

RESEARCH ARTICLE

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

Diabetes management in patients with cancer: the experience of a tertiary referral centre

A.C. Fracchia¹, A. Ragni¹, V. D'Angelo¹, A. Nervo¹, E. Arvat^{1,2}, M. Gallo²

¹ Università degli Studi di Torino, ² SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Corresponding author: mgallo4@cittadellasalute.to.it

ABSTRACT

Aim of the study Management of diabetes in oncological patients has critical aspects. Even if the treatment of patients with combined diabetes and cancer is getting more and more common, no shared strategies or dedicated guidelines exist, at present. This study aims at analyzing the characteristics of the population referred and the activities carried out in a centre specifically dedicated to the management of diabetes in oncological patients.

Design and methods The study retrospectively evaluated the population referred to a dedicated Centre in a tertiary university hospital in Turin, Italy, between January 2013 and December 2017. The clinical features at presentation, the cancer therapies, and the clinical management of diabetes of 167 consecutive patients have been analyzed. Furthermore, we evaluated the compliance to the process indicators as well as to the outcome indicators issued in the Clinical Pathway for the management of diabetes in cancer patients, edited by the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta.

Results The clinical features of the population referred to the Centre were very heterogeneous. About 80% of the patients were treated with corticosteroids, while 11% were treated with targeted therapies that could potentially affect their glucose metabolism. Insulin was the most commonly prescribed drug during the first visit and thereafter. As for the other antidiabetic drugs, metformin was the second mostly used treatment, followed by pioglitazone, DDP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and glinides. The process and outcome indicators have all been complied to.

Conclusions Diabetes management in patients with cancer often reveals to be challenging due to the complexity of the clinical situation of patients, their nutritional problems, the cancer and supportive therapies (especially glucocorticoids). Insulin therapy proved to be the most widely used treatment because of its efficacy, flexibility, and positive effects over fatigue and appetite. Other antidiabetic therapies can also be effective, albeit paying particular attention to liver, kidney, and pulmonary functions and to their tolerability. The clinical assistance to patients



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A.C. Fracchia, A. Ragni, V. D'Angelo, A. Nervo, E. Arvat, M. Gallo (2019) Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario. JAMD Vol. 21-4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2018

Accepted December, 2018

Published February, 2019

Copyright © 2019 Fracchia et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

with both diabetes and cancer must be individualized and should involve the caregivers. The prognosis and the goal to achieve should be considered in order to define the most appropriate glycaemic target, the frequency of blood glucose monitoring, and the choice of antidiabetic therapy. A growing and closer cooperation among oncologists and endocrinologist comes out to be essential to achieve this goal.

Key words diabetes mellitus, cancer, appropriateness, care pathways.

RIASSUNTO

Obiettivo dello studio La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta numerose criticità. Sebbene sia sempre più comune l'evenienza di dover trattare soggetti contemporaneamente affetti da diabete e da patologie tumorali, non esistono attualmente strategie condivise o linee guida dedicate su quale sia il miglior modo per gestire questi casi. Questo studio ha lo scopo di analizzare la popolazione afferente e le attività svolte in un centro specificamente dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico.

Disegno e metodi Lo studio ha valutato retrospettivamente la popolazione afferente all'ambulatorio "Urgenze endocrino-metaboliche del paziente oncologico" dell'AOU Città della Salute di Torino tra gennaio 2013 e dicembre 2017. Dei 167 pazienti consecutivi seguiti sono state valutate le caratteristiche cliniche di presentazione, i trattamenti antitumorali effettuati e la gestione clinica del diabete. La valutazione dell'attività clinica si è basata sull'analisi delle terapie effettuate alla prima visita e durante il follow-up, e sul rispetto degli indicatori di processo e di outcome formulati sulla base delle indicazioni presenti nel PDTA sulla gestione del paziente oncologico con diabete della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Risultati La popolazione afferente si è dimostrata molto eterogenea per quanto riguarda le caratteristiche cliniche di presentazione. L'80% circa dei soggetti afferenti all'ambulatorio assumeva terapia steroidea, mentre l'11% assumeva targeted therapies potenzialmente diabetogene. La terapia antidiabetica maggiormente prescritta è risultata l'insulina, seguita da metformina, pioglitazone, inibitori del DPP-4, dell'SGLT-2 e glinidi. Gli indicatori di processo e di outcome valutati sono stati tutti rispettati.

