



PharmExtracta®

Newsletter ONCOLOGIA & SENOLOGIA n. 1 - Maggio 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

il tema del Covid-19 è entrato prepotentemente e irrispettoso nella nostra vita arrivando inevitabilmente a condizionarla.

Da diverse settimane stiamo gestendo l'emergenza cercando di garantire la continuità del nostro lavoro di seria e innovativa informazione scientifica.

Poiché questo momento complicato ci lascia il tempo di trovare nuovi stimoli per essere diversi e pronti domani, abbiamo pensato di proporle **una review** pubblicata su Anticancer Research nel 2018, *Relationship Between Metabolic Disorders and Breast Cancer Incidence and Outcomes. Is There a Preventive and Therapeutic Role for Berberine?*, che, attraverso l'analisi delle principali proprietà della **BERBERINA** (ipolipemizzante, ipoglicemizzante, insulino-sensibilizzante, anti-steatosica, anti-infiammatoria, anti-microbica e di modulazione del microbiota intestinale), rende evidente come essa dovrebbe essere proposta a scopo preventivo e terapeutico oncologico (prevenzione terziaria) ai pazienti che presentano alterazioni metaboliche di vario grado.

[LINK ALLA REVIEW](#)

Nel caso fosse interessato a visionare altri video o articoli risponda a questa e-mail e saremo lieti di aggiornarla.

Sperando di aver fatto una cosa gradita, ed in attesa che l'informatore scientifico possa tornare ad incontrarla, le auguriamo cordiali saluti.



Relationship Between Metabolic Disorders and Breast Cancer Incidence and Outcomes.

Is There a Preventive and Therapeutic Role for Berberine?

M. Cazzaniga, B. Bonanni

I disordini metabolici, intesi principalmente come l'alterazione più o meno marcata sia del profilo lipidico e glucidico oltre alla presenza clinica delle loro dirette conseguenze, sono una condizione patologica in notevole espansione (1).

L'obesità, il sovrappeso, la sindrome metabolica, il diabete o più sfumatamente la presenza di insulino-resistenza sono infatti condizioni ormai diffusissime nella popolazione mondiale e dei riconosciuti **fattori di rischio** per alcune delle patologie più frequenti ed infauste del nostro tempo. A questo proposito però esiste una evidente e pericolosa disparità di considerazione relativa alla relazione esistente fra queste condizioni e differenti stati patologici. In particolare mentre è ben riconosciuta e giustamente considerata la loro correlazione con le malattie cardiovascolari, esiste una evidente sottovalutazione della loro importanza **nell'insorgenza e nella progressione di molte patologie oncologiche ed in particolare quelli ormono-dipendenti** come ad esempio quelli dell'apparato riproduttivo femminile e della mammella (2-4).

La relazione esistente fra queste condizioni e la carcinogenesi è molto complessa ed in parte ancora non ben chiarita soprattutto nell'esatta sequenza degli eventi, ma è ormai indiscutibile come la presenza o attivazione di alcuni **PATHWAYS** siano condizioni ormai riconosciute e soprattutto "modificabili" in questo scenario e giochino tutte un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nella progressione anche della malattia tumorale (5).

- **ALTERAZIONE DELLE ADIPOCITOCINE PRODOTTE DAL TESSUTO ADIPOSO**
- **INFIAMMAZIONE CRONICA**
- **ALTERAZIONI ORMONALI**
- **INSULINO-RESISTENZA**
- **IPERCOLESTEROLEMIA**
- **DISBIOSI INTESTINALE.**

Per questo motivo l'azione e i meccanismi promossi da queste condizioni, sono stati oggetto negli ultimi decenni di numerosi studi clinici volti a **verificare la possibilità di interferire con essi in modo da modificare, in definitiva, la storia e l'andamento della patologia oncologica sia in senso preventivo che terapeutico.**

Molti sono i composti che si sono rivelati efficaci in questo senso e fra questi i dati in letteratura riguardanti la **metformina** (6-8) e le **statine** (9,10) (derivanti da importanti studi clinici randomizzati, doppio-cieco e placebo controllati) sembrano essere al momento quelli più attendibili e riproducibili. Purtroppo però nonostante questo approccio clinico appaia adeguato e di non più rimandabile esecuzione, la presenza di effetti collaterali più o meno importanti accompagnati dalla necessità di trattamenti a lungo termine, rende l'utilizzo di questi composti **di difficile accettazione e**

mantenimento da parte dei pazienti, oltre che discretamente **controindicati quando utilizzati in associazione a terapie oncologiche di vario tipo.**

In sostanza pur non essendo più eticamente e clinicamente accettabile da un punto di vista oncologico e della buona pratica clinica, la sottovalutazione dell'importanza dei parametri metabolici nella storia della malattia, molto resta ancora da fare sulle modalità di intervento sugli stessi in particolare quando la nostra attenzione è rivolta a pazienti che hanno parametri metabolici alterati di lieve e modesta entità. Infatti paradossalmente mentre le pazienti con alterazioni di grado severo sono generalmente seguite da specialisti cardiologi e/o diabetologi e quindi attuano, inconsapevolmente, anche una attività preventiva oncologica, quelle con delle alterazioni di grado moderato o lieve vengono spesso sottovalutate e non trattate (se non con poco efficaci consigli dietetici e di stile di vita) e lasciate colpevolmente esposte a condizioni che impattano fortemente sulla loro incidenza/progressione della malattia neoplastica.

