



“Stile di vita e tumori”

Influenza della restrizione calorica, sindrome metabolica e obesità



LILT PRATO NEWSLETTER

Estratto dal:

Convegno LILT - A.M.C.I.

Lilt Sez. di Prato - 25 Maggio, 2013





“Stile di vita e tumori”

Influenza della restrizione calorica
sindrome metabolica e obesità



LILT PRATO NEWSLETTER

Estratto dal:
Convegno LILT - A.M.C.I.
Lilt Sez. di Prato - 25 Maggio, 2013

Partner-Graf
S.R.L.



Stile di vita e tumori

Dr. Roberto Benelli

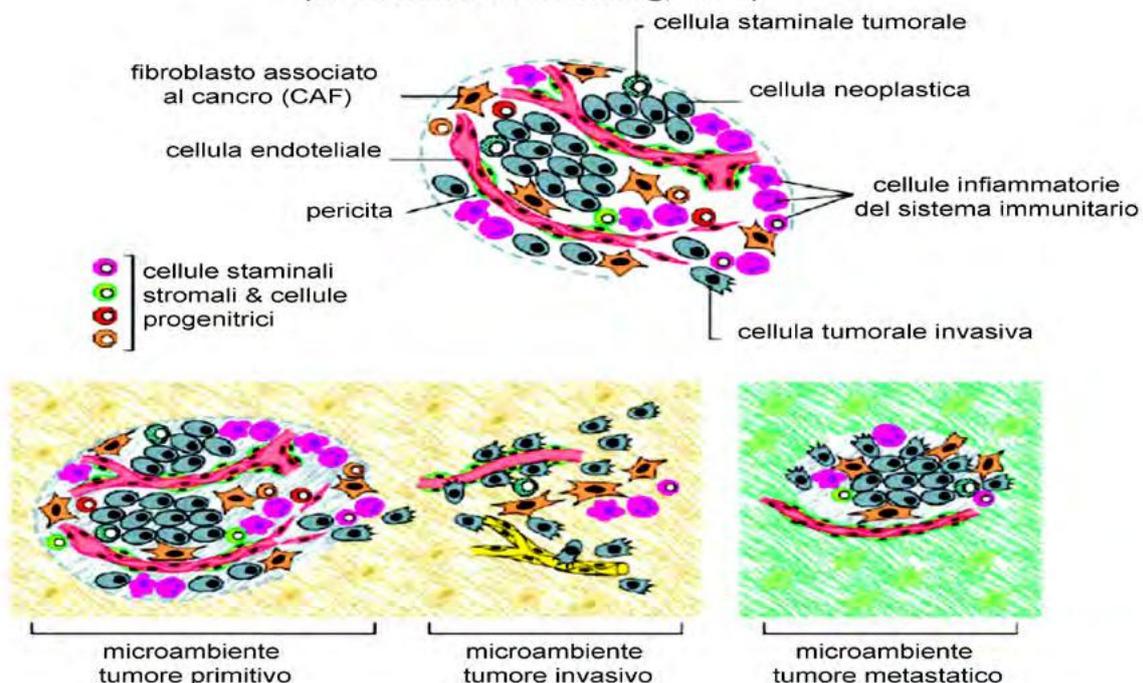
STILE DI VITA E TUMORI: INFLUENZA DELLA RESTRIZIONE CALORICA, SINDROME METABOLICA ED OBESITA'

Introduzione

Il cancro, nella gran parte dei casi, è da considerare una patologia cronica da cause ambientali che prende origine da un'alterazione del genoma e dei meccanismi di sorveglianza e di trasduzione dei segnali all'interno della cellula. Per molti anni, alla base degli eventi che portano alla carcinogenesi, sono state considerate mutazioni accumulate da una singola cellula durante la sua vita (**"Teoria della mutazione somatica"** - SMT = **Somatic Mutation Theory**. Hanahan D. e Weinberg R.A. *The Hallmarks of cancer*. *Cell*. 2000; 100: 57-70.). Nuovi scenari e prospettive si aprono con la elaborazione della più recente **"Teoria di campo dell'organizzazione dei tessuti"** (TOFT=**Tissue Organization Field Theory**). Secondo questa teoria il cancro è una patologia di un intero tessuto ed è la risultante del venir meno di segnali inibitori provenienti dallo stroma. I tessuti sono organizzati sulla base di veri e propri "rapporti sociali" la cui perdita porta all'insorgenza dell'evento neoplastico. Da ciò risulta che perché un tumore maligno esordisca, si sviluppi, colonizzi a distanza deve trovare un ambiente favorevole in cui può prosperare (Sonnenschein e Soto. *Theories of carcinogenesis: an emerging perspective*. *Seminars in cancer biology* 2008;18: 372-377.). E' questo il microambiente tumorale che è ricco di ROS (**Reactive Oxygen Species**), mediatori dell'infiammazione, cellule del sistema immunitario, ormoni, fattori di crescita e di sopravvivenza, la maggior parte dei quali sono attivati da cellule mesenchimali e infiammatorie. Il microambiente, di conseguenza, diventa elemento di primo piano nella cancerogenesi ed accade che una cellula trasformata non prolifera, né acquisisce carattere invasivo e metastatico se il microambiente circostante non è favorevole e non si sviluppano nuovi vasi (neangiogenesi) (Hanahan D. e Weinberg R.A. *Hallmarks of Cancer. The next generation*. *Cell*. 2011;144:646-674.). Sono queste le attuali linee di indirizzo della ricerca oncologica che mira alla scoperta di molecole che interrompono l'interazione fra microambiente e cellule tumorali in modo tale da costituire una barriera di difesa contro il cancro.

LE CELLULE DEL MICROAMBIENTE

(da Hanahan e Weinberg, 2011)



“THE HALLMARKS OF CANCER” (Hanahan D. e Weinberg R.A. Cell. 2000, 2011)

Gli studiosi Hanahan e Weinberg, nel tentativo di razionalizzare la complessità dei fenomeni che entrano in giuoco nella tumorigenesi, hanno definito, nel 2000, i fattori caratterizzanti (*The Hallmarks of Cancer*) che sono stati rivisti e aggiornati dagli stessi Autori nel 2011 alla luce delle più recenti acquisizioni. Tali fattori sono: 1-la persistenza dello stato proliferativo; 2-l'evasione dai soppressori della crescita; 3-la resistenza alla morte cellulare; 4-l'immortalizzazione; 5-l'induzione dell'angiogenesi; 6-l'attivazione dell'invasione e delle metastasi; 7-la riprogrammazione del metabolismo energetico; 8-l'evasione dall'immunodistruzione; 9-il microambiente tumorale.

CARCINOGENESI : TEORIE “SMT” e “TOFT”

SMT (Somatic Mutation Theory): E' una teoria cellulo-basata. Carcinogeni causano la propagazione di cellule mutate o inducono mutazioni genetiche che, in modo diretto o indiretto, controllano la proliferazione cellulare che può acquisire attività neoplastica. La causa del cancro, secondo questa teoria, è insita nelle mutazioni del DNA a cui consegue l'alterazione nel controllo della proliferazione cellulare o del ciclo mitotico.

TOFT (Tissue Organization Field Theory): E' una teoria tessuto-basata secondo la quale agenti cancerogeni distruggono i processi di interazione fra le cellule che regolano l'organizzazione, la riparazione dei tessuti e l'omeostasi locale. Come conseguenza le cellule manifestano la loro capacità a proliferare e migrare.

SMT =Somatic Mutation Theory

Lo stato di default delle cellule degli organismi animali multicellulari è la quiescenza

Il target dei carcinogeni è una cellula epiteliale

Il cancro è una malattia del controllo della proliferazione cellulare

Le cellule maligne proliferano in modo autonomo senza il controllo dell'organismo

Il cancro è irreversibile

TOFT=Tissue Organization Field Theory

Lo stato di default di tutte le cellule è la proliferazione

Il target dei carcinogeni sono i tessuti

Il cancro è una malattia dell'organizzazione tissutale

Il cancro non è indipendente dal controllo dello organismo

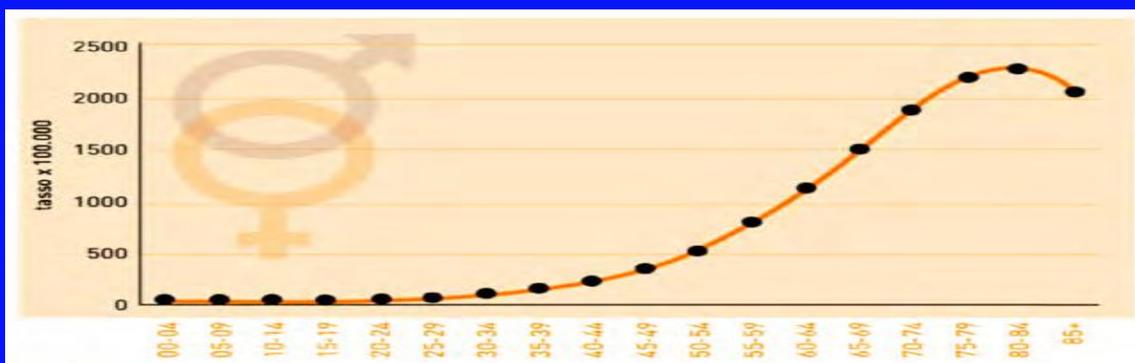
Il cancro è reversibile

I TUMORI EREDITARI sono causati da mutazioni del DNA. Secondo la teoria SMT le mutazioni alterano la proliferazione delle cellule che esprimono la mutazione genetica. Secondo la teoria TOFT, al contrario, i geni mutati determinano una alterazione dell'istogenesi ed organogenesi.

Rilievi statistici

Il 95% di tutti i tumori maligni sono causati da una molteplicità di carcinogeni (agenti chimici, fisici e biologici) presenti nell'ambiente tanto che il cancro, anche se può esordire nei giovani e nei bambini è, in generale, una patologia degli anziani infatti la sua incidenza incrementa con l'aumento dell'età. La spiegazione più plausibile è che la trasformazione della cellula normale in cellula neoplastica avviene per un processo a tappe che richiede diverse mutazioni somatiche. Nelle persone anziane tali mutazioni hanno avuto tutto il tempo di accumularsi. I tumori rappresentano in Italia la seconda causa di morte (30%), dopo le malattie cardiovascolari (38%). Si stima che nel 2012 siano stati diagnosticati circa 364.000 nuovi casi di tumore maligno (in media mille casi al giorno). Il dato emerge dal volume “Numeri del cancro in Italia 2012”, a cura dell'Associazione italiana di oncologia medica (Aiom) e dell'Associazione italiana registri tumori (Airtum). Nel 2012 inoltre i decessi per tumori sono stimati mediamente in circa 500 casi al giorno. Complessivamente il 61% delle donne e il 52% degli uomini è vivo a 5 anni dalla diagnosi, con una sopravvivenza particolarmente elevata per i tumori più frequenti come quello al

seno (87%) e alla prostata (88%). Un dato questo da attribuire alla elevata adesione alle campagne di prevenzione. Da uno studio di popolazione pubblicato su *The Lancet Oncology* risulta che nel 2008 nelle Nazioni più sviluppate i tumori della mammella, del polmone, del colon-retto e della prostata sono responsabili della metà dei casi di cancro. E' invece ridotta la patologia oncologica di origine infettiva che, al contrario, incide maggiormente nelle popolazioni sottosviluppate. L'importante aumento dei tumori e' da attribuire, in prevalenza, a fattori ambientali per i quali è necessario un lungo periodo di latenza e di esposizione ai cancerogeni (circa 25 anni) prima della comparsa della manifestazione tumorale. Incrociando i dati di morbilità e mortalità oncologica con gli indicatori di benessere delle nazioni gli autori stimano un trend di crescita complessiva dei nuovi casi di tumore maligno dai 12.700.000 del 2008 ai 22.200.000 del 2030. Il cancro e' inevitabilmente associato ai Paesi più ricchi e con popolazione più longeva. Solo attuando strategie di prevenzione primaria e' possibile invertire la tendenza (Bray F, Jemal A, Grey N, et al. *Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol. 2012; 13: 790-801.*). Prenderemo di seguito in esame l'influenza della restrizione calorica, della sindrome metabolica e dell'obesità nella insorgenza di eventi tumorali e/o nel condizionarne l'evoluzione.



AIRTUM 2006-2008. Tassi età specifici (x100.000). Tutti i tumori (maschi e femmine) esclusi i carcinomi della cute. (Fonte AIOM e AIRTUM, 2012).