Conclusioni La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta criticità legate alla situazione contingente del paziente, ai suoi problemi nutrizionali, ai

trattamenti antitumorali e alle terapie di supporto, tra le quali spicca il largo impiego di steroidi. L'insulina è risultato essere il farmaco più utilizzato grazie alla sua efficacia, flessibilità e al suo effetto favorevole sulla fatigue e l'appetito. Anche altri farmaci antidiabetici sono utilizzabili, ponendo particolare attenzione alla funzionalità d'organo del paziente e alla loro tollerabilità. Il percorso assistenziale-terapeutico deve essere individualizzato e deve coinvolgere gli eventuali caregiver: i target glicemici da perseguire, la frequenza dei controlli glicemici e la scelta della terapia devono essere impostati sulla base della prognosi e degli obiettivi globali specifici per ciascuna situazione. Una gestione integrata tra oncologi e diabetologi risulta fondamentale, al di là dell'aspetto clinico, per offrire al paziente il percorso di cure più appropriato.

Parole chiave diabete mellito, neoplasie, appropriatezza, PDTA.

INTRODUZIONE

La diffusione dello stile di vita occidentale, negli ultimi decenni, ha determinato un rapido e progressivo incremento della prevalenza dell'obesità e del diabete mellito a livello mondiale. L'invecchiamento della popolazione, l'urbanizzazione, i cambiamenti dello stile di vita e – verosimilmente – l'inquinamento ambientale hanno contribuito alla diffusione del diabete tipo 2 (DM2) e, conseguentemente, a quella delle sue complicanze, con riduzione della qualità di vita e della sopravvivenza degli individui affetti. A oggi, a livello mondiale, circa 366 milioni di persone risultano affette da DM e si suppone che nel 2030 saranno circa 522 milioni⁽¹⁾.

Consolidate evidenze dimostrano l'esistenza di un'associazione tra obesità, DM2 e incidenza di tumori, soprattutto per alcune sedi specifiche come fegato, pancreas, colon-retto, vescica ed endometrio. Anche per il diabete tipo 1 (DM1) è stato osservato un aumento dell'incidenza di alcune neoplasie (stomaco, endometrio e cervice uterina), anche se i dati epidemiologici sono più controversi e i meccanismi fisiopatologici alla base di tale associazione differenti^(2,3). Dati relativi alla situazione italiana, ottenuti recentemente attraverso l'analisi del Registro dei soggetti diabetici e del Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia, hanno confermato un'incidenza complessiva di tumori maggiore tra i soggetti con DM2 (IRR=1,22, 95% IC 1,15-1,29), in particolare per il carcinoma del fegato, del pancreas, del colon-retto e della vescica in entrambi i sessi, e dell'endometrio per le donne. L'incidenza di tumore nei pazienti af-

fetti da DM1, invece, si è dimostrata simile al resto della popolazione⁽⁴⁾.

Anche la mortalità per cause oncologiche è aumentata tra i soggetti affetti da diabete. Uno studio effettuato nella regione Veneto ha riscontrato un aumento del 30% del rischio di morte per cancro nelle persone affette da diabete, che risultava addirittura raddoppiato per i soggetti affetti da epatocarcinoma o da carcinoma del pancreas. È stato inoltre riscontrato un aumento della mortalità per neoplasie del polmone e del colon-retto per gli uomini, e di quelle alla mammella e all'utero per le donne⁽⁵⁾. Anche lo studio DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), precedentemente, aveva riscontrato un rischio simile nei soggetti affetti da diabete o da pre-diabete, indipendentemente dal loro sesso o BMI⁽⁶⁾. Il rischio di mortalità risulta aumentato anche escludendo le diagnosi di tumore effettuate entro un anno dall'insorgenza di diabete (per escludere il rischio di *reverse bias*), e riguarda soprattutto i soggetti trattati farmacologicamente (in particolar modo con insulina). I pazienti con diabete presentano una prognosi oncologica peggiore probabilmente a causa delle comorbilità associate alla patologia, a un ritardo nella diagnosi di malattia neoplastica, a trattamenti meno aggressivi e a un maggior tasso di complicanze delle terapie antitumorali⁽⁷⁾.

La gestione del diabete nel paziente oncologico presenta numerose criticità. Obiettivo dello specialista deve essere migliorare la qualità di vita del paziente, evitare sintomi derivanti da condizioni di iperglicemia e ipoglicemia, e impostare una terapia adeguata in base all'aspettative di vita e alle eventuali comorbilità. In assenza di linee guida dedicate, la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha recentemente redatto un "Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito"⁽⁸⁾. Si tratta di un Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA), ossia di uno strumento operativo per poter gestire al meglio, in maniera integrata e qualificata, nonché omogenea tra i diversi Centri Regionali, l'iter assistenziale e di cura del paziente. In esso viene descritta la sequenza di azioni che devono essere svolte dai professionisti che potenzialmente possono intervenire nella gestione di questo specifico problema di salute. Ogni figura professionale ha una specifica responsabilità all'interno del percorso diagnostico-terapeutico e, nell'erogare le prestazioni assistenziali, deve perseguire standard clinici e organizzativi ben definiti. Tale PDTA è recentemente servito come traccia per la realizzazione del documento "Profilo di cura del paziente oncologico con

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

diabete mellito ricoverato in ospedale", redatto dal Gruppo di Lavoro interassociativo AMD-AIOM (Associazione Medici Diabetologi-Associazione Italiana Oncologia Medica) "Diabete e Tumori"⁽⁹⁾.

