

Μετφορμίνη: έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου;

Α. Παπαζαφειροπούλου, Χ. Σαγιά, Α. Μελιδώνης.

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μετφορμίνη είναι ένας από τους κυριότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες με πολλές ευεργετικές επιδράσεις για τους διαβητικούς ασθενείς και για το λόγο αυτό έχει καθιερωθεί ως το πρώτο θεραπευτικό βήμα σε όλους τους αλγορίθμους για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Τα αποτελέσματα επιδημιολογικών, κυρίως, μελετών παρέχουν ενδείξεις ότι η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή δράση και στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μία μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη, ενώ πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η μετφορμίνη ασκεί άμεση ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η αντικαρκινική δράση της μετφορμίνης εκδηλώνεται μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ενεργοποίησης της οδού της AMP-κινάσης, η οποία αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Λέξεις ευρητηρίου: μετφορμίνη, καρκίνος, αντίσταση στην ινσουλίνη, AMP-κινάση.

Παραπομπή

Α. Παπαζαφειροπούλου, Χ. Σαγιά, Α. Μελιδώνης. Μετφορμίνη: έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου; *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(4): 345-350.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετφορμίνη ανήκει στα διγουανίδια και αποτελεί έναν από τους κυριότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες καθώς χορηγείται σε περισσότερα από 120 εκατομμύρια άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παγκοσμίως. Η κύρια δράση της μετφορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η ελάττωση της γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, ευαισθητοποιεί τους περιφερικούς ιστούς (μυϊκός και λιπώδης), κυρίως όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένα, προάγοντας τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της [1].

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα του φαρμάκου είναι ότι επιτυγχάνει μείωση των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος χωρίς να

προκαλεί υπογλυκαιμία [1]. Η μετφορμίνη είναι ένας ασφαλής αντιδιαβητικός παράγοντας, με μικρό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, μετεωρισμός, διάρροια), ενοχλήσεις που υφίστανται μερικώς με τη λήψη τροφής. Μία άλλη εξαιρετικά σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια (λιγότερο από 1 περιστατικό ανά 100.000 θεραπευμένους) της μετφορμίνης είναι η γαλακτική οξέωση. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται σε άτομα με σοβαρή αναπνευστική, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια [1]. Σε μικρό δείγμα ασθενών της μελέτης UKPDS βρέθηκε ότι η μετφορμίνη ασκεί προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα, εόρημα το οποίο θα πρέπει να

επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες. Επιπλέον, με τη χορήγηση της μετφορμίνης έχει παρατηρηθεί βελτίωση των λιπιδίων τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά, με αύξηση της HDL-χοληστερόλης και μείωση των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης [1, 2].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης εξακολουθεί να είναι αντικείμενο έρευνας. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η μετφορμίνη δρα αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMP-κινάσης.

Η ενεργοποίηση της από τη μετφορμίνη, κυρίως στο ήπαρ, προκαλεί φωσφορυλίωση και επακόλουθη κυτταροπλασματική καθήλωση ενός μεταγραφικού συνδιεγέρτη, του TORC2. Αυτό οδηγεί σε καταστολή της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα της γλυκονογένεσης, φωσφοενολπυρουβική καρβοξυκινάση (PEPCK) και γλυκόζο-6-φωσφατάση (G-6-P). Έτσι η καταστολή της γλυκονογένεσης φαίνεται αν αποτελεί την κύρια αιτία της υπογλυκαιμικής δράσης μετφορμίνης. Η ηπατική ενεργοποίηση του συστήματος της AMP-κινάσης μειώνει, επίσης, την ηπατική σύνθεση των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας, ενώ παράλληλα αυξάνεται και η οξείδωση των λιπαρών οξέων. Έτσι, παρουσιάζεται μείωση της ηπατικής στεάτωσης και αύξηση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη [3].

