ipoglicemici e inibitori sulla secrezione di insulina, contribuendo a una riduzione della tolleranza al glucosio e a un peggioramento del DM (8, 74).

Un cenno a parte meritano le ipoglicemie paraneoplastiche che devono essere sospettate nei pazienti che presentano sintomi tipici di ipoglicemia, come malessere, irritabilità e, talvolta, perdita di coscienza; e gli insulinomi che possono determinare una grave sindrome ipoglicemica iperinsulinemica (75). Più rari i NET pancreatici secernenti IGF-II possono causare ipoglicemia attivando i recettori dell'insulina (76).

GESTIONE DELLE EMERGENZE METABOLICHE

La chetoacidosi diabetica (DKA) e la sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS) sono emergenze cliniche potenzialmente letali che si verificano nei pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2. La chetoacidosi diabetica è caratterizzata dalla

triade di iperglicemia (o diagnosi di diabete), acidosi metabolica e chetonemia. Invece, l'HHS è definita dalla presenza di una grave iperglicemia, un'elevata osmolarità sierica e disidratazione, condizioni che richiedono un trattamento urgente per prevenire complicazioni gravi (77).

Invece, la chetoacidosi diabetica euglicemica (DKA euglicemica) è una forma di chetoacidosi caratterizzata da un pH < 7,3 o da un bicarbonato sierico < 18 mmol/L, ma con livelli di glucosio plasmatico quasi normali o solo lievemente elevati (11-14 mmol/L). L'assenza di iperglicemia può rendere difficile la diagnosi di DKA portando ad esiti clinici peggiori (78).

I pazienti oncologici con diagnosi di diabete, a causa di situazioni cliniche come affaticamento, disidratazione, vomito, diarrea, cachessia e infezioni possono essere maggiormente predisposti all'insorgenza di tali emergenze metaboliche. Inoltre, la DKA può rappresentare la prima manifestazione clinica del diabete autoimmune, un tipo di diabete indotto dal trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari (79).

I pazienti con DKA e HHS possono presentare alcuni o tutti i seguenti sintomi: poliuria, polidipsia, nausea, vomito, dolore addominale, disturbi visivi, letargia, alterazione del sensorio, tachicardia, tachipnea e respirazione di Kussmaul, con un odore fruttato dell'alito. Al contrario, i pazienti con chetoacidosi diabetica euglicemica possono presentare sintomi meno evidenti come una minore poliuria e polidipsia, a causa della minore gravità dell'iperglicemia. Questi pazienti possono invece lamentare malessere generale, anoressia, tachicardia o tachipnea, con o senza febbre (77).

Il trattamento efficace della chetoacidosi diabetica e della sindrome iperglicemica iperosmolare richiede la correzione della disidratazione, dell'iperglicemia e degli squilibri elettrolitici, l'identificazione delle condizioni scatenanti e, soprattutto, un monitoraggio costante del paziente. La fluidoterapia iniziale ha l'obiettivo di ripristinare il volume intravascolare, interstiziale e intracellulare, che sono ridotti durante le crisi iperglicemiche, e di migliorare la perfusione renale.

Il trattamento principale per la DKA prevede la somministrazione di insulina regolare tramite infusione endovenosa continua o con frequenti iniezioni sottocutanee o intramuscolari. Gli studi controllati randomizzati sui pazienti con DKA hanno dimostrato che la terapia insulinica è efficace indipendentemente dalla via di somministrazione. Tuttavia, la via preferibile è l'infusione endovenosa continua di insulina regolare, grazie alla sua breve emivita e alla facilità di titolazione (80).

LA SCELTA TERAPEUTICA ONCOLOGICA NEL PAZIENTE DIABETICO

La scelta della terapia antitumorale nei pazienti con diabete può essere influenzata, oltre che da un controllo glicemico inadeguato, dalle complicanze del diabete stesso come l'insufficienza renale cronica, le malattie cardiovascolari, la neuropatia periferica e le infezioni croniche. Questi fattori possono limitare l'uso di determinati farmaci o il loro dosaggio, con conseguenti tassi di risposta più bassi, risultati terapeutici inferiori e una sopravvivenza ridotta (11).

