

# NEGRI NEWS 142

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI  
www.marionegri.it

RICERCA&SALUTE

## Il "caso" delle cellule staminali

**In una società in cui vi sono embrioni soprannumerari criopreservati ed in cui è possibile distruggere feti attraverso l'aborto, sembra incredibile che non si possano utilizzare le cellule staminali per una ricerca che tende a risolvere problemi di ammalati che soffrono. Tre tipi di staminali, cellule multi o totipotenti. Le molteplici linee di studio e di applicazione dovrebbero stimolare la collaborazione nel mondo della ricerca.**

Nel frontespizio della prestigiosa rivista *The Lancet* è riportata a pieni caratteri la frase: "È tempo che i ricercatori presentino il caso delle cellule staminali": è una specie di invito alla comunità scientifica perché assuma le sue responsabilità se veramente crede che quest'area di ricerca rappresenti un asse portante della nuova medicina riparativa che promette risultati significativi in gravi e debilitanti malattie. Le cellule staminali hanno la caratteristica di essere multi o totipotenti, sono cioè capaci di trasformarsi in vari tipi cellulari: da uno stato indifferenziato ad una assunzione delle caratteristiche di cellule muscolari, cardiache, epatiche, renali, nervose e così via. Si deve rilevare che queste trasformazioni non sono – almeno per il momento – facilmente ottenibili richiedendo che si ritrovino per ogni tipo cellulare condizioni sperimentali adatte. Sono noti tre tipi di cellule staminali: quelle derivate da tessuti adulti, quelle che si ottengono dal cordone ombelicale (cellule emopoietiche e mesenchimali) e quelle che derivano dai primi stadi embrionali. In questo gruppo entrano anche le staminali ottenibili da embrioni soprannumerari nelle procedure di fecondazione assistita e da tessuti provenienti dall'aborto provocato.

### Potenzialità

Ciascuno di questi tipi ha mostrato varie potenzialità anche se non esistono ancora studi sistematici per stabilirne i relativi benefici e svantaggi. Come spesso capita quando un'area di ricerca è all'inizio, spesso predomina un po' di confusione determinata da risultati contraddittori e poco riproducibili. Il meccanismo attraverso cui queste cellule agiscono è stato visto in un primo tempo in modo relativamente semplice. Se un tessuto è danneggiato, come nel caso di un infarto cardiaco, basta iniettare cellule staminali trasformate precedentemente in cellule cardiache e queste sostituiranno le cellule mancanti. In realtà forse le cose sono un po' più complicate perché nel tessuto danneggiato si sono

ritrovate solo poche cellule staminali. Si è quindi affacciata l'ipotesi, in qualche caso verificata, che le cellule staminali si fondano con cellule normali.

### Molto lavoro da fare

In altri casi ancora si è prospettata l'ipotesi che le cellule staminali non intervengano direttamente come cellule riparative ma agiscano indirettamente, in virtù delle loro capacità di liberare sostanze trofiche, fattori di crescita e altri principi attivi che avrebbero un'azione benefica sull'organo danneggiato. Alla fine è perciò possibile che il percorso di studio sulle cellule staminali conduca anche alla produzione di alcuni farmaci capaci di mimare i loro principi attivi. Per ora ciò che è chiaro è che abbiamo molte prospettive, parecchie ipotesi e perciò molto lavoro da fare. L'importanza delle applicazioni terapeutiche per malattie degenerative (Parkinson, Alzheimer, Sclerosi Laterale Amiotrofica), per gravi malattie metaboliche (diabete) o per organi gravemente danneggiati (cuore, fegato, rene), impone uno sforzo che dovrebbe unire tutta la ricerca biomedica. L'urgenza di trovare al più presto i più adatti tipi cellulari e le migliori vie di trattamento dovrebbe permettere di realizzare una grande rete collaborativa che trova tuttavia alcuni ostacoli teorici e pratici. L'impiego dei vari tipi di staminali implica pur sempre la possibilità di rigetto e quindi la necessità di utilizzare terapie immunosoppressive con tutti i loro effetti tossici. Il trattamento può essere personalizzato in vari modi. Per le staminali adulte si potrebbero usare quelle dello stesso paziente. Ma proprio perché si tratta di un ammalato, dovremmo essere sicuri che quelle cellule non riproducano anomalie analoghe a quelle delle cellule degenerate. In futuro potrebbe essere utile isolare cellule staminali dal cordone ombelicale per averle poi a disposizione in un tempo successivo. Per le cellule embrionali sta prendendo piede il cosiddetto clonaggio terapeutico che prevede di realizzare cellule staminali svuotando dal suo nucleo un ovulo e