Stima dei nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2012



(AIOM e AIRTUM, 2012)

AIOM=Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRTUM= Associazione Italiana Registri Tumori

Sede	2012
Vie aerodigestive superiori	9.500
Esofago	2.100
Stomaco	13.600
Colon-retto	51.500
Colon	36.600
Retto	14.900
Fegato	12.800
Colecisti e vie biliari	4.500
Pancreas	11.400
Polmone	38.500
Osso	600
Cute (melanomi)	9.800
Cute (non melanomi)	66.700
Mesotelioma	1.400
S. di Kaposi	700
Tessuti molli	1.900
Mammella	46.300
Utero cervice	2.200
Utero corpo	7.900
Ovaio	4.900
Prostata	36.300
Testicolo	2.100
Rene, vie urinarie*	11.800
-Parenchima renale	9.900
-Pelvi renale e vie urinarie	1.900
Vescica**	24.600
Sistema nervoso centrale	5.700
Tiroide	14.000
Linfoma di Hodgkin	2.100
Linfomi non-Hodgkin	12.700
Mieloma	5.200
Leucemie	7.700
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	364.500

La Restrizione Calorica

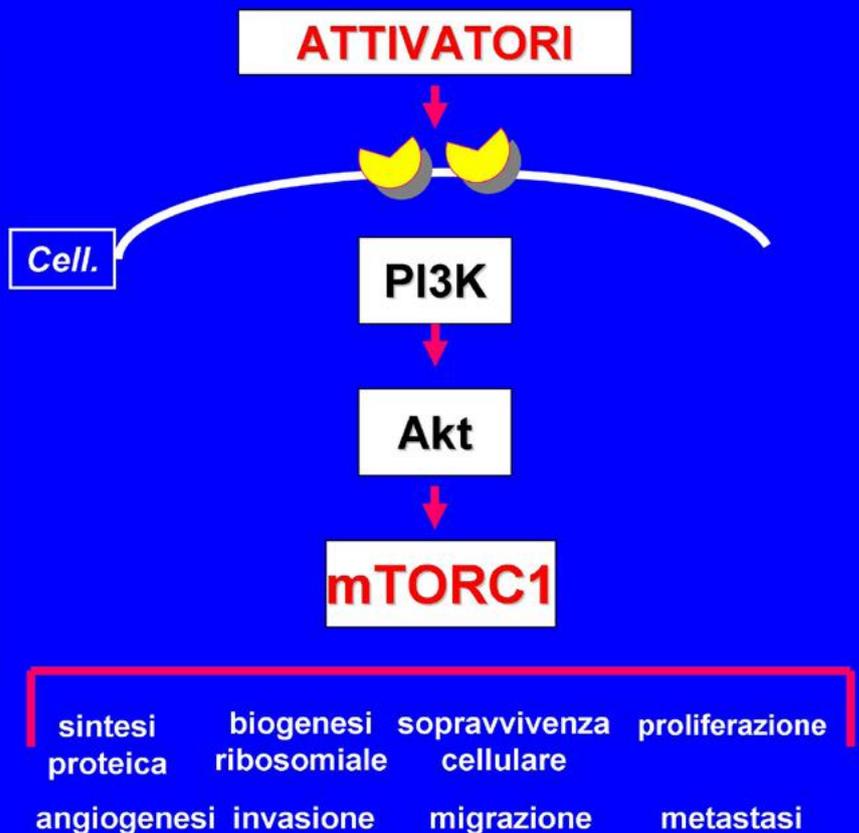
Numerosi studi dimostrano che la restrizione calorica è in grado di prolungare anche del 30% la vita di topi e ratti di laboratorio e li protegge dal cancro. Nel 1934 Mary Crowell e Clive McCay della Cornell University osservano per la prima volta, che ratti sottoposti a dieta ipocalorica ma con un normale apporto di micronutrienti vivono più a lungo (*McCay e Crowell . Prolonging the life span. The Scientific Monthly. 1934;39:405-414.*). Nel 1986 una serie di esperimenti condotti da Roy L. Walford e Richard Weindruch portano alla conclusione che la restrizione calorica incrementa la durata della vita in ratti di laboratorio. Gli animali si mantengono apparentemente più giovani e attivi e dimostrano una riduzione di eventi patologici età correlati (*Walford e Weindruch. The retardation of aging and disease by dietary restriction. Springfield, 1988.*). Nel 2009 Colman R.J. pubblica sulla rivista *Science* il risultato di una ricerca durata 20 anni su due gruppi di scimmie di cui uno nutrito normalmente e l'altro sottoposto a restrizione calorica associata ad aumento dei nutrienti. Dopo 20 anni l'80% degli animali sottoposti a restrizione calorica era ancora in vita contro il 50% del gruppo nutrito normalmente. Inoltre nelle scimmie del primo gruppo si verificava una marcata riduzione di malattie degenerative (*Colman R.J. et al. Science 2009; 325: 201-204.*). Il lavoro di Colman ed altri studi condotti su animali da esperimento dimostrano come nei primati la restrizione calorica associata ad incremento dei nutrienti ritarda l'invecchiamento, aumenta la sopravvivenza, previene patologie degenerative dell'età avanzata, riducendo in modo significativo l'incidenza di diabete, malattie cardiovascolari, atrofia cerebrale e l'insorgenza di tumori. Gli Autori hanno osservato che l'incidenza di neoplasie (l'adenocarcinoma gastrointestinale risulta il tumore maligno più frequente nei primati) appare inferiore del 50% negli animali sottoposti a restrizione calorica rispetto ai controlli. Se si escludono le osservazioni sugli animali non vi sono consistenti studi sull'uomo atti a valutare gli effetti della restrizione calorica sulla sopravvivenza. Esistono solo studi di breve durata che dimostrano benefici effetti metabolici. Inoltre esiste l'osservazione che certe popolazioni, fra cui gli abitanti dell'Isola giapponese di Okinawa, presentano una scarsa incidenza di malattie cardiocircolatorie e di tumori maligni. Si ritiene che la dieta frugale di queste popolazioni e la restrizione calorica possano essere fattori responsabili dell'allungamento della vita. *Hara hachi-bu (Mangia sino a quando sei quasi sazio)* è il detto degli anziani di Okinawa. Gli effetti della restrizione calorica, mantenendo un apporto ottimale di nutrienti, possono essere riassunti in: a) migliore capacità di eliminazione di cellule danneggiate e sostituzione delle stesse da parte di nuove cellule derivanti da *stem cell*; b) maggiore protezione delle cellule sane; c) riduzione della velocità di crescita cellulare; d) efficiente produzione di energia per aumento dei mitocondri; e) maggiore stabilità del genoma; f) migliore funzionalità del sistema immunitario (*Ongaro F. Mangia che ti passa. Ed. PIEMME, 2011.*). Recentemente Manuel Franco del gruppo di ricerca in epidemiologia sociale e cardiovascolare dell'Università di Alcalà in Spagna ha pubblicato uno studio dal quale si evince che l'aggravarsi della crisi economica a Cuba ha portato, dal 1980 al 2010, ad una riduzione di peso della popolazione per un diminuito apporto calorico da scarsità dei generi alimentari ed aumento dell'esercizio fisico per un ridotto utilizzo dei mezzi di trasporto motorizzati. La perdita di peso nella popolazione generale si è accompagnata al dimezzamento della mortalità per diabete ed a riduzione di un terzo della mortalità per malattia coronarica. Quanto osservato dimostra l'importanza della restrizione calorica nell'influenzare la sopravvivenza. (*Franco M. et al. BMJ 2013; 346:1-9*). I numerosi studi sperimentali e clinici confermano i benefici effetti della restrizione calorica nell'uomo che concorrono alla riduzione delle malattie età correlate ed hanno un impatto favorevole sulle affezioni tumorali. Tali effetti favorevoli si realizzano, almeno in parte, per inibizione delle vie di segnale insulina/IGF-1 e mTOR. Da un punto di vista molecolare emerge l'importanza del segnale mTOR e degli enzimi Sirtuine nel mantenimento della sopravvivenza cellulare e nella patologia tumorale. L'inibizione del primo e l'incremento delle Sirtuine concorrono all'azione protettiva che si manifesta in condizioni di restrizione calorica. In modelli animali la restrizione calorica svolge una azione protettiva contro il cancro che per il suo metabolismo ha bisogno di molta energia per promuovere la sintesi di lipidi, proteine, DNA. Anche nell'uomo la riduzione delle calorie nella dieta ha un'azione protettiva e permette il prolungamento della sopravvivenza (*Veronesi U. La dieta del digiuno. Ed. Mondadori, 2013*).

mTOR (mammalian Target of Rapamycin)

mTOR è una serin/treonin-protein chinasi citoplasmatica lungo la via di segnale PI3K/Akt/mTOR coinvolta in numerose funzioni cellulari. Rappresenta un regolatore centrale della crescita cellulare, proliferazione, apoptosi, autofagia, metabolismo e angiogenesi. In associazione con altre proteine forma i complessi mTORC1 e mTORC2. Le attuali conoscenze indicano che mTOR agisce come un *master switch* nei processi anabolici e

TOR - Network

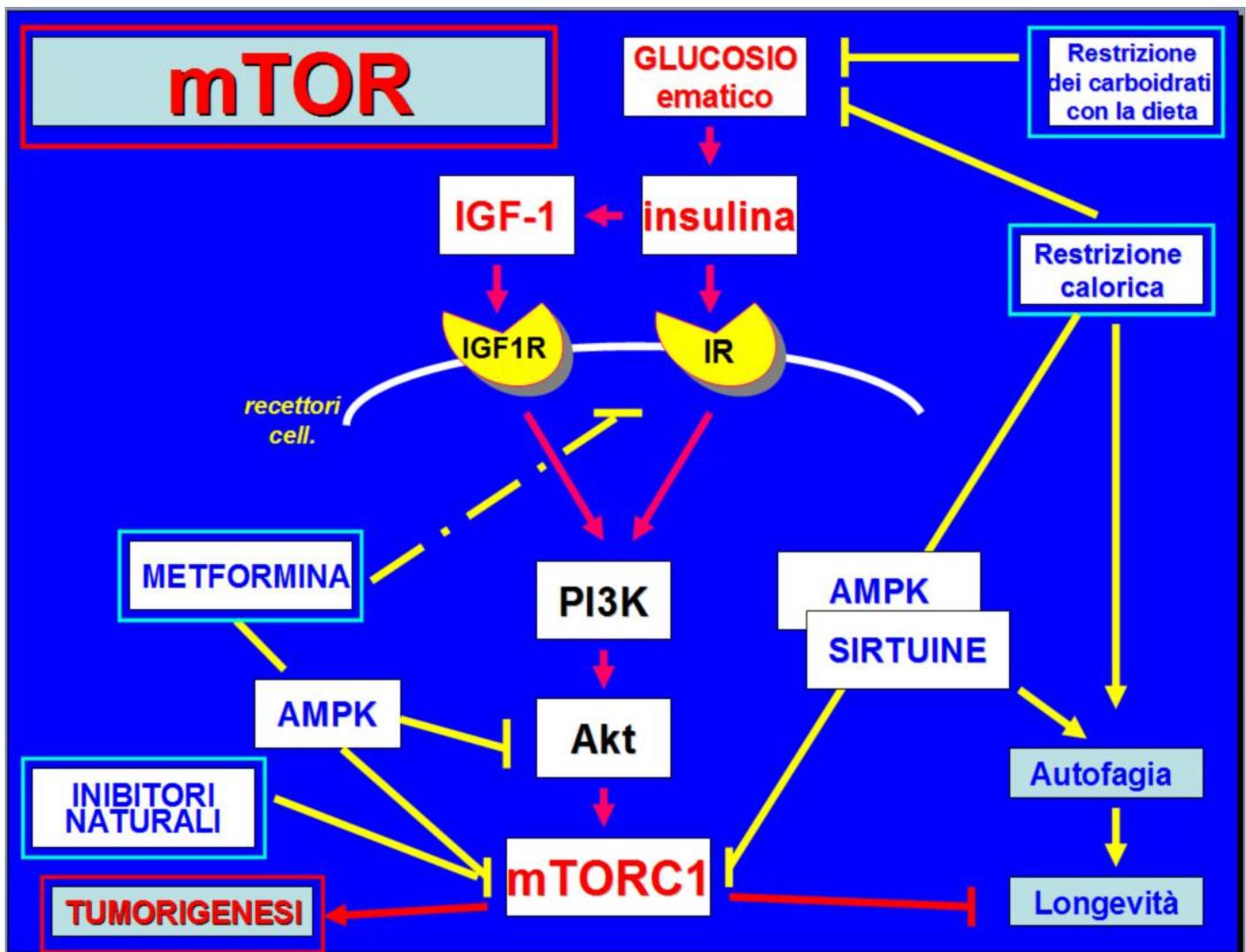
La via di segnale mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) è attivata da nutrienti (glucosio, aminoacidi, ac. grassi), insulina, altri ormoni, fattori di crescita, citochine, mitogeni. Al contrario la restrizione calorica attivando AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) e gli enzimi Sirtuine riduce l'attivazione di mTOR.



catabolici cellulari regolando il tasso di crescita e la proliferazione delle cellule. La disregolazione del segnale mTORC1 altera il metabolismo corporeo ed è causa di affezioni età correlate, diabete, invecchiamento per inibizione dell'autofagia (processo necessario al prolungamento della vita che tende a ridursi con il procedere dell'età) e affezioni tumorali in cui la proteina è iperegolata. Nei tumori maligni la network TOR rappresenta, di conseguenza, un importante *target* terapeutico. La Rapamicina è il primo inibitore selettivo di mTORC1 ma, nel corso degli anni, sono stati scoperti altri inibitori di entrambi i complessi e della via di segnale PI3K/ Akt/mTOR che possono migliorare la risposta biologica unitamente ad una più completa attività antitumorale (Schenone et al. *Curr Med Chem* 2011; 18:2995-3014). La via di segnale TOR è attivata da nutrienti (glucosio, aminoacidi, ac. grassi), insulina, altri ormoni, fattori di crescita, citochine, mitogeni. Al contrario tale via risulta regolata negativamente dalla ridotta disponibilità di energia (restrizione calorica) che determina l'attivazione di AMPK (AMP-Activated Protein Kinase) e di Sirtuine che riducono l'attivazione di mTOR. Fra i fattori che inibiscono l'attività mTORC1 risultano, oltre alla restrizione calorica, che è noto indurre autofagia, la riduzione dei segnali insulina/insulin-like-growth factor (IGF-1), la rapamicina ed i suoi analoghi, la metformina (biguanide impiegata per il trattamento del diabete mellito tipo 2) e composti naturali fra cui il resveratrolo, il curcumin, epigallo-Catechina-Gallato (EGCG), genisteina, indolo-3-carbinolo (I3C), quercetina ed altri. L'inibizione dell'attività mTORC1 induce due effetti protettivi: a)preserva la funzione delle cellule staminali (*stem cells*) in numerosi tessuti migliorandone la capacità riparativa ed in ultima analisi rallenta la progressione di affezioni età-correlate e prolunga la sopravvivenza (Ramos F, Kaeberlein M. *A healthy diet for stem cells. Nature* 2012;486: 477-478); b)previene la moltiplicazione di cellule aberranti.

