

El síndrome metabólico como factor de riesgo para el cáncer de mama. Utilidad del Metformín®

Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Breast Cancer. Usefulness of Metformin ®

Zurelis Jova Elejalde, Odalys Carolina González Sotolongo, Ángel Arpa Gámez

Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto." La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: se realiza una revisión sobre la relación del cáncer de mama con el síndrome metabólico y la posible utilidad del Metformín® en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: establecer un marco teórico para futuras investigaciones en este terreno.

Métodos: el cáncer de mama constituye una de las enfermedades neoplásicas con mayor incidencia en Cuba y el mundo. Dentro de los factores de riesgo para la misma se señala con mucha fuerza al síndrome metabólico. El Metformín® es una droga de probada utilidad en el manejo del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. Actualmente, los metanálisis de estudios retrospectivos sobre el uso del Metformín®, como monoterapia o combinado con otros fármacos en pacientes diabéticas con cáncer de mama, son equívocos y muestran un aumento o ninguna diferencia en la supervivencia.

Conclusiones: la mayoría de los estudios no son conclusivos y se recomienda más confirmación.

Palabras clave: cáncer de mama; síndrome metabólico; Metformín®.

ABSTRACT

Introduction: A review is made on the relation between breast cancer and the metabolic syndrome and the possible usefulness of Metformin® in this disease treatment.

Objective: Establish a theoretical framework for future research in this field.

Methods: breast cancer is one of the neoplastic diseases with the highest incidence in Cuba and worldwide. Among its risk factors, the metabolic syndrome stands out significantly. Metformin® is a drug of proven utility in the management of metabolic syndrome and diabetes mellitus. Currently, meta-analyses of retrospective studies on the use of Metformin® as sole therapy or combined with other drugs in diabetic patients with breast cancer are misleading and show increase or no difference in survival.

Conclusions: Most studies are not conclusive and more confirmation is recommended.

Keywords: breast cancer; metabolic syndrome; Metformin®.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye uno de las enfermedades neoplásicas de mayor incidencia y prevalencia en la población cubana y mundial. El riesgo de padecer un cáncer de mama en el mundo occidental es del 12 %.¹ Sin embargo, existen grandes variaciones en las estadísticas en cuanto a incidencia entre los diversos países y continentes, lo cual indica que existen factores ambientales y de estilos de vida que pueden estar condicionando la aparición y progresión de esta enfermedad. De ser así, sería de gran utilidad conocer cuáles de esos factores influyen en el proceso de formación de esta entidad con vistas a trazar estrategias de prevención primaria o secundaria

Aunque el diagnóstico precoz ha contribuido a mejorar las posibilidades terapéuticas, el cáncer de mama se mantiene como un problema mayor de salud y su incidencia se está incrementando en los países en vías de desarrollo.²

Mientras que los factores de riesgo tradicionales para el cáncer de mama incluyen la edad, la historia familiar de cáncer y la historia reproductiva y menstrual, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos también reconoce al sobrepeso, la falta de actividad física y el consumo de alcohol como factores de riesgo.³

Gracias a los tratamientos multidisciplinarios actuales, el número de sobrevivientes de cáncer de mama se está incrementado y, por lo tanto, la calidad de vida de estas pacientes se convierte en un área esencial de investigación.^{4,5}

Estas mujeres están en riesgo continuo de recurrencias, segundos tumores primarios de mama y secuelas a largo plazo de su cáncer inicial y su tratamiento. De acuerdo con esto, la Guía de la Sociedad Norteamericana de Oncología Clínica describe la necesidad de mayores evidencias en subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse de modelos de atención, tales como las mujeres con comorbilidades.⁶

El síndrome metabólico es una entidad a la que se ha dedicado especial atención en el centro de los autores de esta revisión. Igualmente existe un Grupo Multidisciplinario de Patología de Mama que ha adquirido gran experiencia en el manejo del cáncer de esta glándula. La coincidencia de ambas circunstancias ha motivado la realización de este trabajo, el cual serviría de marco teórico para el

desarrollo de futuras investigaciones en ese terreno. Se ha efectuado una búsqueda empleando los descriptores "cáncer de mama", "síndrome metabólico", "insulinorresistencia" y "Metformín®" a través de PubMed y PubMed Central.