sostituendolo con il nucleo di una cellula della cute o di altro tessuto del soggetto in cui andrà effettuato l'impianto. Anche in questo caso tuttavia c'è la possibilità di avere un nucleo portatore di caratteristiche patologiche. E poi c'è sempre l'incognita che, proprio per la loro capacità di trasformarsi e riprodursi, le cellule staminali non diano luogo a cellule tumorali. Il numero di problemi da affrontare richiede ancora molto lavoro negli animali d'esperimento e parallelamente studi comparativi con cellule staminali umane prima di poter continuare i tentativi di sperimentazioni cliniche. A questo si aggiunge un problema pratico. L'eccessiva competizione fra vari gruppi di ricerca impedisce la collaborazione ed aumenta la componente di ricerca che rimane segreta. Aumenta il desiderio di monetizzare ogni piccolo risultato costituendo società di ricerca a cui vengono attribuiti i brevetti; sarebbe utile in questo senso abolire la possibilità di brevettare cellule e procedure per isolare o per modificare le cellule staminali al fine di impedire speculazioni economiche nella commercializzazione delle varie linee cellulari.

### L'invito di *The Lancet*

La recente decisione inglese di permettere la clonazione terapeutica per specifiche e ben documentate ricerche ha destato grandi discussioni in cui si tende a fare confusione fra una produzione di cellule staminali limitatamente a pochi giorni di sviluppo embrionale (è un vero embrione un ammasso di cellule che non nasce dalla interazione fra sperma e ovulo?) e la clonazione riproduttiva che mira a formare un feto *in vivo*. Il pericolo che si possa "scivolare" dall'uno all'altro tipo di clonaggio non richiede proibizioni generalizzate ma rigorosi controlli come quelli che esistono in Inghilterra dove le autorizzazioni vengono date da una specifica authority. L'invito di *The Lancet* ai ricercatori riguarda anche la rimozione delle barriere erette artificialmente da ideologie in cui convergono religione e politica. Viviamo in una società pluralistica in cui vanno rispettate posizioni diverse. In una società in cui è possibile criopreservare embrioni soprannumerari derivanti dalla fecondazione *in vitro* ed in cui è possibile distruggere feti attraverso l'aborto: sembra incredibile che non si possano utilizzare cellule per una ricerca che tende a risolvere problemi di salute per ammalati che soffrono. In questa situazione la comunità scientifica ha il diritto-dovere di porre con chiarezza il "caso" e far sapere che la richiesta per una maggiore libertà d'azione (fortemente controllata!) non è arroganza scientifica ma un atto d'amore per chi è più sfortunato.

SILVIO GARATTINI  
(Il Sole 24 Ore, 09/2004)

# "Pillola" e interazioni: istruzioni per l'uso

**Una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni tra contraccettivi orali e altri farmaci in caso di cosomministrazione. Gli effetti della "pillola" sugli altri farmaci e degli altri farmaci sulla "pillola". In linea di massima rischio piuttosto basso con qualche precauzione in più nel caso di antibiotici, antimicotici e antiepilettici. I rischi maggiori di interazione legati a variabilità individuali non così facilmente individuabili. Il ruolo del medico curante.**

La pillola è il metodo più efficace e più utilizzato per il controllo della fertilità.

Si stima che in Italia circa il 20% delle donne di età tra 15-45 anni ne facciano uso abituale.

