

La dr.ssa Dorica Cataldo dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Lilly (Partecipazione a convegno)

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario

Diabesità e cancro una nuova sfida per il diabetologo?

Dorica Cataldo
U.O.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Il Termine “diabesità**” è stato coniato da Sims nel 1970 ed utilizzato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per descrivere la forte relazione tra il diabete e l’obesità.**

Queste due condizioni, spesso coesistono nella stessa persona e per questo possono aggravarne il quadro clinico, aumentando il rischio di sviluppare complicanze gravi.

Il diabete e l’obesità sono in continua crescita con conseguente aumento della spesa sanitaria e deterioramento della qualità di vita.

La prevalenza di diabete, obesità e cancro è in aumento in tutto il mondo

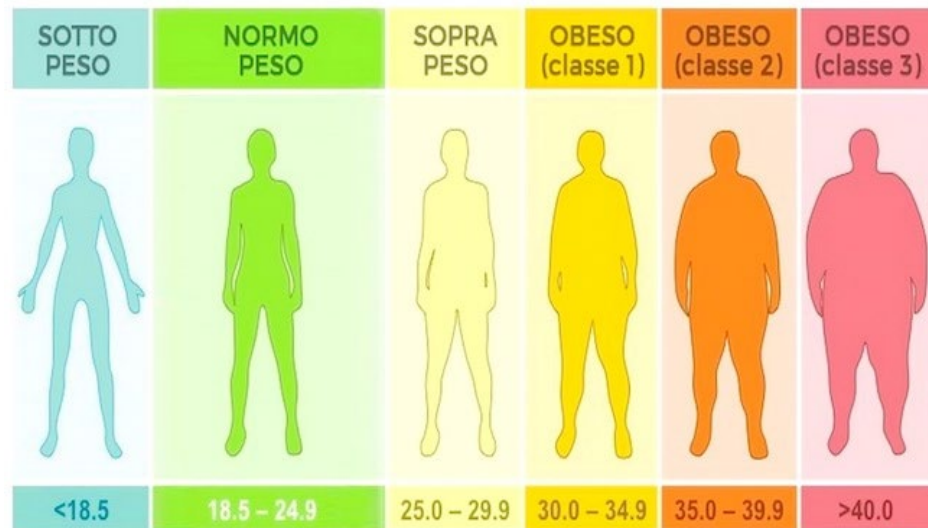
Oggi vi sono in studio ipotesi di una potenziale relazione diretta tra DM-obesità e cancro in termini di morbidità e mortalità

OBESITA' NEL MONDO

OMS stima che più del 50% della popolazione rischia di essere obesa/sovrappeso entro il 2035; attualmente circa il 38 % della popolazione è obesa/sovrappeso e circa il 30% in età adolescenziale.



$$\text{BMI} = \frac{\text{Peso corporeo (Kg)}}{\text{Altezza}^2 \text{ (m)}}$$



Dati Istat Italia su sovrappeso ed obesità età > 18 anno 2021

Figura 1. Persone di 18 anni e più in eccesso di peso e obesità, per classe di età e genere. Anno 2021 (tassi per 100 persone)



Fonte: Istat, Indagine aspetti della vita quotidiana.

¹ Per gli adulti dai 18 anni e oltre le stime prodotte dall'Istat sono calcolate sui dati antropometrici di peso e statura, riferiti dagli intervistati appartenenti ad un campione rappresentativo della popolazione di 39.145 individui e tengono conto della classificazione dell'Oms dell'Indice di massa corporea (BMI – Body Mass Index).

>35% sovrappeso, 10% obesi



DIABETICI NEL MONDO

- 537 milioni di adulti nel mondo tra i 20-79 anni sono affetti da diabete (dati del 2021) pari al 10% della popolazione adulta. Il 90% presentano DM2 che aumenta al crescere dell'età fino a raggiungere il 21% tra le persone ultra 75enni

DIABETICI IN ITALIA



- Prevalenza del diabete diagnosticato in Italia è di circa il 5,9%-6 % pari a oltre 3,5 milioni di persone
- Il 6% degli italiani è diabetico e di essi il 70% è sovrappeso o obeso (tra i 2-3 milioni)

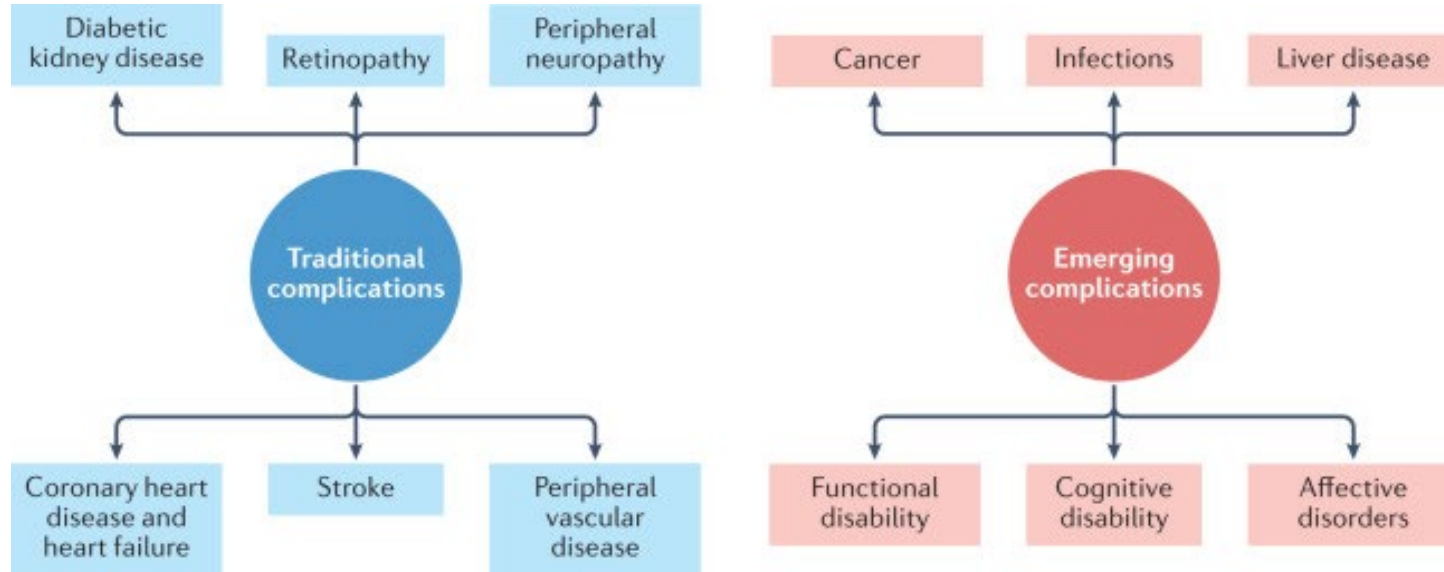
DIABETE E TUMORI

- Tra l'8 e il 18% dei pazienti oncologici ha anche una diagnosi di diabete mellito
- Il 38% dei pazienti ricoverati presenta iperglicemia (percentuale anche più alta nei pazienti ricoverati per cure oncologiche)
- I due terzi dei pazienti ricoverati con iperglicemia hanno già una diagnosi di DM mentre un terzo riceve la diagnosi durante il ricovero

