

UTILIZZO DI METFORMINA NELLA PREVENZIONE DELL'EPATOCARCINOMA NEL PAZIENTE DIABETICO

A cura del Dott. Alessandro Casarella

TAKE HOME MESSAGES

- Il carcinoma epatocellulare è un tumore strettamente correlato alla steatosi epatica non alcolica, a sua volta dipendente dall'insulino-resistenza, tipica del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità
- La metformina è un farmaco insulino-sensibilizzante, che pertanto potrebbe essere utile nella correzione di alcuni fattori determinanti la comparsa del

INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è un tumore maligno generato da una mutazione genica, dalla quale scaturisce una divisione multipla e aberrante della cellula. La mutazione può essere determinata da agenti esterni, come virus epatotropi, o da moltiplicazioni cellulari eccessive, determinate dai processi rigenerativi secondari a lesioni epatiche [1]. I nuovi casi di HCC si attestano, per l'anno 2018, intorno agli 840.000 in tutto il mondo [2]. È un tumore particolarmente aggressivo, nonché il più frequente tra tutti i carcinomi epatici. Rappresenta il 5° tipo di tumore più frequente negli uomini ed il 7° nelle donne, arrivando ad essere nel complesso la terza causa di morte per tumore [3]. Le cause più importanti di HCC sono la cirrosi alcolica, le infezioni da HBV e HCV, e la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) [4-6]. Anche il diabete mellito di tipo 2 (DM2) svolge un ruolo non trascurabile, infatti, può essere considerato fattore di rischio indipendente per l'HCC [6]. Tale evidenza è stata provata da diversi studi, che hanno evidenziato come pazienti con DM2 abbiano un rischio sensibilmente maggiore di sviluppare HCC, anche in assenza di obesità, alcolismo ed epatiti virali croniche, fattori di rischio potenzialmente confondenti [7-9]. Tra i possibili meccanismi in grado di spiegare l'associazione tra DM2 e HCC pare ci sia l'insulino-resistenza; caratteristica della prima patologia, e strettamente correlato alla patofisiologia della NAFLD, tra le cause determinanti la seconda patologia [10-11]. A tal proposito, la metformina rientra tra gli agenti insulino-sensibilizzanti in grado di far fronte all'aumento di insulina, nei casi di insulino-resistenza; tuttavia, nonostante sia nota la sua azione chemopreventiva per diversi tumori solidi, come quello del pancreas e della prostata [12-14], il suo ruolo nell'HCC non è stato ancora completamente chiarito [15]. Per meglio valutare il ruolo della metformina nella prevenzione dell'HCC in pazienti diabetici è stata valutata la review condotta da Cunha et al. (2019). La review in questione è stata stilata secondo le linee guida PRISMA [16]. L'insieme dei lavori analizzati ammonta a 747,

dei quali, dopo un'attenta opera di selezione, sono stati scelti 8 studi osservazionali; 4 studi caso controllo [17,18,21,22], 2 studi di coorte retrospettivi [23,24], 2 studi di coorte prospettici [19,20].

METFORMINA E CARCINOMA EPATOCELLULARE

Tutti gli studi, inclusi nella review, hanno dimostrato un'associazione significativa tra l'uso di metformina e la riduzione del rischio di HCC [17-24]; al contrario, l'uso di insulina [22,23] e di sulfoniluree è stato associato ad un rischio maggiore di HCC [17, 18, 21, 22]. A conferma di quanto rilevato, la letteratura scientifica descrive il DM2 come fattore di rischio indipendente per l'HCC [17] e la metformina come farmaco efficace nel ridurre l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia ad esso associate [17]. In aggiunta, la metformina è stata associata anche ad un migliore outcome nei pazienti cirrotici con DM2 [19]. La metformina, come risultato della sua azione insulino-sensibilizzante, è in grado di ridurre la gluconeogenesi epatica e di aumentare l'uptake di glucosio nel muscolo scheletrico, attraverso l'attivazione della proteina chinasi AMPK (adenosina monofosfato-activated protein chinasi). In confronto all'insulina e ai farmaci secretagoghi, l'utilizzo di questo farmaco è stato associato a una moderata perdita di peso, attraverso lo stesso meccanismo AMPK dipendente [25, 26]. La riduzione della glicemia, risultante dall'utilizzo di metformina, dipende principalmente dalla riduzione della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica [27,28]. Inoltre, può ridurre l'ossidazione degli acidi grassi, ridurre la steatosi, migliorare la funzionalità degli enzimi epatici e, come già detto, ridurre il peso corporeo [18]. Il trattamento con metformina è stato associato, in maniera indipendente, alla riduzione dell'incidenza di HCC e morti correlate a patologie di natura epatica [19]. Queste osservazioni si accordano con i risultati di uno studio caso controllo [17], che ha riscontrato una riduzione dell'85% del rischio di sviluppare HCC nei pazienti cirrotici in terapia con metformina, rispetto agli stessi pazienti in terapia con insulina esogena e secretagoghi dello stesso ormone. Alcuni studi hanno suggerito che l'effetto protettivo della metformina dipende da meccanismi diretti ed indiretti [25-28]. I meccanismi diretti dipendono dalla riduzione dell'insulinemia. Tra i meccanismi indiretti, invece, rientrano l'induzione dell'apoptosi cellulare, la stimolazione del sistema immunitario, e l'attivazione di AMPK [26]. Quando la metformina raggiunge alte concentrazioni all'interno degli epatociti, la sintesi proteica viene inibita assieme alla neoangiogenesi e alla proliferazione cellulare, il tutto tramite meccanismi AMPK mediati. AMPK è un attivatore della chinasi epatica B1 (LKB1) [29], essenziale per diversi processi metabolici in quanto capace di fungere da sensore energetico per la cellula. Questa chinasi è soppressa in diversi tumori associati alla sindrome metabolica e in tumori mutati per il gene dalla quale viene trascritta. La prevalenza del DM2, come quella dell'obesità, sono in aumento in tutto il mondo [25, 26], entrambe le patologie sono fattori di rischio per l'HCC, oltre ad essere fortemente associate tra loro. Questa associazione si traduce in un'ulteriore sinergia per lo sviluppo di HCC. A conferma, il DM2 sembrerebbe precedere l'HCC nella maggioranza dei casi

