Metformin kan nedsætte risikoen for kolorektalcancer

Tina Fransgård & Ismail Gögenur

STATUSARTIKEL

Kirurgisk Forskningsenhed, Kirurgisk Afdeling, Køge Sygehus

Ugeskr Læger 2015;177:V12140659

Kolorektalcancer (KRC) er på verdensplan den tredjehyppigste cancerform, og diabetes mellitus (DM) er en velkendt risikofaktor for udvikling af KRC. Risikoen for KRC er øget med 30-40% hos patienter med DM [1]. Derudover har patienter med DM og KRC en øget dødelighed sammenlignet med patienter, der ikke har DM [2, 3].

Metformin er førstevalget ved behandling af type 2-DM hos overvægtige eller hos patienter, hvor motion og diætændringer ikke er tilstrækkeligt. Metformin reducerer det cirkulerende blodglukoseniveau ved at hæmme glukoseabsorptionen i tarmen, øge glukoseoptagelsen i cellerne og nedsætte glukosenydannelsen i leveren. I flere studier er det påvist, at orale antidiabetika nedsætter risikoen for KRC, og i særdeleshed metformin er fundet at have en antineoplastisk effekt [1, 4, 5]. Vi ønsker med denne artikel at gennemgå litteraturen på området.

KOLOREKTALCANCER OG DIABETES MELLITUS

Risikoen for at få KRC er relateret til både genetiske og erhvervede faktorer. Det er velkendt, at erhvervede faktorer omfatter bl.a. kost i form af lavt indtag af frugt og grøntsager samt stort indtag af rødt kød. Desuden spiller livsstilsfaktorer som nedsat fysisk aktivitet, rygning og fedme ind. Derudover øger visse medicinske tilstande, herunder DM, risikoen for udvikling af KRC [6].

Faktorer som fedme og fysisk inaktivitet er risikofaktorer, som de to sygdomme har til fælles [5]; den øgede risiko for KRC hos patienter med DM kunne derfor antages at være forårsaget af disse fælles risikofaktorer. Det er dog påvist, at der fortsat er en sammenhæng mellem DM og en øget risiko for KRC, efter at der er justeret for disse faktorer. I epidemiologiske studier har man endvidere fundet, at høje koncentrationer af C-peptid (udtryk for insulin) og *insulin-like growth factor* (IGF)-1 fordobler risikoen for KRC [7].

DM påvirker den neoplastiske effekt vha. flere forskellige mekanismer. Især hyperinsulinæmien, hyperglykæmien og den kroniske inflammation, der er karakteristisk for DM, er med at til at påvirke den karcinogene proces [1, 5]. Insulin stimulerer celleproliferationen bl.a. gennem *pathways*, der involverer en aktivering af insulinreceptoren eller insulin (IGF-1). IGF-systemet er en potent vækstregulator, der er tæt relateret til karcinogenese [1]. På trods af god glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-DM er den nedsatte insulinfølsomhed fortsat til stede. Patienter, der har type 2-DM og behov for insulin, er i princippet i endnu højere risiko end andre for at få KRC [8].

METFORMIN

Metformin er et biguanid med få bivirkninger. I behandlingen af DM udnyttes det, at metformin nedsætter glukoneogenesen i leveren, stimulerer glukoseoptagelsen i cellerne og hæmmer glukoseoptagelsen i tarmen, hvorved insulinniveauet i kredsløbet nedsættes. Idet metformin ikke direkte stimulerer insulinsekretionen, er risikoen for hypoglykæmi beskeden.

Metformins antineoplastiske effekt udøves formentligt via to forskellige mekanismer. Ved at nedsætte insulin- og IGF-1-niveauet i blodet hæmmes *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-*pathway*, som regulerer cellevækst samt tumorgenese og er associeret med tumorprogression. Foruden de reducerede niveauer af insulin og IGF-1 hæmmes mTOR også via adenosinmonofosfat (AMP)-aktiveret proteinkinase (AMPK). Metformin aktiverer ikke direkte AMPK, men gør det ved at hæmme aktiviteten af glukose-6-fosfatase og hæmmer derved mitokondriekompleks 1, dette medfører en øgning af AMP-adenosintrifosfat-ratioen, hvilket aktiverer AMPK [9] (**Figur 1**).