La sua diffusione ed il suo crescente impiego tra i sistemi di contraccezione si spiegano soprattutto con la semplicità di impiego, la buona tollerabilità e accettabilità sul piano psicologico, nonché la rapida reversibilità allo "status quo ante" una volta interrotta l'assunzione.

Dal punto di vista farmacologico, i più comuni contraccettivi orali contengono una combinazione di due ormoni: un estrogeno (l'etinilestradiolo) con un dosaggio variabile tra 20 - 50 microgrammi e un progestinico (in genere levonorgestrel o desogestrel o gestodene). In relazione al tipo di associazione e alla concentrazione di estrogeno e progestinico si possono distinguere pillole di: I<sup>a</sup> generazione (dosaggi elevati dei due ormoni con maggior rischio di effetti collaterali), II<sup>a</sup> generazione (dosaggi ridotti di estro-progestinici con miglior compliance e tollerabilità) e III<sup>a</sup> generazione (concentrazioni ormonali ulteriormente ridotte e impiego di nuovi progestinici quali gestodene e desogestrel).

La possibilità di scegliere tra pillole a diversa concentrazione di estroprogestinico, se da un lato ha consentito ad un numero maggiore di donne di utilizzare questi farmaci, dall'altro ha sollevato il problema della "reale" maggior sicurezza e tollerabilità delle nuove formulazioni rispetto a quelle tradizionali, soprattutto per quanto riguarda il rischio tromboembolico (una esauriente documentazione sull'argomento è disponibile sul sito del Ministero della Salute e consultabile in [www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=Contraccettivi](http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.jsp?val=Contraccettivi)).

## Due tipi di effetti

La mancanza di studi clinico-epidemiologici specifici non consente di definire con precisione l'entità e la rilevanza clinica delle interazioni tra la pillola e gli altri farmaci. Comunque si può affermare che, a parte alcune categorie di farmaci più a rischio, i contraccettivi orali presentano un rischio di interazioni piuttosto basso. Si possono distinguere due tipi di effetti:

### a. Effetti della pillola sugli altri farmaci

Gli estrogeni contenuti nei contraccettivi orali possono provocare un debole effetto di inibizione dei citocromi (enzimi deputati al metabolismo dei farmaci) con conseguente inibizione del metabolismo di altri farmaci cosomministrati. Sebbene l'entità

di questo effetto sia di dubbia rilevanza clinica, soprattutto per i preparati contenenti bassi dosaggi di estrogeni, è utile ricordare questo effetto per le benzodiazepine che vanno incontro a idrossilazione epatica (alprazolam, clordiazepossido, diazepam, nitraxepam e triazolam). L'uso contemporaneo di questi farmaci con i contraccettivi orali potrebbe aumentare gli effetti sedativi e ipotensivi, situazione di rischio soprattutto durante la guida di veicoli e per le donne che svolgono lavori in cui sono richieste attenzione e vigilanza continua.

### b. Effetti degli altri farmaci sulla pillola

La maggior parte di queste interazioni ha come bersaglio la farmacocinetica o la farmacodinamica dell'etinilestradiolo con conseguente riduzione dell'efficacia dell'estrogeno. Ciò può causare irregolarità mestruali, perdite ematiche intermestruali (evento comune) o una gravidanza inattesa (evento raro). Le due classi di farmaci maggiormente implicate sono gli antibiotici e gli antiepilettici. Altri farmaci che possono provocare seppure con minor frequenza e rilevanza clinica questi effetti sono l'iperico, gli antimicotici, i barbiturici, i retinoidi, alcuni farmaci anti-AIDS, il modafinil e il tacrolimus. Le pillole contenenti formulazioni a basso dosaggio di estrogeno risulterebbero a maggior rischio di questi effetti.

**Antibiotici e antimicotici:** il principale meccanismo responsabile di questa interazione è l'induzione dell'attività degli enzimi microsomiali epatici che provoca aumento della *clearance* (eliminazione) e riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno con conseguente riduzione o perdita dell'azione contraccettiva.