Sirtuine - SIRT1

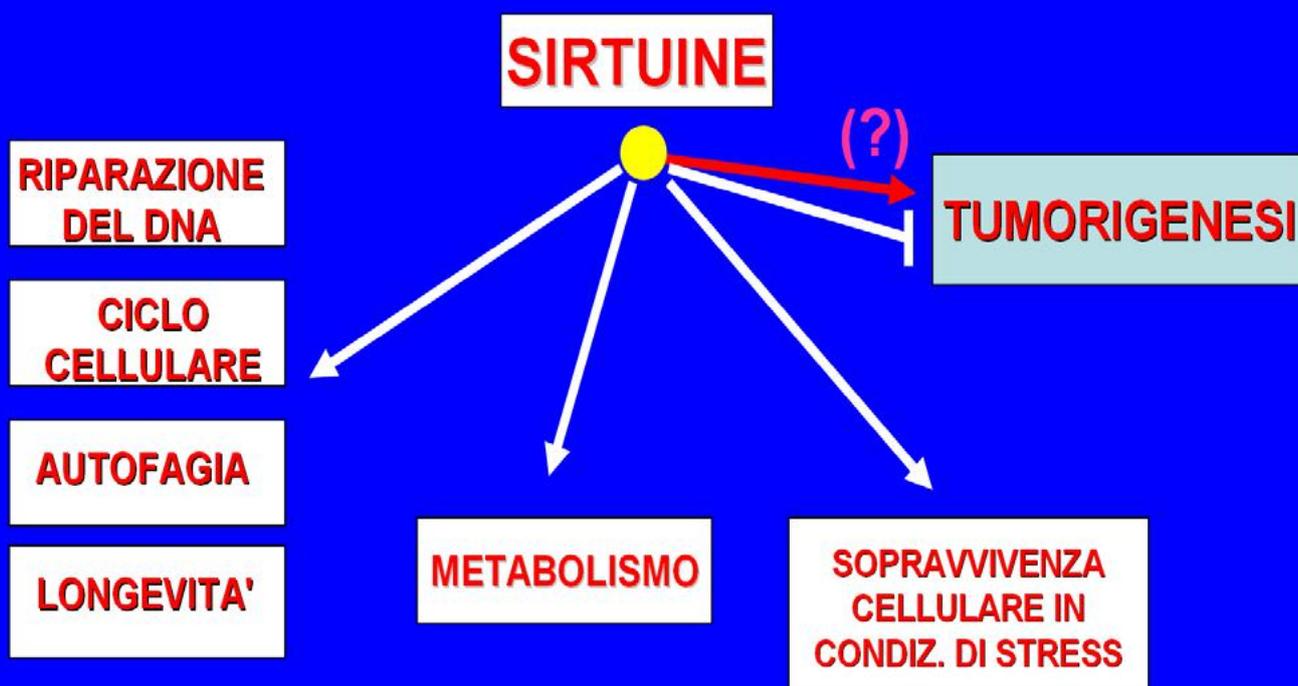
Sirtuine (SIRT=Silent Information Regulator) sono una famiglia di sette enzimi (SIRT1-7) de-acetilanti (tolgono gruppi acetili da vari substrati attivandoli o disattivandoli). Richiedono NAD(+)(Nicotinamide Adenine Dinucleotide) per esercitare la loro attività enzimatica nelle cellule. La dipendenza da NAD (+) collega la loro attività con lo stato metabolico cellulare.



NAD è un cofattore essenziale per molte reazioni biochimiche e la *via NAD(+)-Sirtuine* ha un notevole impatto sulla funzione dei mitocondri e sull'omeostasi metabolica. I sette membri delle Sirtuine si differenziano fra loro per la diversa localizzazione, attività e funzioni. Sirt1,2 sono localizzate nel citoplasma e nel nucleo; Sirt 3,4,5 nei mitocondri ed infine Sirt 6,7 si trovano nel nucleo (Kelly G. *Alternative Medicine Review* 2010; 15:245-263.). Alcune sirtuine possono anche rilocalizzarsi in funzione del tipo cellulare o del tessuto, stadio di sviluppo, stato metabolico, condizioni di stress. Ciò fa pensare che la loro differente ubicazione sia importante da un punto vista funzionale. Le Sirtuine sono adibite ad una molteplicità di funzioni che possono essere riassunte in: a) regolazione della struttura della cromatina; b) sopravvivenza cellulare sotto stress; c) regolazione dell'omeostasi metabolica; d) sviluppo e differenziazione cellulare. Come conseguenza dello sbilanciamento energetico si possono sviluppare numerose patologie in cui le sirtuine sono coinvolte fra cui il diabete, le malattie cardiovascolari, neurodegenerative, il cancro. Le sirtuine entrano in giuoco in una complessa rete di segnali adibiti alla crescita cellulare e alla progressione del ciclo, all'integrità del genoma e alla morte cellulare. Dalla loro funzione dipende la modulazione dei processi fisiologici cellulari in condizioni di stress. La restrizione calorica promuove la sopravvivenza cellulare mediante induzione di sirtuine ed in particolare di SIRT1 (Morris BJ. *Free Radic Biol Med* 2013; 56:133-171.). Quest'ultima è in grado di deacetilare proteine citoplasmatiche e nucleari che controllano processi quali l'apoptosi ed il metabolismo cellulare. Regola la produzione di insulina e di glucosio, il metabolismo lipidico, il metabolismo mitocondriale, la sopravvivenza cellulare e l'autofagia. Tale processo, geneticamente determinato, fa sì che parti di citoplasma, organelli intracellulari e proteine vengano sequestrati in vacuoli (autofagosomi) e destinati alla degradazione nel comparto lisosomiale. I processi autofagici contribuiscono in tal modo al mantenimento dell'omeostasi intracellulare assicurando il turnover delle componenti soprannumerarie, senescenti e/o danneggiate. In caso di carenza di nutrienti l'autofagia fornisce substrati metabolici alle cellule che sono necessari per la sopravvivenza. Per le Sirtuine 1,2,3,6 è stata dimostrata la funzione regolatrice dei fattori di trascrizione HIF-1 e NF-κB.

L'attivazione di SIRT1 deacetila i fattori di trascrizione HIF1-alfa (*Hypoxia Inducible Factor*) e NF-kB (*Nuclear Factor-kappaB*) (*Morris BJ. Free Radic Biol Med 2013; 56:133-171.*) causandone l'inibizione. Questa azione è particolarmente interessante considerando il ruolo centrale di questi fattori in numerose vie di segnale coinvolte nella infiammazione, l'invecchiamento, il cancro e la sua progressione, la resistenza ai chemioterapici. HIF1-alfa e NF-kB regolano infatti la trascrizione di centinaia e centinaia di geni che controllano processi vitali della cellula (*Tafani M. et al. Frontiers in Pharmacology 2013; 4.*). Sirtuine inoltre riducono l'attivazione di mTOR. Un particolare interesse suscita la scoperta di modulatori delle Sirtuine (SIRT1). Tali composti mimando la funzione degli enzimi deacetilasi sono allo studio sia per l'attività antiaging, ma anche per la prevenzione del cancro. Fra i composti naturali che mimano le sirtuine una particolare attenzione è rivolta al resveratrolo. Questo composto mima SIRT1 e gli effetti della restrizione calorica senza richiedere l'adesione ad una dieta severa. Altri polifenoli (tè verde, broccoli, soia) attivano Sirt1 e possono entrare a far parte di una dieta epigenetica costituita da alimenti che influiscono sulla regolazione dell'espressione genica per la prevenzione del cancro (*Li Y. BMC Medicine 2011; 9:98*). Agenti farmacologici che incrementano l'attività delle sirtuine hanno un potenziale clinico nella terapia del diabete, malattie cardiovascolari, osteoporosi, artrite, etc. Recenti studi dimostrano come Sirt1 ha un doppio ruolo nel cancro operando sia come soppressore che come promotore tumorale. L'azione protettiva si esplica nel mantenere la stabilità del genoma e nel limitare la durata della vita replicativa. Al contrario la promozione della sopravvivenza in condizioni di stress da parte delle SIRT può essere direttamente coinvolta nella tumorigenesi (*Bosh-Presegue e Vaquero. Genes & Cancer 2011; 2:648-662.*). Futuri studi potranno indicare se la modulazione delle sirtuine possa avere implicazioni nel trattamento del cancro.

SIRTUINE: ATTIVITA'



SIRTUINE (SIRT= *Silent Information Regulator*) sono una famiglia di 7 enzimi de-acetilanti che si attivano con la restrizione calorica. Richiedono NAD(+) (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) per esercitare l'attività nelle cellule. La dipendenza da NAD collega la loro attività con lo stato metabolico cellulare e la funzione dei mitocondri. Alcuni composti come resveratrolo mimano la funzione di SIRT1.

La Sindrome Metabolica (S.M.)

La Sindrome Metabolica, nota come sindrome da resistenza insulinica, è una condizione ad elevata incidenza nei paesi occidentali. In Italia si calcola siano affetti il 25% dei soggetti di sesso maschile ed il 27% delle femmine in età adulta (Villarini e Allegro. *Prevenire i tumori mangiando con gusto. Ed Sperling-Paperback. 2012.*). Dalla prima descrizione di Reaven (*Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.*) numerose sono le definizioni che sono state adottate per la sindrome metabolica. Recenti studi supportano l'ipotesi che la S.M. o i suoi componenti, possono essere fattori eziologici per numerosi tumori maligni, favorirne la progressione e condizionare i risultati dei trattamenti. In uno studio condotto a Milano, riportato da Pothiwala et al. (*Metabolic Syndrome and cancer. Metabolic Syndrome and related disorders. 2009; 7:279-288.*), su 16677 soggetti in terapia per iperlipemia, diabete, ipertensione, seguiti per otto anni, sono stati diagnosticati il 4,9 % di tumori nel periodo considerato. Componenti della S.M. sono rappresentate da dislipidemia, ipertensione arteriosa, alterazioni della glicemia, obesità addominale (o viscerale) e/o insulinoresistenza. Più recentemente sono stati inclusi nella sindrome lo stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, la steatosi epatica non alcolica, l'apnea notturna, tanto da richiedere ulteriori approfondimenti per arrivare a criteri uniformi di definizione della S.M. (Kassi et al. *Metabolic Syndrome: definitions and controversies. BMC Medicine. 2011;9:48.*). Nella tabella sono indicati i fattori caratterizzanti la sindrome che si accompagna ad insulinoresistenza e ad elevati livelli di insulina plasmatica che rappresentano, probabilmente, il meccanismo primario responsabile della maggior parte delle manifestazioni. Sovrappeso ed obesità sono condizioni frequenti nella S.M. e sebbene non tutti i soggetti in tale stato presentano alterazioni metaboliche la maggior parte di essi manifesta insulinoresistenza. Acidi grassi liberi non esterificati prodotti dal tessuto adiposo si mobilizzano e nel fegato determinano un aumento di produzione di glucosio, trigliceridi e lipoproteine VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*), riducono la sensibilità insulinica nel muscolo ed incrementano la produzione di fibrinogeno e PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*). Sebbene obesità ed insulinoresistenza si pongano al centro della fisiopatologia della sindrome metabolica una serie di altri fattori come lo stress cronico, l'ipersecrezione di mediatori dello stress come il cortisolo, l'alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema nervoso autonomo partecipano alla S.M. L'aumentata produzione di ROS (*Reactive Oxygen Species*) in numerosi tessuti è stata collegata all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che è implicato nello sviluppo di insulino-resistenza. Ossido nitrico (NO), stress infiammatorio ed ossidativo giocano un ruolo importante nella fisiopatologia della ipertensione nella S.M. L'insieme dei fattori interconnessi incrementano il rischio di malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, etc. Come precedentemente detto la S.M. con le alterazioni metaboliche e molecolari che ne conseguono rappresenta un fattore di rischio per patologia tumorale. Un recente studio epidemiologico condotto da ricercatori di Atlanta (USA) dimostra che il diabete tipo 2 che data da lungo tempo, anche se ben controllato, è un fattore di rischio importante per tutti i tipi di cancro. Inoltre la prevalenza stimata per cancro in tutte le sedi risulta 1,3 volte più elevata nei diabetici di tipo 2 in trattamento insulinico rispetto ai soggetti in terapia solo con antidiabetici orali (Chaoyang Li et al. *Prevalence of diagnose cancer according to duration of diagnose diabetes and current insulin use among U.S. adult with diagnose diabetes. Diabetes Care. 2013; 8*). La S.M. influenza il rischio neoplastico e la progressione tumorale primariamente attraverso alterazioni ormonali che si associano ad obesità centripeta ed a resistenza insulinica: 1-Resistenza insulinica e/o Obesità sono associate ad iperinsulinemia e ad incremento della biodisponibilità di *Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1). Il *Growth Hormone* (GH) rappresenta lo stimolo primario per la produzione di IGF-1 nel fegato. Insulina può stimolare la produzione di IGF-1 sia iperregolando i recettori GH epatici, sia determinando nel fegato una ridotta regolazione di *IGF Binding Protein-1* (IGFBP-1) e aumentando quindi la biodisponibilità di IGF-1. Insulina e IGF-1 sono potenti mutageni e possono stimolare la proliferazione cellulare. Inoltre IGF-1 ha azione antiapoptotica, angiogenetica per incremento della produzione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). L'attivazione dei recettori IGF-1 stimola le vie di segnale MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinases*) e PI3/Akt coinvolte nella proliferazione e sopravvivenza cellulare. Dal momento che molte neoplasie maligne presentano iperespressione dei recettori IGF-1 si suppone che lo stimolo alla produzione di tale fattore da parte di insulina, in soggetti con neoplasia affetti da S.M. e obesità, favorisca la proliferazione neoplastica; 2-la S.M. determina uno squilibrio ormonale degli ormoni androgeni ed estrogeni. Insulina e IGF-1 riducono la produzione di SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) e determinano incremento della frazione libera del testosterone e elevazione di estradiolo plasmatico libero.

