

## La metformina como una alternativa en la prevención y tratamiento del cáncer

### Metformin as an alternative for the prevention and treatment of cancer

Manuel Emiliano Licea Puig, José Hernández Rodríguez

Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Antecedentes:** la metformina, fármaco económico y seguro, ha demostrado mejorar el pronóstico de varios tipos de cánceres.

**Objetivo:** revisar los aspectos más relevantes de la relación entre la diabetes mellitus, la metformina y el cáncer.

**Desarrollo:** la diabetes mellitus, en especial la tipo 2, se relaciona con algunos cánceres (mama, hígado, páncreas, ginecológico, vejiga, colon y recto), y en el sexo masculino, aumenta su recurrencia y la mortalidad. Los mecanismos responsables de esta relación no están del todo esclarecidos. La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina en un estado de hiperinsulinismo e insulinoresistencia, pudieran desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de cáncer, así como otros factores de riesgo comunes a la diabetes mellitus y al cáncer (alimentación no saludable, sedentarismo, adicciones, edad, sexo, etnia y raza). La proteína *liver kinase B1* se ha identificado como una proteína supresora tumoral, y al unirse con la metformina interrumpe el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, y conduce a la disminución de la síntesis de trifosfato de adenosin, y al aumento del cociente proteína activada por mitógenos-trifosfato de adenosin en el espacio intracelular. Los quimioterápicos, esteroides y antiandrógenos, pueden afectar negativamente el metabolismo hidrocarbonado. Algunas drogas antihiperglucemiantes se han relacionado a cánceres específicos, aunque las evidencias son pobres, indirectas y controversiales.

**Conclusiones:** la metformina pudiera utilizarse en la prevención y el tratamiento de algunos cánceres, y reducir su recurrencia y la mortalidad. Parece existir una relación entre cáncer y la diabetes mellitus, aunque muchos aspectos quedan por dilucidar, como el papel desempeñado por los fármacos anticancerígenos y antihiperglucemiantes utilizados en ambas entidades.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; insulinorresistencia; hiperinsulinismo; factor de crecimiento similar a la insulina-1; cáncer; antihiperglucémicos; anticancerígenos.

---

## ABSTRACT

**Background:** metformin, a safe inexpensive drug, has proved to improve the prognosis of several types of cancer.

**Objective:** to review the most relevant aspects of the relationship among diabetes mellitus, metformin and cancer.

**Development:** diabetes mellitus, particularly type 2, is related to some kinds of cancer (breast, liver, pancreas, gynecological, gallbladder, colon and rectum), and its recurrence and mortality increase in men. The mechanism behind this relationship is not fully clarified. Insulin and insulin-like growth factor under hyperinsulinism and insulin resistance conditions may play a fundamental role in developing cancer as well as other common risk factors for diabetes mellitus and cancer (unhealthy feeding, sedentary lifestyle, addictions, age, sex, ethnic group and race). Liver kinase B1 protein has been identified as tumor suppressor protein which binds the metformin to impair the mitochondrial respiratory chain complex I and leads to reduction of adenosine triphosphate synthesis and to the increase of mytogen-activated protein-adenosine triphosphate quotient in the intracellular space. Chemotherapeutic, steroid and anti-androgen drugs may negatively affect the hydrocarbon metabolism. Some antihyperglycemic drugs have been related to specific cancers, although the evidence is still poor, indirect and controversial.

**Conclusions:** metformin may be used to prevent and treat some types of cancer and to reduce recurrence and mortality. There seems to be some relationship between cancer and diabetes mellitus, even when many aspects remain to be ascertained such as the role played by anticancer and antihyperglycemic drugs intended to treat both diseases.

**Keywords:** diabetes mellitus; insulin resistance; hyperinsulinism; insulin-like growth factor; cancer; antihyperglycemic drugs; anticancer drugs.