[6, 17-19]. Il legame tra DM2 e HCC è stato ulteriormente dimostrato da molteplici studi [6,8,12]. Alcuni di questi hanno dimostrato come l'associazione tra le patologie sia indipendente da altri fattori (sesso, età, BMI, ipertensione, alcolismo, cirrosi, NAFLD, epatiti virali) prendendo in considerazione popolazioni provenienti da diverse aree geografiche [17-22]. È stata, inoltre, evidenziata la linearità presente tra la durata del DM2 e il rischio di HCC [24], oltre al sinergismo della prima patologia con l'obesità nell'aumentare il rischio di HCC [22]. Altro elemento particolarmente importante, è l'associazione tra il DM2 e la NAFLD, altro fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di HCC [30,31]. La metformina potrebbe ridurre le complicanze legate alla NAFLD, migliorando la funzionalità degli enzimi epatici, riducendo il peso corporeo e la steatosi epatica e agendo probabilmente come fattore epatoprotettore per HCC [30,31]. Da considerare come la NAFLD abbia prevalenza elevata in tutto il mondo e la NASH, (steatoepatite), sua evoluzione con fibrosi e cirrosi, sia un fattore di rischio rilevante per l'HCC. Data l'evoluzione delle terapie antivirali per epatiti croniche da virus, importanti fattori causali di HCC fino ad oggi, si pensa che nei prossimi anni NASH e NAFLD diverranno i determinanti più frequenti della patologia [31].

BIBLIOGRAFIA

1. Pimenta J, Massabki PS. Hepatocellular carcinoma: a clinical outlook. *Rev Bras Clin Med* 2010;8:59–67.
2. World health organization, international agency for cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
3. Bosetti C, Turati F, Del Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:753–70.
4. Gomes MA, Priolli D, Tralhão JG, Botelho M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:514–24.
5. Baffy G, Brunt E, Caldwell S. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384–91.
6. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–9.
7. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369–80.
8. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Medical history and primary liver cancer. *Cancer Res* 1990;50:6274–7.
9. Gao C, Yao SK. Diabetes mellitus: a “true” independent risk factor for hepato-cellular carcinoma? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:465–73.
10. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450–5.
11. Edmison J, McCullough A. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11:75–104.
12. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancer of the colon, prostate and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208–25.
13. Donadon V, Balbi M, Casarin P, Vario A, Alberti A. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol* 2008;14:569–700.
14. Dombrowski F, Mathieu C, Evert M. Hepatocellular neoplasms induced by lownumber pancreatic islet transplants in autoimmune diabetic BB/Pfd rats. *Cancer Res* 2006;66:1833–43.
15. Fujita K, Iwama H, Miyoshi H, Tani J, Oura K, Tadokoro T, et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016;22:6100–13.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med* 2009;3:e123–30.
17. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30:750–8.
18. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938–46.
19. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2601–8.

20. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed- Duijvestijn PH, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population- based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35:119–24.
21. Bosetti C, Franchi M, Nicotra F, Ascitto R, Merlino L, La Vecchia C, et al. Insulin and other insulin sensitizing drugs and hepatocellular carcinoma risk: a nested case–control study based on Italian healthcare utilization databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(7):771–8.
22. Miele L, Bosetti C, Turati F, Rapaccini G, Gasbarrini A, LaVecchia C, et al. Diabetes and Insulin Therapy, but Not Metformin, Are Related to Hepatocellular Cancer Risk. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:570356.
23. Kasmari AJ, Welch A, Liu G, Leslie D, McGarrity T, Riley T. Independent of cirrhosis hepatocellular carcinoma risk is increased with diabetes and metabolic syndrome. *Am J Med* 2017;130:746–7.
24. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type2 diabetes. *Liver Int* 2018:1–10.
25. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281–303.
26. Schimack G, DeFronzo RA, Musi N. AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:591–602.
27. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2361–4.
28. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:128–33.
29. Luo Z, Zang M, Guo M. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* 2010;6(3):457–70.
30. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893–4.
31. Haukeland JW, Konopsk Z, Loberg EM. A randomized, placebo controlled trial with metformin in patients with NAFLD. *Hepatology* 2008;48:334A.
32. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.