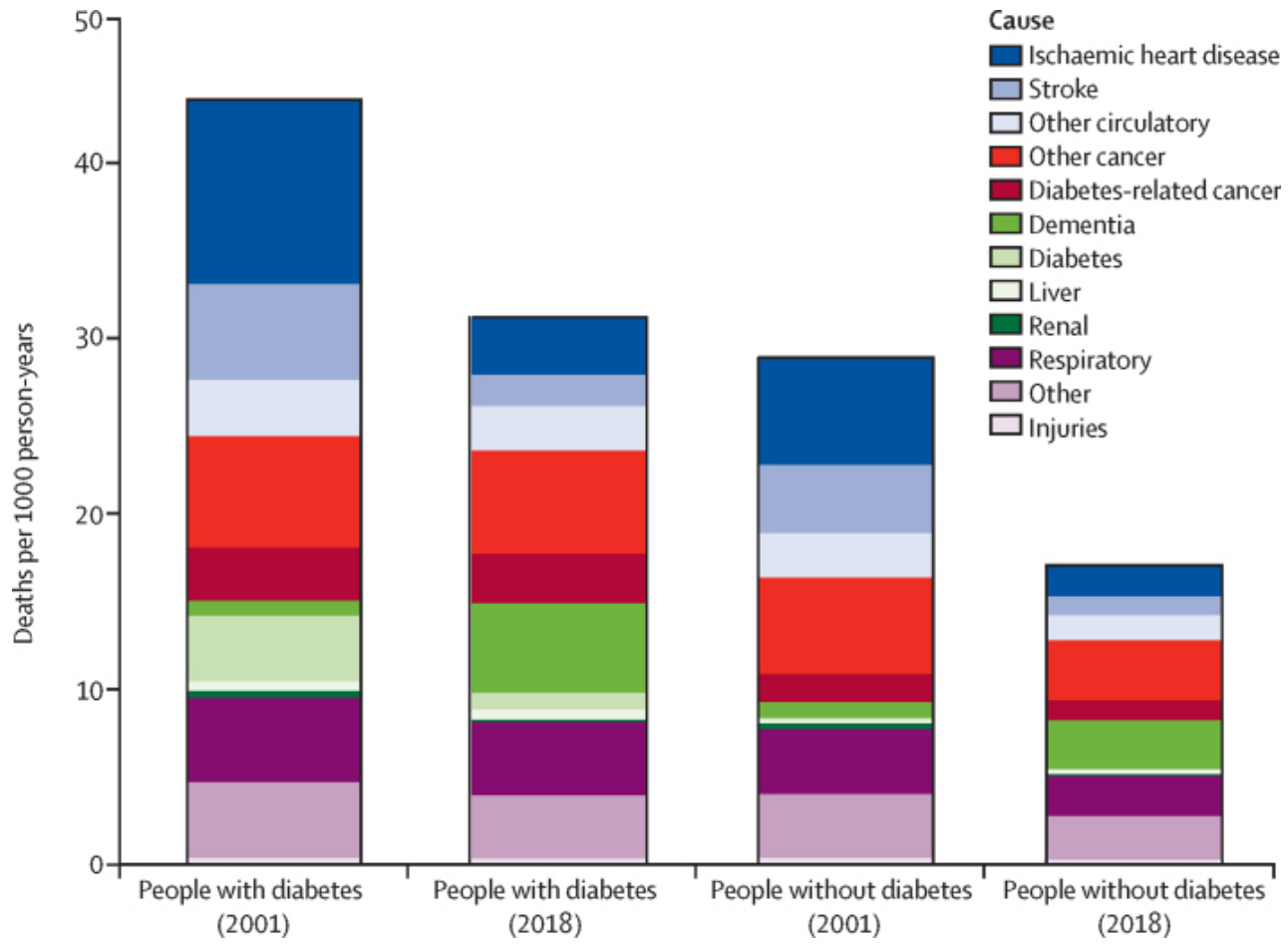
Ko C e al J Surg Res; Habib e al ISRN Oncol 2013

Umpierrez e al. J Clin Endocrinol Metab 2002

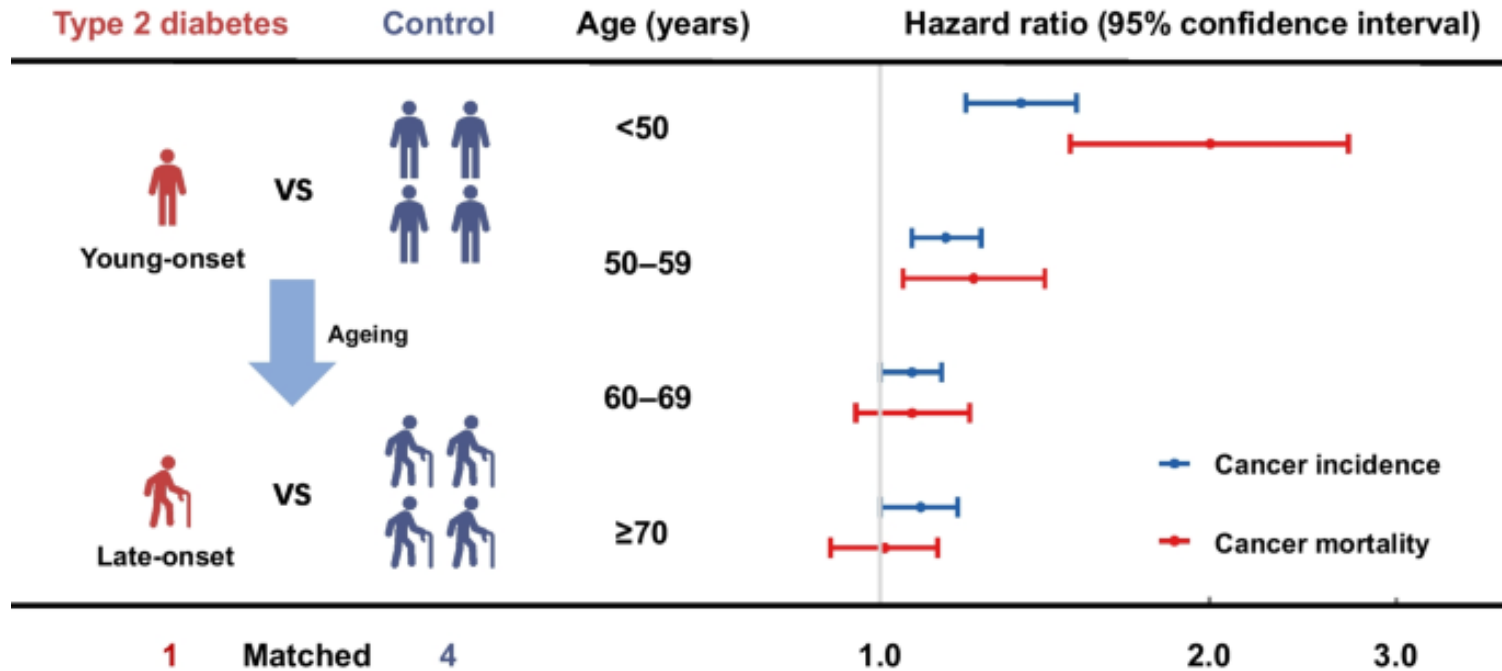
The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus



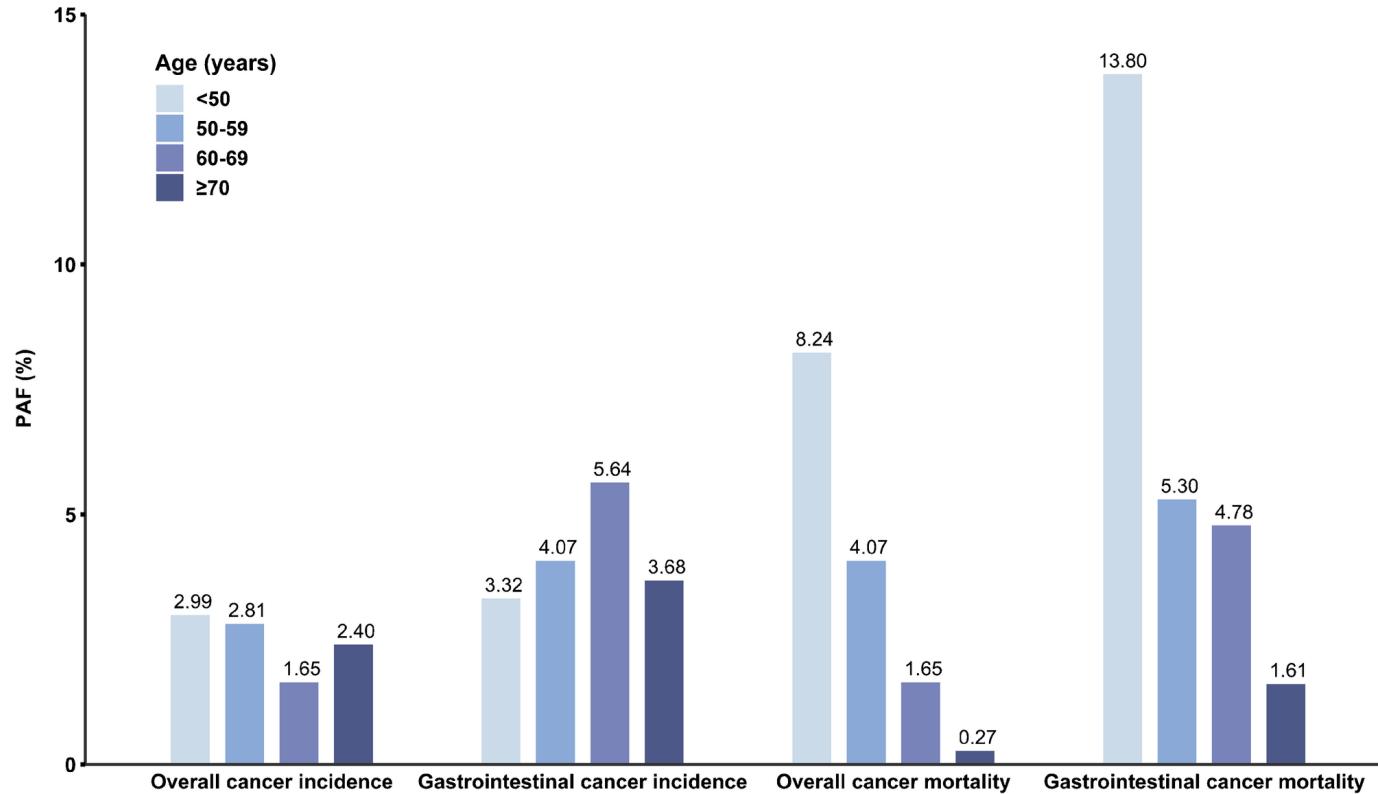
Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records



Age at diagnosis modifies associations of type 2 diabetes with cancer incidence and mortality: a retrospective matched-cohort study



Age at diagnosis modifies associations of type 2 diabetes with cancer incidence and mortality: a retrospective matched-cohort study



Yang, Z., Wu, Y., Xu, L. *et al.* *Diabetologia*(2023)

Sopravvivenza generale nei pazienti oncologici con o senza preesistente DM

Diabete associato a un aumento del rischio di mortalità pari a **1.41**, rispetto ai soggetti con livelli normali di glicemia per tutti i tipi di cancro.