---

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha publicado una abundante información que relaciona a la diabetes mellitus (DM) con el cáncer, con un mayor vínculo con la DM 2. También, se ha comunicado que el pronóstico puede ser influido por la presencia de la DM.<sup>1-3</sup>

Los mecanismos biológicos responsables de lo señalado anteriormente, no están esclarecidos de forma absoluta, aunque la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), en un estado de insulinoresistencia (IR) y de hiperinsulinismo pudieran desempeñar un papel fundamental.<sup>4,5</sup> Por otro lado, se han adjudicado propiedades procancerígenas a un grupo de drogas de uso habitual en el tratamiento de la DM, y también se ha observado que algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, tienen un efecto desfavorable en la evolución de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos.<sup>6-9</sup>

La relación entre el cáncer y la DM pudiera deberse, en parte, a que ambas entidades comparten similares factores de riesgo. Algunos de ellos pueden ser modificables, entre ellos: el sobrepeso corporal, el exceso de peso, la alimentación no saludable, el consumo escaso de fibra dietética y el sedentarismo. En este sentido, las adicciones, constituyen elementos que pueden relacionar a ambas entidades.<sup>4</sup> Existen otros factores de riesgo que lamentablemente no pueden modificarse, como son: la edad, el sexo (mayor riesgo en el masculino), la etnia y la raza, considerando que tanto la DM como el cáncer, afectan, "de forma variable" a determinados grupos étnicos.<sup>4</sup>

El sobrepeso o la obesidad, y el sexo masculino incluidos o no en el síndrome metabólico, constituyen el factor mayormente relacionado con el cáncer,<sup>10</sup> y se conoce que el uso de la metformina en el paciente obeso con DM 2 tiene un efecto beneficioso por favorecer a una modesta pérdida de peso corporal.<sup>11</sup>

*Landman* y otros<sup>12</sup> realizaron un estudio de una cohorte prospectiva de 1 353 pacientes con DM 2, con el objetivo de estudiar la asociación entre el consumo de metformina y la mortalidad por cáncer. Los pacientes fueron incluidos durante 1998-1999 en el estudio ZODIAC (*Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care*), en Holanda. Tras un tiempo medio de seguimiento de 9,6 años, se produjeron 570 muertes, de las cuales 122 fueron por cáncer (tasa media estandarizada de mortalidad por cáncer, 1,47, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,22-1,76). Los tratados con metformina, comparados con los que no la tomaban, presentaron un *hazard ratio* (HR) ajustado de mortalidad por cáncer de 0,43, (IC del 95 %, 0,23-0,80). Por cada incremento de 1 g en la dosis de metformina, la HR fue 0,58 (IC del 95 %, 0,36-0,93). Estos autores reportan que el tratamiento con metformina se asoció a una menor mortalidad por cáncer, resultados que sugieren un efecto protector de este fármaco en este importante aspecto.

La metformina se expende comercialmente con diferentes nombres: glucophage, riomet, fortamet, glumetza, obimet, dianben y diabex, tiene un bajo costo y es segura. Además, se utiliza ampliamente en un elevado porcentaje de pacientes con DM 2 como droga de primera línea, y en los últimos años se le han adjudicado efectos beneficiosos en la prevención y curación del cáncer.<sup>13</sup>

Estimulados por los elementos antes expuestos, nos propusimos revisar los aspectos más relevantes de la utilidad de la metformina en personas con cáncer.