L'ampia letteratura al riguardo può essere sintetizzata in questi punti: per *rifampicina*, *rifabutina* e *griseofulvina* sono disponibili evidenze consistenti, sia sperimentali che cliniche, dell'effetto di induzione enzimatica e del rischio di inefficacia della pillola. In questi casi è necessario prendere ulteriori precauzioni contraccettive sia durante il periodo di cosomministrazione che per almeno 7 giorni dopo la fine del trattamento con antibiotici.

Per gli *altri antibiotici ad ampio spettro* esiste una maggiore discrepanza tra dati farmacologici ed evidenze cliniche.

Nonostante siano state riportate casistiche di gravidanze non attese in donne trattate con diverse penicilline (ampicillina e doxiciclina), tetracicline o altri antibiotici ad ampio spettro, la loro capacità di inibire sistematicamente l'efficacia della pillola non è stata ancora definitivamente dimostrata. Ciononostante prevale l'atteggia-

mento pragmatico di consigliare l'utilizzo di ulteriori sistemi anticoncezionali.

Anche in caso di cosomministrazione di *antimicotici* (in particolare fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, ma non è possibile escludere con certezza gli altri) segnalazioni aneddotiche di irregolarità mestruali e mancato effetto contraccettivo consigliano di applicare gli stessi comportamenti suggeriti per gli antibiotici.

Durante la cosomministrazione di *antiepilettici* sono numerose le segnalazioni di inefficacia della pillola o di sanguinamenti intermestruali. Fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, primidone, etosuccimide e topiramato sono farmaci per cui è stata documentata la capacità di provocare un aumento della *clearance* degli estrogeni e dei progestinici contenuti nella pillola. Nelle pazienti in terapia con questi farmaci a cui si debba prescrivere un contraccettivo orale è opportuno privilegiare pillole con un contenuto di estrogeni maggiore (50-100 microgrammi). In alternativa, altri metodi contraccettivi o un altro antiepilettico.

## Conclusioni e suggerimenti

La valutazione della rilevanza clinica delle interazioni tra pillola e altri farmaci si fonda soprattutto su studi osservazionali, segnalazioni spontanee e case report in cui sono possibili "errori/omissioni" nella raccolta dei dati e raramente vengono considerati gli effetti di una scarsa *compliance* (accettazione) da parte delle pazienti.

Non sono disponibili studi prospettici che indichino chiaramente l'incidenza delle diverse interazioni, né studi in cui sia stato valutato il rischio correlato alle diverse formulazioni e ai diversi dosaggi di contraccettivi orali anche se sembrerebbe che le nuove formulazioni a basso dosaggio di estrogeni e progestinici possano andare incontro più frequentemente ad una perdita di efficacia rispetto alle altre formulazioni.

Quello che emerge dai dati disponibili è che alcune donne (non così facilmente identificabili) possono presentare un rischio maggiore di interazioni, in relazione ad una variabilità individuale che le rende più suscettibili. In questi casi si dovrebbe consigliare di associare altri metodi contraccettivi sia durante tutto il periodo di cosomministrazione sia per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento.

Quindi, in considerazione della gravità che una eventuale perdita dell'effetto anticoncezionale potrebbe avere, è sempre consigliabile un approccio improntato alla cautela con il coinvolgimento diretto e una adeguata educazione alle pazienti a cui si devono prescrivere farmaci potenzialmente a rischio di interazioni con la pillola. Nei casi più a rischio o in cui il medico identifica una scarsa collaborazione andrebbe consigliato in via precauzionale l'utilizzo di ulteriori dispositivi anticoncezionali.

L'uso di antibiotici, antifungini, antiepilettici richiede una particolare attenzione da parte del medico per evitare i farmaci a maggior rischio e per fornire quelle informazioni che aiutino le pazienti a non incappare in gravidanze non desiderate per perdita dell'effetto della pillola.

