

POTENZIALE EFFETTO DI METFORMINA SU CANCRO

Introduzione

La metformina è il farmaco orale di prima linea per la cura del diabete mellito tipo 2 (DM2), grazie alla sua provata efficacia, all'ottimo profilo di sicurezza e al basso costo. Oltre alla nota attività ipoglicemizzante, da tempo si riconoscono alla metformina altre proprietà terapeutiche. Si pensi all'azione positiva sul sistema cardiovascolare nel paziente con DM2 e sulla fertilità nella sindrome dell'ovaio policistico (1,2). Ancor più interessante è il suo possibile effetto sulla prevenzione di tumori e sulla sopravvivenza dei malati neoplastici.

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato che il diabete espone a maggior rischio di vari tumori, soprattutto cancro della mammella, del colon-retto, del pancreas e dell'endometrio. Altrettanti studi hanno evidenziato un minor rischio di cancro nei pazienti in terapia con metformina, suggerendo che il farmaco possa avere effetti anti-tumorali. Tuttavia, vari fattori confondenti potrebbero interferire con la corretta interpretazione dei risultati di questi studi.

Lo studio

In una recente pubblicazione (3) sono stati raccolti tutti gli studi disponibili sul rapporto tra metformina e cancro, sottoponendoli a una particolare metodologia statistica (*umbrella review*): una panoramica delle revisioni sistematiche e metanalisi esistenti per valutare la solidità dei dati, facilitare la corretta interpretazione dei risultati e individuare il modo migliore per tradurre l'evidenza in pratica clinica.

Due ricercatori, in maniera indipendente, hanno individuato 808 lavori pubblicati dall'entrata in commercio della metformina fino al settembre 2018. Nell'analisi finale sono state incluse **21 revisioni sistematiche e metanalisi, per un totale di 327 studi primari.**

Sono stati rivalutati 11 tipi di neoplasia, per un totale di 206.000 casi e più di 13 milioni di individui affetti da DM2. La significatività statistica dei dati estratti è stata graduata in quattro livelli (forte, altamente suggestiva, suggestiva, debole) sulla base di variabili quali il livello di probabilità, la numerosità dei casi studiati, il grado di eterogeneità all'interno degli studi e l'assenza di effetto da parte di studi di piccole dimensioni.

Dalla combinazione di queste variabili si dimostrerebbe con forte evidenza solo la **riduzione del rischio di cancro del pancreas** e, in maniera altamente suggestiva, **l'aumento di sopravvivenza nel cancro del colon-retto**. Altri effetti protettivi, quali l'incidenza complessiva di tutti i tumori, avrebbero una evidenza più debole.

Commento

Le proprietà anti-tumorali della metformina potrebbero essere legate alla riduzione dell'iperglicemia, ambiente favorevole alle cellule tumorali che utilizzano la glicolisi anaerobica come fonte energetica preferenziale. Inoltre, l'azione della metformina si svolge attraverso l'enzima protein-chinasi attivata da AMP (AMPK). Attraverso questa via enzimatica e anche attraverso la riduzione del segnale di mTOR si suppone che la metformina possa avere un'azione anti-proliferativa sulle cellule tumorali, oltre che attraverso la riduzione dei livelli di insulinemia e di IGF-I. L'attivazione di AMPK inibisce anche la sintesi degli acidi grassi e la acetil-CoA carbossilasi, con conseguente riduzione della proliferazione cellulare.

Benché le conclusioni di questa revisione della letteratura siano potenzialmente interessanti, occorre interpretare i risultati con cautela a causa della scarsa qualità metodologica degli studi inclusi. Durante l'EASD del 2017 è stato affrontato il tema del potenziale ruolo anti-tumorale della metformina e, anche in quella occasione, si è concluso che i dati disponibili non erano conclusivi (4). Molti degli oltre 100 studi clinici avviati sul rapporto metformina-cancro non erano ancora terminati, ma i primi dati risultavano deludenti, come il mancato beneficio terapeutico della metformina in pazienti con tumore del pancreas (5). Stessa conclusione si legge nei recenti Standard Italiani (6), dove vengono segnalati gli studi che riportano un rapporto favorevole tra uso di metformina e incidenza/sopravvivenza dei tumori, ma si sottolinea anche la limitatezza interpretativa di questi studi e la necessità di ottenere conferme attraverso studi clinici randomizzati.



Bibliografia

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2008, 359: 1577–89](#).
2. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [2014, 2014: CD006105](#).
3. Yu H, Zhong X, Gao P, et al. The potential effect of metformin on cancer: an umbrella review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2019, 10: 617](#).
4. Diabete, obesità, metformina e rischio di cancro. Highlights EASD [2017](#).
5. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* [2015, 16: 839–47](#).
6. AMD-SID. Standard Italiani per il Diabete. [2018](#).