## DESARROLLO

### Metformina y cáncer: mecanismos de acción

La metformina puede inhibir el crecimiento de las células cancerígenas *in vivo* e *in vitro*, además de incrementar los niveles de adiponectina.<sup>14-16</sup> Diversos estudios experimentales y clínicos, muestran los efectos de este fármaco en varios tipos de cáncer.<sup>17</sup> Los mecanismos que mantienen el vínculo entre cáncer y DM, aún no han sido totalmente dilucidados, aunque la mayoría de los investigadores<sup>18,19</sup> destacan en este, el papel de la IR y el hiperinsulinismo presente en las personas con DM 2 (cuadro 1). Se postula que el efecto inhibitor de la metformina en el crecimiento celular en el cáncer se relaciona con su acción sobre la IR.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.** Asociación de la diabetes mellitus tipo 2 y presencia de insulinoresistencia con algunos tipos de cánceres

Incidencia aumentada	Incidencia disminuida o ningún efecto	Controversial o desconocido
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esófago</li> <li>• Colorrectal</li> <li>• Páncreas</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> <li>• Carcinoma renal</li> <li>• Mama</li> <li>• Endometrio</li> <li>• Sistema urinario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Próstata</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Ovario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucemias agudas o crónicas</li> <li>• Sarcoma óseo</li> <li>• Tiroides</li> <li>• Cerebro</li> <li>• Piel</li> </ul>

La insulina constituye un factor de crecimiento para muchos tumores de tipo epitelial, y el hiperinsulinismo produce un incremento secundario en la disponibilidad del IGF-1, a través de la disminución de su proteína transportadora (IGFBP-1); y además, es conocido que la insulina disminuye la producción hepática de esta proteína.<sup>18</sup>

Se describe que los efectos mitogénicos y antiapoptóticos del IGF-1, son más potentes que los de la propia insulina.<sup>19</sup> Lo citado anteriormente, hace suponer que los cambios en el eje insulina-IGF-1 pudieran estar a favor de la supervivencia y progresión de focos malignos en los estadios iniciales,<sup>20,21</sup> y que la presencia del IGF-1, al igual que su unión con su receptor (IGF-R), han mostrado relación con el tamaño del tumor.<sup>22</sup>

Los receptores para la insulina (RI) y para el IGF-1 (IGFR-1), son muy similares, e incluso, se han detectado híbridos (insulina/IGF-1), los cuales pueden ser activados por cualquiera de estos ligandos. Los RI son miembros tetraméricos del tipo tirocinquinasa, con dos isoformas: A y B, los que están compuestos de 2 dominios  $\alpha$ , extracelulares, y dos  $\beta$ , intracelulares, que comparten una secuencia homóloga considerable.<sup>23</sup> Los RI llevan a cabo su acción, a través de una familia de proteínas adaptadoras llamadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), formadas por 6 tipos que no tienen actividad tirocinquinasa intrínseca pero, en su forma fosforilada, constituyen verdaderos puentes para organizar e iniciar una serie de complejas vías de señalización de diferentes procesos intracelulares, y para la regulación de la respuesta de las células tumorales a diferentes estímulos microambientales.<sup>24</sup> Estos sustratos tienen un papel importante en el inicio y la progresión de algunas neoplasias en los humanos. Una sobreexpresión de SRI-1 y 2 se ha detectado en

diferentes tipos de cáncer: hepatocelular, próstata, páncreas y en el mesotelioma pleural maligno.<sup>25-33</sup>

En otros cánceres, como los de mama, ovarios y meduloblastoma, en su forma primaria, los SRI-1 son los mayormente expresados;<sup>34,35</sup> aunque niveles disminuidos de estos se han asociado con una mayor frecuencia de otras neoplasias (células pulmonares no pequeñas y carcinomas de células escamosas).<sup>36</sup> Al parecer, la sobreexpresión de los SRI-1 ocurre en carcinomas bien diferenciados, y por el contrario, decrece en tumores pobremente diferenciados en estadios más avanzados.<sup>37,38</sup>