**ALESSANDRO NOBILI, LUCA PASINA**  
IRFMN Milano

# Le parole del dottore: dal monologo al dialogo

**L'identikit del bravo medico è presto fatto: è quello che sa coinvolgere l'ammalato dandogli il consiglio appropriato nel modo giusto e al momento opportuno. Ma dal dire al fare... la pratica quotidiana insegna che non (sempre) è così. Eppure coinvolgere l'ammalato è un'arte necessaria tanto più che cresce la sua voglia di informazione e consapevolezza. Il percorso per un dialogo medico-paziente che non aggiunga una posizione di inferiorità in più a quella di essere malato.**

Il bravo medico? Quello che sa coinvolgere gli ammalati, sa dargli sempre o quasi sempre il consiglio giusto ed insieme sa essere discreto. A parole sono tutti d'accordo, in pratica non succede quasi mai. Ci sono ancora purtroppo tanti dottori che vedono nell'ammalato una controparte, uno che deve stare zitto, fare gli esami quando gli viene detto, prendere le medicine quando le deve prendere. Altri, il tentativo di allearsi con gli ammalati lo fanno, ma solo "se e quando c'è tempo". Coinvolgere gli ammalati è un'arte necessaria alla quale ci si deve esercitare. Un po' perché lo chiedono loro. Un po' perché semplifica tutto, specie per le malattie gravi, quando si devono prendere decisioni difficili, quando ci sono varie alternative (senza che si sappia, davvero, qual è quella giusta). Un po' perché il medico deve consigliare, suggerire, far presente le varie possibilità, ma è l'ammalato a scegliere (bisogna solo essere certi che abbia tutti gli elementi per farlo). Ma serve un linguaggio comune. Gli ammalati dovrebbero - perché no? - poter accedere ai risultati della ricerca clinica: li aiuterebbe a capire che evidenza scientifica c'è per scegliere un trattamento piuttosto che un altro.

Sarebbe bello poter spiegare ai genitori di un bambino che ha cominciato a manifestare segni di autismo, dopo aver fatto la vaccinazione per il morbillo, che è difficile mettere in rapporto quello che è successo al bambino con la vaccinazione. (Tutti i bambini vengono vaccinati e il fatto che succeda qualcosa settimane o mesi dopo il vaccino non vuol dire che ci sia un rapporto di causa ed effetto). Leggere un articolo scientifico è un'esperienza culturale emozionante come leggere Dante o Carducci o vedere per la prima volta una Madonna di Duccio.

Ma di nuovo, il linguaggio dei medici può essere un ostacolo insormontabile. Qui l'enciclopedia aiuta. "Astenopia" (è solo debolezza o facile affaticamento degli occhi), "dislogia" (è la compromissione della capacità di ragionare dovuta a disturbi mentali), "polimorfonucleati" (sono i globuli bianchi, quelli che ci proteggono dalle infezioni). Il fascino dell'enciclopedia resta immutato nonostante internet e i tanti motori di ricerca. Perché c'è tutto ed è facilissima da consultare. Il computer puoi non averlo a portata di mano quando ti serve. Quando vuoi sapere cos'è la "poliglobulia" (e perché viene, e come si cura). E lo vuoi sapere subito, perché scritto così, con una calligrafia poco chiara, insieme ad un esame di laboratorio con dei valori più alti del *range* di normalità, mette ansia.

E poi il computer lo devi accendere, non

tutti ci riescono al primo colpo, certe volte si inceppa. Per arrivare a "poliglobulia" (è solo l'aumento del numero dei globuli rossi) puoi impiegarci un'ora.

Sono sempre di più gli ammalati che arrivano dal medico dopo aver letto in internet tutto quello che c'è da leggere sulla loro malattia, aver visto quali sono i centri migliori, i medici più preparati, le terapie più moderne. L'enciclopedia però viene prima. Chi scrive di medicina e malattie dà per scontata la conoscenza dei termini, dei modi di dire, delle origini delle parole. "Vaso", dicono i medici con grande facilità. Ma non serve per metterci i fiori, è quello in cui scorre il sangue. Un'arteria (vaso arterioso) o una vena (vaso venoso).