Analisi dei sottogruppi delle varie tipologie di cancro ha mostrato un aumento del rischio di mortalità per tumore dell'endometrio (HR=1.76), della mammella (HR=1.61) e del colon-retto (HR=1.32).

I pazienti oncologici con preesistente diabete hanno nel lungo periodo un rischio maggiore di morte per tutte le cause rispetto a quelli senza diabete

Sopravvivenza generale nei pazienti oncologici con o senza preesistente DM

- Comorbidità del paziente diabetico (cardiopatia ischemica, IRC, neuropatia, obesità) possono influenzare le decisioni del clinico.
- Pazienti con diabete pre-esistente possono avere risposte peggiori ai trattamenti con aumentato rischio di infezioni e di mortalità intraoperatoria
- Paziente con diabete pre-esistente possono presentare neoplasie in stadio più avanzato per pratiche di screening subottimali
- La diagnosi e il trattamento del tumore possono «distrarre il medico e il paziente» dal management del diabete, PA e lipidi

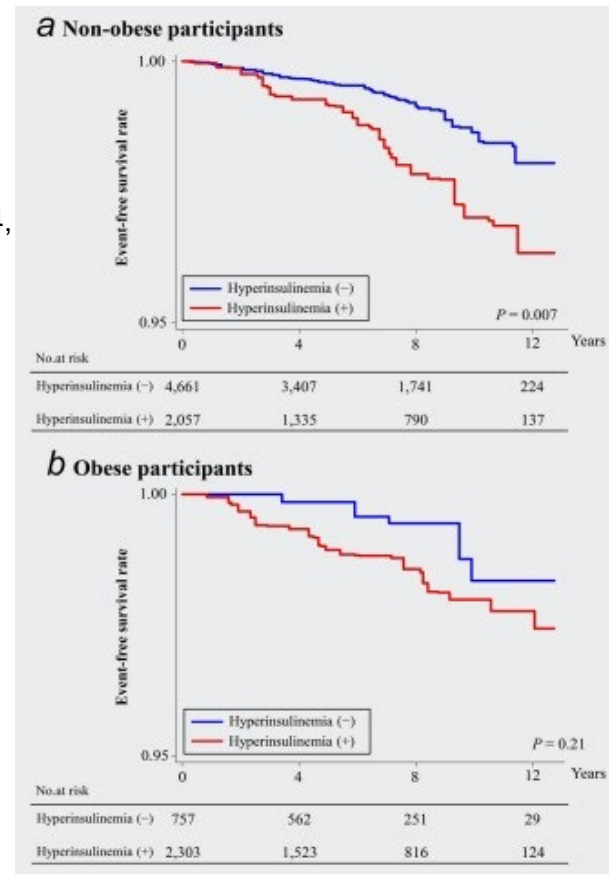
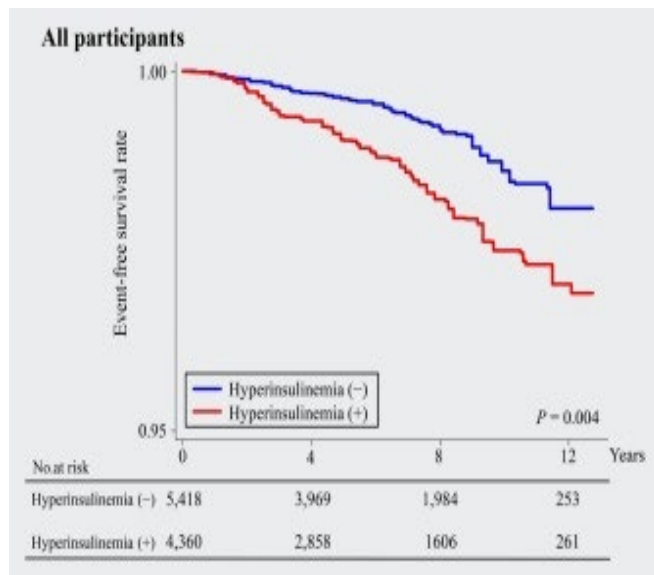
E' possibile che la mortalità correlato al diabete sia completamente indipendente dal cancro e dai trattamenti antitumorali

- Le ROS indotte dall'iperglicemia possono aumentare la permeabilità endoteliale e modificare la membrana basale favorendo il processo di metastatizzazione
- Aumento della proliferazione cellulare e metastatizzazione in un ambiente caratterizzato da iperinsulinemia ed iperglicemia

Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in non-obese and obese people: a population-based observational study

Studio di coorte prospettico

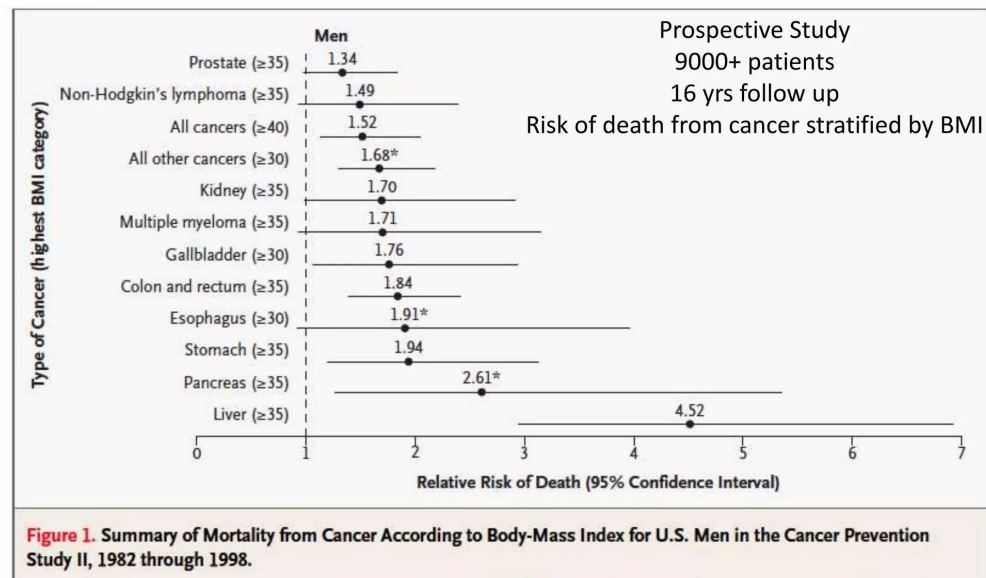
- Iperinsulinemia ($\geq 10 \mu\text{U/mL}$ a digiuno)
- 9778 partecipanti ≥ 20 anni senza diabete o storia di cancro
- 6718 non obesi (2057 con iperinsulinemia [30.6%])
- 3060 obesi (2303 con iperinsulinemia [75.3%]).
- Nell'analisi multivariata mortalità per cancro piu' alta nei pz con iperinsulinemia (HR 2.04, 95% CI 1.24-3.34, $P=0.005$), anche nei non obesi (HR 1.8, 95% CI 1.07-3.35, $P=0.02$)



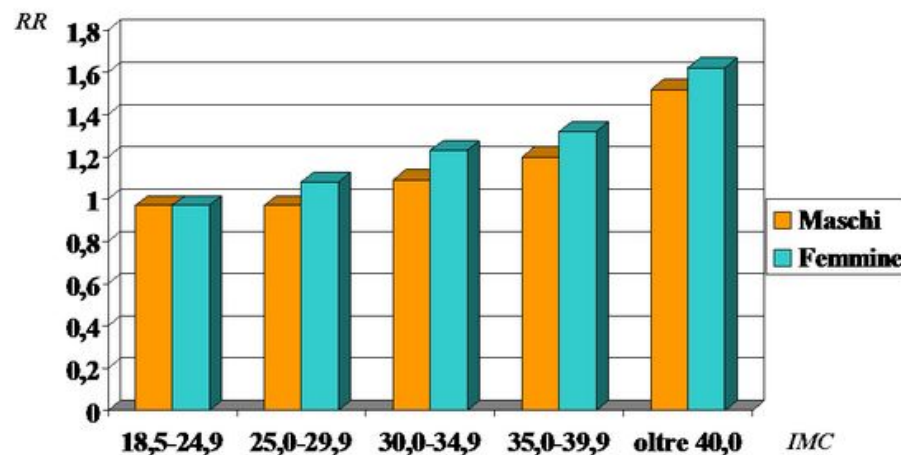
Sovrappeso, Obesità e mortalità per cancro

