



PharmExtracta®

Newsletter ONCOLOGIA & SENOLOGIA n. 3 - Giugno 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

siamo a proporle un **recentissimo studio**, *Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin*, pubblicato su *Frontiers in Endocrinology*, che chiarisce come diabete, iperglicemia, intolleranza glucidica insulino resistenza e iper-insulinemia influenzino l'incidenza e la prognosi della malattia oncologica.

BERBEROL, preparazione a base di berberina addizionata a silimarina per aumentarne la biodisponibilità intestinale, presenta una serie di indiscutibili dati clinici, anche raccolti in numerose e recenti meta-analisi, che giustificano il suo utilizzo **a scopo preventivo e terapeutico oncologico nei pazienti che presentano alterazioni glucidiche e lipidiche di vario grado**.

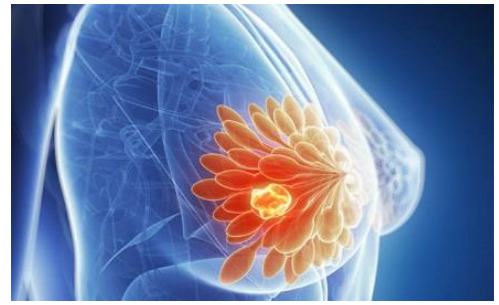
[LINK ALLO STUDIO](#)

Sperando di aver fatto una cosa gradita, le auguriamo cordiali saluti.



Il ruolo del **PROFILO GLICEMICO** nell'incidenza e prognosi dei tumori mammari

BERBEROL come prevenzione e terapia



La presenza di **iperglicemia, insulino resistenza e diabete conclamato hanno una stretta influenza sull'incidenza e sulla prognosi della malattia oncologica** ed in particolare sulle patologie tumorali ormonoresponsive come i **tumori mammari**.

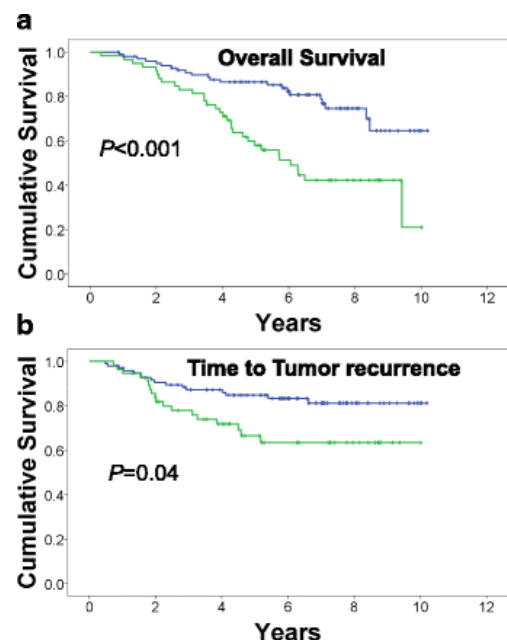
Una recente meta-analisi coinvolgente circa 730 mila pazienti ha evidenziato come la presenza di diabete mellito comporti un aumento di rischio per K mammario di circa il 23% (1).

Un'altra meta-analisi, pubblicata sul JAMA, ha evidenziato un aumento del rischio di morte (HR dell'1.76% e dell'1.61% rispettivamente per cancro dell'endometrio e della mammella) in pazienti con concomitante DMT2 (2).

Per interferire sulla storia della malattia non è necessaria la presenza di una patologia conclamata come il diabete mellito ma bastano condizioni più sfumate come uno stato di iperglicemia e/o intolleranza glucidica o di iper-insulinemia conseguente.

Uno studio pubblicato nel 2016 (3) ha evidenziato come una condizione di iperglicemia (>120 mg/dl) all'epoca della diagnosi di tumore mammario influenzi in modo significativo la comparsa di recidive e la mortalità rispetto alle pazienti con valori glicemici nella norma al momento della scoperta della malattia oncologica (vedi figura).

E questa condizione spesso si associa l'iperinsulinemia responsabile, a sua volta dell'aumento di incidenza e prognosi dei tumori mammari (4,5).



Perché iperinsulinemia e iperglicemia sono oncogenetici?

L'insulina stimola per sua natura la crescita e la proliferazione cellulare agendo sia direttamente sulla cellula, utilizzando i propri recettori oppure aumentando la quota di Insulin-Growth Factor-1 grazie alla diminuzione delle proteine che legando questo elemento lo tengono inattivo (IGFBPs), che indirettamente alterando ad esempio il rapporto adiponectina/leptina, aumentando l'attività aromatasica, e stimolando l'attività angiogenica.

A differenza dell'insulina, la glicemia non ha una azione oncologica vera e propria, anche se può indurre stress ossidativo e prodotti di glicazione, ma indirettamente favorisce la crescita del tumore rendendo l'ambiente ideale per la sopravvivenza e l'accrescimento.

Poiché la cellula tumorale produce 2 ATP/glucosio si instaura la riprogrammazione metabolica per cui entrano nella cellula enormi quantità di glucosio che garantiscono la produzione necessaria di energia.