Dà sicurezza, l'enciclopedia. C'è tutto, anche troppo. E verrebbe la tentazione di non sentirlo neanche più il dottore. Di fare da soli tutte le volte che serve "tanto c'è l'enciclopedia". Può essere un errore. Consultiamo l'enciclopedia e navighiamo in internet, ma non per fare a meno del dottore (tranne che per le piccole cose), ma per sapere abbastanza da poterci dialogare, senza partire da un'altra posizione di inferiorità (che si aggiunge, se no, a quella di essere malati).

GIUSEPPE REMUZZI

(Corriere della Sera, 26/7/2004)

## Un nuovo sito per la salute

Cittadini e pazienti mostrano un sempre maggior desiderio di essere informati e coinvolti nelle scelte che riguardano la propria salute.

Mentre nei Paesi anglosassoni esiste da anni, all'interno della comunità medico-scientifica, una tradizione che tende a favorire la partecipazione attiva di cittadini e pazienti alle scelte sulla salute, in Italia questo approccio non è ancora molto diffuso.

Nel tentativo di contribuire a colmare queste carenze l'Istituto Mario Negri di Milano ha deciso di promuovere - con il sostegno della Compagnia di San Paolo di Torino - un progetto triennale "Partecipasalute: costruire un'alleanza strategica tra associazioni di pazienti e cittadini e comunità medico-scientifica".

Una delle iniziative del progetto è quella di costruire un sito internet che fornisca agli utenti gli strumenti per muoversi criticamente attraverso informazioni mediche e sanitarie. In Italia ad oggi esistono molti siti internet dedicati alla salute, ma nessuno che svolga questo importante compito educativo.

Il sito [www.partecipasalute.it](http://www.partecipasalute.it) è stato presentato il 16 Settembre 2004 a Milano durante una conferenza a cui hanno partecipato tra gli altri: Silvio Garattini, direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; Piero Gastaldo, Segretario Generale della Compagnia San Paolo; Paola Mosconi, dell'Istituto Mario Negri; Luca Carra, dell'Agenzia di giornalismo scientifico *Zadig*; Alessandro Liberati, direttore del Centro Cochrane Italiano; Gabriella Salvini Porro, presidente della Federazione Alzheimer Italia e Giulia Candiani, di *Altroconsumo*.

Ha moderato l'incontro Nicoletta Salvatori, direttore della rivista *Quark*.

## IL BILANCIO DELL'ISTITUTO MARIO NEGRI

**Come è ormai tradizione pubblichiamo il bilancio 2003 dell'Istituto accostato per confronto a quello dell'anno precedente. È un atto che riteniamo di doverosa informazione per tutti i cittadini che seguono con fiducia e speranza il nostro lavoro di ricerca, per tutti coloro che con contributi piccoli o grandi ci hanno sostenuto permettendoci di raggiungere risultati importanti sia nella conoscenza delle malattie che nei mezzi per curarle e per prevenirle, per tutti i ricercatori e i colleghi che con noi collaborano nel comune impegno scientifico indirizzato alla salute pubblica.**

CONTO ECONOMICO (DATI IN EURO)	2003	2002
Proventi ordinari e liberalità	23.967.574	17.208.013
Altri ricavi e proventi	1.416.531	317.106
Costi per servizi	11.044.548	10.442.266
Costi per il personale	7.173.228	6.943.748
Ammortamenti	1.174.093	1.368.189
<b>Margine operativo</b>	<b>5.992.236</b>	<b>-1.229.084</b>
Proventi finanziari	2.267.455	2.352.258
Interessi passivi e oneri finanziari	1.354.473	1.947.524
<b>Risultato gestione caratteristica</b>	<b>6.905.218</b>	<b>-824.350</b>
Proventi ed oneri straordinari	912.812	75.173
Imposte sul reddito	4.814.397	681.129
<b>Utile o perdita dell'esercizio</b>	<b>3.003.633</b>	<b>-1.430.306</b>

## TERAPIA ORMONALE IN MENOPAUSA E TUMORI DELL'INTESTINO

L'incidenza dei tumori del colonretto (intestino) è diminuita nelle donne che utilizzano terapia sostitutiva in menopausa. Tuttavia, i tumori insorti nelle utilizzatrici sarebbero più avanzati di quelli delle non utilizzatrici e quindi il numero di tumori a prognosi più sfavorevole è analogo nelle utilizzatrici e nelle non utilizzatrici di ormoni. Questi sono i principali risultati del Womens' Health Initiative, il maggior studio clinico controllato nella terapia ormonale in menopausa condotto dai National Institutes of Health American. Le utilizzatrici di ormoni dovrebbero quindi prestare maggior attenzione nella diagnosi precoce dei tumori intestinali (Chlebowski et al., N Engl J Med 2004; 350: 991-1004).

