

DMT2 NEI NET: BIGUANIDI E STATINE SONO PARTE DELLA SOLUZIONE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

L'insulino-resistenza presente nel diabete mellito tipo 2 (DMT2) è associata a un aumentato rischio di neoplasie (1). Le biguanidi e le statine hanno potenziali effetti benefici su alcuni tipi di tumori, ma i meccanismi molecolari sono poco noti (2-4).

Un recente studio (5) ha analizzato l'associazione tra DMT2 e caratteristiche istologiche, epidemiologiche e prognostiche di una coorte di pazienti con tumori neuroendocrini (NET). Inoltre gli autori hanno valutato gli effetti anti-tumorali di biguanidi e statine in linee cellulari di NET pancreatico (pNET). Lo studio può essere suddiviso in 3 parti.

1. DMT2 e *outcome* clinico in carcinoidi polmonari e NET gastro-entero-pancreatici (GEP-NET)

Sono stati arruolati 181 pazienti operati per NET presso il *Reina Hospital* di Cordova nel periodo dal 2005 al 2015: 81 carcinoidi polmonari (età media 56 anni, 14 con DMT2), 100 GEP-NET (età media 57 anni, 17 con DMT2). Nel gruppo con DMT2 la metà assumeva metformina, 10 pazienti assumevano una statina. I pazienti sono stati trattati secondo le linee guida internazionali sui NET. Dopo l'intervento chirurgico (la natura neuroendocrina del tumore asportato è stata confermata dall'immunoistochimica per cromogranina A, sinaptofisina, citokeratina 7, citokeratina 20, CD56 e NSE), in caso di residuo o recidiva di malattia è stata proposta terapia medica adiuvante e/o chirurgia. Nei pazienti con DMT2 rispetto ai non diabetici:

- era più frequente l'invasione della pleura nel gruppo con carcinoma polmonare (37.5% vs 2.2%);
- il diametro tumorale era più grande (3.4 vs 2.5 cm) e la proporzione di pazienti con resezione chirurgica completa del tumore era inferiore (69.2% vs 93.8%) nel gruppo GEP-NET, senza differenze rispetto alla terapia con metformina.

2. DMT2 e sistema somatostatina ghrelin nei tessuti tumorali

Nei campioni di tessuto tumorale dei pazienti operati (46 carcinoidi polmonari e 55 GEP-NET) è stata valutata l'espressione di mRNA per somatostatina e cortistatina, recettori della somatostatina (SSTR), ghrelin e recettori di ghrelin (componenti di alcuni sistemi regolatori della fisiopatologia dei NET). Nei campioni provenienti da pazienti con DMT2 rispetto ai non diabetici:

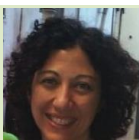
- nel gruppo GEP-NET i livelli di mRNA per SSTR erano significativamente più bassi, ma tale differenza si annullava nei trattati con metformina;
- nei campioni di carcinoma polmonare e GEP-NET è stata osservata una tendenza a livelli più bassi di mRNA per ghrelin e suoi recettori.

3. Effetti anti-tumorali di biguanidi e statine in linee cellulari di pNET

Gli autori hanno valutato gli effetti sul tasso di sopravvivenza cellulare in due differenti linee cellulari di pNET (BON-1 e QGP-1) dopo 24, 48 e 72 ore di incubazione con biguanidi (metformina, fenformina, buformina) e statine (simvastatina, atorvastatina, lovastatina e rosuvastatina).

Per quanto riguarda gli **effetti anti-proliferativi**, tutte le biguanidi hanno mostrato *in vitro* una significativa efficacia tempo-dipendente: la fenformina è risultata la più efficace (dopo 72 ore riduzione della sopravvivenza cellulare del 97% in BON-1 e del 96% in QCP-1); la metformina ha mostrato una riduzione della sopravvivenza cellulare dopo 72 ore del 49% in BON-1 e del 60% in QCP-1. Gli effetti anti-proliferativi delle statine sono stati più modesti: la più efficace è stata la simvastatina (dopo 72 ore riduzione della sopravvivenza cellulare del 34% in BON-1 e del 17% in QCP-1).

Sono stati poi studiati gli effetti *in vitro* sulle linee cellulari di pNET di fenformina e simvastatina (scelti per la maggiore efficacia anti-proliferativa prima dimostrata) e di metformina (scelta per la sua rilevanza nella pratica clinica), ottenendo risultati eterogenei.



- Linea cellulare BON-1:
 - tasso di apoptosi: aumento con fenformina, nessun effetto con metformina e simvastatina;
 - capacità di migrazione cellulare: riduzione con metformina e simvastatina;
 - secrezione di serotonina: riduzione con metformina e fenformina, nessun effetto con simvastatina;
 - livelli di mRNA per il recettore dell'insulina: riduzione con metformina e fenformina, nessun effetto con simvastatina;
 - fosforilazione di AKT ed ERK: riduzione con metformina, fenformina e simvastatina.
- Linea cellulare QCP-1:
 - tasso di apoptosi: aumento con fenformina e simvastatina, nessun effetto con metformina;
 - secrezione di serotonina e livelli di mRNA per il recettore dell'insulina: nessun effetto;
 - fosforilazione: riduzione su ERK con fenformina e simvastatina, nessun effetto su AKT.

COMMENTO

In questo studio è stata osservata una **potenziale associazione tra parametri correlati all'outcome clinico nei NET e la presenza di DMT2**. Nei campioni tissutali di NET è stato osservato un profilo di espressione differente per SSTR, ghrelin e suoi recettori in relazione alla presenza di diabete e/o alla terapia con metformina. Infine, è stato dimostrato un effetto anti-proliferativo di farmaci della classe delle biguanidi e delle statine in linee cellulari di pNET.

I **limiti** principali di questo studio sono:

- numero limitato di pazienti con DMT2, in particolare di quelli in terapia con metformina e statine, che non permette di estrapolare conclusioni definitive;
- gli autori non hanno specificato la durata del *follow-up*, che potrebbe avere un impatto sui risultati;
- gli effetti delle biguanidi e delle statine sulle linee cellulari di pNET sono in parte discordanti, forse in relazione all'eterogeneità dei NET.

Pur con le limitazioni suddette, un aspetto **interessante sul piano clinico** è l'aumento dell'espressione dei SSTR nei pazienti con DMT2 trattati con metformina rispetto ai diabetici che non la assumono; questo potrebbe avere implicazioni per la terapia con analoghi della somatostatina. L'effetto di riduzione della serotonina ottenuto *in vitro* con la metformina, se confermato in studi clinici, potrebbe essere di potenziale utilità nei pazienti con sindrome da carcinoide.

BIBLIOGRAFIA

1. Giovannucci E, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* [2010, 60: 207-21](#).
2. Kourelis TV, et al. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* [2012, 29: 1314-27](#).
3. Gandini S, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* [2014, 7: 867-85](#).
4. Wang A, et al. Statin use and all-cancer survival: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer* [2016, 115: 129-35](#).
5. Herrera-Martínez AD, et al. Type 2 diabetes in neuroendocrine tumors: are biguanides and statins part of the solution? *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 57-73](#).