Sindrome Metabolica (S.M.)

La S.M. e' caratterizzata da almeno tre dei seguenti fattori di rischio:

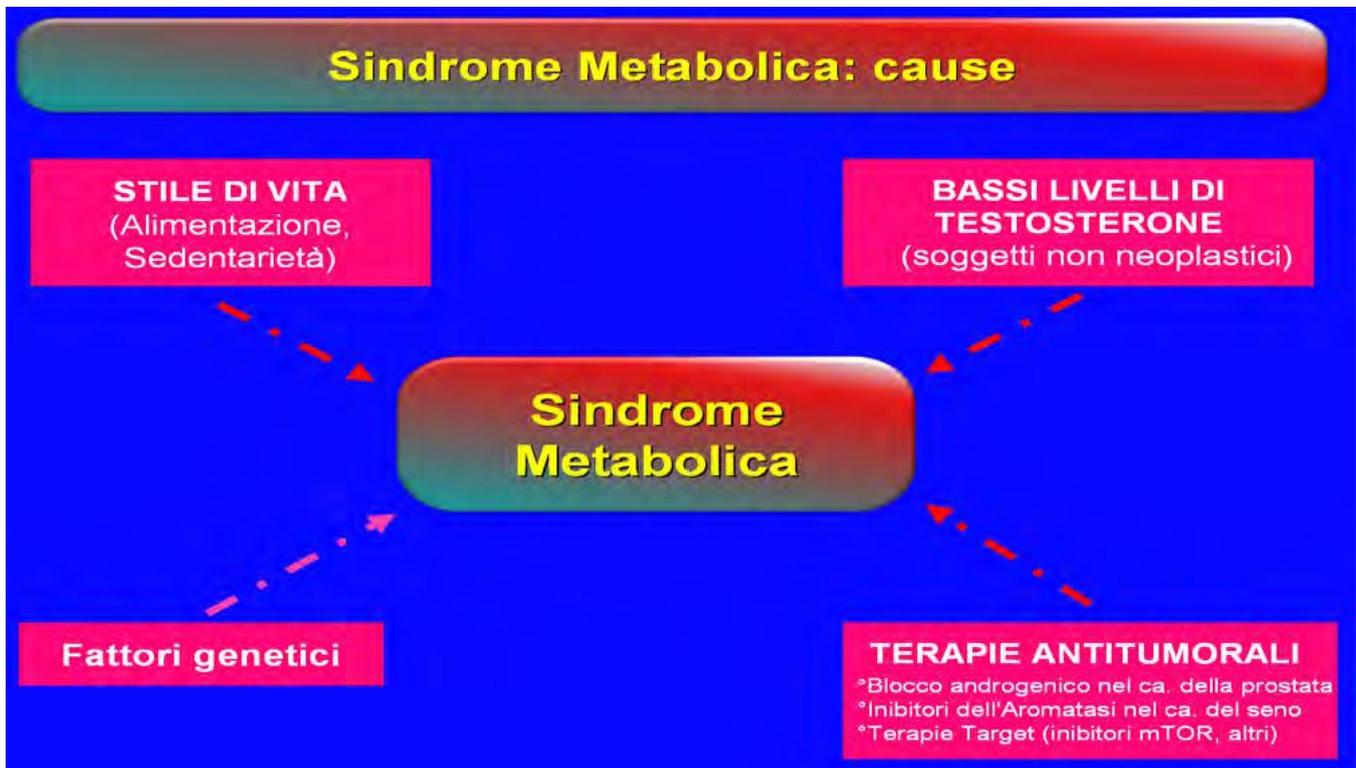
1. Circonferenza vita ≥ 100 cm **M.** / 85 cm **F.**
2. Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl
3. Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg
4. Colesterolo HDL < 40 mg/dl **M.** < 50 mg/dl **F.**
5. Trigliceridi ≥ 150 mg/dl

Si accompagna a resistenza insulinica con alti livelli di insulina plasmatica.

M= maschi - F= femmine

Di conseguenza possono favorire tumori ormono-dipendenti (mammella, endometrio, prostata); 3-obesità si associa ad incremento di Leptina e di altre adipo(cito)chine e a riduzione di Adiponectina, ormoni prodotti dagli adipociti di cui il primo stimola la crescita cellulare, mentre il secondo la contrasta; 4-obesità determina uno stato infiammatorio cronico di basso grado che è coinvolto nella carcinogenesi e nella progressione tumorale. Il tessuto adiposo è infatti in grado di attirare i macrofagi che sono alla base dell'aumentata secrezione di molecole pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1, IL-6) che attivano il fattore di trascrizione NF- κ B (*Nuclear Factor kappaB*) che, a sua volta, attiva la sintesi di citochine infiammatorie, chemochine, ciclossigenasi COX-2, fattori di crescita e di sopravvivenza, proteine antiapoptotiche, etc. (Benelli e Gavazzi. *La via di segnale IKK/NF- κ B. Ed Partnership, 2007.*). Lo stato infiammatorio cronico è generalmente ad un livello subclinico e quindi non rilevabile con i comuni esami. Nei casi più importanti si evidenzia tuttavia un incremento della proteina-C-reattiva (PCR). Da quanto detto risulta che la S.M. incrementa il rischio oncogeno ma anche la progressione tumorale e il rischio di ricorrenza attraverso modificazioni ormonali, incremento della proliferazione cellulare, attività angiogenetica, danno proteico ossidativo e ridotta attività degli enzimi antiossidanti che proteggono dalle azioni mutagene dei ROS (*Reactive Oxygen Species*), creazione di uno stato infiammatorio cronico con incremento di citochine pro-infiammatorie per attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B. Anche PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), primariamente espressi nel fegato, sono collegati a disordini metabolici e implicati nella crescita neoplastica tanto da essere considerati molecole target per lo sviluppo di farmaci specifici. La **dislipidemia** nella S.M. è stata associata a rischio neoplastico. In numerosi studi alti livelli di trigliceridi sono stati associati con un incremento di rischio di carcinoma della mammella in post menopausa e di cancro della prostata. L'anomalo metabolismo del colesterolo può contribuire allo sviluppo ed alla progressione del carcinoma prostatico. Può infatti influenzare alcuni segnali di trasduzione (da *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) ad AKT1 e così pure da IL-6 a STAT3) che promuovono la crescita tumorale. In studi epidemiologici bassi di livelli di HDL sono stati associati al cancro del polmone ed al rischio di sviluppare neoplasie ematologiche per valori di HDL ≤ 20 mg/dL. Se prendiamo in considerazione l'**iperglicemia** questa condizione oltre a stimolare la produzione di insulina, determina l'aumento di radicali liberi e può fornire energia utile per la crescita di cellule tumorali. Esiste un legame fra diabete tipo 2 e cancro della prostata. Soggetti diabetici con neoplasia prostatica hanno un incremento di rischio per tutte le cause di morte rispetto ai non diabetici; nei diabetici, inoltre, la neoplasia è più aggressiva. Da un lavoro di Xiang (*The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer (...). Journal of Experimental Clinical Cancer Research 2013; 32:9*) si evince come soggetti con S.M. presentano carcinomi prostatici di alto grado, più aggressivi ed in stadio clinico più avanzato. Inoltre hanno un rischio maggiore di ricorrenza biochimica e di progressione dopo prostatectomia radicale e di mortalità cancro-specifica.

Sindrome Metabolica: cause

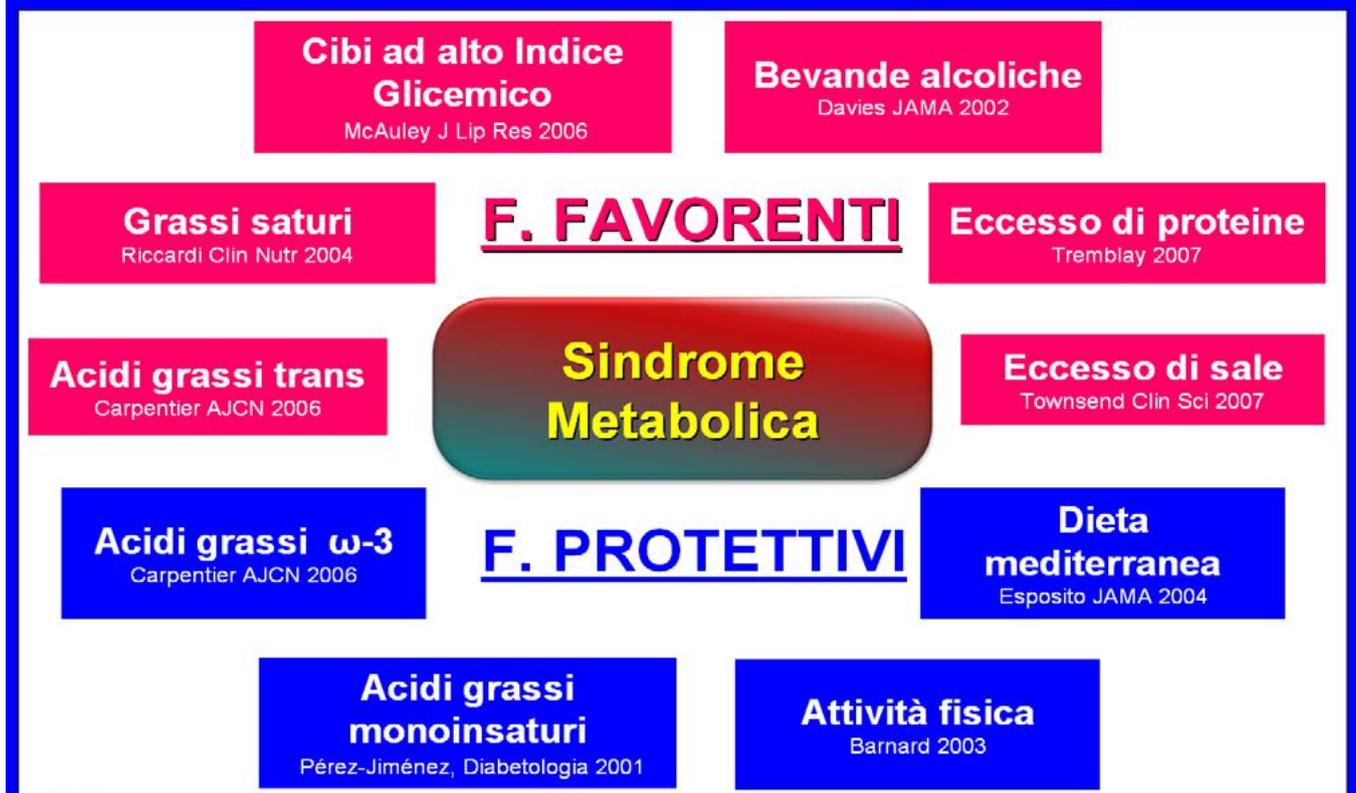


Sindrome metabolica è coinvolta nello sviluppo e progressione di alcuni tumori maligni quali il cancro della mammella, dell'endometrio, del colon-retto, del pancreas.