## CARBOIDRATI RAFFINATI E RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

Il concetto che la dieta possa influenzare il rischio di tumore della mammella non è nuovo. Fino agli anni '90 si individuavano nei grassi i principali componenti della dieta associati al rischio di questo tumore. Dati epidemiologici italiani della metà degli anni '90 (Franceschi et al. Lancet 1996; 347: 1351-56) avevano invece indicato nei carboidrati raffinati un importante fattore di rischio per tumore della mammella. Un recente studio condotto su donne Messicane - popolazione come quella italiana dove oltre il 60% delle calorie totali deriva da carboidrati raffinati - ha riportato un rischio relativo di oltre 2 nelle donne con livelli più elevati di consumo di carboidrati raffinati (Romieu et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004; 13: 1283-9). I carboidrati raffinati, a elevato indice glicemico, stimolano la secrezione di insulina e di fattori di crescita tumorali ad essa legati.

Il messaggio di prevenzione resta comunque di preferire, a quelli raffinati, i carboidrati ricchi di fibre (integrali) non solo per il loro effetto favorevole nelle malattie digerenti e metaboliche ma anche su diversi tumori comuni e in particolare su quello della mammella.

## LA DIMINUZIONE DELLA MORTALITÀ PER TUMORE DEL RENE

Negli ultimi 5 anni la mortalità per tumore del rene è diminuita di oltre il 10% sia per gli uomini che per le donne nell'Unione Europea. In misura più rilevante in quei Paesi che avevano più elevata mortalità nei primi anni '90, quali Germania, Danimarca e Olanda, mentre ha cessato di aumentare, ma è ancora su livelli molto elevati, in Paesi dell'Europa centrale e orientale quali Repubblica Ceca, Paesi Baltici, Ungheria e Polonia: la differenza è di oltre tre volte tra i tassi più alti registrati in questi Paesi e i più bassi in Romania, Portogallo e Germania.

In Italia i tassi di mortalità (3.95/100,000 uomini, 1.46/100,000 donne) sono inferiori a quelli dell'Unione Europea nel suo complesso (4.56 uomini, 1.98 donne). I principali fattori di rischio per il tumore del rene sono il fumo di sigaretta e l'obesità. Le recenti diminuzioni nelle abitudini al fumo possono spiegare i favorevoli

## Ricerca in pillole

andamenti per gli uomini. È possibile che miglioramento nella diagnosi (ecografia) e nel trattamento chirurgico o medico (interferone) abbiano favorevolmente influenzato la mortalità per questo tumore, ma ogni quantificazione del ruolo di migliorate diagnosi e terapie nella mortalità per tumore del rene in Europa resta indefinita (Levi et al., Ann Oncol 2004; 15: 1130-5).

## MORTALITÀ E FUMO: FOLLOW-UP A 50 ANNI SUI MEDICI INGLESI MASCHI

Tra i medici inglesi, nella generazione nata negli anni '20 e che quindi ha oggi 80 anni, un fumatore corrente ha corso un rischio di morire nella mezza età (dai 35 ai 69 anni) 3 volte superiore a un non fumatore (il 43% rispetto al 19%).

Anche nella terza età (dai 70 ai 90 anni) il rischio di morte per tutte le cause è oltre 3 volte più alto in un fumatore corrente rispetto a un non fumatore. Cessare di fumare a 50 anni dimezza la probabilità di morte da fumo e cessare a 30 evita quasi tutto l'eccesso di mortalità.