Presso il COES (Centro Onco-Ematologico Subalpino) dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, da diversi anni è attivo un Servizio ambulatoriale per la gestione delle complicanze metaboliche dei trattamenti antitumorali, rivolto ai pazienti oncologici con diabete seguiti dall'Ospedale e costruito sul principio di una gestione condivisa e vicina tra endocrinologi/diabetologi, oncologi, onco-ematologi e nutrizionisti.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è descrivere la popolazione afferente e le attività svolte presso tale ambulatorio, analizzando retrospettivamente la compliance con alcuni dei principali indicatori di processo e di outcome descritti nel PDTA sulla gestione del diabete nel paziente oncologico dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e nel documento congiunto AMD-AIOM.

MATERIALI E METODI

Questo studio ha valutato retrospettivamente la popolazione afferente all'ambulatorio "Urgenze endocrino-metaboliche del paziente oncologico" (SCDU "Endocrinologia Oncologica" dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino) tra gennaio 2013 e dicembre 2017.

La ricerca dei soggetti transitati presso l'ambulatorio è stata effettuata con l'utilizzo del sistema informatico gestionale aziendale "TrakCare", incrociando i risultati ottenuti con l'archivio dei soggetti iscritti da tale ambulatorio al Registro Regionale Diabetici della Regione Piemonte.

Dei soggetti selezionati sono state valutate:

- caratteristiche cliniche di presentazione (patologia di partenza, pregressa diagnosi di diabete, performance status, grado di compenso glicemico iniziale);
- terapie antitumorali effettuate, con particolare attenzione ai trattamenti steroidei (tipo di steroide, schema di somministrazione) e alle terapie potenzialmente diabetogene (inibitori tirosin chinasici [TKI], inibitori del checkpoint immunitario);
- trattamento antidiabetico: terapia prescritta, eventi avversi, gestione domiciliare, esiti.

Per la valutazione del performance status è stata utilizzata la scala ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group), mentre per la categorizzazione del compenso glicemico iniziale è stata utilizzata la definizione di iperglicemia secondo i Common Toxicities Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 4.03 (Tabella 1⁽¹⁰⁾).

L'analisi dell'attività del Centro ha riguardato la terapia antidiabetica prescritta alla prima visita e durante il follow-up, nonché il rispetto o meno di indicatori di processo e di outcome formulati sulla base di quanto descritto nel PDTA per la gestione del diabete nel paziente oncologico dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e nel documento congiunto AMD-AIOM⁽⁹⁾ (Tabella 2).

Per valutare se gli indicatori di processo e di outcome fossero stati rispettati sono stati selezionati solo i pazienti con follow-up di durata maggiore a 60 giorni, poiché una durata inferiore avrebbe pregiudicato l'attendibilità di tale analisi. La valutazione degli

eventuali episodi di ipo- o iperglicemia si è basata su quanto riportato nell'ultima visita, non essendo possibile nella maggior parte dei casi valutare gli ultimi tre mesi di vita del paziente.

RISULTATI

Analisi della popolazione afferente

Tra gennaio 2013 e dicembre 2017 sono afferiti all'ambulatorio 167 soggetti: 102 (61%) maschi e 65 (39%) femmine; età (media ± DS) 66 ± 12 anni; il 79% dei pazienti era affetto da un tumore solido, il 21% da neoplasie ematologiche (Figura 1). Tra i tumori solidi i più rappresentati sono risultati quelli a partenza gastro-intestinale (39%), seguiti da quello del polmone (50%).

Dei 167 pazienti, 81 (49%) avevano già una diagnosi di diabete precedente la diagnosi tumorale; la maggior parte però era in terapia con sola dieta o metformina (Figura 2).

Al momento della prima visita tutti i pazienti presentavano un ECOG ≤ 3; solo 12 soggetti presentavano un compenso glicemico di grado 4, gli altri mostravano un compenso di grado ≤ 3 (Figura 3).