Se prendiamo in considerazione le **cause della sindrome metabolica** queste comprendono: a) cause acquisite (inattività fisica, cause alimentari quali l'elevata assunzione di carboidrati con la dieta, il consumo di alcol, etc., il sovrappeso e l'obesità); b) cause genetiche; c) bassi livelli di testosterone non da cause neoplastiche; d) terapie antitumorali (ormonoterapia nel cancro della prostata, inibitori dell'aromatasi nel cancro del seno, terapie target).

Sindrome Metabolica/Stile di vita

Fattori favorenti - Fattori protettivi



INSULINO-RESISTENZA (I.R.)

La **RESISTENZA INSULINICA** è una condizione caratterizzata da una ridotta sensibilità alle azioni metaboliche dell'insulina. Ne consegue che per il mantenimento di normali valori di glicemia è necessaria una maggiore concentrazione di insulina plasmatica. La I.R. è strettamente associata ad obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, aumento della glicemia.

Nella I.R. si verifica:

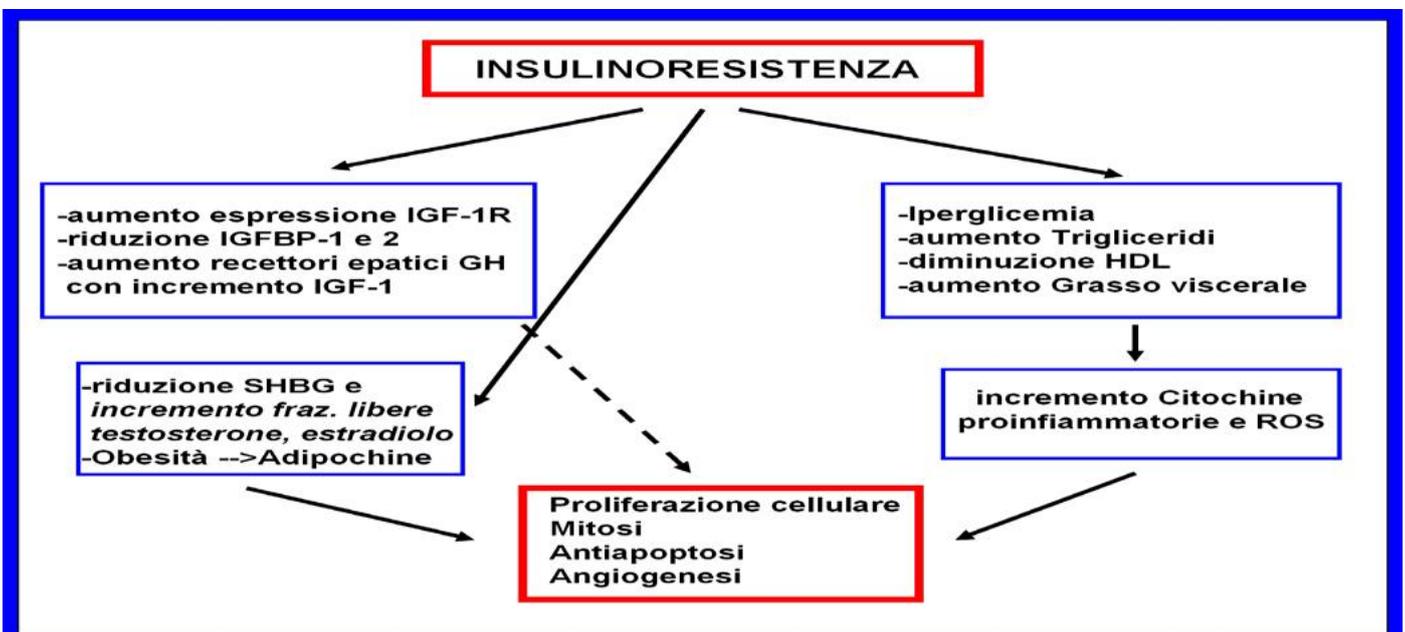
- a) un ridotto utilizzo del glucosio a livello muscolare;
- b) l'aumento del rilascio di acidi grassi liberi (NEFA) nel tessuto adiposo;
- c) un incremento della gluconeogenesi epatica.

Il sovraccarico epatico di lipidi dovuto agli acidi grassi liberi determina un aumento del colesterolo LDL, dei trigliceridi, la riduzione del colesterolo HDL e un incremento dei fattori della coagulazione.

L'aumento di glucosio e di acidi grassi liberi porta ad incremento della insulina plasmatica e la comparsa, nel tempo, di diabete tipo 2.

Si realizza di conseguenza uno stato proinfiammatorio e protrombotico, aumento di interleuchine, di adipo(cito)chine, dei livelli sierici della proteina C reattiva e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1.

Riguardo alle **cause acquisite** da una metanalisi condotta dall'Università di Leicester risulta che il cambiamento del modello nutrizionale/stile di vita determinano regressione della sindrome in misura maggiore (Odd ratio: 3,81) rispetto al trattamento farmacologico (Odd ratio: 1,59). Da questa osservazione scaturisce l'importanza delle norme dietetiche e dell'attività fisica nel contrastare la S.M. Se prendiamo in esame la **sindrome metabolica da trattamenti ormonali** risulta che soggetti con carcinoma della prostata in blocco androgenico continuativo (orchiectomia farmacologica con agonisti LHRH, etc) va incontro ad insulino-resistenza e S.M. in circa 12 mesi nel 50% dei casi. Si instaura infatti una sintomatologia da ipogonadismo caratterizzata da incremento dell'indice di massa corporea (BMI), incremento della massa grassa sottocutanea e viscerale, decremento della massa magra, riduzione della forza muscolare, osteoporosi, disfunzione erettile, anemia, etc. Nei casi in deprivazione androgenica l'obesità addominale, l'iperglicemia, l'incremento dei trigliceridi plasmatici risultano le alterazioni prevalenti che predispongono al rischio cardiovascolare (Braga-Basaria M, et al. *Metabolic syndrome in men in long-term androgen-deprivation therapy. J. Clin. Oncol. 2006;24:3979-3983*). In questi pazienti si assiste anche ad un rapido incremento del PSA, alla riduzione del tempo medio a progressione (16 vs 36 mesi) e della sopravvivenza media (36,5 vs 46,7 mesi) (Flanagan et al. *Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2011; 2:801-807*). Sindrome metabolica può instaurarsi anche in pazienti con cancro del seno in trattamento con inibitori dell'aromatasi che bloccano la conversione degli androgeni in estrogeni. Tali farmaci contribuiscono alla dislipidemia e ad eventi cardiovascolari. Anche terapie target fra cui gli inibitori della via di segnale mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) quali temsirolimus, impiegato per la terapia del carcinoma renale, possono determinare alterazioni metaboliche (iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia) (Redig e Munshi. *Metabolic syndrome after hormone-modifying therapy: risks associated with antineoplastic therapy. Oncology 2010; 24:839-844*).



Obesità e Tumori

Da molti anni sono oggetto di studio i rapporti fra obesità e tumori; è stata infatti documentata l'associazione fra incremento dell'Indice di Massa Corporea (IMC o BMI), il rischio di sviluppare un tumore maligno e la mortalità da cancro. I dati statistici sull'avanzamento dell'obesità in Europa e in Italia riportati al 15° Congresso Internazionale di Endocrinologia, tenuto a Firenze nel 2012, costituiscono un fenomeno allarmante. Risulta infatti che il 12% della popolazione europea è affetta da obesità mentre il 40% è in sovrappeso. In Italia, dai dati che si ricavano dal sistema di sorveglianza OKKIO alla salute, promosso dall'apposito Ministero, il 22,1% dei bambini fra gli 8 e i 9 anni risulta in sovrappeso ed il 10,2% è obeso. In età adulta la percentuale di obesi è del 9,9% mentre i soggetti in sovrappeso raggiungono il 34,4% per un totale di trenta milioni di italiani. Dobbiamo di conseguenza aspettarci un incremento della patologia cardiovascolare, diabete, altre patologie croniche e tumori se non si porrà un freno al dilagare di tali condizioni. In campo oncologico l'obesità si accompagna al rischio di numerosi tumori fra cui il cancro della mammella, del colon-retto, endometrio, ovaio, esofago, pancreas, rene, fegato, colecisti, mieloma multiplo, linfoma N.H., leucemia, ed a carcinomi della prostata di alto grado e più aggressivi. L'obesità ha anche un effetto negativo sui risultati del trattamento e sulla sopravvivenza come osservato nei tumori della mammella e del colon.

IMC O BMI : CLASSIFICAZIONE	
CATEGORIE	IMC o BMI
sottopeso	<18,5
normopeso	18,5-24,9
sovrappeso	25-29,9
obesità di 1° grado	30-34,9
obesità di 2° grado	35-39,9
obesità di 3° grado	>39,9

Calcolo IMC (Indice di Massa Corporea) o BMI (Body Mass Index) = peso in kg / altezza al quadrato in metri.

Obesità è caratterizzata da ipertrofia ed iperplasia degli adipociti. L'ammasso di adipociti diviene ipossico e secerne citochine che stimolano l'angiogenesi nel tessuto adiposo. Vengono anche secrete citochine proinfiammatorie, interleuchine, etc. che promuovono insulinoresistenza e incrementano i livelli ematici di trigliceridi che sono uno dei fattori della Sindrome Metabolica.

Da un recente studio di Niloofar Taghizadeh del Dipartimento di Epidemiologia dell'Università di Groningen (ASCO, Chicago 2012) su 8465 soggetti non affetti da patologia tumorale seguiti dal 1965 risulta che: a) la mortalità per tutti i tipi di cancro è significativamente aumentata nei casi con incremento del BMI e risulta maggiore nel sesso femminile; b) la mortalità per cancro della prostata è aumentata in misura marcata nei soggetti con BMI elevato; c) il decremento del BMI riduce la mortalità specie nel sesso femminile. Da una metanalisi eseguita da Okabayashi et al. (Am. J. Gastroenterology 2012; 107:1175-1185) individui con BMI ≥ 25 hanno un'alta prevalenza di **tumori del colon-retto** rispetto ai soggetti normopeso. E' possibile che elevati livelli di insulina e di IGF-1 in soggetti obesi promuovano lo sviluppo della neoplasia (National Institutes Health - USA, 2012). Da uno studio di Bracci et al. (Obesity and pancreatic cancer overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Molecular Carcinogenesis 2012; 51:53-63.) l'obesità incrementa il rischio di **cancro del pancreas**, ne influenza la prognosi e riduce la sopravvivenza.

TESSUTO ADIPOSO BIANCO “ORGANO ENDOCRINO”

Il tessuto adiposo contribuisce all'omeostasi dell'organismo regolando funzioni complesse fra cui: il bilancio energetico, il metabolismo glucidico, la pressione arteriosa, l'emostasi e l'angiogenesi.

In base al grado di vascolarizzazione, si suddivide in **grasso bruno e bianco**. Le due componenti rivestono un ruolo di sostegno per i vari organi e apparati ma diversificano fra loro dal punto di vista funzionale.

Il grasso bruno regola la termogenesi, il grasso bianco è una fonte di riserva energetica. Il carburante metabolico immagazzinato nel tessuto adiposo bianco sotto forma di trigliceridi è messo in circolo come acidi grassi non esterificati (NEFA) che, in caso di necessità (attività fisica, digiuno), vengono utilizzati dai vari tessuti ed in modo particolare dal tessuto muscolare.

Il tessuto adiposo bianco è coinvolto attivamente nella regolazione del metabolismo di tutto l'organismo in quanto capace di produrre grandi quantità di composti peptidici noti come ADIPO(CITO)CHINE che agiscono con meccanismo autocrino, paracrino, ma soprattutto endocrino, tanto da essere definito **“ORGANO ENDOCRINO”**.

ADIPOCHINE

Il grasso bianco viscerale è particolarmente attivo nella secrezione di ADIPOCHINE. Questi ormoni sono coinvolti in processi quali: la regolazione dell'appetito, il bilancio energetico, il metabolismo lipidico, la pressione sanguigna, la sensibilità all'insulina, l'infiammazione, l'emostasi, l'angiogenesi.

(Ahima e Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. Trend Endocrinol Metab 2000; 11:327-332.; Trayhurn e Wood. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92: 347-355)

Si riconoscono ADIPOCHINE con azione diretta sul metabolismo, azione proinfiammatoria, attività sui componenti della matrice extracellulare, azione pro-angiogenetica e pro-mitogenica, azioni multiple.