Per questo motivo vi è l'urgente **necessità di trovare ed introdurre nella normale pratica clinica composti alternativi/sinergici che mantengano la medesima attività ed efficacia di quelli convenzionali, annullando o mitigando i noti effetti collaterali.** A questo proposito i dati clinici riguardanti alcuni nutraceutici/fitoterapici sembrano evidenziare come questi siano ormai una validissima alternativa in termini di efficacia e sicurezza.

La **BERBERINA** in particolare, in virtù della sua riconosciuta **capacità di modulare contemporaneamente i profili lipidici e glucidici**, sembra essere il **composto ideale per controllare alcuni dei meccanismi carcinogenetici più attivi** in questo determinato settore della popolazione. La Berberina è un alcaloide estratto dalla radice di piante, prevalentemente di origine orientale, del genere *Berberis* (*B. Aristata* ed altre spp) ed è presente in commercio in formulazioni che la rendono pronta all'uso clinico (11).

In particolare il nutraceutico **BERBEROL** è una preparazione, **500 mg berberina + 105 mg silimarina**, che aumenta la biodisponibilità intestinale della berberina e presenta una serie di indiscutibili dati clinici, anche raccolti in recenti meta-analisi.

La caratteristica principale di questa molecola è la contemporanea capacità di influenzare e modulare sia il profilo lipidico che quello glucidico riuscendo da sola a controllare tutti i parametri metabolici delle nostre pazienti senza produrre ulteriori effetti collaterali.

Inoltre **il suo meccanismo di azione differente da quello delle statine ne rende possibile il loro contemporaneo utilizzo e la loro azione sinergica.** (12)

Le più recenti pubblicazioni su Berberol® riguardanti sia l'azione sul profilo lipidico che su quello glucidico sono entrambe state pubblicate nel 2019.

La prima, ***Metabolic effect of berberine-silymarin association: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials*** (Fogacci F, Grassi D, Rizzo M, Cicero AFG *Phytother Res.* 2019 Jan 10. doi: 10.1002/ptr.6282) raccoglie tutti gli studi randomizzati, doppio-cieco, placebo controllati (RCTs) **sull'azione di BERBEROL, 2 compresse die, sul profilo lipidico riportando un miglioramento del 25, 28 e 29 rispettivamente su Colesterolo totale, trigliceridi ed LDL** (13).

[LINK ALLA METANALISI](#)



251 pazienti trattati con **Berberol** vs 246 placebo

Pazienti • non a target • intolleranti alle statine • con sindrome metabolica	Colesterolo totale	-25.3 mg/dl
	Trigliceridi	-28 mg/dl
	Colesterolo LDL	-29.1 mg/dl
	Colesterolo HDL	+6 mg/dl
	Glicemia a digiuno	-7.5 mg/dl

Anche sul profilo glucidico una recentissima meta-analisi, *Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis* (Yaping Liang et al. Endocr J. 2019 Jan 28;66(1):51-63. doi: 10.1507/endocrj. EJ18-0109. Epub 2018 Nov 3.) ha evidenziato un importantissimo **effetto riduttivo della berberina in soggetti con T2DM sulla glicemia a digiuno e post-prandiale oltre che sull'emoglobina glicata** (14).

[LINK ALLA METANALISI](#)

Nello specifico possiamo definire la berberina come un composto con numerose proprietà, le principali delle quali possiamo classificarle in questo modo:

- **ipolipemizzante**
- **ipo-glicemizzante**
- **insulino-sensibilizzante**
- **anti-steatosica**
- **anti-infiammatoria**
- **anti-microbica.**

Recentemente inoltre la berberina ha evidenziato anche una **diretta attività nel modulare il microbiota intestinale** e quindi di possedere anche una vera e propria azione antimicrobica e di controllo su quello che sempre più spesso viene ritenuto un elemento fondamentale nell'insorgenza di svariate condizioni e patologie (15).

In considerazione di quanto scritto finora risulta evidente come **la berberina debba ormai a pieno titolo essere proposta a scopo preventivo e terapeutico oncologico (prevenzione terziaria) ad un nutrito gruppo di pazienti che presentano alterazioni di vario grado del loro strato metabolico.**

Tutti i professionisti quindi che seguono pazienti con disordini metabolici ed in particolare quelle che hanno contemporanei fattori di rischio per patologia oncologica o a maggior ragione chi ne è già affetto (o è stato affetto in passato) dovrebbero porre attenzione a questo scenario ed intervenire precocemente nella sua correzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523-9
2. Othman NH. Honey and cancer: sustainable inverse relationship particularly for developing nations-a review. Evid Based Complement Alternat Med 2012; doi: 10.1155/2012/410406
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008;371:569-78
4. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2011;29:40-6
5. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. Physiol Rev. 2015 Jul;95(3):727-48.

6. Cazzaniga M, Bonanni B. Relationship between metabolic reprogramming and mitochondrial activity in cancer cells. Understanding the anticancer effect of metformin and its clinical implications. *Anticancer Res* 2015;35:5789–96
7. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451–61
8. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:701–705
9. Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44:2122-32
10. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:649-55
11. Duggrell SA. Berberine-a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 May;14(5):683-5
12. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med*. 2004;10:1344-51
13. Fogacci F, Grassi D, Rizzo M, Cicero AFG. Metabolic effect of berberine-silymarin association: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Phytother Res*. 2019 Apr;33(4):862-870
14. Liang Y, Xu X, Yin M, Zhang Y, Huang L, Chen R, Ni J. Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis. *Endocr J*. 2019 Jan 28;66(1):51-63
15. Habtemariam S. Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacol Res*. 2020 May;155:104722.