



## Metformina e cancro prostatico

Data 27 ottobre 2013  
Categoria scienza

La metformina (1,1-dimetilbiguanide idrocloride) è un insulino-sensibilizzatore che appartiene alla famiglia degli ipoglicemizzanti orali biguanidi. Vi è un'emergente evidenza che collega l'uso della metformina alla riduzione del rischio di cancro e al miglioramento degli esiti correlati al cancro. La metformina può influenzare le cellule cancerose indirettamente, riducendo i livelli di insulina, o direttamente, influenzando la proliferazione delle cellule cancerose e l'apoptosi.

La metformina è un potente attivatore della proteinchinasi adenosina monofosfato-attivata (AMPK). Una volta attivata, la AMPK inattiva gli enzimi coinvolti nel consumo dell'adenosina trifosfato come la sintesi degli acidi grassi e delle proteine. Inoltre, l'attivazione dell'AMPK inibisce, nei mammiferi, il bersaglio del percorso complesso della rapamicina e la fosforilazione S6K1 implicata nella carcinogenesi. La metformina può essere anche associata alla morte cellulare autofagica. Studi precedenti che hanno esaminato l'impatto della esposizione alla metformina sul rischio di CP hanno dato risultati inconsistenti. Poiché si ritiene che la metformina non influenzi la trasformazione da cellule benigne a cellule maligne, ma piuttosto moduli l'energia cellulare, la metformina potrebbe avere un maggior impatto sulla sopravvivenza da cancro piuttosto che sull'incidenza di cancro. Poiché il CP è una malattia a lenta progressione, l'esposizione a farmaci dopo la diagnosi può avere un impatto sulla progressione di malattia e sulla sopravvivenza e, pertanto, potrebbe essere ideale per strategie di prevenzione secondaria.

Partendo da queste premesse, per valutare l'associazione tra durata cumulativa d'uso della metformina dopo una diagnosi di cancro prostatico (CP), mortalità-da-tutte-le-cause e mortalità specifica per cancro prostatico (CP) tra pazienti con diabete, gli autori del presente studio osservazionale retrospettivo di coorte basato-su-popolazione hanno ottenuto i dati da alcuni database amministrativi sanitari in Ontario, Canada. In una coorte di uomini di età superiore ai 66 anni con diabete incidente, che successivamente avevano sviluppato cancro prostatico, è stato esaminato l'effetto della durata di esposizione a farmaci antidiabetici dopo la diagnosi di CP sulla mortalità-da-tutte-le-cause e sulla mortalità CP-specifica. E' stata calcolata la adjusted hazard ratios (HR) grezza e aggiustata utilizzando un modello time-varying Cox proportional hazard per stimare gli effetti.

### Risultati

La coorte era composta da 3.837 pazienti. L'età media alla diagnosi di CP era di 75 anni (range interquartile , da 72 a 79 anni). Durante un follow-up medio di 4,64 anni (IQR, da 2.7 a 7.1 anni), 1.343 (35%) pazienti sono morti, e 291 pazienti (7.6%) sono morti come esito del CP. La durata cumulativa di trattamento con metformina dopo diagnosi di CP era associata ad una significativa riduzione del rischio di mortalità specifica per CP e del rischio di mortalità-per-tutte-le-cause in modo dose-dipendente. La hazard ratio aggiustata per mortalità specifica per CP era 0.76 (95% IC, da 0.64 a 0.89) per ogni sei mesi aggiuntivi d'uso di metformina. Anche l'associazione con mortalità-da-tutte-le-cause era significativa ma si riduceva nel tempo da un HR di 0.76 nei primi sei mesi ad un HR di 0.93 tra 24 e 30 mesi. Non vi era relazione tra uso cumulativo di altri antidiabetici ed entrambi gli esiti.

### Limitazioni ammesse dagli autori:

1. Si tratta di uno studio osservazionale e, pertanto, il trattamento non è randomizzato, per cui le differenze tra individui cui sono stati prescritti farmaci diversi per durate differenti possono essere correlate agli esiti indipendentemente dagli effetti della metformina, anche se la metodologia usata ha minimizzato molti bias potenziali.
  2. Sono stati usati dati amministrativi, per cui mancano informazioni sui motivi delle sospensioni dei farmaci, la gravità del diabete, i dati di laboratorio, il BMI, l'esercizio, il fumo, e lo stadio di CP, anche se l'ampia taglia campione ha consentito di aggiustare per molti altri potenziali confondenti.
  3. Poiché la popolazione in studio era molto anziana, molti erano diabetici e molti venivano trattati inizialmente con antidiabetici orali, per cui la generalizzabilità ad una coorte contemporanea di CP è mitigata.
  4. Poiché la coorte in studio è limitata a pazienti con diabete, non si può concludere che effetti simili della metformina possono vedersi anche in popolazioni non diabetiche.
- Gli autori concludono che l'aumento della durata cumulativa della esposizione a metformina dopo diagnosi di CP era associata ad una riduzione sia della mortalità specifica per CP sia della mortalità-da-tutte-le-cause, tra uomini diabetici.

### Fonte:

Metformin Use and All-Cause and Prostate Cancer-Specific Mortality Among Men With Diabetes. David Margel. J Clin Oncol 2013;31:3069-3075.

### Commento di Patrizia Iaccarino:

La metformina è un farmaco economico, sicuro e ben tollerato e da ritenersi di prima linea per il trattamento del diabete. Più volte ci siamo interessati sulla nostra testata dei rapporti tra metformina e cancro in genere o cancro dell'ovaio e del colon (v. Riferimenti). Questo lavoro suggerisce di considerare la metformina come farmaco di prima linea ancor più se



al diabete si associa il cancro prostatico, per migliorarne la prognosi. Pur con i limiti dello studio osservazionale, i risultati di questo studio sono interessanti e dovrebbero suggerire un trial clinico randomizzato sul ritardo della progressione del cancro prostatico con l'uso della metformina.

### Riferimenti

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3184>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4831>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5409>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5543>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5711>