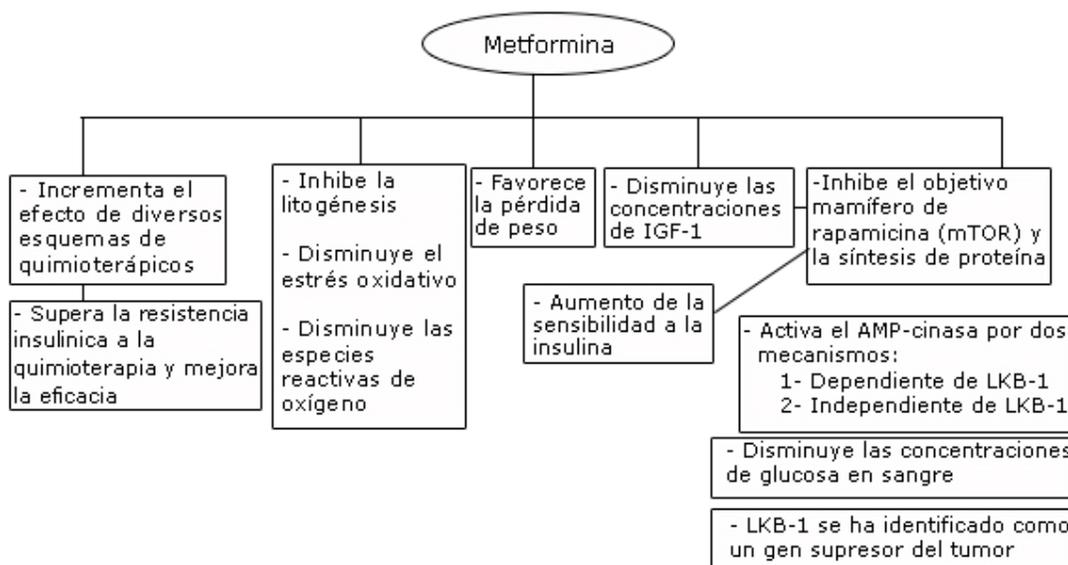
La proteína *liver kinase B1* (LKB1) se ha identificado como una proteína supresora tumoral, pues al tener una unión con la metformina interrumpe el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que conlleva a la disminución de la síntesis de trifosfato de adenosin (ATP) y el aumento del cociente proteína activada por mitógenos (AMP)-ATP en el depósito intracelular.<sup>1,39</sup> Cuando este cociente se altera, la *protein kinase activity for mitogen* (MPK) es regulada en tres formas:<sup>1,38,40</sup>

- En primer lugar, el AMP se une a los sitios reguladores de proteinkinasa activada por mitógeno o *activity mitogen protein kinase* (AMPK), llamadas subunidades  $\gamma$ , lo que conduce a cambios conformacionales que alostéricamente activan AMPK.
- En segundo lugar, facilita la fosforilación AMP de la subunidad alfa en un residuo de treonina específico (Thr172), que resulta en la activación de 50 a 100 veces de AMPK.
- En tercer lugar, la unión de AMP a AMPK previene la desfosforilación de Thr172 por fosfatasas.

La metformina modula la vía de LKB1-AMPK, y ha demostrado inhibir la proteína, la que comúnmente se encuentra en varias líneas celulares de cáncer, y que les confiere un peor pronóstico, y disminución de la formación de proteínas.<sup>39</sup> También, se ha demostrado que la metformina utiliza una vía independiente de AMPK, que inhibe el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), lo que explica la disminución de las concentraciones de IGF-1 (figura).<sup>40</sup>

Las células tumorales, deben vencer múltiples bloqueos antes de convertirse en un verdadero tejido maligno, como son: autonomía en las vías de crecimiento, insensibilidad a los factores inhibitorios del crecimiento, evasión a la muerte celular programada (apoptosis), potencial de replicación ilimitado, angiogénesis mantenida y pérdida de las barreras para la invasión tisular.<sup>41</sup> Una vez establecido el tejido tumoral, se incrementa el transporte de glucosa al interior de las células, de manera independiente al mediado por la unión de la insulina a su receptor, la cual parece tener un rol más importante en la supervivencia de la neoplasia y la mitogénesis, que en el transporte de glucosa.<sup>42,43</sup>