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

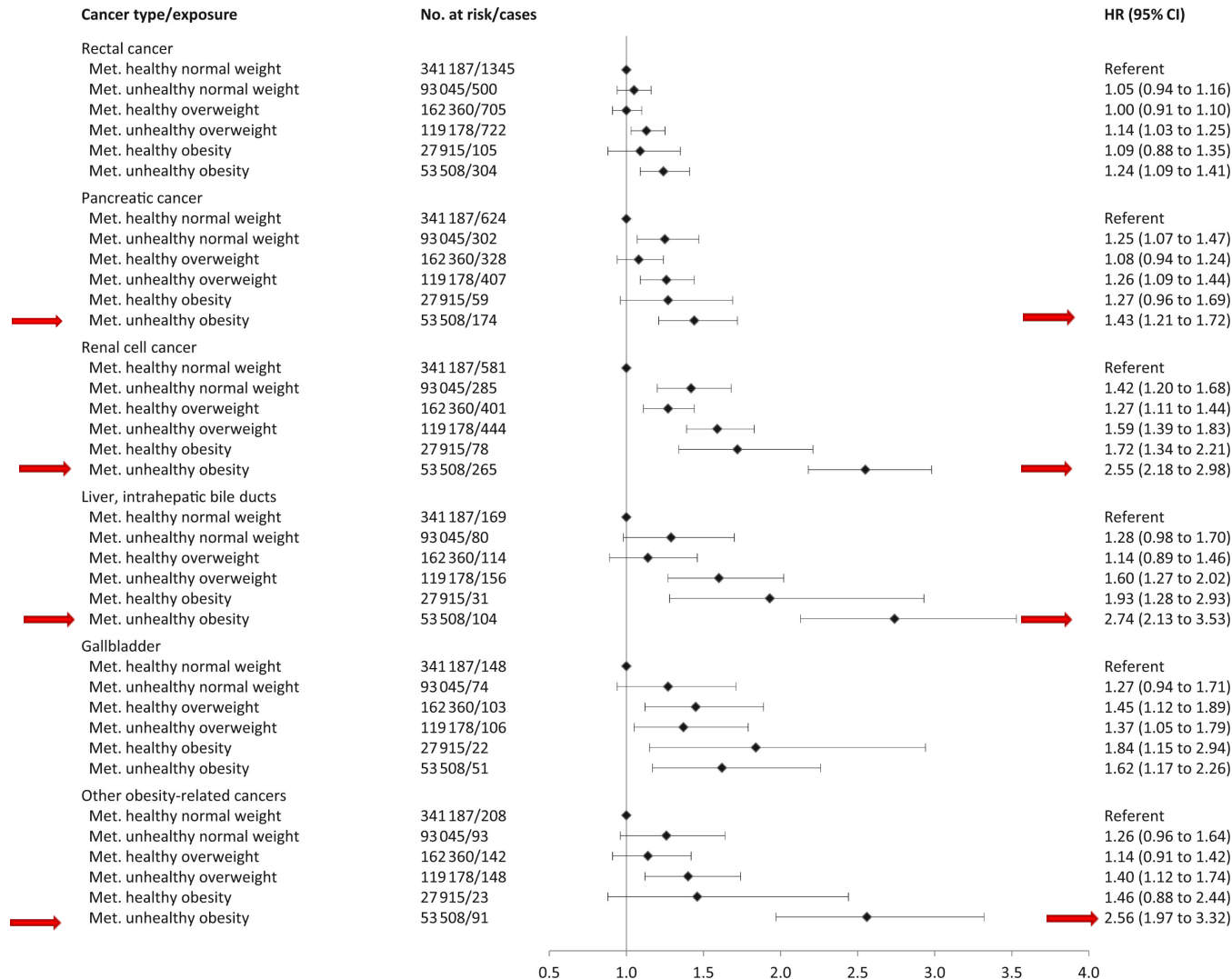
Eugenia E. Calle, Ph.D., Carmen Rodriguez, M.D., M.P.H., Kimberly Walker-Thurmond, B.A., and Michael J. Thun, M.D.
New England Journal of Medicine. April 4, 2003



Obesità e mortalità per cancro



Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study



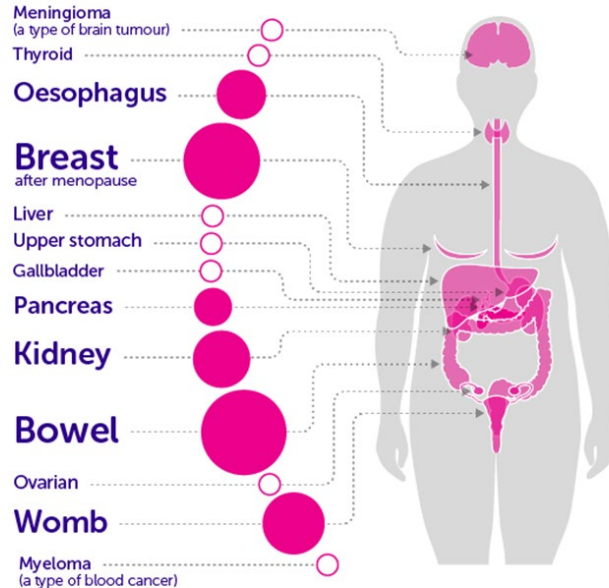
I dati provengono da 797193 individui europei di cui 23630 hanno sviluppato un cancro. I confronti sono stati con persone metabolicamente sane.

Cancro associato a diabesità

BEING OVERWEIGHT CAN CAUSE 13 TYPES OF CANCER

●●● Larger circles indicate cancers with more UK cases linked to being overweight or obese

○ Number of linked cases are currently being calculated and will be available in 2017



LET'S BEAT CANCER SOONER
cruk.org

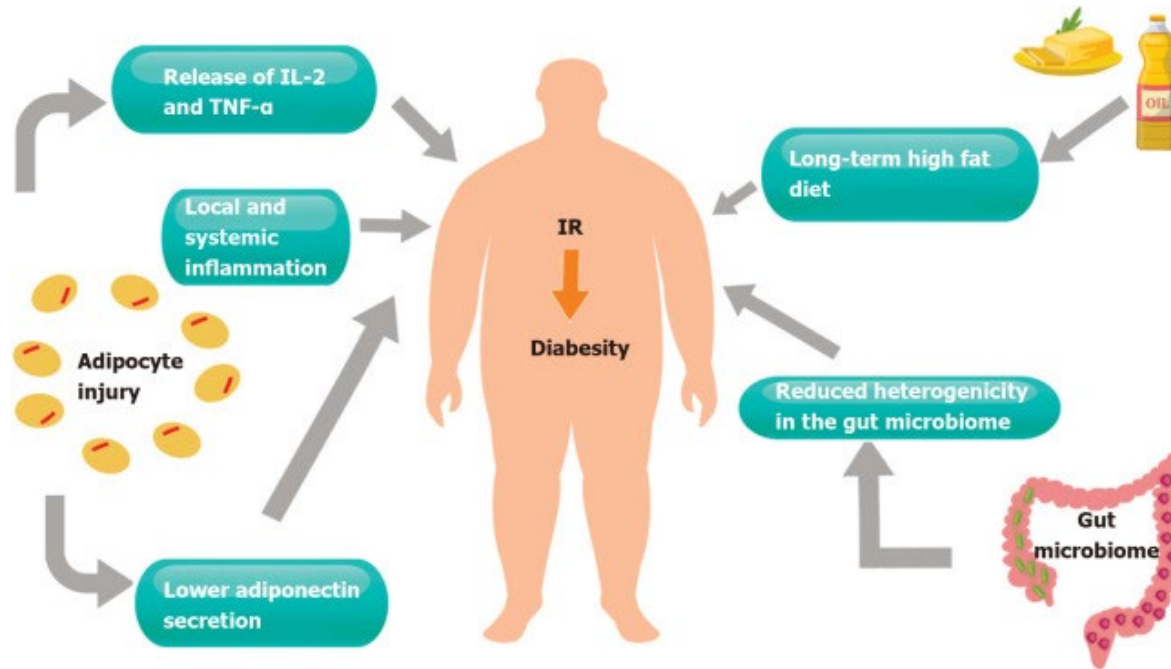


Diabete e obesità

- Colon-retto
- Mammella
- Fegato
- Endometrio
- Pancreas

Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: e6–15

Pathophysiology of diabetes as evidenced by recent literature.