Questi i punti essenziali del follow-up a 50 anni sulla mortalità globale in relazione al fumo dello studio di coorte dei medici inglesi iniziato nel 1951 da Doll e Hill, e recentemente pubblicato sul *British Medical Journal*, che forniscono una quantificazione ancora più drammatica dei danni da fumo in individui e popolazioni (Doll et al., BMJ 2004; 328: 1519-33).

## PREZZO E CONSUMO DI SIGARETTE

Le variazioni di prezzo delle sigarette hanno avuto un apprezzabile impatto sul consumo di tabacco in molti Paesi tra i quali Spagna, Gran Bretagna, Finlandia, Stati Uniti e Cina.

Analizzando il trend dei consumi di sigarette e il prezzo reale negli ultimi 30 anni in Italia, è possibile notare una evidente relazione inversa anche nel nostro Paese. È stato trovato infatti che una variazione dell'1% sul prezzo di sigarette ha portato ad una variazione di - 0.30% sulla prevalenza di fumatori e ad una variazione di - 0.43% sul consumo. Questi risultati, pubblicati nell'*European Journal of Cancer Prevention*, confermano l'esistenza di una associazione inversa tra prezzo e consumo di sigarette anche in Italia.

Negli ultimi tre decenni gli uomini Italiani con classi sociali e livelli di istruzione più bassi tendono progressivamente ad essere più frequentemente fumatori e nell'ultimo decennio questo fenomeno tende ad essere vero anche per le donne. Dal momento che le persone di classe socio-economica bassa risultano maggiormente influenzabili dalla fluttuazione dei prezzi, ogni intervento sul prezzo di sigarette sarebbe maggiormente consistente proprio in quei gruppi che mostrano una prevalenza di fumo maggiore.

Tale ragionamento può essere esteso

anche agli adolescenti e ai giovani la cui prevalenza di fumo è cresciuta negli ultimi anni e che rimangono un bersaglio chiave di intervento nel lungo periodo nella lotta al fumo.

Nonostante alcune incertezze, dovute per esempio alle variazioni nei consumi di sigarette di contrabbando e alla differenza sostanziale tra le stime di consumo di tabacco ricavabili da indagini campionarie e i dati di vendita, questi risultati confermano l'esistenza di una relazione inversa tra prezzo e prevalenza di fumatori correnti o consumo di sigarette e indicano che interventi di tipo economico (come un incremento sostanziale del prezzo) possono avere, attraverso una riduzione nell'acquisto del tabacco, forti implicazioni sulla salute pubblica (Gallus et al. Eur J Cancer Prev. 2003;12:333-7).

## RUOLO DEL DIABETE NEL RISCHIO DI TUMORE DEL COLONRETTO

Diversi studi epidemiologici, tra cui una rete di studi caso-controllo condotti in Italia, avevano mostrato un eccesso di rischio di tumori del colonretto (grosso intestino) in soggetti portatori di diabete.

Un recente studio, condotto a Cambridge e pubblicato su *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (2004, 13: 915-19), ha mostrato che, anche in assenza di diabete clinico, elevate concentrazioni di emoglobina glicosilata - un marcatore di anomalie del metabolismo glicemico - sono un indicatore del rischio di tumore del colonretto con un aumento di rischio di circa il 33% per ogni aumento dell'1% sull'emoglobina glicosilata.

Quindi anche le anomalie del metabolismo glicemico legate a dieta e sovrappeso costituiscono un importante indicatore del rischio non soltanto di malattie cardiovascolari ma anche del tumore dell'intestino, la più frequente neoplasia nei non fumatori nei due sessi.

## NEGRI NEWS

Direttore Responsabile  
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche  
Mario Negri - Ente Morale  
via Eritrea 62 - 20157 Milano  
Tel. 02.39014.1  
Fax 02.354.6277  
www.marionegri.it

Stampa: Stamperia Stefanoni Bergamo  
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano  
al N. 117 in data 28 marzo 1981  
Tiratura 37.040 copie  
Finito di stampare nel settembre 2004

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:  
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