Per quanto riguarda le terapie antitumorali solo l'11% dei pazienti era trattato con farmaci biologici potenzialmente diabetogeni (es. TKI o inibitori del check-point immunitario), mentre il 77% aveva assunto o stava assumendo terapia steroidea. Tra gli steroidi il desametasone e il prednisone sono risultate le uniche molecole utilizzate (soprattutto il desametasone per le neoplasie solide e il prednisone per quelle ematologiche), sep-

Tabella 1 | Gradi di scompenso glicemico secondo i CTCAE ver. 4.03.

GRADO 1	Glicemia a digiuno <160mg/dl
GRADO 2	Glicemia a digiuno 160-250mg/dl
GRADO 3	Glicemia a digiuno 250-500mg/dl
GRADO 4	Glicemia a digiuno 500 mg/dl
GRADO 5	Morte

Tabella 2 | Indicatori di processo e di outcome derivati dal PDTA Aziendale e dal documento congiunto AMD-AIOM.

INDICATORI DI PROCESSO	INDICATORI DI OUTCOME
Numero di pazienti oncologici con diabete addestrati al monitoraggio glicemico sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con glicemia media a target (individualizzato in base alla prognosi) sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete che effettuano correttamente il monitoraggio glicemico sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con episodi di glicemia >360mg/dl negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete addestrati all'autogestione della terapia insulinica sul totale dei soggetti oncologici con diabete in terapia insulinica seguiti	Pazienti oncologici con diabete con episodi di ipoglicemia severa (<70mg/dl) negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete forniti di schemi per la variazione della terapia insulinica rapida sul totale dei soggetti oncologici con diabete in terapia insulinica seguiti	Pazienti oncologici con diabete che non hanno dovuto sottoporsi a restrizioni dietetiche a causa del diabete sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Numero di pazienti oncologici con diabete in terapia insulinica sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti	Pazienti oncologici con diabete con < 2-3 controlli di glicemia capillare al giorno negli ultimi 3 mesi di vita sul totale dei soggetti oncologici con diabete seguiti
Durata media del follow-up diabete-oncologico	

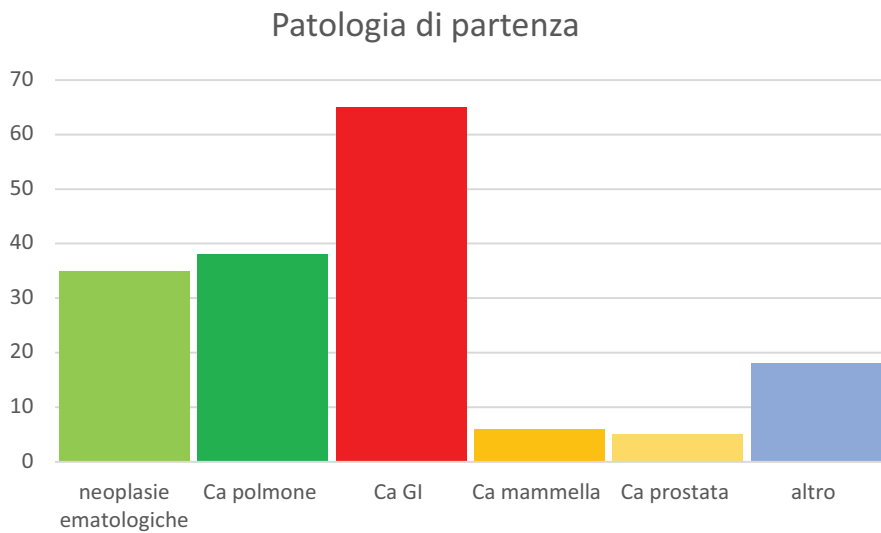


Figura 1 | Patologia oncologica di partenza.

pur con modalità eterogenee in termini di assunzione (schemi ciclici o cronici), durata e posologia.

ANALISI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA

Al termine della prima visita, il trattamento antidiabetico impostato con maggiore frequenza è risultato l'insulina, nonostante solo una modesta percentuale dei pazienti (8%) presentasse controindicazioni assolute all'utilizzo di antidiabetici non insulinici (5 pazienti insufficienza epatica, 1 insufficienza renale, 7 insufficienza respiratoria gravi)(Figura 4a). L'insulina è stato il farmaco utilizzato con maggiore frequenza anche nel corso del follow-up, seguito da metformina, pioglitazo-

ne, inibitori della SGLT2, inibitori della DDP-4 e glinidi (Figura 4b).

Per quanto riguarda gli indicatori di processo, l'80% dei pazienti ha ricevuto addestramento all'automonitoraggio glicemico e, di questi, il 74% ha dimostrato di saperlo eseguire correttamente. La quasi totalità dei soggetti è stata posta in terapia insulinica e ha eseguito addestramento per l'autogestione della stessa; solo il 2% dei pazienti posti in terapia insulinica con analoghi rapidi ai pasti non ha ricevuto schemi per la modificazione della dose di insulina da iniettare (Tabella 3). La durata media del follow-up è risultata di 128,48 giorni, mentre il numero medio di visite effettuate è stato 3,52; il 20% dei pazienti ha eseguito una sola visita.