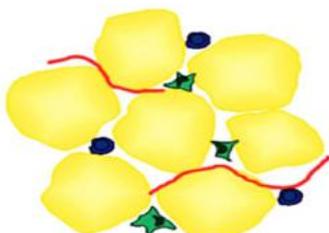
Considerando la molteplicità di azioni si comprende come l'alterata **regolazione di questi composti può associarsi ad affezioni metaboliche, cardiovascolari, neoplastiche.**

Nelle donne obese risulta un incremento del rischio di **cancro della mammella** nella post-menopausa che aumenta con l'età (Rosato et al. *Annals of Oncology*. 2011) attribuibile ad un aumento dei livelli di estrogeni. Quando infatti le ovaie cessano la produzione di questi ormoni il tessuto adiposo ne diviene la più importante sorgente. La massa adiposa è in grado di trasformare, con un meccanismo noto come aromatizzazione, il testosterone in estrogeni. Un incremento di estrogeni e della loro biodisponibilità è dovuto anche alla ridotta sintesi di SHBG. Altri meccanismi sono rappresentati dalla insulinoresistenza e dalla iperinsulinemia. L'insulina può promuovere la proliferazione nelle linee cellulari epiteliali mammarie e linee cellulari tumorali per attività mitogena ed incremento della sintesi di IGF-1. La proliferazione cellulare risulta legata anche ad incremento dei livelli di leptina che si manifesta in queste pazienti. Sovrappeso e Obesità sono fortemente associati anche al **cancro dell'endometrio** in post-menopausa. E' possibile che elevati livelli di estrogeni, l'insulino-resistenza, il diabete, una modesta attività fisica contribuiscano all'insorgenza di tale neoplasia (*National Institutes Health-USA*, 2012).

Obesità è associata al **cancro del rene**. Sembra che alti livelli di insulina plasmatica concorrano allo sviluppo della neoplasia. Obesità, al contrario, è associata ad un modesto aumento di rischio di **carcinoma della prostata**. Numerosi studi dimostrano tuttavia che i soggetti obesi presentano un più elevato rischio di cancro della prostata di alto grado e più aggressivo. L'aumentato rischio è attribuito a fattori ormonali, a fattori di crescita ed in modo particolare ad IGF-1. Anche uno studio di Morote et al. (*Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection*. *BJU Int*. 2012.) dimostra che sindrome metabolica è associata ad un incremento del rischio di carcinomi della prostata aggressivi.

Esaminando i dati oggi a disposizione risulta che l'obesità è tra le principali cause di mutazione dei geni ed in modo particolare dell'epigenoma, cioè il complesso delle proteine che ne regolano l'espressione (da notare che l'epigenoma è particolarmente sensibile allo stile di vita, ai fattori ambientali e al tempo di esposizione ad essi). I meccanismi con cui l'obesità manifesta azioni negative che aumentano il rischio neoplastico includono il sistema ormonale ed in particolare l'iperinsulinemia cronica, l'IGF-1, le adipochine, gli steroidi sessuali (ad es. l'eccesso di estrogeni in post menopausa), gli effetti diretti o indiretti sui regolatori della crescita tumorale (mTOR), l'infiammazione cronica di basso grado. Il tessuto adiposo e in modo particolare quello viscerale è da considerare un organo metabolicamente attivo, vero "organo endocrino", capace di produrre ormoni denominati Adipochine o Adipo(cito)chine. I più studiati in relazione agli eventi tumorali sono Leptina e Adiponectina. La **Leptina** è una citochina prodotta dagli adipociti. Inizialmente è stata considerata un regolatore dell'appetito che manda al cervello (regione ipotalamica) un segnale di sazietà. In seguito, sono emerse peculiari caratteristiche per le quali assume un ruolo nella tumorigenesi. La leptina è correlata con l'adiposità (incrementa il volume della massa grassa) ed ha un ruolo nella trascrizione dell'enzima aromatasi, importante per la sintesi degli estrogeni. Leptina amplifica il segnale estrogenico che, nella post-menopausa, ha azione pro-tumorale per la mammella

OBESITA' VISCERALE - ADIPO(CITO)CHINE



**Obesità
viscerale
o centripeta**

ADIPONECTINA

Omentina

Apelina

LEPTINA

Visfatina

Resistina

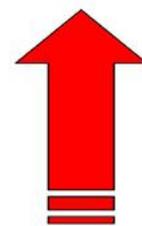
Chemerina

TNF-alfa

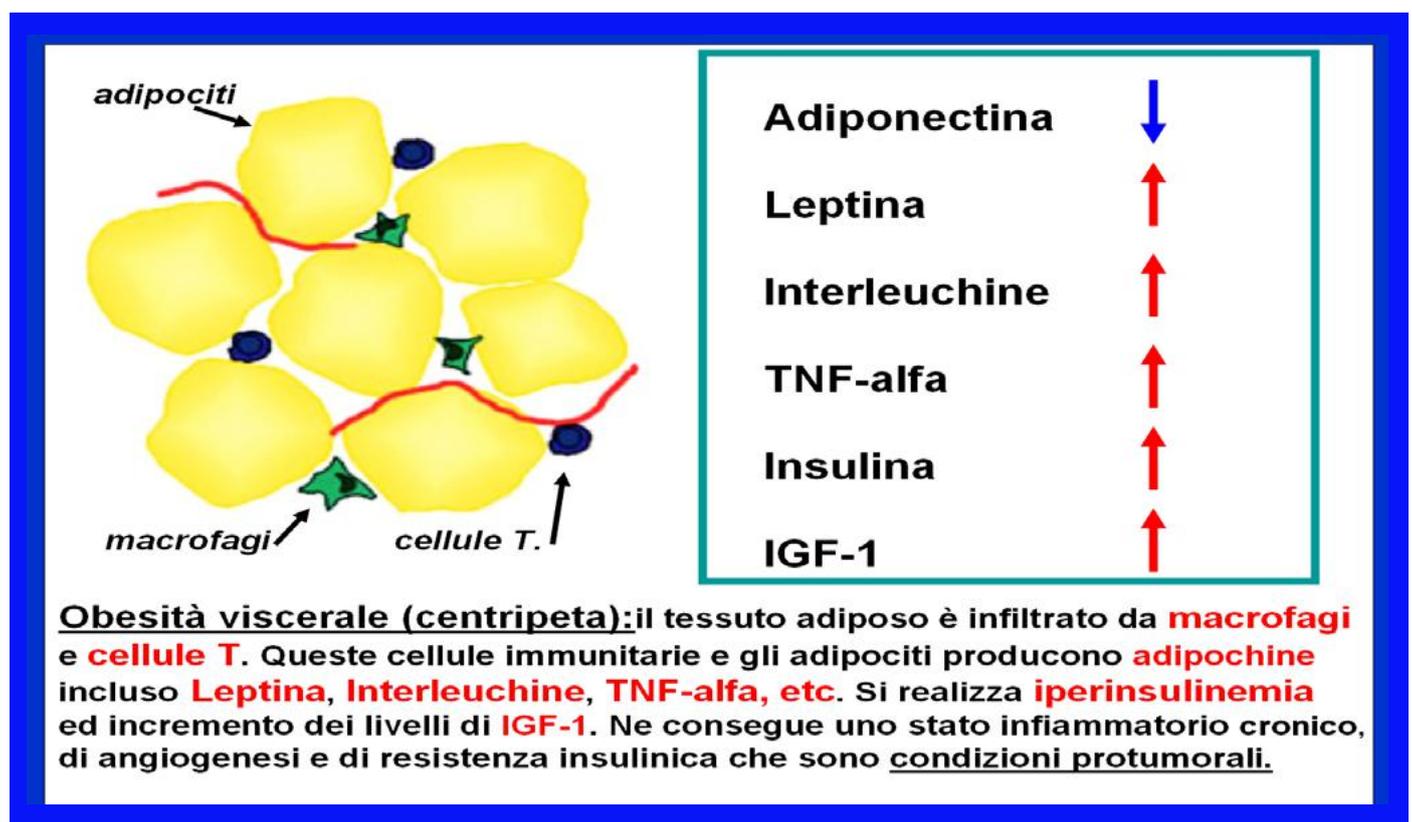
Interleuchine (IL-6, IL-1)

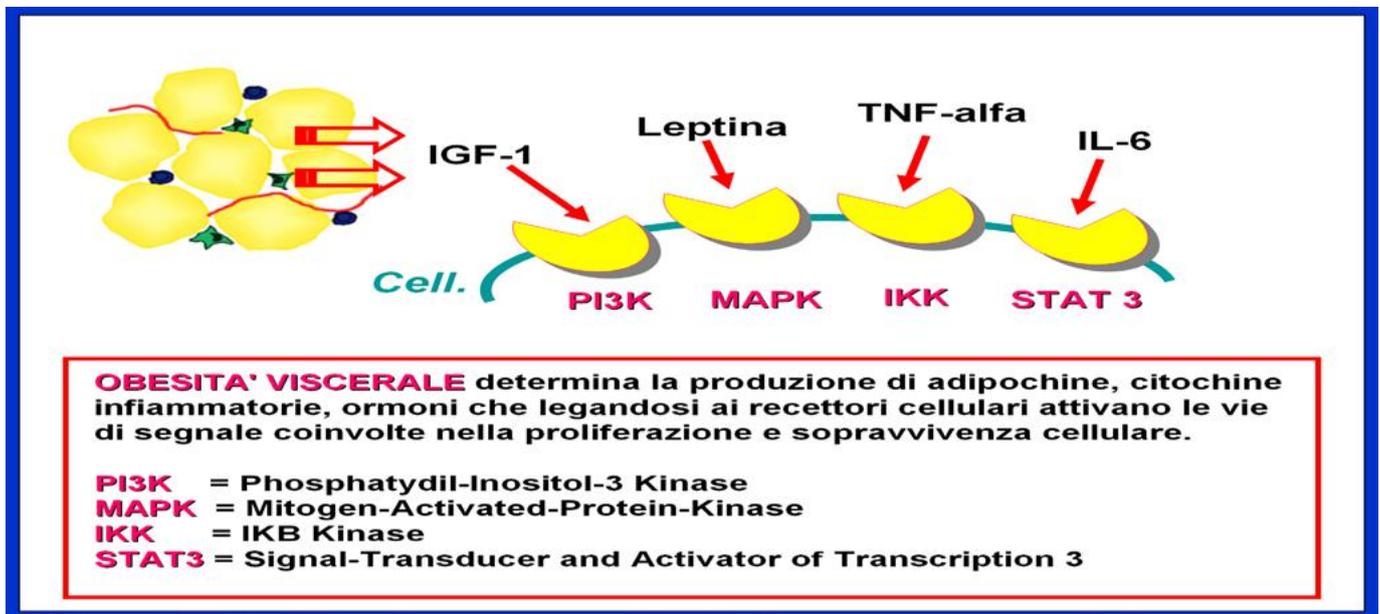
PAI-1

MCP-1



e l'endometrio. Nel cancro della mammella leptina determina una interazione fra cellule neoplastiche ed il microambiente tumorale (soprattutto cellule del sistema immunitario e CAF - *Cancer Associated Fibroblasts* che giocano un ruolo di primo piano nella progressione tumorale). A livello del microambiente tumorale leptina stimola la crescita, la motilità e l'invasività delle cellule tumorali. Queste a loro volta producono una serie di fattori di crescita che stimolano la proliferazione e la migrazione dei CAF e la successiva produzione di leptina amplificando il fenomeno. Leptina esercita la sua azione attraverso il recettore Ob-R (membro della famiglia dei recettori delle citochine) che può attivare le vie di segnale STAT3 e ERK. Leptina regola l'ematopoiesi, l'angiogenesi, la proliferazione e l'invasione cellulare. Un incremento di leptina e dell'espressione Ob-R sono implicati nello sviluppo e nella progressione di numerosi tumori: mammella, prostata, rene, colon. Leptina ed il suo recettore sembrano avere un ruolo chiave nella invasione di carcinomi del rene (*Horiguchi et al. J Urol 2006;176:1631-1635.*). In studi in vitro l'ormone stimola la crescita di cellule di carcinoma prostatico ormono-indipendente. Leptina riduce inoltre la funzione delle cellule Natural Killer (NK) che rappresentano la prima difesa dell'organismo nei confronti di infezioni e di affezioni tumorali. Soggetti obesi presentano una riduzione del numero di cellule NK che risultano ulteriormente ridotte dal fumo di tabacco (*O' Shea, et. al. Natural Killer cells in obesity : (...). PLoS ONE. 2010*). Il digiuno e la restrizione calorica riducono i livelli di leptina circolante. **Adiponectina**, secreta in misura prevalente dal tessuto adiposo bianco, a differenza di leptina, è inversamente correlata con l'obesità ed il rischio neoplastico. E' coinvolta nel metabolismo del glucosio e degli acidi grassi, nella regolazione insulinica e nella resistenza insulinica. In pratica aumenta l'ossidazione degli acidi grassi, riduce la sintesi del glucosio nel fegato e migliora la sensibilità all'insulina. Ha effetti antinfiammatori e antiproliferativi ed antagonizza l'insulino-resistenza. Riduce la risposta infiammatoria sopprimendo l'espressione di TNF-alfa, IL-6, ed altre citochine. Inoltre incrementa la funzione delle cellule NK. I valori di Adiponectina si riducono nell'obesità, nella sindrome metabolica e nel diabete tipo 2. La restrizione calorica intermittente incrementa i livelli di adiponectina e riduce leptina. Ridotti livelli di adiponectina sono associati ad elevazione di LDL, di APOB (Apolipoproteina B, principale componente proteica della lipoproteina a bassa densità LDL deputata al trasporto del colesterolo ai tessuti) e di trigliceridi. Al contrario elevati livelli dell'ormone si associano ad incremento del colesterolo HDL. Altre adipochine comprendono l'**Apelina** che ha azione inibitrice l'assunzione di cibo e si correla positivamente con il BMI. I suoi livelli plasmatici incrementano sia nell'obesità che nell'iperinsulinemia. L'**Omentina** è una adipochina antinfiammatoria che contrasta l'azione di TNF-alfa; diminuisce nell'obesità. La **Visfatina** incrementa nell'obesità e si associa a insulinoresistenza. Si eleva nell'infiammazione acuta e cronica. Questa adipochina è prodotta a livello del tessuto adiposo da parte dei macrofagi e non direttamente