I dyreforsøg har man fundet, at metformin har en nedsat Akt-fosforylering og en nedsat ekspression af fedtsyresyntase samtidig med en aktiveret AMPK. Akt stimulerer *glucose transporter* (GLUT)-1- og GLUT-4-medieret glukoseoptag, og derfor vil en

! FAKTABOKS

Kolorektal cancer er den tredjehyppigste cancerform i verden.

Metformin er førstevalget ved medicinsk behandling af type 2-diabetes mellitus (DM).

DM øger risikoen for udvikling af kolorektal cancer med 30-40%.

Der er en association mellem nedsat risiko for udvikling af kolorektal cancer hos patienter, der har DM, og patienter, der er i behandling med metformin.

Der er en bedre overlevelse efter kolorektal cancer hos patienter, der har DM og er i metforminbehandling, end hos patienter, der har DM og ikke er i metforminbehandling.

hæmning af Akt reducere glukoseoptagelsen i cellerne. Således vil metformin nedsætte glukosetilbuddet til en tumor [10].

METFORMIN OG KOLOREKTALCANCER

Metformins antineoplatiske effekt, der er undersøgt på molekylært niveau, har ført til, at flere observationsstudier nu er foretaget mhp. at påvise den antineoplastiske effekt i en klinisk sammenhæng [1, 2, 4].

Et systematisk review blev foretaget for at undersøge sammenhængen mellem antidiabetika og risikoen for udvikling af KRC [1]. Forfatterne fandt ti studier, hvor man undersøgte denne sammenhæng, i fire af disse studier blev der påvist en nedsat risiko, mens man i de seks resterende ikke kunne påvise en signifikant sammenhæng. Metaanalyse af de inkluderede observationsstudier viste, at risikoen for udvikling af KRC hos patienter, som havde DM og var i metforminbehandling, var signifikant reduceret med 11% (justeret oddsratio (OR): 0,89; 95% konfidensinterval (KI): 0,80-0,99) sammenlignet med dem, der ikke var i metforminbehandling.

I en anden metaanalyse påviste forfatterne også en signifikant nedsat risiko på 37% (*pooled* relativ risiko: 0,63, 95% KI: 0,50-0,79, $p < 0{,}001$) for udvikling af KRC hos patienter, der havde DM og havde fået metforminbehandling, sammenlignet med patienter, der havde DM og ikke havde fået metforminbehandling [11].

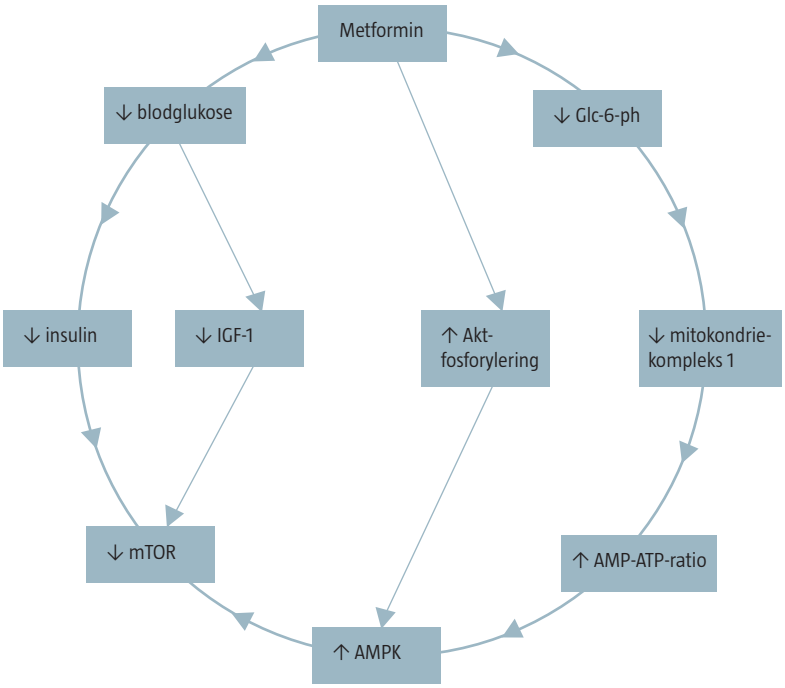
Ud over studier, der er foretaget mhp. at undersøge, om metformin nedsætter incidensen af KRC, har man i flere studier forsøgt at belyse, om metformin har indvirkning på overlevelsen hos de patienter, der havde DM og fik KRC [3, 5, 12-14]. I et retrospektivt studie [13], hvor 424 patienter indgik, blev associationen mellem metforminforbrug og overlevelse efter KRC undersøgt. Her fandt man en overlevelse på 82,5 mdr. (95% KI: 69,9-94,9) hos patienter, der havde DM samt KRC og var i metforminbehandling, og en overlevelse på 60,9 mdr. (95% KI: 49,3-72,5; $p = 0{,}002$) hos patienter, der havde DM samt KRC og ikke var i metforminbehandling. Ved at justere for alder, køn, race, BMI og initialt sygdomsstadie viste studiet 40% forbedring af overlevelsen hos patienter, der havde DM og blev behandlet alene med metformin, vs. patienter, der havde DM og var i anden medikamentel behandling.