Trattamenti pregressi

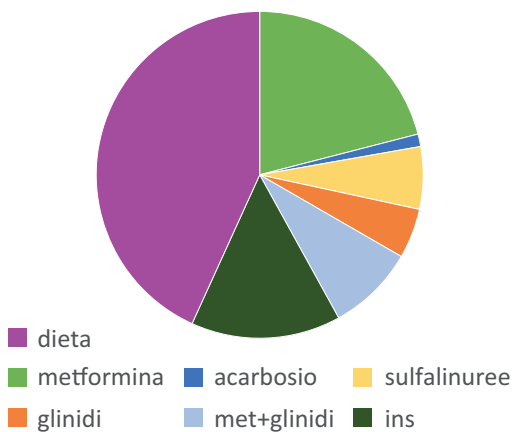


Figura 2 | Trattamento antidiabetico precedente la diagnosi tumorale.

Compenso glicemico iniziale

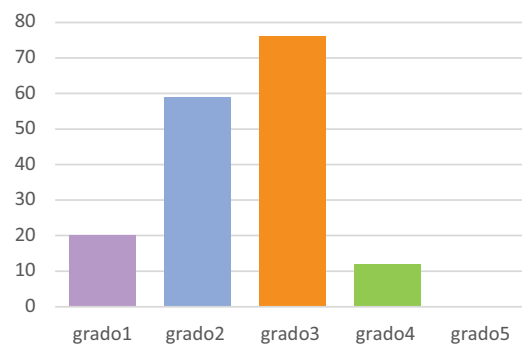


Figura 3 | Grado di compenso glicemico iniziale secondo i criteri CTCAE.

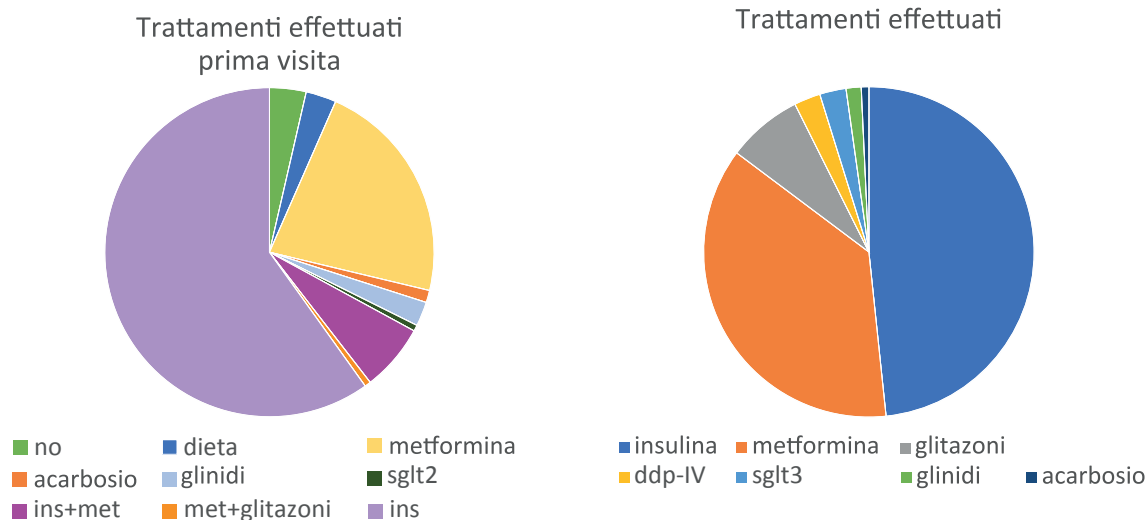


Figura 4 | Trattamenti antidiabetici prescritti: a) alla prima visita; b) nel corso del follow-up.

Dei 66 soggetti con follow-up sufficiente per la valutazione del dato, al momento dell'ultima visita la maggior parte presentava una glicemia media a target (individualizzato in base alla prognosi); il numero degli episodi di glicemia >360mg/dl è risultato

circa il quadruplo di quelli con glicemia <70mg/dl. La quasi totalità dei pazienti al momento dell'ultima visita seguiva una dieta libera, priva di restrizioni alimentari e doveva sottoporsi a un numero di controlli giornalieri di glicemia capillare <2 (Tabella 3).