Είναι, επίσης, γνωστό ότι η ενεργοποίηση της AMP-κινάσης οδηγεί σε ταχεία αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης,

ιδιότητα που εξηγεί την αντικαρκινική δράση της μετφορμίνης [4]. *In vitro* πειράματα έχουν επιβεβαιώσει τη φαρμακευτική επαγωγή της AMP-κινάσης από τη μετφορμίνη σε καρκινικές κυτταρικές σειρές από καρκίνο του μαστού και του παγκρέατος [5, 6]. Η ενεργοποιημένη AMP-κινάσης φωσφορυλιώνει την πρωτεΐνη TSC2, ένα μόριο που αναστέλλει την ενεργοποίηση του mTOR (mammalian target of rapamycin), ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα το οποίο ενεργοποιείται από αρκετά ογκογονίδια. Η επαγωγή της AMP-κινάσης αναστέλλει τη δράση του mTOR, παρεμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Πολλά δείγματα βιοψιών καρκίνου του μαστού εμφανίζουν αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση λόγω υπερδιέγερσης του mTOR, κάτι που έχει συνδυαστεί με κακοήγη εξαλλαγή, δυσμενή εξέλιξη και αντίσταση στη χημειοθεραπεία [7]. Πέραν της αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης, η διέγερση της AMP-κινάσης φαίνεται να αναστέλλει άμεσα τον κυτταρικό κύκλο μέσω της φωσφορυλίωσης της Ser-15 της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 οδηγώντας έτσι σε καταστολή της ανεξέλεγκτης κυτταρικής διαίρεσης [8].

Δεδομένα επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών που δείχνουν την ευνοϊκή δράση της μετφορμίνης στη θεραπεία του καρκίνου

Οι Evans και συν. (2005) ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της θεραπείας με μετφορμίνη και μειωμένης συχνότητας εμφάνισης καρκίνου. Οι ερευνητές, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βάση DARTS του Tayside στη Σκωτία για το χρονικό διάστημα 1993 – 2001, εντόπισαν 11.876 νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς εκ των οποίων οι 923 νοσηλεύτηκαν για καρκίνο. Η

ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) για την εμφάνιση καρκίνου ήταν 0,86 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,73 έως 1,02) για όσα άτομα είχαν λάβει τουλάχιστον μία συνταγή με μετφορμίνη και 0,79 για οποιαδήποτε έκθεση στο φάρμακο. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι υπήρχε μία τάση δυσοξεαρτώμενης συσχέτισης μεταξύ μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου και λήψης μετφορμίνης [9]. Την πρώτη αυτή παρατήρηση ακολούθησαν και άλλες επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν την ύπαρξη συσχέτισης της αγωγής με μετφορμίνη και της εμφάνισης καρκίνου.

Το 2009, μελέτη του Πανεπιστημίου του Texas, χρησιμοποιώντας μία βάση δεδομένων πασχόντων από καρκίνο του μαστού, εντόπισαν 2.529 γυναίκες οι οποίες μεταξύ των ετών 1990 και 2007 έλαβαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία για τη αντιμετώπιση του καρκίνου. Από την ομάδα αυτή των γυναικών 68 είχαν ΣΔ2 και ελάμβαναν μετφορμίνη και 87 είχαν ΣΔ2 και δεν ελάμβαναν μετφορμίνη. Μετά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου προσδιορίστηκε σε πόσες από τις γυναίκες ο καρκίνος είχε υποχωρήσει πλήρως (πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση). Είναι γνωστό ότι η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση του όγκου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του χρόνου επιβίωσης των καρκινοπαθών. Οι γυναίκες που ελάμβαναν μετφορμίνη είχαν υψηλότερο ποσοστό πλήρους ιστολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με αυτές που ελάμβαναν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (24% έναντι 8%, $P=0,007$). Η θεραπεία με μετφορμίνη, μετά από προσαρμογή για το δείκτη μάζας σώματος, το στάδιο του όγκου, την ύπαρξη ορμονικών υποδοχέων, την ηλικία, την παρουσία ΣΔ2 και την προεγχειρητική χρήση ταξανίων, συνέχισε να αποτελεί ανεξάρτητο