Questo fenomeno è tanto più efficiente quanto la cellula ha disponibilità di glucosio ed è perciò facilitato in una condizione di iperglicemia.

Essendo ormai chiara la relazione esistente fra i disordini metabolici e l'aumento di incidenza e di outcome dei tumori è auspicabile che nelle strategie preventive debbano rientrare i trattamenti idonei a modificare questi fattori di rischio.

Molti sono i composti di vecchia e nuova generazione che hanno mostrato capacità di interferire con questi parametri biologici ma solo alcuni sono stati studiati anche in senso oncologico evidenziando risultati estremamente interessanti.

Fra questi, parlando di alterazioni del profilo glucidico, la **METFORMINA** è stata protagonista negli ultimi decenni di numerosissimi studi e meta analisi che confermano la sua attività antitumorale e la sua relazione con i tumori in generale e con quelli della mammella (6,7).

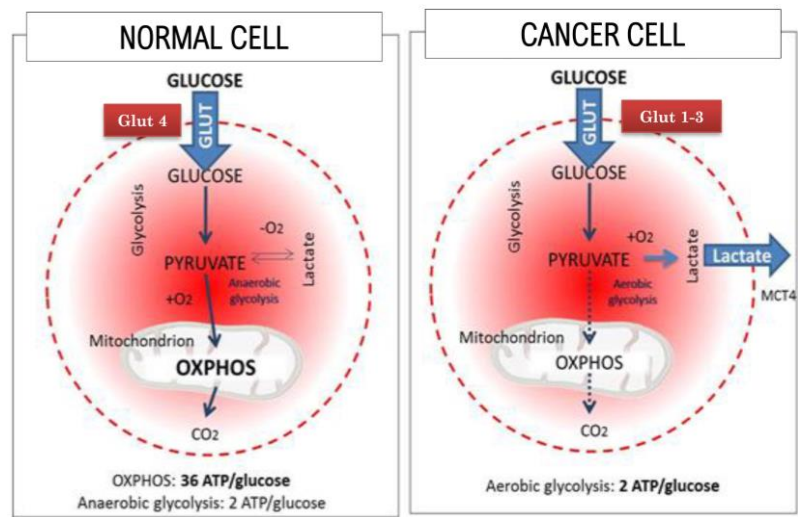
Un recente studio ha mostrato come in pazienti diabetiche operate di K mammario quelle che avevano assunto la Metformina avevano una riduzione statisticamente significativa di secondo tumore, recidiva e morte cancro-correlata (8).

Purtroppo questi ottimi dati sono però accompagnati da diversi effetti collaterali, in particolare gastrointestinali, che rendono problematico il suo utilizzo in alcune categorie di pazienti.

Le pazienti con alterazioni metaboliche di grado severo sono generalmente seguite da specialisti che attuano, consapevolmente o meno, anche una attività preventiva oncologica, mentre le donne con 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 esposte a condizioni che impattano fortemente sulla loro incidenza/progressione della malattia neoplastica.

Vi è quindi la **necessità di composti alternativi/sinergici insulino-sensibilizzanti capaci di diminuire il profilo glicemico senza aumentare i fattori di rischio e gli effetti collaterali, che siano compatibili in termini di accettabilità con le loro moderate ma importantissime condizioni e che abbiano un profilo di sicurezza adeguato.**

La **BERBERINA**, alcaloide estratto dalla radice della *Berberis aristata* e presente in commercio in formulazioni che la rendono pronta all'uso clinico (9), in virtù della sua riconosciuta capacità di modulare contemporaneamente i profili lipidico e glucidico, appare il composto ideale per controllare alcuni dei meccanismi carcinogenetici più attivi in questo determinato settore della popolazione.



BERBEROL è una preparazione (berberina addizionata a silimarina) che ne aumenta la biodisponibilità intestinale e presenta una serie di indiscutibili dati clinici, anche raccolti in numerose e recenti meta-analisi (10).

Il meccanismo di controllo della glicemia da parte del Berberol è complesso e correla sia con la capacità di questa molecola di ridurre l'assorbimento intestinale di glucosio che sia con l'effetto di aumento della captazione muscolare ed epatica del glucosio stesso.

Il meccanismo principale e più importante è certamente quello dell'**attivazione dell'AMPK** che può avvenire sia in modo diretto che indiretto agendo a livello mitocondriale (come la metformina sul complesso I della catena respiratoria mitocondriale), bloccandone l'azione e quindi favorendo l'attivazione dell'AMPK a seguito della ridotta produzione energetica (11).

A livello pancreatico agisce con un'azione di tipo incretinico, aumentando cioè il rilascio di GLP-1 e quindi di insulina. Ricordiamo infatti che il Glucagone-Like Peptide 1 è un ormone prodotto dall'intestino che stimola la secrezione di insulina e inibisce quella di glucagone da parte del pancreas in risposta all'introduzione di cibo (post-prandiale) per permettere l'utilizzo del glucosio a fini energetici.