DOI: 10.4239/wjd.v14.i4.396 Copyright ©The Author(s) 2023.

Meccanismo centrale nell'insulino resistenza è l'adiposità centrale viscerale che si caratterizza con inefficacie metabolismo glucidico In presenza di IR tessuti quali fegato, muscolo, tessuto adiposo esprimono pathway cellulari e biochimiche alterate

Management of diabetes; World J. Of diabetes; April 2023
M. Michaelidou, J.M Pappachan, M.S.Jeeyavudeen

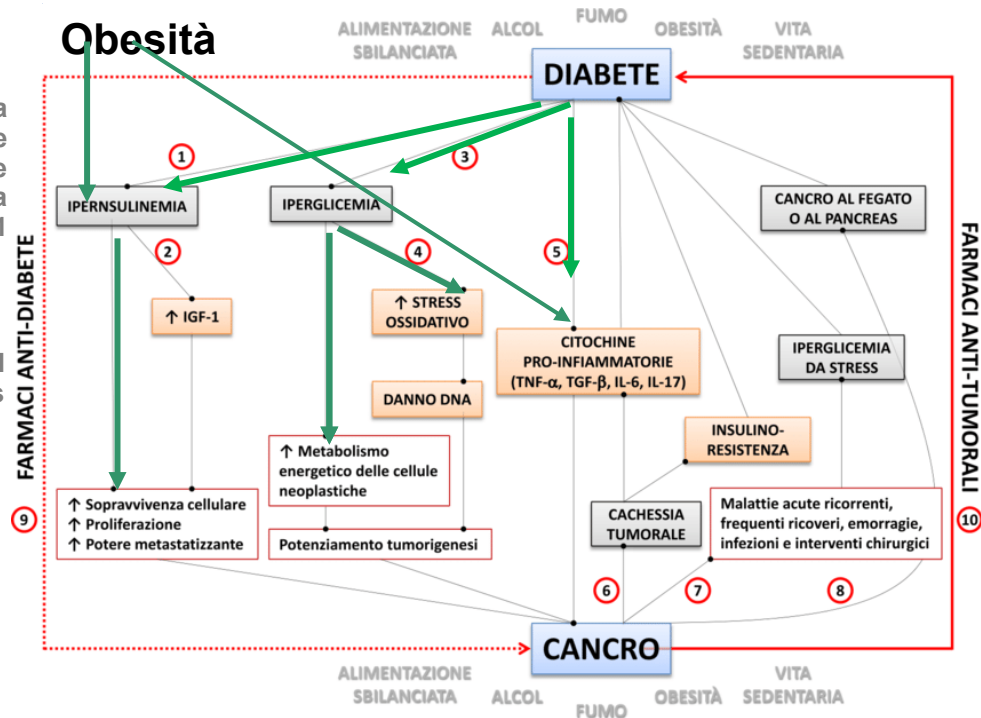
Correlazioni tra diabete obesità e cancro possibili meccanismi fisiopatologici

Fattori di rischio condivisi (obesità, vita sedentaria, alimentazione sbilanciata, fumo di sigaretta e consumo eccessivo di alcol)

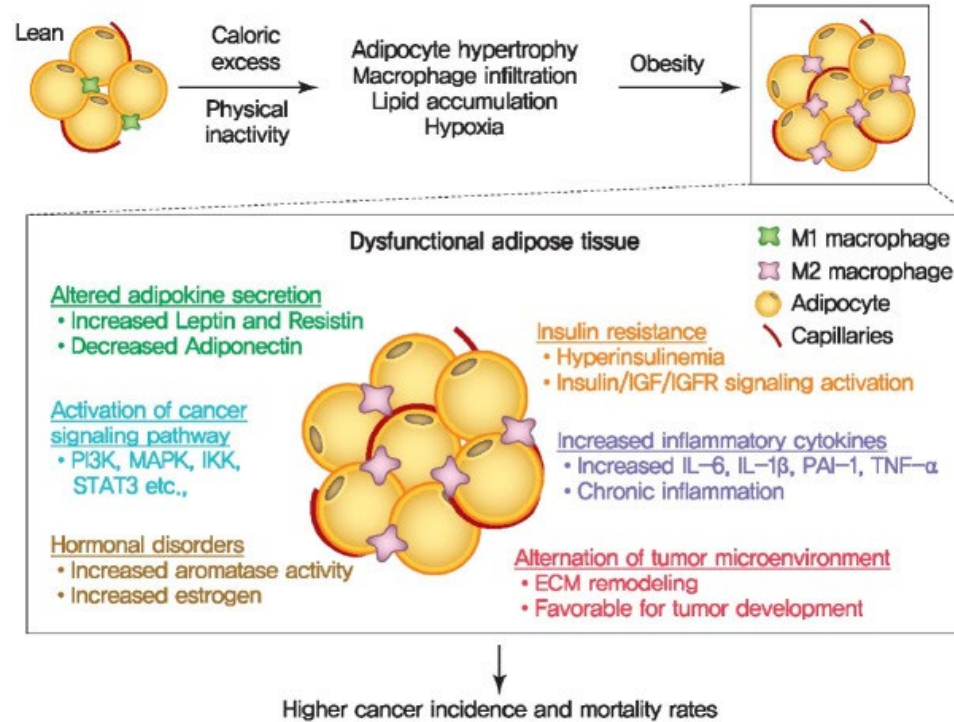
Possibili meccanismi alla base di questa relazione: **iperinsulinemia, iperglicemia, infiammazione cronica**

L'iperinsulinemia legandosi a IGF-1 sulla superficie delle cell neoplastiche ne aumenta la sopravvivenza e proliferazione; l'eccesso di insulina riduce la prozione epatica di IGFBP-1 con maggiore disponibilità di IGF-1

L'iperglicemia fonte di energia per le cell neoplastiche e determina stress ossidativo



RUOLO DELL'OBESITA NEL CANCRO



- **Consensus 2022 dell'American Diabetes Association (ADA) e dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) sulla gestione dell'iperglicemia negli adulti con diabete di tipo 2**

Le due principali novità del documento sono:

- **Ruolo centrale nel controllo del peso corporeo**, come parte cruciale nell'approccio alla gestione del DM2 e alla prevenzione delle complicanze d'organo ad esso associate;
- la **personalizzazione** delle strategie e degli obiettivi terapeutici, con un approccio centrato sulla persona, che tenga conto delle caratteristiche cliniche individuali, dell'età, delle comorbidità, del rischio di complicanze e di effetti collaterali della terapia (in particolare ipoglicemia e aumento di peso), inoltre del contesto socio-economico e culturale in cui il paziente si inserisce, e delle sue preferenze, allo scopo di aumentarne il coinvolgimento nella cura di sé e migliorarne l'aderenza terapeutica.