I et nyligt publiceret systematisk review havde man inkluderet seks kohortestudier med i alt 23.255 patienter, hvoraf 2.461 havde DM, og de 1.117 var metforminbehandlet. Det primære effektparameter var overlevelse, defineret som tiden mellem diagnosedatoen og dødsdatoen, uanset dødsårsag. Det sekundære effektparameter var KRC-specifik overlevelse, som var defineret som tidsintervallet mellem diagnosedatoen og den sidste objektive opfølgningsdato eller død forårsaget af KRC. Forfatterne påviste en bedre overlevelse for patienter, der havde DM og var i behandling med metformin, end for dem, der ikke var i behandling med metformin, på 44% (*pooled hazard ratio* (HR): 0,56, 95% KI: 0,41-0,77). For KRC-specifik overlevelse fandt forfatterne en forbedret overlevelse mellem de to grupper for dem, der var behandlet med metformin, på 33% (*pooled* HR: 0,66, 95% KI: 0,50-0,87). De studier, der var inkluderet i det systematiske review, havde dog også begrænsninger, bl.a. rapporterede man ikke i nogen af studierne om, hvor længe patienterne havde haft DM, eller hvor længe de havde været i metforminbehandling. Derfor kan den observerede gevinst ved metformin ikke klart defineres mht. dosis og eksponeringslængde. Desuden justerede man kun i et af studierne for samtidig behandling med andre orale antidiabetika. Forfatterne konkluderede dog alligevel, at metformin havde en positiv indvirkning på både overlevelsen og den cancerspecifikke overlevelse hos patienter, der havde DM og KRC og var i metforminbehandling [5].

Metformins antineoplastiske effekt på solide tu-

FIGUR 1

Metformins virkningsmekanisme.



AMP = adenosinmonofosfat; AMPK = AMP-proteinkinase; ATP = adenosintrifosfat; Glc-6-ph = glukose-6-fosfatase; IGF = *insulin-like growth factor*; mTOR = *mammalian target of rapamycin.*

morer er blevet evalueret i et systematisk review, og det er ikke kun på KRC, at metformin har en positiv indvirkning på overlevelsen. Forfatterne kunne påvise en længere overlevelse for bryst-, ovarie- og endometriecancer hos patienter, der havde DM og var i metforminbehandling. En nonsignifikant længere overlevelse blev påvist for prostata-, lunge-, lever-, larynx- og blærecancer [14].

DISKUSSION

Flere observationsstudier, systematiske review og metaanalyser har vist, at der er en sammenhæng mellem metforminbehandlet DM og mindre risiko for KRC. Efter vores vidende er der fortsat kun foretaget få studier og kun en enkelt metaanalyse til belysning af, om metformin påvirker overlevelsen efter KRC hos patienter med DM. Desuden er der kun foretaget tre mindre studier, hvor man forsøger at belyse metformins effekt på den recidivfrie overlevelse. Det er således endnu for tidligt at konkludere, om metformin forbedrer prognosen hos disse patienter.

De studier, der indtil videre er foretaget, begrænses af relativt små kohorter og deraf manglende power. Man har ikke i nogen studier taget hensyn til patienter, der er i behandling med både metformin og andre antidiabetika, herunder insulin. Denne bias vil dog kun medføre en underestimering af metformins gavnlige effekt på overlevelsen. Samtidig er der i de fleste studier ikke undersøgt for eksponeringslængde og dosering i forhold til metforminbehandlingen og heller ikke i forhold til diagnosetidspunktet for DM. Det er således ikke muligt at relatere den gavnlige effekt til eksponeringslængde og -dosis. Derudover har man i de forskellige studier ikke taget stilling til, om de metforminbehandlede patienter havde DM i mildere grad og med færre komplikationer end de patienter, der havde DM og var i anden medikamentel behandling. Hvorvidt patienter, der har DM og får metforminbehandling, er mere fysisk aktive end patienter, der har DM og får anden behandling, belyses heller ikke.