Contemporaneamente **BERBEROL** aumenta l'espressione dei recettori per l'insulina sulle cellule periferiche (InsR) in particolare muscolari e adipose oltre a rendere direttamente queste cellule più sensibili all'azione dell'insulina con l'attivazione dell'AMPK.

Quindi Berberol agisce sia in senso incretinico che come insulino-sensibilizzante aumentando i recettori dell'insulina e rendendo le cellule muscolari più sensibili all'azione dell'insulina stessa, tra l'altro aumentata grazie al GLP-1.

Entrambi i meccanismi, solo apparentemente in contrasto fra loro, comportano una **riduzione del glucosio circolante**.

A livello periferico (adipociti e cellule muscolari) invece la berberina ha una azione principalmente riferita all'uptake del glucosio. Essa infatti è in grado di incrementare l'assorbimento e il consumo di glucosio negli adipociti e nei miociti.

Il meccanismo è anche in questo caso dipendente dall'attivazione dell'AMPK e coinvolge i canali trasportatori GLUT 1 e 4.

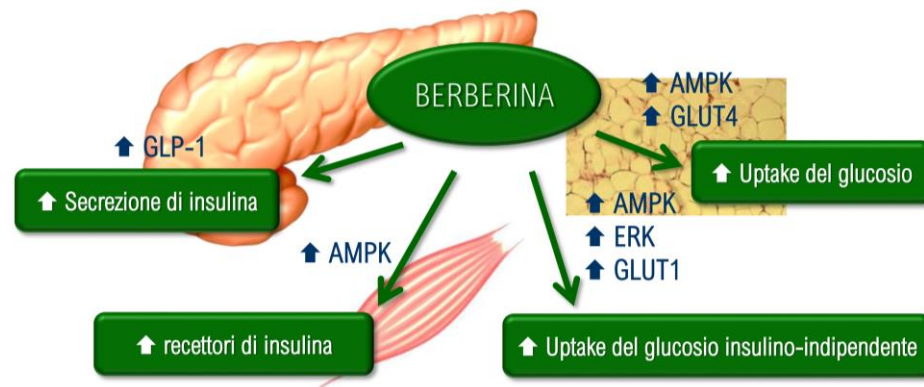
Ancora da segnalare che **BERBEROL** diminuisce l'assorbimento intestinale del glucosio in quanto è in grado di inibire la α -glucosidasi, l'enzima coinvolto nella digestione dei carboidrati.

Infine 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 (12).

Tutti questi complessi ed efficaci meccanismi hanno l'obiettivo e lo scopo di ridurre la quota di glucosio circolante modulando in questo modo la sua negativa azione di tipo proliferativo.

Numerose ormai sono le evidenze scientifiche che confermano la capacità della berberina di intervenire in questi pathways tanto che sono disponibili in letteratura anche meta-analisi e systematic review pubblicate su autorevoli riviste mediche. La più recente riguardante l'azione sul profilo glucidico è stata pubblicata nel 2019 evidenziando un importantissimo effetto riduttivo della berberina in soggetti con T2DM sulla glicemia a digiuno e post-prandiale oltre che sull'emoglobina glicata (13).

Review article

Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From *in vitro* evidence to clinical studiesAngela Pirillo ^{a, b, *}, Alberico Luigi Catapano ^{b, c}

Risulta quindi evidente come **BERBEROL** possa essere proposto a scopo preventivo e terapeutico oncologico ai pazienti che presentano alterazioni glucidiche e lipidiche di vario grado.

BIBLIOGRAFIA

- Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, Wang C, Sun S. Association Between Diabetes Mellitus and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of the Literature. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):1061-5.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2754-64.
- Monzavi-Karbassi B, Gentry R, Kaur V, Siegel ER, Jousheghany F, Medarametla S, Fuhrman BJ, Safar AM, Hutchins LF, Kieber-Emmons T. Pre-diagnosis Blood Glucose and Prognosis in Women With Breast Cancer. *Cancer Metab*. 2016; 6;4:7.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. Fasting Insulin and Outcome in Early-Stage Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):42-51.
- Dankner R, Shanik MH, Keinan-Boker L, Cohen C, Chetrit A. Effect of Elevated Basal Insulin on Cancer Incidence and Mortality in Cancer Incident Patients: The Israel GOH 29-year Follow-Up Study *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1538-43
- 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.
- 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
- Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes Among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):6033-6041.
- Doggrell SA. Berberine—a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 May;14(5):683-5.
- 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.
- Yun S Lee, Woo S Kim, Kang H Kim, Myung J Yoon, Hye J Cho, Yun Shen, Ji-Ming Ye, Chul H Lee, Won K Oh, Chul T Kim, Cordula Hohnen-Behrens, Alison Gosby, Edward W Kraegen, David E James, Jae B Kim. Berberine, a Natural Plant Product, Activates AMP-activated Protein Kinase With Beneficial Metabolic Effects in Diabetic and Insulin-Resistant States *Diabetes* 2006 Aug;55(8):2256-64
- Habtemariam S. Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacol Res*. 2020 May;155:104722.
- 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