El papel de la hiperglucemia en la carcinogénesis y la progresión de las neoplasias es un tema aún en discusión, debido a que la mayoría de ellas desarrollan efectivos mecanismos de autoregulación para la captación de glucosa dependiente de la vía insulina/receptor. La metformina tiene efectos beneficiosos sobre los receptores hepáticos de los mediadores de la homeostasis de la glucosa kinasa LKB1-AMPK, que al actuar sobre la gluconeogénesis, disminuye la glucemia, y con ello, la cantidad de insulina circulante. También, se ha observado que disminuyen los ácidos grasos libres y la energía utilizada por las células cancerosas, lo que influye en una menor proliferación celular. Por tanto, los pacientes que toman metformina, no solo tienen menores tasas de cáncer, sino que disminuyen el riesgo de presentar cáncer.<sup>44-46</sup>



Fuente: Castro G, Castillo V, Ochoa A, Godínez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Med Int Méx. 2014;30:562-74.

**Fig.** Metformina y cáncer, mecanismos de acción.

Existen evidencias de que en las personas los valores de HbA1c  $\geq 7\%$  pueden aumentar la recurrencia del cáncer de mama,<sup>47</sup> y a su vez, la DM puede aumentar el riesgo de muerte en 49 % en mujeres con este tipo de cáncer, cuando se comparan con mujeres sin DM,<sup>48</sup> lo que sugiere el nefasto papel de la hiperglucemia en estas personas.

La obesidad es un evento muy frecuente, y que se ha relacionado con algunos tipos de cánceres, entre ellos, de esófago (adenocarcinoma), de páncreas, colorrectal y melanoma en las mujeres premenopáusicas; y de mama en las posmenopáusicas, de endometrio, renal, y probablemente de vesícula. Si tenemos en consideración que en los pacientes con DM 2 es muy frecuente constatar obesidad o sobrepeso, este factor pudiera explicar, en parte, el aumento de la frecuencia de algunos tipos de cánceres en estas personas.<sup>49-55</sup>

Se ha comunicado que la obesidad sería la causa subyacente de distintos tipos de cánceres (tabla).<sup>56</sup> Además, se ha descrito que las mujeres con relación cintura-cadera en el rango más alto, tienen un mayor riesgo de cáncer de páncreas, comparadas con aquellas en rangos más bajos, y existe una correlación lineal entre peso y riesgo, especialmente en mujeres, para neoplasias como las de hígado y vesícula.<sup>57-60</sup> Sin embargo, la relación es débil o nula entre obesidad y cáncer de ovario, cerebro, piel y tiroides.<sup>58,59,61</sup> En el cuadro 2 se muestra la asociación del síndrome metabólico con algunos tipos de cánceres.

De esta revisión podemos concluir que parece existir una relación entre el cáncer y DM, aunque muchos aspectos quedan por dilucidar, en particular, el papel desempeñado por los fármacos (anticancerígenos y antihiper glucemiantes utilizados en ambas entidades).

**Tabla.** La obesidad como causa subyacente de algunos cánceres en la literatura

Tipos de cáncer	%
Endometrio	39
Esófago	37
Renal	25
Colorrectal	11
Mama (en mujeres posmenopáusicas)	9

*Fuente:* Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. Sc World J. 2011;11:2020-36.