Tabella 3 | Analisi del rispetto degli indicatori di processo e di outcome. Nella tabella sono riportati i dati principali relativi all'analisi del rispetto degli indicatori di processo e di outcome derivati dal PDTA Aziendale e dal documento congiunto AMD-AIOM, effettuata sui pazienti con follow-up di durata maggiore a 60 giorni.

INDICATORI DI PROCESSO	
Educazione al monitoraggio glicemico Sì (%)	134 (80)
Monitoraggio glicemico corretto Sì (%) No (%)	99 (74) 12 (9)
Terapia insulinica Sì (%)	131 (78)
Educazione all'autogestione insulina (%)	117 (89)
Schemi variazione insulina (%)	94 (98)
Follow-up Durata media (giorni) Numero medio di visite 1 sola visita (%)	128,48 3,52 34 (20)
INDICATORI DI OUTCOME	
Glicemia a target (%)	44 (67)
Episodi di iperglicemia (>360mg/dl) (%)	22 (33)
Episodi di ipoglicemia (<70mg/dL) (%)	5 (8)
Nessuna restrizioni alimentari (%)	58 (88)
< 2 controlli glicemici/die (%)	49 (74)

DISCUSSIONE

Nonostante il diabete e il cancro siano due condizioni la cui prevalenza è in rapido aumento, non esistono linee guida espressamente dedicate alla gestione del diabete in caso di concomitante patologia tumorale. Il documento prodotto recentemente dal Gruppo di Lavoro interassociativo AMD-AIOM "Diabete e Tumori" aveva quindi lo scopo di tentare di colmare una lacuna nella letteratura e di fornire alcune indicazioni per rendere il più possibile omogenea l'assistenza a questi soggetti nell'ambito del territorio nazionale⁽⁹⁾. Questo studio ha l'obiettivo di analizzare la popolazione afferente e le attività svolte nell'unico centro nazionale, limitatamente alle nostre conoscenze, specificatamente dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico, e di confrontare tali attività con alcuni dei principali indici di performance e di outcome inseriti nel documento AMD-AIOM.

La popolazione afferente al Centro si è rivelata piuttosto eterogenea per quanto riguarda le caratteristiche cliniche considerate. Dall'analisi è emerso che circa la metà dei soggetti presentava già DM al momento della prima valutazione; tra di essi la maggior parte era in terapia con sola dieta o assumeva metformina. Quasi l'80% della popolazione analizzata assumeva terapia steroidea, prevalentemente in maniera cronica, mentre solo una minoranza era trattata con farmaci antitumorali di nuova generazione in grado d'interferire sfavorevolmente con il metabolismo glucidico.

L'analisi dei trattamenti antidiabetici prescritti al momento della prima visita ha confermato come l'insulina rappresenti l'indicazione più comune (60% dei casi), seguita da metformina (22%) e da altri farmaci antidiabetici a bassissimo rischio di ipoglicemie. Solo 13 pazienti presentavano controindicazioni assolute all'utilizzo di antidiabetici non insulinici; a tal proposito, tuttavia, è opportuno considerare, nel corso della valutazione, la possibile evolutività del quadro clinico, che talvolta può condurre ad insufficienza d'organo nelle settimane o nei mesi successivi. Confrontando le prescrizioni fornite nel corso del follow-up con il trattamento impostato al momento della prima visita, 31 pazienti ai quali erano stati inizialmente prescritti antidiabetici orali sono passati a terapia insulinica, verosimilmente per il peggioramento del compenso glicemico o della funzionalità d'organo.

Gli outcome di processo presi in considerazione sono stati, nella maggior parte dei casi, rispettati. L'80% dei pazienti è stato addestrato, direttamente o tramite l'assistenza di un caregiver, al monitoraggio

Gestione clinica del diabete nel paziente oncologico: esperienza di un centro di riferimento terziario

dei valori glicemici mediante utilizzo di glucometro, e di questi il 74% ha dimostrato di effettuarlo correttamente. Nonostante gli studi sull'efficacia dell'automonitoraggio glicemico tramite glucometro abbiano riportato risultati contrastanti tra i soggetti non insulino-trattati, in caso di diabete metastoroido o di terapie potenzialmente diabetogene tale pratica risulta fondamentale, in quanto permette di controllare l'alterazione dei livelli glicemici in momenti diversi della giornata. Lo studio di Bonomo, lo studio STeP, il ROSES e il PRISMA⁽¹¹⁻¹⁴⁾ hanno evidenziato come l'efficacia del monitoraggio glicemico nel miglioramento del compenso metabolico si concretizzi solo nel caso in cui esso sia accompagnato da uno specifico percorso educativo. Specialmente nel caso di concomitante patologia oncologica, data la complessità della situazione generale, tale percorso deve essere individualizzato in base alle esigenze del soggetto e deve coinvolgere anche gli eventuali caregiver⁽¹⁵⁾. L'alta percentuale di individui afferenti all'ambulatorio che al controllo hanno dimostrato di eseguire correttamente il monitoraggio glicemico deriva verosimilmente dalla grande attenzione che viene riservata alla componente educativa.