Possibili strategie per ridurre il rischio oncologico nei soggetti con diabèsità

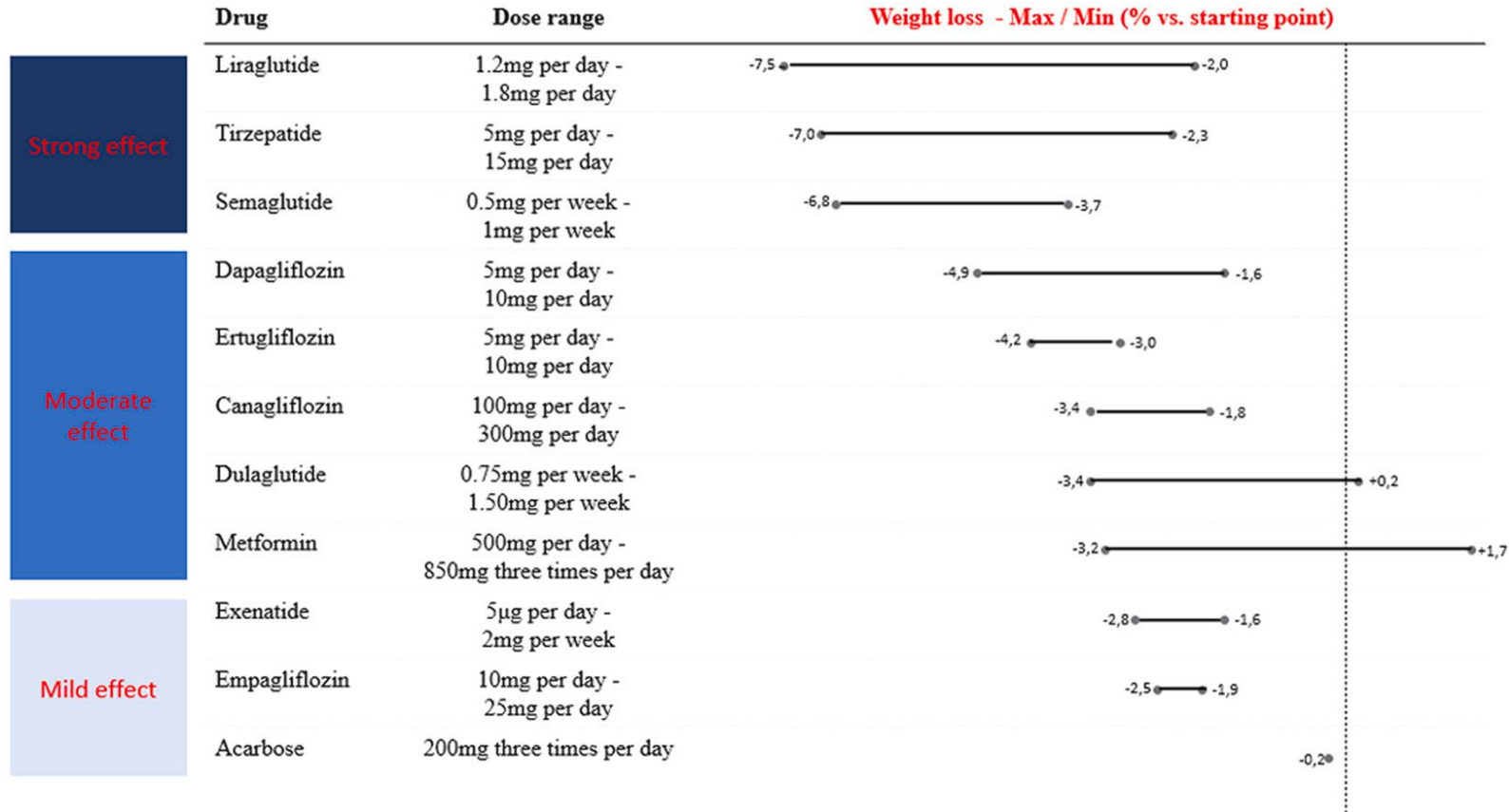
- Controllo del Diabete
- Controllo BMI
- Attività fisica
- Alimentazione

ANTI DIABETIC DRUGS AND WEIGHT IN PATIENTS TYPE 2 DIABETES

I farmaci ipoglicemizzanti posso essere divisi in 3 gruppi sulla base della loro efficacia sul calo ponderale:

- Lieve efficacia ($< 3\%$): metformina, empagliflozin, exenatide
- Modesta efficacia (tra 3 e 5%): canagliflozin, ertugliflozin, dapagliflozin, dulaglutide, metformina
- Forte efficacia ($> 5\%$): liraglutide, semaglutide, tirzepatide

ANTI DIABETIC DRUGS AND WEIGHT IN PATIENTS TYPE 2 DIABETES

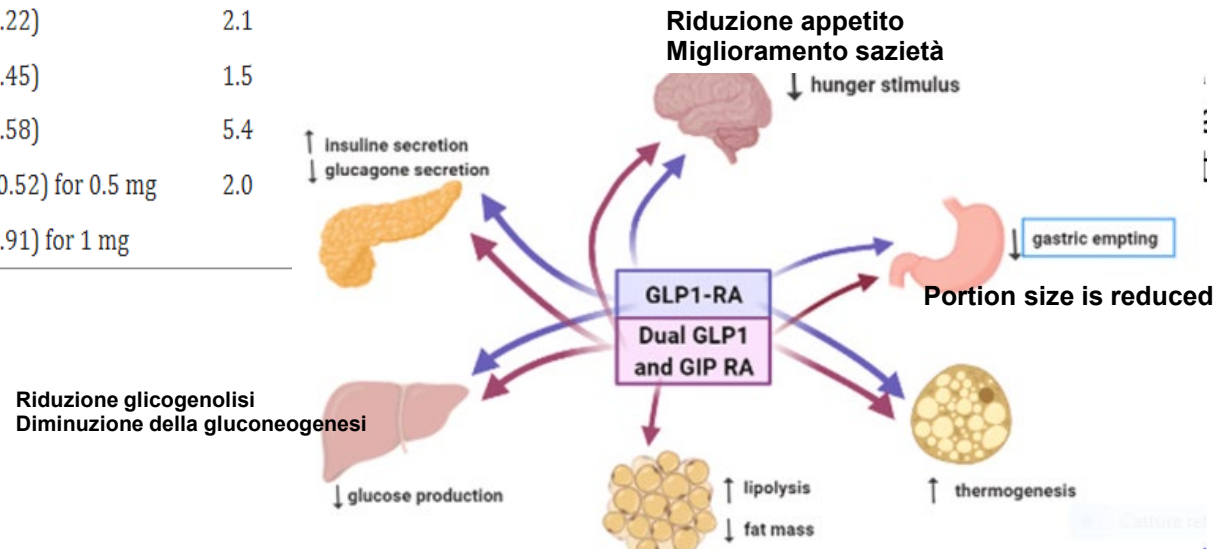


Effetti benefici dei diversi GLP1 sulla Diabesità

The benefits of different glucagon-like peptide-1 agonist molecules in the management of diabetes based on recent landmark clinical trials^[103]

Drug molecule	Mean weight reduction in kg (95%CI)	Mean % HbA1c reduction (95%CI)	Follow-up period (yr)
Exenatide (weekly)	-1.27 (-1.4 to -1.13)	-0.53 (-0.57 to -0.50)	3.2
Liraglutide	-2.3 (-2.5 to -2.0)	-0.40 (-0.45 to -0.34)	3.8
Lixisenatide	-0.7 (-0.9 to -0.5)	-0.27 (-0.31 to -0.22)	2.1
Albiglutide	-0.83 (-1.06 to -0.60)	-0.52 (-0.58 to -0.45)	1.5
Dulaglutide	-1.46 (-1.67 to -1.25)	-0.61 (-0.65 to -0.58)	5.4
Semaglutide	-2.87 (-3.47 to -2.28) for 0.5 mg -4.5 (-4.94 to -3.75) for 1 mg	-0.66 (-0.80 to -0.52) for 0.5 mg -1.05 (-1.19 to -0.91) for 1 mg	2.0

HbA1C: Haemoglobin; CI: Confidence interval.



Principali studi relativi alla perdita di peso nei pazienti diabetici trattati con GLP1 analoghi

Drug	Study	Dose (mg)	Average weight loss (Kg)	% Weight loss vs. baseline	Observation interval (weeks)	Drug	Study	Dose (mg)	Average weight loss (Kg)	% Weight loss vs. baseline	Observation interval (weeks)
Exenatide	Vilsbøll et al.	10 µg per day	-2.8 ± 1-3	NA	20	Semaglutide	SUSTAIN1	0.5 per week	-3.7 ± 0.8	- 4.1%	30
	Buse et al.	10 µg per day	-1.6 ± 0.3	- 1.7%	26			1.0 per week	-4.5 ± 0.8	- 4.9%	30
	De Fronzo et al.	10 µg per day	-2.8 ± 0.5	- 2.8%	30		SUSTAIN2	0.5 per week	-4.3 (No CI provided)	- 4.8%	56
		5 µg per day	-1.6 ± 0.4	- 1.6%	26			1.0 per week	-6.1 ± 1.0	- 6.8%	56
Liraglutide	Vilsbøll et al.	1.2 per day	-2.2 ± 1.3	NA	20		SUSTAIN3	1.0 per week	-5.6 (No CI provided)	- 5.8%	56
	Wadden et al.	3.0 per day	-8.4 ± 7.3	- 7.5%	56		SUSTAIN4	0.5 per week	-3.5 ± 0.4	- 3.7%	30
	Davies et al.	3.0 per day	-6.4 (No CI provided)	- 6.0%	56			1.0 per week	-5.2 ± 0.5	- 5.6%	30
		1.8 per day	-5.0 (No CI provided)	- 4.7%	56		SUSTAIN6	0.5 per week	-3.6 (No CI provided)	- 3.9%	104
								1.0 per week	-4.9 (No CI provided)	- 5.3%	104
Dulaglutide	Wysham et al.	1.50 per week	-1.3 ± 0.3	- 1.4%	26						
		0.75 per week	+0.2 ± 0.3	+ 0.2%	26	Sema orale	PIONEER	14.0 daily	-4.2 (No CI provided)	- 4.8%	190
	Nauck et al.	1.50 per week	-3.0 ± 0.2	- 3.4%	52	Tirzepatide	Frias et al.	5 per day	-2.1 (no CI provided)	- 2.3%	26
		0.75 per week	-2.6 ± 0.2	- 3.0%	52			10 per day	-4.4 (no CI provided)	- 4.7%	26
								15 per day	-6.2 (no CI provided)	- 7.0%	26