dagli adipociti. Contribuisce ai processi infiammatori attivando la produzione di NF- κ B e di citochine infiammatorie. E' in grado di aumentare l'espressione di molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 per attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B. La **Chemerina** nel tessuto adiposo bianco favorisce la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti maturi. La proteina, sempre nel grasso bianco, promuove il *signaling* insulinico e determina un aumento dell'*uptake* di glucosio negli adipociti. Nel resto dell'organismo, ed in particolare nel muscolo, ha, al contrario, azione anti-insulinica. I livelli della proteina sono più elevati nel diabete tipo 2 e sono correlati ai markers dell'infiammazione. La **Resistina** e le citochine proinfiammatorie **TNF-alfa**, **Interleuchine 6 (IL-6)** e **IL-1**, sono prodotte dagli adipociti e monociti/macrofagi che infiltrano lo stroma del tessuto adiposo e/o l'endotelio vascolare e sono considerate importanti modulatori dell'infiammazione cronica. Resistina determina una ridotta sensibilità all'insulina, inoltre causa alti livelli di colesterolo LDL incrementando il rischio cardiovascolare. Le citochine proinfiammatorie (TNF, IL-1, IL-6) attivano il fattore di trascrizione NF- κ B. IL-6 e TNF stimolano, a livello epatico, la produzione di proteina-C-reattiva che è considerata un predittore di eventi cardiovascolari, ma si eleva anche in affezioni tumorali. Elevati livelli di insulina e leptina iperegolano la resistina e le citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-1, IL-6) che determinano insulino-resistenza e sviluppo del diabete tipo 2 (Tsiotra et al. *BioMed Res Int.* 2013.). IL-6 risulta anche attivatore delle metalloproteinasi. Altre adipochine proinfiammatorie comprendono il **PAI-1** (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*=incrementa nell'obesità ed è iperegolato da TNF-alfa, IL-1) e la **MCP-1** (*Monocyte Chemoattractant protein-1*) o CCL2. Questa proteina incrementa la mobilitazione e lo stravasamento di monociti (Bradford PG. *Curcumin and obesity. Biofactors* 2013; 39:78-87.). Il panorama delle adipochine prodotte dal tessuto adiposo funzionante è, come abbiamo visto, molto complesso ed in continua evoluzione con effetti sul metabolismo lipidico, nella sindrome metabolica, nell'incremento del rischio cardiovascolare e nel generare infiammazione cronica di basso grado (Maresca F. et al. *Obesità e cardiopatia ischemica. Esiste un legame fra le malattie del benessere? Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:13-21.).

Obesità come causa di infiammazione cronica di basso grado

L'infiammazione cronica di basso grado, o subclinica, è uno dei principali meccanismi responsabili delle alterazioni metaboliche e vascolari che si verificano nei soggetti con obesità viscerale. L'infiammazione è anche causa di predisposizione tumorale. Nell'induzione dello stato infiammatorio riveste un ruolo importante l'infiltrazione del tessuto adiposo ipertrofico da parte dei macrofagi e da cellule T e l'insulino-resistenza che è causa di iperinsulinemia e di incremento dei livelli di IGF-1. Citochine quali *Tumor Necrosis Factor* (TNF-alfa) e *Interleuchina-6* (IL-6) rilasciate dai macrofagi e dagli adipociti risultano elevate in individui obesi e sono associate al rischio tumorale e di progressione di numerosi tumori per i loro effetti sull'angiogenesi, l'apoptosi e la proliferazione cellulare. Esse infatti determinano l'attivazione del fattore di trascrizione *Nuclear Factor-kappaB* (NF- κ B) che induce la sintesi di citochine infiammatorie e di cui sono ben conosciute le attività in campo tumorale. Obesità è causa di ipossia per aumento volumetrico degli adipociti divenuti ipertrofici. Ne consegue la compromissione del microcircolo e la produzione di

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) che è implicato nella crescita e nella progressione tumorale. Condizioni ipossiche ed ischemiche determinano stress ossidativo e la produzione del fattore di trascrizione HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor*) per compensare la carenza di ossigeno. L'ipossia è responsabile dei fenomeni infiammatori che si manifestano con: a) produzione di citochine infiammatorie IL-1, IL-6, TNF-alfa; b) necrosi degli adipociti bianchi; c) inibizione della sintesi di adiponectina; d) incremento dei radicali liberi; e) progressiva induzione di insulino-resistenza ed iperinsulinemia. La resistenza insulinica, legata alla ridotta funzionalità dei recettori per l'insulina, si sviluppa in prima istanza a livello del tessuto adiposo e solo successivamente a livello sistemico. Occorre sottolineare che i fattori HIF-1 e NF-kB (anch'esso attivato dall'ipossia) e le loro vie di segnale sono intimamente connesse ed esiste un significativo livello di *cross-talk* tra di esse tanto che l'ipossia ha un notevole impatto sugli eventi infiammatori e la loro progressione. Altri meccanismi con cui l'obesità contribuisce al rischio neoplastico sono rappresentate dall'incremento di leptina, dagli effetti sui regolatori della crescita (mTOR) e dalla diminuzione della risposta immunitaria (riduzione della funzione delle cellule Natural Killer - NK). Composti biologicamente attivi che derivano dal tessuto adiposo influenzano anche il microambiente tumorale per via sistemica e con meccanismo paracrino.

La Restrizione calorica, la lotta alla sindrome metabolica ed alla obesità nella prevenzione oncologica

La "buona" alimentazione con restrizione calorica, associata ad un adeguato apporto di nutrienti, la lotta alla sindrome metabolica ed alla obesità hanno un impatto favorevole per la prevenzione di tumori maligni ad elevata incidenza. Se prendiamo in considerazione la **prevenzione primaria** risulta che la sana alimentazione, a partire dalla gravidanza, all'infanzia, fino ad arrivare alla vita adulta insieme ad un corretto stile di vita riduce il rischio oncogeno. Una particolare attenzione è rivolta al rapporto fra nutrizione materna e sviluppo fetale a livello molecolare tenendo presente come lo stato nutrizionale materno regola l'espressione genetica fetale "*metabolic imprinting*" con conseguenze sulla vita del nascituro. In merito all'attività fisica risulta come sia sufficiente una moderata attività aerobica (ad es. una camminata a passo svelto per trenta minuti) per ottenere benefici effetti sull'apparato muscolo-scheletrico, cardio-respiratorio, endocrino e sul sistema immunitario. Secondo studi recenti l'attività fisica influenza positivamente l'espressione genetica e modula geni correlati allo stress ossidativo ed all'infiammazione. Nella **prevenzione secondaria** la corretta alimentazione ed il cambiamento dello stile di vita, una volta diagnosticata una neoplasia maligna, possono contrastare la progressione tumorale, le ricadute dopo terapia e migliorare al tempo stesso la qualità di vita dei pazienti. Nella **prevenzione terziaria** una alimentazione personalizzata svolge un ruolo terapeutico complementare permettendo di ridurre le conseguenze delle terapie (ormonale, chemioterapia, radioterapia, chirurgia). Nei malati di cancro il mantenimento di erronee abitudini alimentari, il sovrappeso, la sindrome metabolica, l'obesità, l'abuso di alcol, il fumo, la vita sedentaria contribuiscono infatti al peggioramento ed alla progressione della neoplasia e comportano il rischio di ricaduta e di altre patologie fra cui quelle cardiovascolari. Le norme di prevenzione alimentare e il corretto stile di vita rappresentano di conseguenza un importante presidio terapeutico. Nei pazienti in trattamento chemioterapico per *tumore del colon avanzato* l'alimentazione ricca di proteine animali, grassi, cereali raffinati, zuccheri triplica il rischio di recidiva e raddoppia il rischio di morte rispetto ad una alimentazione ricca di frutta, verdura, cereali integrali, etc. (Veronesi & Pappagallo. *La scelta vegetariana*. Ed. Giunti, 2011). La dieta in prevalenza vegetariana ed il consumo di alimenti a basso indice glicemico, sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di IGF-I e di insulina. Cibi ricchi di grassi omega-3 sono inoltre in grado di inibire l'attività dell'enzima delta-5-desaturasi che è importante per la sintesi di acido arachidonico da cui derivano ciclossigenasi e lipossigenasi che interferiscono negativamente sugli eventi tumorali. Recenti studi hanno messo in evidenza la riduzione della crescita di cellule di *carcinoma prostatico* e dei livelli sierici del PSA in soggetti con neoplasia sottoposti ad un sostanziale cambiamento del regime dietetico e dello stile di vita (Ornish et al. *J Urol* 2005; 174: 1065-1069). La dieta di tipo vegetariano e la riduzione dello stress possono rallentare la progressione della neoplasia e ridurre il rischio di ricorrenza del carcinoma della prostata (Saxe et al. *Integr Cancer Ther*. 2006; 5:206-213.). Una dieta a basso tenore di grassi, prevalentemente vegetariana e un moderato esercizio fisico determinano la riduzione del peso corporeo, della circonferenza addominale, del BMI. Si raggiunge inoltre un maggior controllo della glicemia, diminuzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL, incremento del colesterolo HDL, diminuzione del rapporto LDL/HDL, dei trigliceridi, della pressione arteriosa, della PCR e del PSA. Sono possibili anche modificazioni dell'espressione genetica. A questo proposito Ornish (Ornish D et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 8369-8374.) nello studio GEMINAL (*Gene Expression Modulation by Intervention with Nutrition and Lifestyle*), ha osservato queste modificazioni

in soggetti affetti da carcinoma prostatico di età compresa fra 49 ed 80 anni (età media 62,3 anni) sottoposti a dieta primariamente vegetariana ed a moderata attività fisica (trenta minuti di passeggiata al giorno). Lo studio genetico eseguito su materiale agobiottico in soggetti con tumori della prostata a basso rischio (*Gleason score=6*) ha dimostrato una importante differenza tra i tessuti esaminati prima e dopo tre mesi dal cambiamento dietetico e delle abitudini di vita. In questi ultimi è stata rilevata l'inibizione dell'espressione di geni coinvolti nella neoplasia fra cui *Ran "Ras-related nuclear protein"* e *Shoc2 "Soc-2 suppressor of clear homolog C (C. elegans)"* e di IGF1, IGF-IR ed altre espressioni genetiche. I risultati dello studio GEMINAL dimostrano che è possibile ridurre il potenziale oncogeno delle cellule neoplastiche adottando provvedimenti dietetici restrittivi come misura esclusiva unitamente a moderata attività fisica. L'attuazione di restrizioni dietetiche ed in particolare la diminuzione del consumo di alimenti che determinano incremento dei livelli insulinemici risulta importante anche dopo l'accertamento di un carcinoma prostatico e l'adozione di misure terapeutiche quali la castrazione farmacologica. Recenti studi infatti hanno messo in evidenza che il trattamento del carcinoma prostatico con deprivazione androgenica induce, in breve tempo (3-6 mesi), iperinsulinemia. Se il trattamento ormonale è prolungato (≥ 12 mesi) si ha elevata prevalenza di diabete e di sindrome metabolica (*Basaria S. Androl 2008; 29:534-539.*) ed incremento della mortalità cardiovascolare. Queste acquisizioni hanno oggi rilevanza dal momento che la soppressione androgenica è spesso impiegata non solo nelle fasi avanzate della neoplasia ma anche negli stadi iniziali, in soggetti con malattia localizzata, ricorrenza biochimica, età più giovane. Questi pazienti sono pertanto esposti ad un maggior rischio cardiovascolare. La stessa considerazione vale per soggetti anziani in cui sono presenti stadi iniziali della neoplasia con basso o moderato grading istologico. In essi il carcinoma prostatico ha un modesto impatto sulla spettanza di vita così che l'adozione della deprivazione androgenica come misura terapeutica deve essere valutata con cautela in presenza di significativa comorbidità. Eventi cardiovascolari, aggravamento di un diabete mellito, la coesistenza di tumori primitivi maligni multipli, rappresentano infatti il maggior numero di cause di morte in questi soggetti (*Ketchandji et al. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 24-30.*). Nei casi da sottoporre a deprivazione androgenica occorre personalizzare la terapia. Il cambiamento della dieta e dello stile di vita e l'adozione del trattamento ormonale con modalità intermittente possono probabilmente ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari e rallentare la progressione neoplastica soprattutto in pazienti anziani (*Schulman CS. Eur Urol Supplements 2008; 7: 743-746.*) Nei tumori del seno in stadio iniziale il consumo di frutta, verdura, poche proteine animali (carne rossa e derivati), cereali integrali si associa a riduzione di incidenza di nuovi eventi tumorali, di recidive di carcinoma mammario e alla riduzione del rischio complessivo di morte da cause diverse da quelle tumorali. Dal 1995 l'UO di Epidemiologia eziologica

