



Disturbi metabolici e tumori femminili

Dott. M. Cazzaniga

Obesità e sovrappeso rappresentano un fattore di rischio non solo per le recidive del tumore alla mammella ma anche per l'aumento della mortalità e l'incidenza di questo tipo di tumore?

Assolutamente sì, diverse metanalisi evidenziano come i disordini metabolici rappresentino fattori di rischio importanti sia nello sviluppo del tumore alla mammella che nella mortalità e, quindi, si deve assolutamente tenerne conto e cercare di ridurli.

Le risulta dalla sua esperienza che l'aumento di peso in chemioterapia adiuvante sia correlato ad un maggiore rischio di recidiva e di aumento di metastasi?

L'incremento di peso aumenta il rischio di recidiva, soprattutto nelle pazienti che hanno avuto un tumore ormono-responsivo, in quanto sono più soggette all'importante attività ormonale che colpisce le donne obese. Questo si verifica soprattutto in post-menopausa.

Nelle pazienti che sviluppano diabete iatrogeno transitorio durante una terapia adiuvante è da consigliare la Metformina o è preferibile **BERBEROL?**

Proprio perché sviluppano un diabete transitorio dovuto ai trattamenti in corso, direi che dovrebbe essere una buona pratica clinica, come sempre e a maggior ragione in questo caso, utilizzare come prima opzione dei composti che non abbiano un impatto sulla qualità della vita e sui trattamenti che sta facendo la paziente e quindi va preferito il composto con meno effetti collaterali. L'obiettivo è moderare il profilo metabolico di una paziente che, facendo un trattamento difficile come la chemioterapia, ha necessità di iniziare con una terapia poco invasiva, come **BERBEROL**, piuttosto che con la Metformina.

Può chiarire la riprogrammazione metabolica?

La riprogrammazione metabolica è quel meccanismo che giustifica il fatto che le cellule tumorali si procaccino l'energia per proliferare, crescere ed invadere in modo diverso dalle cellule normali. Attraverso la riprogrammazione metabolica le cellule diventano avidi di zucchero perché il loro meccanismo di produzione energetica è quantitativamente scadente e allora sopperiscono diventandone avidi. L'iperglicemia è esattamente l'elemento che sostiene questa crescita cellulare.

Basta anche un aumento di glicemia blanda, senza arrivare al Diabete di tipo 2, per avere un aumento di recidive?

Sì, ci sono molti studi che hanno preso in considerazione una insulino-resistenza, banalmente valutata con l'HOMA index, dove analizza l'effetto dei farmaci nel ridurre questo indice e quindi di riflesso l'attività sui tumori. La maggioranza di questi studi prende in considerazione persone con insulino-resistenza senza nessun tipo di patologia conclamata.

Esistono studi che hanno valutato l'associazione di Berberina e Metformina, soprattutto in pazienti che prendono un dosaggio già elevato di Metformina? È possibile quindi associare **BERBEROL alla Metformina?**

Sì ce ne sono, con risultati importanti, che dimostrano come l'associazione sia vincente. Noi possiamo associare due composti per diversi motivi: per aumentare l'efficacia o per diminuire la tossicità. Negli studi viene dimostrata come l'associazione Berberol + metformina risulti vincente per l'efficacia e, soprattutto, per la riduzione della tossicità: si riesce ad avere la stessa efficacia riducendo il dosaggio della metformina e, quindi, dei suoi effetti collaterali.

L'HRT ha un'azione anche nelle dislipidemie? Nelle donne con un disturbo metabolico la terapia ormonale sostitutiva può aumentare il rischio di tumore alla mammella?

Sì, ad entrambe le domande. Nell'obesità e sovrappeso il problema sono gli ormoni e, quindi, se noi a queste pazienti, con un'attività aromatasica ed estrogenica, aggiungiamo una terapia ormonale sostitutiva non facciamo altro che peggiorare la situazione.

Dove utilizzare Berberol e Berberol K? Solo nel paziente dislipidemico o anche con sindrome metabolica? Che dosaggio è utile nella clinica?

Berberol K, Berberina più Monacolina K, contenendo già una statina naturale è un composto da utilizzare primariamente in pazienti che hanno un problema di colesterolo alto oppure una ipercolesterolemia familiare, magri, con BMI normale e senza disturbi metabolici. Con Berberol K il dosaggio consigliato è quello di 1 compressa al giorno. Berberol invece, Berberina senza Monacolina K, è attivo sui vari pathway lipidici e glucidici e quindi può essere utilizzato sui pazienti che hanno il colesterolo alto ma anche su tutti i pazienti con un profilo lipidico e glucidico alterato. Con **BERBEROL** il dosaggio consigliato è quello di 2 compresse al giorno.

Siccome la Metformina ha degli studi di prevenzione oncologica anche per quanto riguarda il tumore al colon, avendo il Berberol un meccanismo d'azione simile, può essere anch'esso utile nella prevenzione di questo tumore?

Probabilmente sì, anche perché la Berberina, importante modulatore positivo della disbiosi intestinale, riduce l'alterazione del microbiota intestinale che invece è strettamente associato all'insorgenza dei tumori del colon. Ci sono già studi che dimostrano come l'utilizzo della Berberina impatti sulla sequenza tessuto normale-polipo-tumore.

Nella donna con disordini metabolici trattata con **BERBEROL 2 compresse al giorno, è il caso di sospendere la terapia una volta che i parametri metabolici sono tornati a livelli fisiologici oppure questa diventa una terapia cronica?**

Non c'è una linea guida che risponda alla domanda. Essendo un composto molto maneggevole, che non dà effetti collaterali, si può cercare di capire, paziente per paziente, qual è la strategia migliore e quindi personalizzare la terapia tenendo sotto controllo i parametri metabolici.