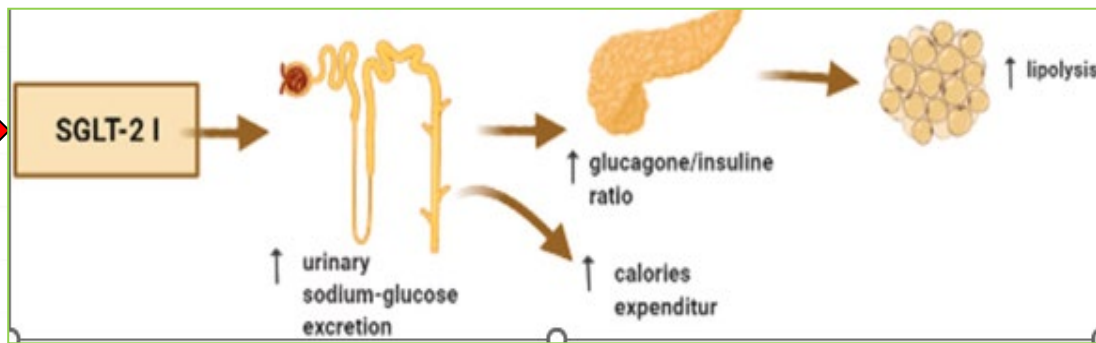
Lieve efficacia (< 3%):
exenatide

Modesta efficacia (tra 3.2 e 5%):
dulaglutide

Forte efficacia (> 5%):
liraglutide, semaglutide, tirzepatide

Meccanismi d'azione degli SGLT2i nel miglioramento della diabetesi

	Drug	Dose range	Weight loss - Max / Min (% vs. starting point)
Strong effect	Liraglutide	1.2mg per day - 1.8mg per day	-7,5 → -2,0
	Tirzepatide	5mg per day - 15mg per day	-7,0 → -2,3
	Semaglutide	0.5mg per week - 1mg per week	-6,8 → -3,7
Moderate effect	Dapagliflozin	5mg per day - 10mg per day	-4,9 → -1,6
	Ertugliflozin	5mg per day - 10mg per day	-4,2 → -3,0
	Canagliflozin	100mg per day - 300mg per day	-3,4 → -1,8
	Dulaglutide	0.75mg per week - 1.50mg per week	-3,4 → +0,2
	Metformin	500mg per day - 850mg three times per day	-3,2 → +1,7
Mild effect	Exenatide	5µg per day - 2mg per week	-2,8 → -1,6
	Empagliflozin	10mg per day - 25mg per day	-2,5 → -1,9
	Acarbose	200mg three times per day	-0,28



Riduzione dell'assorbimento del glucosio dai tubuli renali con aumento dell'escrezione renale di glucosio; riduzione di circa 0,69% di HBA1c e perdita di peso media di 0,9-2,5 Kg (200-400 calorie escrete/die). Miglioramento del circonferenza vita ed obesità viscerale.

Principali studi relativi alla perdita di peso nei pazienti diabetici trattati con SGLT2- inibitori

Drug	Study	Dose (mg)	Average weight loss (Kg)	% weight loss vs. baseline	Observation interval (weeks)
Empagliflozin	EMPA-REG Study	25 per day	-2.0 ± 0.5	-2.5%	24
		10 per day	-1.6 ± 0.4	-1.9%	24
		5 per day	-1.5 ± 0.2	NA	24
		25 per day	-1.5 ± 0.2	NA	24
Ertugliflozin	VERTIS SITA2 study	5 per day	-3.4 ± 0.4	NA	26
		15 per day	-3.0 ± 0.4	NA	26
	VERTIS FACTORIAL	5 per day	-2.7 ± 0.4	- 3.0%	26
		15 per day	-3.7 ± 0.4	- 4.2%	26

Lieve efficacia (< 3.2%): empagliflozin

Modesta efficacia (tra 3.2 e 5%): canagliflozin, ertugliflozin, dapagliflozin

Drug	Study	Dose (mg)	Average weight loss (Kg)	% weight loss vs. baseline	Observation interval (weeks)
Canagliflozin	Stenlöf et al.	100 per day	-1.9 ± 0.3	-2.2%	26
		300 per day	-2.9 ± 0.7	-3.3%	26
	CANVAS study	100 per day	-1.6 ± 0.1	-1.8%	188
		100 per day	-2.3 (no CI provided)	-2.6%	12
	Rosenstock et al.	300 per day	- 3.0 (no CI provided)	-3.4%	12
		300 per day	- 3.0 (no CI provided)	-3.4%	12
Dapagliflozin	Ferrarini et al.	5 per day	-2.8 ± 0.5	-3.2%	24
		10 per day	-3.2 ± 0.5	-3.4%	24
		10 per day	-3.2 ± 0.4	NA	52
	Nauck et al.	10 per day	-1.8 ± 0.2	NA	218
		10 per day	-1.8 ± 0.2	NA	218
	Bailey et al.	5 per day	-2.9 ± 0.5	-3.4%	24
		10 per day	-1.5 ± 0.2	-1.8%	102
		10 per day	-2.7 ± 0.5	-3.1%	24
		10 per day	-1.4 ± 0.3	-1.6%	102
	Bolinder et al.	10 per day	-4.5 ± 0.9	-4.9%	52

Effetti benefici dei diversi SGLT2i sulla Diabesità

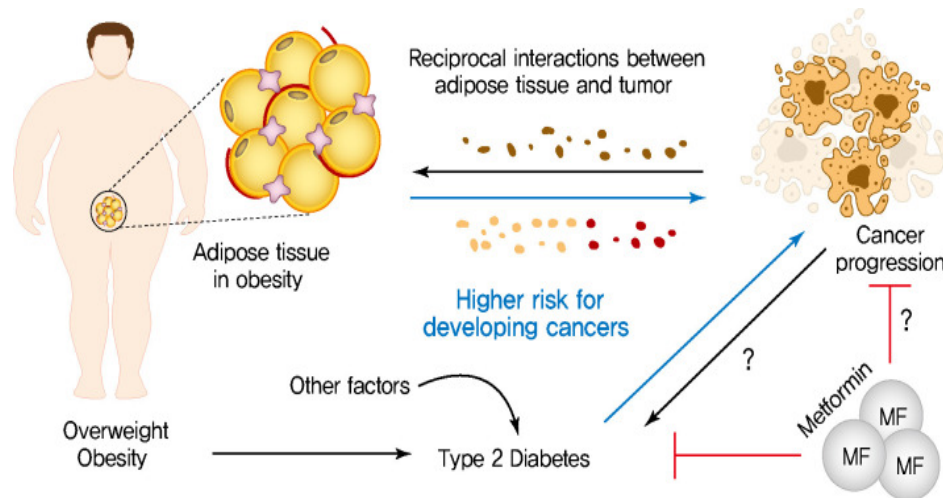
The beneficial effects of different sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in the management of diabetes based on recent landmark clinical trials[[104-108](#)]

Ref.	Drug molecule	Mean weight reduction in kg (SE/95%CI)	Mean % haemoglobin reduction (95%CI)	Follow-up
Neal <i>et al</i> [104], 2017 (CANVAS)	Canagliflozin	-1.60 (- 1.70 to -1.51)	-0.58 (-0.61 to -0.56)	3.5 yr
Wiviott <i>et al</i> [105], 2019 (DECLARE)	Dapagliflozin	-1.80 (-2.00 to -1.70)	-0.42 (-0.45 to -0.40)	4.2 yr
Häring <i>et al</i> [106], 2014 (EMPA-REG)	Empagliflozin	-1.63 (-2.11 to -1.5) for 10 mg	-0.57 (-0.70 to -0.43) for 10 mg	24 wk
		-2.01 (-2.49 to -1.53) for 25 mg	-0.64 (-0.77 to -0.50) for 25 mg	
Rosenstock <i>et al</i> [107], 2018 (VERTIS-MET)	Ertugliflozin	-3.00 (-3.30 to -2.70) for 5 mg	-0.70 (-0.90 to -0.50) for 5 mg	24 wk
		-2.90 (-3.20 to -2.60) for 15 mg	-0.90 (-1.00 to -0.70) for 15 mg	
Dagogo-Jack <i>et al</i> [108], 2018 (VERTIS-SITA)	Ertugliflozin	-2.0 (-2.7 to -1.4) for 5 mg	-0.70 (-0.90 to -0.50) for 5 mg	26 wk
		-1.7 (-2.4 to -1.1) for 10 mg	-0.80 (-0.90 to -0.60) for 10 mg	

HbA1C: Haemoglobin; CI: Confidence interval.