προγνωστικό παράγοντα επίτευξης πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (odds ratio 2,95) [10]. Ένα σημαντικό σημείο που προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ήταν ότι τα διαβητικά άτομα που ελάμβαναν μετφορμίνη χρησιμοποιούσαν λιγότερες μονάδες ινσουλίνης έναντι εκείνων που δεν ελάμβαναν μετφορμίνη (16% έναντι 33%). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι στην ομάδα της μετφορμίνης τα ποσοστά επίτευξης πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης δεν διέφεραν μεταξύ αυτών που ελάμβαναν ή όχι ινσουλίνη. Αντίθετα, στην ομάδα των διαβητικών που δεν ελάμβαναν μετφορμίνη βρέθηκε ότι το ποσοστό της επίτευξης πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης ήταν μικρότερο για τα άτομα που ελάμβαναν ινσουλίνη σε σχέση με εκείνα που δεν ελάμβαναν ινσουλίνη (0% έναντι 12%) [10].

Το Σεπτέμβριο του 2009 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μίας νέας μελέτης από το Πανεπιστήμιο του Dundee, σε 4.085 ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν μετφορμίνη έναντι ίδιου αριθμού ασθενών που δεν ελάμβαναν μετφορμίνη και παρακολούθηθηκαν για το χρονικό διάστημα 1994-2003 ως προς την εμφάνιση νέων περιπτώσεων καρκίνου. Τα ευρήματά της μελέτης έδειξαν ότι ποσοστό της τάξης του 11,6% των διαβητικών που δεν ελάμβαναν μετφορμίνη διεγνώσθησαν με καρκίνο έναντι ποσοστού της τάξης του 7,3% στην ομάδα των διαβητικών που ελάμβαναν μετφορμίνη [11].

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε μια μείωση της τάξης του 31% στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε διαβητικούς που λαμβάνουν. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με μετφορμίνη συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, του ήπατος, του μαστού και του πνεύμονα [12].

Σε μελέτη από το Πανεπιστήμιο McGill του Καναδά χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια C57BL/6J τα οποία υποβλήθηκαν σε δίαιτα υψηλής θερμιδικής αξίας για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια τους έγινε εμφύτευση καρκινικών κυττάρων της σειράς LLC1 (προερχόμενα από καρκίνο του πνεύμονα). Πριν την εμφύτευση των καρκινικών κυττάρων στο διαιτολόγιο των ζώων προστέθηκε μετφορμίνη. Η μελέτη έδειξε ότι τα ποντίκια που έλαβαν δίαιτα υψηλής θερμιδικής αξίας εμφάνισαν αντίσταση στην ινσουλινη, υπερινσουλιναίμια και ανέπτυξαν όγκους διπλασίου μεγέθους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε τη συνήθη δίαιτα. Η χορήγηση μετφορμίνης ελάττωσε στο ήμισυ το μέγεθος των όγκων στην ομάδα της διαίτας υψηλής θερμιδικής αξίας, ενώ δεν είχε ουδεμία επίδραση στο μέγεθος των όγκων στην ομάδα που έλαβε τη συνήθη δίαιτα [13].

Σε άλλη μελέτη, στην οποία η μετφορμίνη συγχωρηγήθηκε με δοξορουβικίνη, παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση του καρκίνου στα πειραματόζωα που έλαβαν το συνδυασμό. Μάλιστα, τα πειραματόζωα παρέμεναν ελεύθερα καρκίνου μέχρι και δύο μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αντίθετα, τα πειραματόζωα που έλαβαν μόνο δοξορουβικίνη υποτροπίασαν μετά από 20 ημέρες [14]. Τέλος, σε μελέτη με καρκινικά κύτταρα μαστού που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα HER2, η χορήγηση μετφορμίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο των επιπέδων έκφρασης του υποδοχέα HER2 (παρατηρήθηκε μείωση έως 85%) με ταυτόχρονη αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η δράση αυτή ήταν το αποτέλεσμα τόσο της διέγερσης της AMP-κινάσης, όσο και της αναστολής του ριβοσωμικού παράγοντα μετάφρασης πρωτεϊνών S6K1, ο οποίος ενεργοποιείται από τον mTOR [15].