La durata media del follow-up è risultata di 128,48 giorni con un numero medio di visite di 3,52, ossia circa una visita ogni 40 giorni. Rispetto al soggetto diabetico non oncologico in buon compenso metabolico, gli individui afferenti all'ambulatorio "Urgenze endocrino metaboliche del paziente oncologico" effettuano visite di controllo a distanza più ravvicinata. Ciò è da imputare al fatto che si tratta generalmente di situazioni in cui è difficile raggiungere un compenso glicemico accettabile alla prima visita e spesso la terapia antidiabetica deve essere modificata sulla base dei cambiamenti apportati alle terapie antitumorali o ai trattamenti di supporto (es. modificazioni della terapia steroidea), o all'evoluzione della patologia di base.

Un dato da sottolineare è che il 20% circa dei pazienti ha eseguito una sola visita ed è stato perso al follow-up, principalmente a causa del peggioramento delle condizioni cliniche generali dovute al progredire della patologia di base, e quindi verosimilmente per l'invio tardivo alla valutazione diabetologica. Come dimostrano i risultati di una recente indagine italiana sulle abitudini terapeutiche e gestionali degli specialisti in caso di paziente oncologico con concomitante scompenso glicemico, la maggior parte degli oncologi non richiede invariabilmente una consulenza diabetologica, a causa forse di una ridotta sensibilità a tale problematica⁽¹⁶⁾.

Per quanto riguarda gli indicatori di outcome, la maggior parte dei pazienti al momento dell'ultima

visita presso l'ambulatorio presentava una glicemia media a target (quest'ultimo individualizzato in base alla situazione della malattia oncologica), il 33% aveva avuto episodi di glicemia >360mg/dl e solo l'8% episodi di ipoglicemia severa (<70mg/dl). Salvo particolari eccezioni, lo scopo della gestione del diabete in questa tipologia di soggetti non deve essere la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma il supporto delle esigenze nutrizionali e metaboliche del soggetto; l'impostazione del target glicemico da perseguire deve quindi essere individualizzata e basata sull'aspettativa di vita, sul rischio di ipoglicemie/ iperglicemie severe e sulla necessità di limitare i disagi aggiuntivi per il paziente^(15,17). Considerando tutti questi fattori, sono da considerare ragionevoli valori di glicemia compresi tra 120-270mg/dl; in caso di prognosi di settimane/giorni si possono considerare ragionevoli invece valori di 180-360mg/dl. In fase terminale compito dello specialista deve essere quello di garantire la miglior qualità di vita possibile, riducendo il numero degli accertamenti diagnostici da eseguire⁽¹⁷⁻²⁰⁾. A tal proposito il 74% dei pazienti afferenti all'ambulatorio effettuava, al momento dell'ultima visita, meno di 2 controlli giornalieri della glicemia capillare, in accordo con le raccomandazioni raccolte nel PDTA e nel documento congiunto AMD-AIOM⁽⁸⁻⁹⁾.

La cooperazione tra specialisti endocrinologi ed oncologi permette di svolgere meglio le mansioni e raggiungere più facilmente e più rapidamente gli obiettivi⁽²¹⁾. Al di là dell'aspetto clinico non è da sottovalutare l'aspetto logistico-organizzativo, che permette al soggetto di reperire presso un unico centro tutti gli specialisti necessari per le sue cure, riuscendo a far coincidere – quando possibile – tutte le visite in un'unica giornata. Tale strategia terapeutico-assistenziale è un cardine fondamentale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, che tende a porre il paziente al centro del processo di cura.

LIMITI DELLO STUDIO

Il limite principale dello studio, insito nella natura osservazionale dello stesso, è la valutazione retrospettiva della popolazione presa in esame, seguita presso un unico Centro. La ricerca tramite il sistema informatico TrakCare, inoltre, è risultata difficoltosa e lacunosa, inducendo così il rischio di errori a causa di dati mancanti o difficilmente rintracciabili.

Altri limiti dello studio sono il numero relativamente esiguo di pazienti (anche se va ricordato che si tratta

di una popolazione particolare di individui, con diabete e una comorbilità oncologica) e la mancanza di dati relativi ai casi persi al follow-up; è assai verosimile, considerata la tipologia clinica di pazienti, che una percentuale rilevante di tali soggetti abbia avuto un peggioramento delle condizioni generali tale da non ritenere necessario tornare a visita di controllo.