Metformina

- Perdita di peso
- Effetto centrale di soppressione dell'appetito
- Effetto insulino-sensibilizzante con il vantaggio che la sua aggiunta alla tp insulinica mitiga l'aumento di peso
- > 70 interventional active studies worldwide investigating the effects of metformin on cancer-related outcomes including prostate, breast, colon pancreatic, endometrium, thyroid, bladder, uterus cancer, brain tumors/ metastases, HCC, NET, CLL, MM, melanoma, chemoprevention, adjuvant and advanced/metastatic settings



Diabetes Metab J. 2021 Nov;45(6):799-812. doi: 10.4093/dmj.2021.0077. Epub 2021 Nov 22.

ClinicalTrial.gov, accessed September 16 2019]

Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review

Studi pubblicati fra 2007 e 2019 valutanti l'associazione fra uso di metformina e rischio di cancro nel diabete mellito tipo 2.

Risultati: La meta-analisi ha incluso 67 studi, per un totale di 10.695.875 persone con diabete mellito tipo 2 e 145.108 casi di cancro.

Nelle persone con diabete mellito tipo 2 che hanno utilizzato metformina il rischio di cancro era significativamente più basso rispetto a quello osservato fra coloro che non avevano mai utilizzato metformina (OR 0.70; 95%IC: 0.65-0.76).

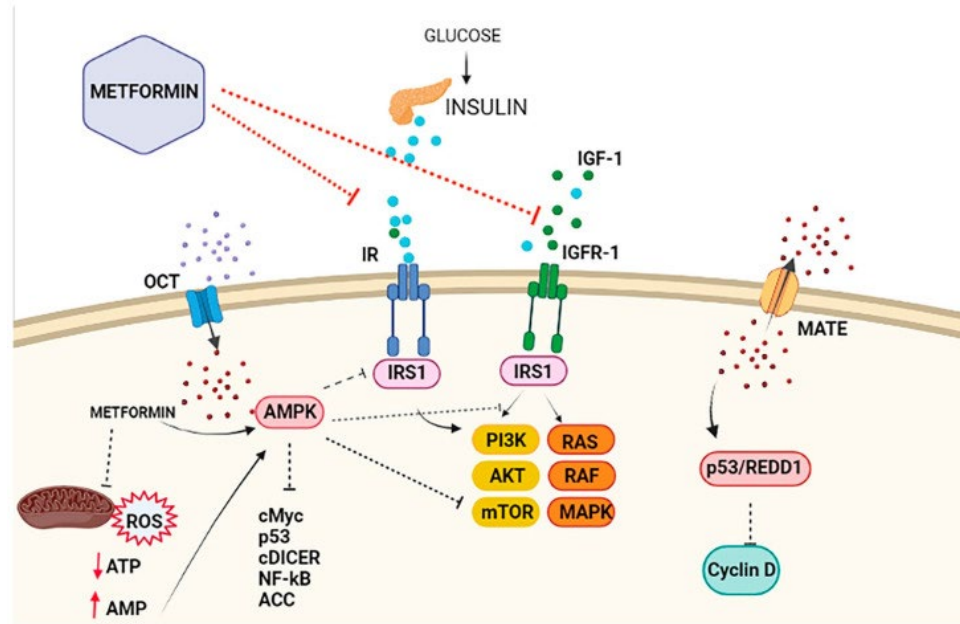
L'uso di metformina era significativamente associato a minor rischio di cancro della vescica, del colo-retto, dell'esofago, del fegato, del polmone, del pancreas, della prostata, di capo e collo.

Anche in confronto ad altri trattamenti farmacologici per il diabete, l'uso di metformina risultava protettivo verso il cancro (OR 0.80; 95%IC: 0.73-0.87).

I risultati di questa meta-analisi indicano che la metformina potrebbe essere un fattore protettivo indipendente per il cancro nelle persone con diabete mellito tipo 2.

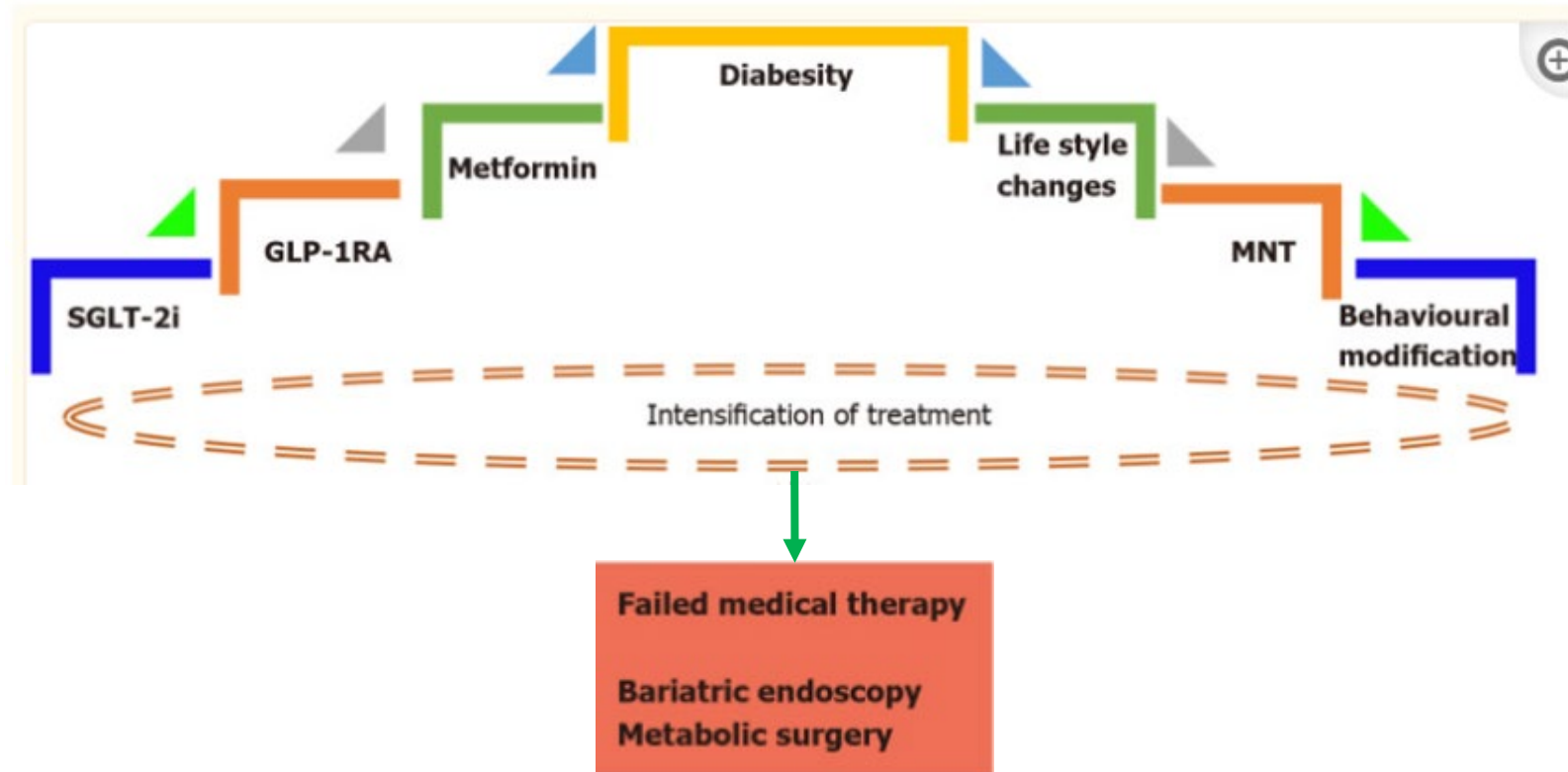
L'effetto protettivo della metformina potrebbe essere direttamente correlato al suo complesso meccanismo di azione, mediato dall'attivazione dell'AMP chinasi. Il pathway AMP chinasi è coinvolto nella regolazione della sintesi di diverse proteine responsabili della promozione mitotica, della divisione cellulare, dell'apoptosi e anche dell'autofagia cellulare. Inoltre, la metformina riduce i livelli circolanti di insulina e promuove l'attivazione del sistema immunitario.

Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now?



Antiproliferative effects of metformin on breast cancer cells. The antiproliferative activity of metformin in breast cancer is partly attributed to its ability to reduce insulin/IGF1 levels, which inhibits the molecular pathways mediated by them that support tumor initiation and progression

An Evidence-based management algorithm for the management of diabetes



L'associazione del diabete, obesità e cancro è complessa per l'eterogeneità e la complessità di tali patologie, per l'interferenza che l'una patologia ha sull'altra e per più fattori e meccanismi che concorrono all'insorgenza di tumori nei diabetici e negli obesi

Il rischio di cancro e la mortalità per cancro è aumentato nella popolazione con diabetesi

Il ruolo della metformina come possibile «agente protettivo» emerge da numerosi studi

La gestione dei pazienti con diabetesi rappresenta una sfida non solo futura ma già attuale

Diabetes and Cancer: Cancer should be screened in routine diabetes assessment

Review, Diabetes Metab 2019, Sungwan et al