

METFORMINA E PROTEZIONE TUMORALE NEL DIABETICO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Nella pratica clinica non è raro il riscontro di diabete mellito (DM) in concomitanza con la patologia neoplastica; si stima, infatti, che circa l'**8-18% dei pazienti neoplastici sia affetto anche da DM**.

La metformina, farmaco insulino-sensibilizzante della famiglia delle biguanidi, rappresenta la terapia farmacologica di prima linea nel trattamento del DM2. Sebbene il meccanismo d'azione non sia ancora del tutto chiarito, la metformina riduce l'insulino-resistenza a livello muscolare ed epatico, riduce l'attività della catena respiratoria mitocondriale, diminuisce la risposta infiammatoria, aumenta l'attività del recettore tirosin-chinasico per l'insulina, stimola la traslocazione del trasportatore GLUT4 verso la membrana citoplasmatica e attiva l'enzima AMP-chinasi (1).

La **correlazione tra diabete e tumori** si suppone abbia un'**origine fisiopatologica multifattoriale** (come l'iperinsulinismo, l'iperglicemia e l'attivazione delle citochine infiammatorie). Alcuni studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali dimostrano che (a differenza della terapia insulinica e di quella con sulfoniluree, che sembrerebbero attivare la crescita tumorale attraverso l'attività pro-mitotica dell'insulina) la metformina può avere un'attività anti-tumorale tramite l'inibizione della proliferazione cellulare e il blocco del ciclo cellulare con conseguente apoptosi. Queste caratteristiche renderebbero la metformina un buon farmaco per la prevenzione e la riduzione di mortalità per neoplasie in pazienti diabetici, rispetto a insulina e secretagoghi (2-3).

Dal 2009 sono stati pubblicati diversi studi che hanno paragonato l'effetto del trattamento con metformina vs altri anti-diabetici sugli *outcome* clinici dei pazienti con cancro: alcuni hanno dimostrato una migliore sopravvivenza nel gruppo metformina.

La metanalisi del novembre 2013 eseguita da Ming Yin (4), ha analizzato 20 studi indipendenti raccogliendo un totale di 13008 pazienti affetti da tumori e diabete mellito tipo 2. Di questi, 6343 assumevano metformina (in terapia singola o combinata), mentre i restanti assumevano insulina o altre classi di anti-diabetici. L'analisi dei risultati ha dimostrato che la somministrazione di **metformina aumenta** in modo significativo **la sopravvivenza totale, con una riduzione del 34% del rischio di morte** (HR = 0.66; IC95% 0.55-0.79).

Nell'analisi stratificata per tipologia di tumore si è osservata una **riduzione** statisticamente significativa della **mortalità nei pazienti affetti da diabete e tumore pancreatico, colo-rettale e altri**, mentre non si osserva una differenza significativa per il tumore polmonare, mammario e prostatico.

Nell'analisi stratificata per continente (Asia o Europa/Stati Uniti) i risultati sono stati confermati in entrambe le macroregioni, ma non è stato possibile effettuare un'analisi stratificata per le etnie a causa della scarsità di dati.

È stata smentita l'ipotesi che il lieve miglioramento di sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con metformina potesse essere legato a una maggiore prevalenza di tumore pancreatico nel gruppo di pazienti non trattati con biguanide.

Tra tutti gli studi analizzati solo quello di Mazzone et al. (5) ha evidenziato un aumento del rischio di morte nei pazienti affetti da tumore polmonare che assumono metformina, mentre la maggior parte degli altri studi analizzati ha confermato il suo effetto protettivo. Questo potrebbe essere legato a diversi fattori: comorbidità, diverse diagnosi istologiche e diversi stadi di malattia oncologica da cui erano affetti i pazienti. **È possibile quindi che l'azione della metformina sia tumore-specifica** e non sono ancora note le interazioni tra metformina e tumori polmonari.

Questa metanalisi, nonostante i numerosi limiti e *bias*, pone quindi l'attenzione su una tematica estremamente interessante e in divenire. L'invecchiamento della popolazione e l'aumento dell'incidenza di patologie tumorali e metaboliche richiederanno sempre **più attenzione riguardo alla migliore terapia anti-diabetica da utilizzare nei pazienti oncologici e diabetici**. Se i nuovi studi dovessero confermare la riduzione della mortalità con la terapia con metformina in alcuni tipi di tumore, si potrebbero aprire nuove possibilità terapeutiche. Inoltre, se le proprietà anti-tumorali della metformina si confermassero a livello molecolare, **potrebbe essere ipotizzabile l'utilizzo della biguanide anche in pazienti tumorali non diabetici**.



Bibliografia

1. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* [2000, 348 Pt 3: 607-14](#).
2. Alimova IN, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* [2009, 8: 909-15](#).
3. Zakikhani M, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Canc Res* [2006, 66: 10269-73](#).
4. Yin M, et al. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* [2013, 18: 1248-55](#).
5. Mazzone PJ, et al. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer* [2012, 12: 410](#).