CONCLUSIONI

Questo studio descrive per la prima volta, limitatamente alle nostre conoscenze, l'esperienza di un centro dedicato specificatamente alla gestione del diabete nel paziente oncologico. L'importanza di tale descrizione deriva dalla mancanza di linee guida condivise e di studi d'intervento per la valutazione della miglior gestione del diabete in una situazione così complessa. Il diabetologo deve essere in grado di fronteggiare situazioni molto diverse tra loro, che necessitano di un percorso terapeutico individualizzato sulla base delle richieste e necessità del singolo. Fattori chiave da considerare, oltre al compenso glicemico iniziale, sono i trattamenti antitumorali (effettuati, in atto o programmati) e le eventuali terapie di supporto, in particolar modo quella steroidea. La scelta del target glicemico da perseguire e della terapia antidiabetica da prescrivere non possono prescindere dalla valutazione della prognosi del paziente: in corso di trattamenti antitumorali attivi l'obiettivo è garantire la minore tossicità metabolica possibile in relazione ai trattamenti effettuati, mentre in fase terminale lo scopo deve essere quello di garantire un'adeguata qualità di vita residua limitando il più possibile le procedure assistenziali e terapeutiche "invasive".

Infine, una gestione integrata tra endocrinologi/diabetologi, oncologi, nutrizionisti, specialisti in cure palliative e personale infermieristico, insieme all'istituzione (laddove possibile) di un ambulatorio specifico o di uno spazio dedicato alla gestione del diabete nel paziente oncologico, rappresentano un importante ausilio sia per l'oncologo/emato-oncologo, che può proporre le terapie antitumorali più idonee sapendo di poter contare sulla collaborazione del diabetologo, sia per il paziente, che può beneficiare di un percorso terapeutico assistenziale più appropriato.

BIBLIOGRAFIA

1. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y, Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci* 104:9-14, 2013.

2. Bendix C, Read SH, corresponding author Søren Friis, Reijo Sund, Ilmo Keskimäki, Ann-Marie Svensson, Rickard Ljung, Sarah H Wild, Joannes J Kerssens, Jessica L Harding, Dianna J Magliano, Soffia Gudbjörnsdottir, and on behalf of the Diabetes and Cancer Research Consortium, Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 59:980-988, 2016.
3. Zendeherdel K, Nyrén O, Östenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 95:1797-800, 2003.
4. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, Gallo M, Chiatamone Raniere S, Greci M, Giorgi Rossi P, Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy *BMC Cancer* 25:703, 2017.
5. Fedeli U, Zoppini G, Gennaro N, Saugo M, Diabetes and cancer mortality: a multifaceted association. *Diabetes Res Clin Pract* 106:e86-9, 2014.
6. Balkau B, The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe, *Diabetes Metab* 26:282-6, 2000.
7. Ranc K, Jørgensen ME, Friis S, Carstensen B, Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia* 57:927-34, 2014.
8. Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta. Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito. <http://www.reteoncologica.it/area-operatori/terapie-di-supporto/raccomandazioni-terapie-di-supporto>. [ultimo accesso agosto 2018].
9. Clemente G, Gallo M, Michelini M, Suraci C, Ponziani MC, Candido R, Musacchio N, Mannino D per AMD; Corsi D, Farci D, Russo A, Pinto C, Gori S. per AIOM. Profilo di cura del paziente oncologico con diabete mellito ricoverato in ospedale. *The Journal of AMD* 21: 135-148, 2018.
10. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [accesso agosto 2018].
11. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 87:246-251 57, 2010.
12. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1c levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
13. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 28:789-796, 2011.
14. Scavini M, Bosi E, Cerriello A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* 50:663-672, 2013.
15. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, Vigneri R, Colao A Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 78:141-154. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.013, 2018.
16. Clemente G, Giorgini M, Mancini M, Gallo M on behalf of the AMD - Associazione Medici Diabetologi 'Diabetes and Cancer' working group. Diabetologists and Oncologists attitudes towards treating diabetes in the oncologic patient: insights from an exploratory survey. *Diabetes Research and Clinical Practice*. pii: S0168-8227(17)31592-9. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.044, 2018.
17. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM* 108:443-448, 2015.
18. King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM*. 105(1):3-9. doi: 10.1093/qjmed/hcr16798, 2012.
19. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 32:275-86, 2006.
20. Diabetes UK: End of Life Diabetes Care - Clinical Care Recommendations. <http://www.diabetes.org.uk/upload/Position%20statements/End-of-life-care-Clinical-recs111113.pdf> [accesso agosto 2018].
21. Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol* 53:515-24, 2016.