Strategia nutrizionale

- **RESTRIZIONE CALORICA, MANTENIMENTO DI UN ADEGUATO APPORTO DI NUTRIENTI.**
- **RIDURRE IL CONSUMO DI CIBI AD ALTO INDICE GLICEMICO ED INSULINEMICO. PRIVILEGIARE I CIBI INTEGRALI.**
- **RIDURRE IL CONSUMO DI GRASSI SATURI, ELIMINARE I GRASSI TRANS-ESOGENI.**
- **RIDURRE IL CONSUMO DI PROTEINE ANIMALI (CARNE ROSSA E DERIVATI), INCREMENTARE IL CONSUMO DI PROTEINE VEGETALI (LEGUMI: 4 o più porzioni/Set.).**
- **RIDURRE IL CONSUMO DI LATTE E LATTICINI. CONSUMARE 3-4 UOVA/Set.**
- **CONSUMARE PESCE OMEGA-3 (2-3 porzioni/Set.).**
- **CONSUMARE VERDURA E FRUTTA SECONDO LA STAGIONALITA' (5 porzioni al giorno di colore diverso in modo da fornire tutti i nutrienti necessari).**
- **RIDURRE L'APPORTO DI SALE, CONDIRE CON SPEZIE (CURCUMA, etc.), LIMONE, ERBE AROMATICHE, ACETO.**
- **BERE 2 LITRI DI ACQUA ED 1-2 BICCHIERI DI VINO ROSSO AL DI' A FINE PASTO. EVITARE SUPERALCOLICI, BIBITE GASSATE E ZUCCHERATE.**
- **EVITARE GLI ZUCCHERI SEMPLICI, LIMITARE IL MIELE.**

e preventiva dell' Istituto tumori di Milano studia le relazioni fra alimentazione e cancro della mammella. Il progetto denominato DIANA (da Dieta e Androgeni) dimostra che modificando la strategia alimentare è possibile ridurre i fattori di rischio associati al tumore ed il rischio di recidive dopo intervento. I livelli ematici di ormoni sessuali liberi (gli androgeni e dopo la menopausa gli estrogeni) se elevati determinano un aumento del rischio di carcinoma mammario. Il rischio aumenta in presenza di alti livelli ematici del fattore di crescita IGF-1 e bassi livelli della proteina SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) prodotta dal fegato. L' incremento di IGF-1, i cui livelli ematici dipendono dall'ormone della crescita GH, favorisce la proliferazione di cellule epiteliali della mammella insieme agli estrogeni liberi. Questi, a loro volta, dipendono dalla proteina SHBG che ha il compito di tenere legati a sé gli ormoni sessuali. Di conseguenza se tale proteina è prodotta in quantità insufficiente comporta un incremento di ormoni sessuali liberi che stimolano la proliferazione cellulare. Tutti questi fattori sono correlati con i livelli ematici di insulina ed i suoi picchi post prandiali. L' insulina infatti stimola la sintesi ovarica degli androgeni, riduce la sintesi epatica di SHBG, incrementa il numero dei recettori cellulari dell'ormone della crescita e induce alti livelli di IGF-1. I livelli ematici di insulina e i suoi picchi post prandiali dipendono dal consumo di zuccheri raffinati ad alto indice glicemico ed insulinemico e dai grassi saturi tipici dell' alimentazione dei paesi occidentali. Anche una dieta ipercalorica e iperproteica ricca di proteine animali (carni rosse e derivati) e di latte induce elevati livelli di IGF-1. Da un lavoro di Goodwin et al. (*JCO 2002;20:42-51*) risulta che iperinsulinemia è associata a rischio di ricorrenza e morte da cancro della mammella. Sestak et al. (*JCO 2010; 20:3411-3415*) rilevano come il rischio di ricorrenza incrementa con l'aumento dell'IMC. Anche da uno studio di Cineri et al., condotto all'Ospedale Perrino di Brindisi e presentato al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica a Vienna nel 2012, emerge che il rischio di recidiva del tumore al seno dopo terapia è correlato con un rapido aumento dell'IMC. Si conferma di conseguenza la necessità di attuare un regime dietetico e l'esercizio fisico quotidiano in queste pazienti. Un regime dietetico di restrizione calorica, mantenendo un adeguato apporto di nutrienti, ma riducendo il consumo di carboidrati, proteine e grassi animali svolge un'azione preventiva e terapeutica. Tale ipotesi è suffragata dalla associazione della sindrome metabolica con il rischio di sviluppare o morire per cancro (*Klement e Kammerer. Nutrition & Metabolism. 2011;8:75-90.*). Il **trattamento della Sindrome Metabolica** comprende interventi sullo stile di vita e farmacologici: restrizione calorica, riduzione del peso corporeo, cambiamenti nella dieta, regolare attività fisica, impiego di farmaci ipolipemizzanti, anti-ipertensivi, acidi grassi omega-3 (per i benefici effetti sui livelli sierici di adiponectina, sulla insulino-resistenza e il profilo lipidico) ed ipoglicemizzanti come Metformina per le sue azioni metaboliche e antineoplastiche.

ATTIVITA' FISICA: effetti benefici

- riduce lo stress ossidativo, la leptina, i markers dell'infiammazione (TNF, IL-6), riduce la PCR, incrementa l'adiponectina;
- migliora il controllo del peso corporeo, brucia i grassi, riduce la colesterolemia, i livelli di estrogeni e di androgeni circolanti;
- stimola il sistema immunitario;
- riduce l'insulino-resistenza promuovendo l'ossidazione dei grassi, previene o migliora il controllo del diabete;
- migliora il controllo della pressione arteriosa, il tono dell'umore e le prestazioni cognitive, favorisce il transito intestinale.



Trenta minuti di attività fisica aerobica al giorno (una camminata a passo svelto) permettono di ottenere benefici effetti sull'apparato muscolo-scheletrico, respiratorio, cardiaco, endocrino.

Se prendiamo in considerazione l'attività fisica essa costituisce parte integrante della terapia. L'esercizio fisico moderato riduce infatti lo stress ossidativo, i markers della infiammazione, ripristina il *signaling* dei recettori adrenergici. Incrementa le proteine appartenenti alla famiglia degli antiossidanti quali le *Heat Shock Proteins* e le superossido-dismutasi. Incrementa le sirtuine (SIRT1), aumenta la secrezione di adiponectina, determina la diminuzione di leptina, delle citochine pro-infiammatorie TNF-alfa, IL-6, resistina e riduce la proteina C reattiva (Strisciuglio et al. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012; 78: 120-128.). Fra i farmaci impiegati nel trattamento delle dislipidemie le statine (inibitori della HMG-CoA reductasi) migliorano il profilo metabolico anche per l'azione regolatrice sulla secrezione di adipocitochine. Studi preclinici indicano che le statine possono avere proprietà chemiopreventive per inibizione della via di segnale mevalonato (via metabolica che ha un ruolo nella integrità della membrana cellulare, nella sintesi delle proteine e nella progressione del ciclo cellulare). Nielsen et al. (*N.Eng J Med* 2012; 367:1792) riportano una riduzione della mortalità da cancro in pazienti oncologici in trattamento con statine. Potenzialmente utili sono anche fitocomposti antiossidanti, modulatori della via di segnale NF-kB, inibitori COX-2, modulatori PPARs. Per il monitoraggio clinico della S.M. risulta utile la determinazione della PCR, delle Gamma-GT, del C-peptide. La determinazione di gamma-glutamyl-transferasi è un fattore predittivo di ridotta tolleranza al glucosio e di sindrome metabolica. C-peptide fornisce una indicazione attendibile della sintesi di insulina da parte delle cellule beta del pancreas in quanto si genera in esse durante la conversione della pro-insulina ad insulina. Altri markers utili per la definizione dello stato proinfiammatorio sono l'acido urico, APOB, HDL(strettamente correlato all'obesità e all'infiammazione di basso grado), il Fibrinogeno plasmatico.

METFORMINA

Metformina è una biguanide conosciuta da almeno 50 anni ed utilizzata per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Svolge la sua azione con numerosi meccanismi: a)riduzione della produzione di glucosio a livello epatico per inibizione della glicogenolisi e gluconeogenesi da attivazione di AMPK (*Adenosine Monophosphate Kinase*=proteina-chinasi importante nel mantenimento dell'omeostasi energetica cellulare); b)riduzione dell'assorbimento intestinale del glucosio; c)aumento della sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica del glucosio e la sua utilizzazione; d)migliore sensibilità all'insulina e dello stimolo alla secrezione dell'ormone pancreatico per azione del *Glucagon-like peptide-1* (ormone intestinale che viene prodotto in risposta alla presenza del cibo). Un idoneo stile di vita associato a Metformina possono prevenire l'insulino-resistenza/ iperinsulinemia e ridurre il rischio di insorgenza di Sindrome metabolica. Recentemente sono emerse peculiari proprietà antitumorali del farmaco quali a) l'attivazione di AMPK che inibisce la via di segnale mTOR (regolatore della crescita, proliferazione cellulare ed angiogenesi) e determina riduzione di insulina, di IGF-1 e degli ormoni androgeni; b)l'inibizione diretta della proliferazione cellulare insulino/IGF mediata; c)la riduzione dell'attivazione di Akt e quindi di mTOR che contribuisce all'attività antiproliferativa e proapoptotica; d)la riduzione dei livelli di ciclina D1 e, probabilmente, di HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*); e)l'azione su *stem cell* neoplastiche. Il farmaco ha dimostrato, in studi in vitro ed in vivo, effetto inibitorio sulla crescita neoplastica in numerosi tumori (prostata, mammella, colon, polmone, pancreas, ovaio, endometrio). Alcuni studi fanno rilevare come vi sia una ridotta incidenza di tumori in diabetici che assumono metformina e un incremento di sopravvivenza nei pazienti con cancro trattati con il farmaco. Nel carcinoma prostatico l'associazione metformina+blocco androgenico risulta più efficace che ciascuna terapia presa singolarmente. Inoltre l'associazione, unitamente ad un idoneo stile di vita, mitiga gli effetti negativi della terapia ormonale (diabete, insulinoresistenza, sindrome metabolica). Spratt e al (*Metformin and prostate cancer. EAU. 2013; 63:709-716.*) riportano favorevoli risultati dall'impiego di Metformina (dose media 500 mgx2/die) in pazienti con cancro della prostata trattati con radioterapia rispetto ai casi non trattati con il farmaco. E' la prima evidenza clinica che metformina può ridurre l'incidenza di metastasi a distanza, ridurre la trasformazione del carcinoma prostatico da androgeno-dipendente ad ormonoindependente e aumentare la sopravvivenza. Colquhoun et al. (*Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer. Prostate Cancer and Prostatic diseases 2012; 15:346-352.*) ipotizzano che la combinazione Metformina - Bicalutamide possano avere un effetto antiproliferativo additivo in virtù dei differenti meccanismi d'azione dei due composti. I risultati in vitro dimostrano che la combinazione dei due farmaci riduce in modo significativo la sopravvivenza delle cellule neoplastiche ed in particolare di quelle che esprimono il recettore androgenico. Metformina associata a restrizione calorica ed a terapia antineoplastica può contribuire ad una migliore risposta terapeutica. Risulta che donne diabetiche con carcinoma mammario trattate con chemioterapia neoadiuvante e metformina presentano una migliore risposta terapeutica rispetto ai casi non trattati con il farmaco (24% vs 8%). Risulta anche che pazienti diabetici con cancro del colon-retto trattati con metformina hanno una sopravvivenza maggiore del 30% rispetto ai casi trattati con altri farmaci antidiabetici (Garrett et al. *Survival advantage observed with the use of metformin (...) Br. J Cancer* 2012; 106:1374-1378.). Il composto è allo studio, in combinazione con inibitori mTOR (Temsirolimus), nella terapia di tumori solidi e dei linfomi.



Lilt Prato NewsLetter Informazione Sanitaria

Dr. Roberto Benelli

Urologo - Direttore Sanitario Lilt Sez. di Prato - già' Direttore UO Urologia, Prato

**STILE DI VITA E TUMORI: Influenza della Restrizione calorica,
Sindrome Metabolica ed Obesità.**



LILT Sez. di Prato - Via Catani, 26/3
info@legatumoriprato.it
www.legatumoriprato.it