De positive associationer mellem metformin og reduktionen i risikoen for udvikling af KRC og metformins positive indvirkning på overlevelsen efter KRC gør, at flere forskergrupper er begyndt at udføre studier, hvor metformin gives til patienter, der ikke lider af DM.

I flere studier har man tidligere påvist, at korttidsmetforminbehandling undertrykker udviklingen af *colorectal aberrant crypt foci*, som er en surrogatbiomarkør for KRC. I et retrospektivt studie er 3.465 koloskopier blevet opgjort, og forfatterne fandt, at type 2-DM er associeret med en øget risiko for kolorektale adenomer. De patienter, der tog metformin, havde desuden færre kolorektale polypper end de patienter, der havde DM og var i anden behandling [15]. I et igangværende kontrolleret, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie undersøger man, om metformin har effekt på metakrone kolorektale polypper hos patienter, der ikke har DM. Patienterne eksponeres med 250 mg/døgn metformin vs. placebo i et år og evalueres efterfølgende med koloskopi [16].

Det kan således konkluderes, at der er en association mellem nedsat risiko for at få KRC hos patienter, der har DM og er i behandling med metformin. Ligeledes er der tilsyneladende en bedret overlevelse efter KRC hos patienter, der er i behandling med metformin. Der foreligger dog ingen større, randomiserede, kliniske undersøgelser, hvor man har bekræftet denne sammenhæng. Det er derfor endnu for tidligt at konkludere, om metformin bedrer overlevelsen og den recidivfri overlevelse hos patienter, der har DM og KRC. Der er brug for flere studier, før vi kan konkludere, om metformins antineoplastiske effekt har plads i den kliniske behandling af patienter med KRC.

SUMMARY

Tina Fransgård & Ismail Gögenur:
Metformin can reduce the risk of colorectal cancer
Ugeskr Læger 2015;177:V12140659

Diabetes mellitus (DM) is an established, independent risk factor for colorectal cancer (CRC). Metformin is the first drug of choice for type 2 DM. Several studies have shown a decreased risk of developing CRC in patients with metformin-treated DM, compared with patients with diabetes not treated with metformin. An increased overall survival and CRC-specific survival in patients with CRC and metformin-treated DM has still not been substantially proven. Further studies are needed before a conclusion can be made whether metformin should be used in the treatment of CRC.

KORRESPONDANCE: *Tina Fransgård,* Køge Sygehus, Kirurgisk Forskningsenhed, Kirurgisk Afdeling, Lykkebækvej 1, 4600 Køge. E-mail: tifer@regionsjaelland.dk
ANTAGET: 9. februar 2015
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. maj 2015
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Singh S, Singh H, Singh PP et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:2258-68.
2. Smiechowski B, Azoulay L, Yin H et al. The use of metformin and colorectal cancer incidence in patients with type II diabetes mellitus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:1877-83.
3. Lee JH, Kim TL, Jeon PH et al. The effects of metformin of the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. Int J Cancer 2012;131:752-9.
4. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E et al. A metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. PLoS One 2013;8:e71583.
5. Mei Z, Zhang Z, Liu C et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e91818.
6. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol 2011;106:1911-21.
7. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:1679-87.

8. Deng L, Gui Z, Zhao L et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2012;57:1576-85.
9. Del Barc S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al. Metformin: multifaceted protection against cancer. Oncotarget 2011;2:896-917.
10. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. Ann N Y Acad Sci 2011;1243:54-68.
11. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2011;34:2323-8.
12. Spillane S, Bennett K, Sharp L et al. A cohort study of metformin exposure and survival in patients with stage I-III colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:1364-73.
13. Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamkar NA et al. Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. Br J Cancer 2012;106:1374-8.
14. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Obes Metab 2014;16:707-10.
15. Kanadiya MK, Gohel TD, Sanaka MR et al. Relationship between type-2 diabetes and use of metformin with risk of colorectal adenoma in an American population receiving colonoscopy. J Diabet Complicat 2013;27:463-6.
16. Higurashi T, Takahashi H, Endo H et al. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. BMC Cancer 2012;12:118.