**Cuadro 2.** Asociación del síndrome metabólico y la presencia de insulinorresistencia con algunos tipos de cánceres

Incidencia aumentada	Incidencia disminuida o ningún efecto	Controversial o desconocido
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Páncreas</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> <li>• Mama</li> <li>• Endometrio</li> <li>• Cervical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmón</li> <li>• Ovario</li> <li>• Cerebro</li> <li>• Piel y tiroides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucemia aguda o crónica</li> <li>• Sarcoma óseo</li> <li>• Próstata</li> <li>• Sistema urinario</li> </ul>

La metformina pudiera utilizarse en la prevención, y como apoyo, al tratamiento de algunos cánceres, y reducir la recurrencia y la mortalidad de estos. La asociación de este fármaco al tratamiento oncológico específico, puede mejorar el pronóstico en personas con cáncer. Un problema pendiente que queda por resolver, es la necesidad de establecer cuál es la dosis apropiada de este medicamento para lograr un efecto anticancerígeno, ya que la que se ha utilizado hasta el momento, es la misma que ha demostrado ser efectiva para el control de la glucemia.<sup>62</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK the metabolic syndrome and cancer. Trends Pharmacol Sc. 2005;26:69-76.
2. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Moreno AD, Acosta G, Kathy Flores K, Tovar LM. Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus y carcinogénesis mamaria. Rev Hosp Jua Mex. 2014;81:37-49.
3. González A. Diabetes y cáncer. En: Vargas-Hernández VM. Cáncer en la Mujer. México: Ed. Alfil; 2011. p. 857-62.
4. Gárciga F, Licea M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. Rev Peruana Epidemiol. 2012;16:69-75.
5. Renehan AG. Diabetes treatment and cancer risk. Diabetes Voice. 2010;55:38-40.

6. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increases cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylurea or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:254-8.
7. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*. 2009;46:279-84.
8. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52:1745-54.
9. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.
10. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:479-83.
11. Hernández J, Licea ME, Castelo L. Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol*. 2013;24:323-31.
12. Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Gronier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*. 2010;33:322-6.
13. Castro MG, Castillo V, Ochoa A, Godínez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Mex*. 2014;30:562-74.
14. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J*. 2005;330:1304-5.
15. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab*. 2011;(8):270-81.
16. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Soonenberg M. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67:10804-12.
17. Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin induced stimulation of adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod*. 2006;75:342-51.
18. Teixeira SF, Guimaraes IS, Madeira KP, Daltó RD, Silva IV, Rangel LBA. Metformina sinérgicamente potencializa os efeitos anti proliferativos de cisplastina e etoposídeo em linhagem pulmão NC-H 460. *J Bras Pneumol*. 2013;39:644-9.
19. Snima S, Pratheshas P, Cheriam M, Nair AV, Vinoth L. Anti-diabetic drug metformin: Challenges and perspective for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Target*. 2014;14:727-8.
20. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-1-like mitogenic and anti-apoptotic activities in culture cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:41-9.

21. Holly JMP, Perks CM. Cancer as an endocrine problem. *Brest Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:539-50.
22. Boyd DB. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther.* 2003;2:315-29.
23. Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, Kinugasa T, Romeo K, Yoshida T, et al. Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinic pathological factors in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2011;31:2541-5.
24. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia.* 2009;52:1699-708.
25. Mardilovich K, Pankratz SHL, Shaw LM. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Communication Signaling.* 2009;7:14-8.
26. Bergmann U, Funatomi H, Kornmann M, Beger HG, Korc M. Increased expression of insulin receptor substrate-1 in human pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;220:886-90.
27. Kornmann M, Maruyama H, Bergmann U, Tangvoranuntakul P, Beger HG, White MF, et al. Enhanced expression of the insulin receptor substrate-2 docking protein in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1998;58:4250-4.
28. Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, Poulson R, Brewster SF, Macaulay VM. Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res.* 2002;62:2942-50.
29. Hoang CD, Zhang X, Scott PD, Guillaume TJ, Maddaus MA, Yee D, et al. Selective activation of insulin receptor substrate-1 and-2 in pleural mesothelioma cells: association with distinct malignant phenotypes. *Cancer Res.* 2004;64:7479-85.
30. Boissan M, Beurel E, Wendum D, Rey C, Lecluse Y, Housset C, et al. Over expression of insulin receptor substrate-2 in human and murine hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol.* 2005;167:869-77.
31. Cantarini MC, de la Monte SM, Pang M, Tong M, D'Errico A, Trevisani F, et al. Aspartyl-asparagyl beta hydroxylase over-expression in human hepatoma is linked to activation of insulin-like growth factor and notch signaling mechanisms. *Hepatology.* 2006;44:446-57.
32. Szabolcs M, Keniry M, Simpson L, Reid LJ, Koujak S, Schiff SC, et al. Irs2 inactivation suppresses tumor progression in Pten +/- mice. *Am J Pathol.* 2009;174:276-86.
33. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Sulkowski S. Expression of insulin receptor substrate 1 in primary breast cancer and lymph node metastases. *J Clin Pathol.* 2005;58:645-9.
34. Ravikumar S, Pérez-Liz G, Del Vale L, Soprano DR, Soprano KJ. Insulin receptor substrate-1 is an important mediator of ovarian cancer cell growth suppression by all-trans retinoic acid. *Cancer Res.* 2007;67:9266-75.