La nefropatia diabetica (DN) è una delle complicanze microvascolari croniche più gravi del diabete ed è la principale causa di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). La sua manifestazione tipica include iperfiltrazione e albuminuria nelle fasi iniziali, seguite da un progressivo deterioramento della funzione renale (11). Questa complicanza può comportare una limitazione nell'uso o nel dosaggio di farmaci tipicamente nefrotossici, come il Cisplatino, con conseguente riduzione della potenziale efficacia del trattamento chemioterapico (81). Inoltre, è importante prestare attenzione all'impiego di TKI e anticorpi monoclonali (ad esempio, Bevacizumab), poiché le loro reazioni avverse a livello renale, come la proteinuria, sono ampiamente documentate (82).

La neuropatia è una delle complicanze più frequenti e invalidanti del diabete, causando dolore, riduzione della motilità e, in alcuni casi, amputazioni (83). La neurotossicità è il secondo fattore, dopo la mielosoppressione, che limita la dose di trattamento nei pazienti oncologici. Questa tossicità può manifestarsi a causa di danni diretti ai neuroni o alla glia, o indirettamente per modifiche del microambiente circostante, come ad esempio danni vascolari localizzati. Numerosi chemioterapici tradizionali (taxani, platinoidi e alcaloidi della vinca) sono noti per causare neuropatia periferica. Di conseguenza, il loro impiego e dosaggio deve essere attentamente valutato nei pazienti con neuropatia diabetica (84).

L'insufficienza cardiaca è una condizione comune nei pazienti diabetici. L'iperglicemia e le comorbidità ad essa associate contribuiscono alla progressione e gravità dell'insufficienza cardiaca, rendendo l'equilibrio cardiovascolare ancora più fragile. Di conseguenza, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca è notevolmente aumentato, arrivando a essere quasi il doppio rispetto a quello osservato nei pazienti non diabetici (85). I trattamenti oncologici, sia con farmaci convenzionali come antracicline o ciclofosfamide, sia con nuovi farmaci target (ad esempio, Trastuzumab), può essere associato ad aritmie, ischemia, infarto e danni alle valvole cardiache, al sistema di conduzione o al pericardio. Questi effetti collaterali possono mettere a rischio la vita del paziente e contribuire al peggioramento delle complicanze cardiovascolari legate al diabete (8, 86).

Il diabete, inoltre, condiziona anche la scelta della terapia di supporto: antiemetica, corticosteroidica e in generale di farmaci che possano causare iperglicemia, determinando in tal modo un maggior rischio di tossicità e una minor qualità della vita del paziente.

Pertanto, nella scelta del trattamento oncologico più adatto, è fondamentale considerare l'intero quadro clinico del paziente diabetico e delle sue potenziali complicanze. È importante bilanciare i benefici del trattamento con i rischi associati, tenendo conto di come questi possano essere amplificati nei pazienti con diabete. Allo stesso tempo, è essenziale considerare gli obiettivi terapeutici e l'efficacia di un trattamento somministrato a un dosaggio adeguato.

CONCLUSIONI

Analogamente a quanto accaduto con la figura emergente del cardio-oncologo, che si occupa di identificare e trattare gli effetti collaterali cardiovascolari derivanti dalla chemioterapia e dalle terapie target, le società scientifiche e i centri accademici dovrebbero concentrarsi sulla formazione di endocrinologi specializzati nell'ambito oncologico e di oncologi con competenze nelle problematiche metaboliche associate al cancro che sappiano affrontare le sfide di una gestione multidisciplinare del paziente oncologico diabetico (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. 2009 Dec; 16(4):1103-1123. Doi: 10.1677/ERC-09-0087.
2. Ministero della Salute. Relazione 2023 legge n. 115 16 marzo 1987 Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito. 2024.
3. Natalicchio A, Montagnani M, Gallo M, Marrano N, Faggiano A, Zatelli MC, et al. MiRNA dysregulation underlying common pathways in type 2 diabetes and cancer development: an Italian Association of Medical Oncology (AIOM)/Italian Association of Medical Diabetologists (AMD)/Italian Society of Diabetology (SID)/Italian Society of Endocrinology (SIE)/Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary critical view. *ESMO Open* [Internet]. 2023; 8(3):101573.
4. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:800995.
5. Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014; 383(9933):1947-1948.
6. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden Z, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber A, et al. Diabetes and cancer-An AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013; 19(4).
7. Natalicchio A, Marrano N, Montagnani M, Gallo M, Faggiano A, Zatelli MC, et al. Glycemic control and cancer outcomes in oncologic patients with diabetes: an Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary critical view. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2024; 47(12):2915-2928.
8. Silvestris N, Franchina T, Gallo M, Argentiero A, Avogaro A, Cirino G, et al. Diabetes management in cancer patients. An Italian Association of Medical Oncology, Italian Association of Medical Diabetologists, Italian Society of Diabetology, Italian Society of Endocrinology and Italian Society of Pharmacology multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open* [Internet]. 2023; 8(6):102062.

9. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (London)* [Internet]. 2009; 118(Pt 5):315.
10. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes* [Internet]. 2020; 11(6):227.
11. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: Risk, challenges, management and outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22):1-21.
12. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J Res Med Sci* [Internet]. 2019; 24(1).
13. Batabyal P, Hoorn S Vander, Christophi C, Nikfarjam M. Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies. *Ann Surg Oncol* 2014 217 [Internet]. 2014; 21(7):2453-2462.
14. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* [Internet]. 2000; 21(3):215-244.
15. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res* [Internet]. 2012; 2012:789174.
16. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2008; 114(1):63-70.
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015; 65(2):87-108.
18. Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017; 5(13).
19. Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Medical history in primary liver cancer. *Cancer Res*. 1990; 50:6274-6277.
20. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015; 19(2):361-379.
21. Wainwright P, Scorletti E, Byrne CD. Type 2 Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors and Pathogenesis. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2017; 17(4).
22. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* [Internet]. 1997; 40 Suppl 2:S25-31. Doi: 10.1007/s001250051393.
23. Yu GH, Li SF, Wei R, Jiang Z. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. *J Diabetes Res* [Internet]. 2022 Mar 7; 2022:1747326. Doi: 10.1155/2022/1747326.
24. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* [Internet]. 2018; 119(11):1436-1442.
25. Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, Divitiis C De, Romano C, et al. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology* [Internet]. 2016; 90(1):36-42.
26. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus* [Internet]. 2020; 12(5):e8010.
27. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2012; 107(9):1608-1617.
28. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2005; 6(2):103-111.
29. Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2012; 18(2):123-133.
30. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2014; 38(5):330-336.
31. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* [Internet]. 2013; 13(1):1-8.

32. Turati F, Polesel J, Maso M Di, Montella M, Libra M, Grimaldi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case-control study. *Br J Cancer* [Internet]. 2015; 113(1):127-130.
33. Prizment AE, Anderson KE, Yuan JM, Folsom AR. Diabetes and risk of bladder cancer among postmenopausal women in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2013; 24(3):603-608.
34. Liu X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: A follow-up study in Sweden. *Cancer*. 2012; 118(5).
35. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(3).
36. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, González AB De, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005; 92(11).
37. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999; 42(1).
38. Washio M, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, et al. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: The results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol*. 2007; 14(5).
39. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*. 2005; 28(3).
40. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(22).
41. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Dec; 49(12):2819-2823. Doi: 10.1007/s00125-006-0468-0.
42. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(4).
43. Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, et al. Incidence of diabetes after cancer development a Korean national cohort study. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8).
44. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Dec 7]; 78:141-154.
45. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-inducing neoadjuvant agents used in treatment of solid tumors: A review of the literature. *Oncol Nurs Forum*. 2014; 41(6):E343-354.
46. Milluzzo A, Tumminia A, Vella V, Gianì F, Manzella L, Frittitta L, et al. Short-term adverse effects of anticancer drugs in patients with type 2 diabetes. *J Chemother*. 2019; 31(3).
47. Hershey DS, Hession S. Chemotherapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes and cancer: A comparative case analysis. *Asia-Pacific J Oncol Nurs*. 2017; 4(3).
48. Pettit S, Cresta E, Winkley K, Pursell E, Armes J. Glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus during and after cancer treatment: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2017 May 3; 12(5):e0176941. Doi: 10.1371/journal.pone.0176941.
49. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 65(4).
50. Derweesh IH, DiBlasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2007; 100(5).
51. Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Dec 7]; 36(7):795-802.
52. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: A case note audit and guidelines. *European Journal of Cancer Care*. 2005 Jul; 14(3):244-248. Doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00564.x.
53. Feng JP, Yuan XL, Li M, Fang J, Xie T, Zhou Y, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: Results from a single-centre cohort study. *Color Dis*. 2013; 15(1).

54. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015 Jun; 108(6):443-448. Doi: 10.1093/qjmed/hcu218.
55. Vergès B, Cariou B. MTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015 Nov; 110(2):101-108. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.09.014.
56. Buffier P, Bouillet B, Smati S, Archambeaud F, Cariou B, Verges B. Expert opinion on the metabolic complications of new anticancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(5).
57. Tanimura J, Nakagawa H, Tanaka T, Kikuchi A, Osada S, Tanaka Y, et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J*. 2019; 66(7).
58. Morviducci L, Rota F, Rizza L, Giacinto P Di, Ramponi S, Nardone MR, et al. Everolimus is a new anti-cancer molecule: Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Sep; 143:428-431. Doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.001.
59. Filette J De, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Hormone and Metabolic Research*. 2019 Mar; 51(3):145-156. Doi: 10.1055/a-0843-3366.
60. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: An emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019; 7(1).
61. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(12).
62. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46(Supplement_1):S19-S40.
63. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2019 Feb 1; 62(2):R187-R199. Doi: 10.1530/JME-18-0002.
64. Muhammad A, Lely AJ Van Der, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2).
65. Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016.
66. Gallo M, Clemente G, Corsi DC, Michelini M, Suraci C, Farci D, et al. An integrated care pathway for cancer patients with diabetes: A proposal from the Italian experience. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Jan; 159:107721. Doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.036.
67. Monami M. I target glicemici alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2. *Il Diabete*. 2022; 34(03).
68. Noto H. Dawn of a new era of diabeto-oncology. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020 Jan 29; 11(4):755-756. Doi: 10.1111/jdi.13204.
69. Hershey DS, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived impact of cancer treatment on diabetes self-management. *Diabetes Educ [Internet]*. 2012 [cited 2024 Dec 7]; 38(6):779-790.
70. Honish A, Westerfield W, Ashby A, Momin S, Phillippi R. Health-related quality of life and treatment compliance with diabetes care. *Dis Manag [Internet]*. 2006 Aug [cited 2024 Dec 7]; 9(4):195-200.
71. Hershey DS, Pierce SJ. Examining patterns of multivariate, longitudinal symptom experiences among older adults with type 2 diabetes and cancer via cluster analysis. *Eur J Oncol Nurs [Internet]*. 2015 Dec 1 [cited 2024 Dec 7]; 19(6):716-723.
72. Pla Peris B, Arranz Martin A, Ballesteros García A, Sebastián-Valles F, Marazuela Azpiroz M. Alpelisib-Induced Diabetes Mellitus: Case Report, Pharmacodynamics and Management Considerations. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2022 Jan 31 [cited 2024 Dec 7]; 13.
73. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014; 6(1):9-20.

74. Natalicchio A, Faggiano A, Zatelli MC, Argentiero A, D'Oronzo S, Marrano N, et al. Metabolic disorders and gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs): How do they influence each other? An Italian Association of Medical Oncology (AIOM)/ Italian Association of Medical Diabetologists (AMD)/ Italian Society of Endocrinology (SIE)/ Italian Society of Pharmacology (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Dec 7]; 169.
75. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, Faggiano A, Colao A, et al. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 7]; 182(4):439-446.
76. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 2 [cited 2024 Dec 7]; 341(10):757-758.
77. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 7]; 365.
78. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2024 Dec 7]; 12(5):514-523.
79. De Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van Der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 7]; 181(3):363-374.
80. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 Dec 7]; 32(7):1335-1343.
81. Bennis Y, Savry A, Rocca M, Gauthier-Villano L, Pisano P, Pourroy B. Cisplatin dose adjustment in patients with renal impairment, which recommendations should we follow? *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 7]; 36(2):420-429.
82. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017; 2(1):108-123.
83. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Dec 7]; 120(1):1-34.
84. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity--focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Dec 7]; 13(2):92-105.
85. Thomas MC. Perspective Review: Type 2 Diabetes and Readmission for Heart Failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12.
86. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2024 Dec 7]; 12(9):547-558.