Per una donna in terapia con un inibitore dell'aromatasi, che però ha una condizione di sovrappeso severo, che consigli ci può dare oltre alla dieta e all'attività fisica?

Il consiglio è quello di ridurre il tessuto adiposo in quanto è origine di molti parametri oncologicamente pericolosi. Il ricorso ad un trattamento farmacologico è inevitabile perché solo con dieta ed attività fisica è difficile che si riescano a diminuire i parametri metabolici molto alterati.

In una persona che mostra una forte intolleranza alle statine, Berberol potrebbe dare lo stesso tipo di problema? Può essere associato ad una statina se il paziente non è a target?

Il **BERBEROL** non dà questo problema ma anzi l'associazione è assolutamente consigliata e ci sono studi che dimostrano come pazienti intolleranti alle statine, e quindi in difficoltà a proseguire la terapia, abbiano, aggiungendo Berberol, dimezzato il dosaggio del farmaco e mantenuto la stessa efficacia del dosaggio pieno di statina.

Stando a tutto quello che abbiamo visto fino ad adesso, dove i disordini metabolici sia nel quadro lipidico che glucidico aumentano quella che è l'incidenza di mortalità ma anche di recidiva, com'è possibile che ci sia ancora una certa sordità soprattutto in oncologia? Si sta muovendo qualcosa a riguardo?

C'è bisogno di sensibilizzare di più gli oncologici, i senologi ed i ginecologi. Questa sordità può essere dovuta al fatto che diverse pazienti si trovano nella "terra di nessuno". Le donne che hanno un profilo metabolico anche lievemente alterato, ma le cui alterazioni possono avere un impatto elevato, vengono spesso trascurate dagli oncologi e dai senologi per quanto riguarda questo tipo di problematiche. Generalmente si pensa che mettere mano con farmaci impegnativi come la metformina e le statine su questi pazienti sia compito dello specialista e non nostro. Proprio in questo senso, il ricorrere ad un trattamento sicuro come **BERBEROL**, e quindi dare un beneficio ai nostri pazienti senza dover avere conoscenze diabetologiche o cardiovascolari importanti, può essere una strategia vincente. Il non trattarle impatta moltissimo sulla storia e mortalità delle donne perché questa aumenta anche in condizioni lievi o moderate. Tra l'altro un trattamento con Berberol viene ben accettato anche dalla paziente.

Il fatto che iperglicemia e ipercolesterolemia aumentino l'incidenza sui tumori della mammella è vero solo nelle pazienti che hanno un tumore ormono-responsivo o anche su coloro che hanno un Triple-Negative?

Anche nel Triple-Negative. Chi soffre di disturbi metabolici riferibili al profilo lipidico è in genere più a rischio per tumori ormono-responsivi. I parametri glucidici sono pericolosi invece per tutti i tumori, ormono-responsivi e non, compreso il Triple-Negative. Questo è dimostrato.

Quanto e in che modo la disbiosi intestinale incide sul meccanismo della cancerogenesi?

Incide tanto perché molte delle situazioni che poi portano al peggioramento della condizione oncologica sono strettamente correlati alla disbiosi del microbiota. È intuitivo come siamo in un campo non ancora ben esplorato ma dagli studi si evince che il microbiota riveste un ruolo importante sulle condizioni che conseguentemente scaturiscono diverse tipologie di tumori.

L'insulinemia può essere un fattore prognostico? Il testosterone ha un ruolo importante?

L'insulinemia certamente è un fattore prognostico: averla elevata significa avere un tumore peggiore. Per quanto riguarda il testosterone, sembra abbastanza assodata l'importanza dei recettori androgenici sui tumori mammari, in particolare su tumori non ormono-responsivi, che sembrano avere una quota di recettori sensibili al testosterone maggiore rispetto agli altri. Il testosterone quindi sembra essere importante in quanto alcune forme di tumore della mammella sembrano particolarmente sensibili e recettive agli androgeni.

Lo studio BIG-1 in che modo ha evidenziato che il colesterolo alto peggiora la prognosi della malattia?

Nello studio BIG-1, al di là del fatto che vengano messi a confronto pazienti trattati con il Tamoxifene e quelli trattati con un inibitore delle aromatasi per vedere quale dei due fosse più efficace sul tumore della mammella, analizzando solo la quota che ha utilizzato gli inibitori dell'aromatasi, gli autori hanno osservato che queste pazienti non riuscivano ad essere "a target" nel senso oncologico. La presenza di alti livelli di colesterolo, che viene trasformato in ormoni, portava ad avere sempre un certo livello di ormoni circolanti. Trattare con inibitori dell'aromatasi e lasciare il colesterolo alto è come cercare di spegnere un fuoco in un incendio ma lasciando una fiammella sempre accesa in un angolo, che appena ci allontaniamo riprende vigore. Lasciare il colesterolo alto significa lasciare ormoni circolanti e anzi gli stessi inibitori dell'aromatasi aumentano il colesterolo circolante. Tutte le donne trattate con inibitori dell'aromatasi andrebbero trattate con **BERBEROL** o **Berberol K** per diminuire tale problema.

È meglio assumere le 2 compresse di Berberol entrambe insieme alla sera oppure una prima dei due pasti principali?

Io prescrivo una la mattina e una la sera, ma anche assumere entrambe le compresse la sera, se la paziente è più comoda, non dovrebbe essere un problema.