35. Han CH, Cho JY, Moon JT, Kim HJ, Kim SK, Shin DH, et al. Clinical significance of insulin receptor substrate-I down-regulation in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2006;16:1205-10.
36. Schnarr B, Strunz K, Ohsam J, Benner A, Wacker J, Mayer D. Down-regulation of insulin-like growth factor-I receptor and insulin receptor substrate-1 expression in advanced human breast cancer. *Int J Cancer.* 2000;89:506-13.
37. Sisci D, Morelli C, Garofalo C, Romeo F, Morabito L, Casaburi F, et al. Expression of nuclear insulin receptor substrate 1 (IRS-1) in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006;60:633-41.
38. Rizos CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol.* 2013;705:96-108.
39. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem.* 2000;275:223-8.
40. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: Advancing the research agenda. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3:1060-5.
41. Hawley SA, Davidson M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated. *J Biol Chem.* 1996;271:27879-87.
42. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
43. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT, Yee D. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin. *Cancer Res.* 2007;67:391-7.
44. Suissa S, Azoulay I. Metformine and the risk of cancer time-related bases on observational studies. *Diabetes Care.* 2012;35:2665-73.
45. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:207-21.
46. Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science.* 2009;325:1555-9.
47. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:1766-77.
48. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:54-60.
49. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:40-6.
50. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15:556-65.

51. Viollet B, Gulgas B, Sanz N, Leclerc J. Cellular and molecular mechanism of metformin an overview. *Cljn Sc*. 2012;122:253-70.
52. Macciò A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *Sc World J*. 2011;11:2020-36.
53. Sánchez C, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Rev Méd Chile*. 2014;142:211-21.
54. Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med*. 2012;4:1-9.
55. Key TJ, Spencer EA, Reeves GK. Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions. Obesity and cancer risk. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:86-90.
56. Luo J, Horn K, Okeene JK, Simon MS, Stefanick ML, Tong E, et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174:919-28.
57. Azrad M, Demark-Whahnefreid W. The association between adiposity and cancer recurrence and survival. A review of recent literature. *Curr Nutr Rep*. 2014;3:9-15.
58. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007;96:1457-61.
59. Kuper H, Cramer DW, Titus L. Risk of ovarian cancer in the United States in relation to anthropometric measures: does the association depend on menopausal status? *Cancer Causes Control*. 2002;13:455-63.
60. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115:812-22.
61. Renehan A. Cáncer y tratamiento contra la diabetes: cinco años después de la noticia de última hora. *Diabetes Voice*. 2014;59:34-9.
62. Orgel E, Mittelman SD. The links between insulin resistances, diabetes y cancer. *Curr Diab Rep*. 2013;13:213-22.

Recibido: 18 de noviembre de 2015.

Aprobado: 24 de febrero de 2016.

*Manuel Licea Puig*. Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Calle 17, esquina a D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [licea@infomed.sld.cu](mailto:licea@infomed.sld.cu)

---