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν και οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μετφορμίνη, ωστόσο, παρουσιάζουν σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Το βασικότερο μειονέκτημα είναι ότι οι περισσότερες είναι αναδρομικές μελέτες των οποίων ο πληθυσμός επιλέχθηκε από τα μητρώα νοσοκομείων και συνεπώς δεν είναι αντιπροσωπευτικός του γενικού πληθυσμού. Επίσης, τα κριτήρια ένταξης που χρησιμοποιήθηκαν ποικίλλουν ανάλογα με τη μελέτη και ως παράδειγμα αναφέρεται ότι σε ορισμένες μελέτες δεν έγινε αποκλεισμός των ατόμων με προηγούμενη διάγνωση καρκίνου. Επίσης, πολλές μελέτες συμπεριελάμβαναν ασθενείς που έλαβαν διαφορετικές θεραπείες για το διαβήτη με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα εμφανής η προστατευτική δράση της μετφορμίνης. Τέλος, πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η χρήση καπνού και το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη ενδέχεται να επηρεάζουν την ύπαρξη συσχέτισης μετφορμίνης και καρκίνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα τόσο επιδημιολογικών όσο και πειραματικών μελετών δείχνουν μία ευνοϊκή επίδραση της μετφορμίνης έναντι συγκεκριμένων τύπων καρκίνου. Ωστόσο, την απάντηση στο ερώτημα κατά πόσο η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντικαρκινικός παράγοντας, θα την δώσει κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και αφορούν τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, του μαστού, του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου και του παγκρέατος. Μέχρι τότε, η μετφορμίνη παραμένει ένας από τους αποτελεσμα-

τικότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες, με μικρό κόστος και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
2. Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 307-315.
3. Towler M, Hardie G. AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Circulation Res* 2007, 100: 328-341
4. Zhou G, Myers G, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Inv* 2001; 108 :1167-1174.
5. Zakikhani M, Dowling R, Fantus G et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 10269-10273.
6. Wang LW, Li ZS, Zou DW et al. Metformin induces apoptosis of pancreatic cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7192-7198.
7. Morgenszterm D, McLeod H. PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 797-803.
8. Jones R, Plas D, Kubek S et al. AMP-activated protein kinase induces a p53 dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2005; 18: 283-293.
9. Evans J, Donnelly L, Emslie-Smith A et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-1305.
10. Jiralesprong S, Shana L, Giordano S et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297-3202.
11. Libby G, Alessi D, Donnelly L et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-1625.
12. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B & Gandini S. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prevention Research* 2010; 3: 1451-1461.
13. Algire C, Zakikhani M, Blouin MJ et al. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocr Rel Cancer* 2008; 15: 833-839.
14. Hirsch H, Iliopoulos D, Tsiachlis P et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2005; 69: 7507-7511.

15. Vasquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez J. The antidiabetic drug metformin suppress HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 88-96.

REVIEW

Metformin and its role to cancer treatment

A. Papazafiropoulou, X. Sagia, A. Melidonis

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Metformin is the most widely used antidiabetic drug in the world, and there is increasing evidence of a potential efficacy of this agent as an anticancer drug. Epidemiological studies show a decrease in cancer incidence in metformin-treated patients. In addition, experimental data show that metformin has a direct beneficial effect in cancer cell growth. The inhibitory effect of metformin on cancer cell growth is mediated via the reduction of insulin resistance and the activation of AMP activated protein kinase (AMPK) pathway, a major sensor of the energetic status of the cell, which has been proposed as a promising therapeutic target in cancer.

Keywords: metformin, cancer, insulin resistance, AMP- kinase

Citation

A. Papazafiropoulou, X. Sagia, A. Melidonis. *Metformin and its role to cancer treatment. Scientific Chronicles* 2014;19(4): 345-350.