Síntesis de la información

El síndrome metabólico. Su historia y su relación con el cáncer de mama

En la última década, se ha estudiado ampliamente la asociación entre la obesidad, la actividad física, la dieta y el riesgo de desarrollar cáncer de mama.⁷ La obesidad ha sido definida como el factor de riesgo modificable más poderoso en la incidencia y el pronóstico del cáncer de mama.^{8,9} La acumulación de grasa intrabdominal (obesidad abdominal) se conoce como un potente promotor del riesgo cardiovascular. Su asociación con las alteraciones del metabolismo glucídico, lipídico y la hipertensión arterial se conoce como síndrome metabólico.¹⁰

Muchos autores comienzan a relatar la historia de la asociación de las diversas alteraciones de la salud que constituyen el síndrome metabólico a partir de una publicación en los años 20 del pasado siglo,¹¹ donde el investigador sueco Eskil Kylin describió un síndrome caracterizado por hipertensión, hiperglucemia, obesidad e hiperuricemia. Al parecer, Vague, en 1947, fue el primero en analizar los aspectos metabólicos de la obesidad y supo distinguir entre dos prototipos de obesos y relaciona uno de ellos (la llamada obesidad androide) con estas alteraciones metabólicas y con la aterosclerosis.¹²

Otro hito en el surgimiento y evolución del síndrome lo constituye el término de "insulinorresistencia" atribuido a Himsworth, quien refería la existencia de diabéticos sensibles e insensibles a la insulina. Hasta los años 60 varios estudios habían relacionado la resistencia a la insulina con personas obesas que mostraban una diabetes avanzada. Posteriormente este concepto se amplió, ya que algunos autores encontraron personas no diabéticas, pero obesas, que presentaban cierta resistencia a la acción de la insulina.¹³ En la década de los 80 ya el mundo médico se ocupa de la insulinorresistencia como mecanismo patogénico y aparecen publicaciones que reportan asociación de ésta con la cardiopatía isquémica.¹⁴

Pero corresponde a Reaven, en una ya clásica intervención en las conferencias que anualmente la Asociación Americana de Diabetes celebra en honor a Banting, en su versión de 1988, en Nueva Orleans (posteriormente publicada por la revista *Diabetes*, en su número 37, con el título de "*Role of insulin resistance in human disease*"),¹⁵ pasar a ser reconocido como el primero que asoció la insulinorresistencia con una serie de variables (intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, elevación de triglicéridos, disminución del HDL colesterol e hipertensión) que constituían un síndrome al que se llamó síndrome X.

Más adelante Zimmet propuso incluir la obesidad central.¹⁶ Prácticamente simultáneamente con Reaven, Kaplan¹⁷ acuña el término "cuarteto de la muerte" (*deadly quartet*) al unir la obesidad central con la hipertensión, la diabetes y la hipertrigliceridemia y refuerza su asociación con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

El *National Cholesterol Education Program* (NCEP), en su panel de expertos (*Adult Treatment Panel -ATP*) publica, en el año 2001, un sistema de criterios¹⁸ que ha sido, desde entonces, uno de los más utilizados en las investigaciones clínicas del síndrome, por lo práctico y sencillo.

La *International Diabetes Federation (IDF)*, junto con la *American Heart Association (AHA)* y el *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*, reconsideraron varios aspectos de los criterios diagnósticos, los cuales han sido asumidos por diversas instituciones internacionales en un documento de consenso recientemente publicado.¹⁹ En esencia, se trata de los criterios originales del ATP III, con ligeras variaciones en sus definiciones y los puntos de corte para la circunferencia abdominal, según los distintos grupos étnicos y raciales ya propuestos en su anterior definición por la IDF.

Si bien la predisposición genética juega un papel en muchos de estos factores de riesgo, no hay dudas que los factores ambientales tienen mucho que ver. Dentro de ellos, los llamados "hábitos y estilos de vida" parecen ser los de mayor peso.

Aparejado al riesgo cardiovascular que comporta el síndrome, el mundo médico viene investigando otras asociaciones posiblemente causales. Dentro de ellas, diversas neoplasias han mostrado relación con el síndrome metabólico, tales como el cáncer de mama, de próstata, el colorrectal y el de páncreas.²⁰⁻²⁴

Son múltiples las publicaciones que se han dedicado a este tema. Una revisión sistemática y metanálisis publicados recientemente³ concluían, después de revisar una extensa cantidad de artículos con estrictos criterios de selección acerca de la calidad de los mismos, la cual totalizaba una población de 97277 individuos, que existía una asociación positiva entre síndrome metabólico y cáncer de mama (RR: 1.47, 95 % IC: 1.15-1.87). Incluso, se ha observado que, aunque los componentes aislados del síndrome metabólico pueden tener una débil asociación con el cáncer de mama, su combinación puede elevar el riesgo.²⁵ Otro metanálisis reciente concluye que existe tal asociación, pero cuando se trata de pacientes posmenopáusicas.²⁶

Mecanismos patogénicos que relacionan al síndrome metabólico con el cáncer de mama

Un artículo de revisión del pasado año expone los posibles mecanismos que pudieran explicar esta asociación.²⁷ Existe un "terreno común" entre los mecanismos patogénicos implicados en el síndrome metabólico que son comunes a la aterogénesis y a la carcinogénesis. La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia que la acompaña, pueden producir, por sí mismas o a través del IGF-1, un incremento en la proliferación celular y el crecimiento tumoral.²⁸

La inflamación crónica y a bajo grado es otro rasgo del síndrome metabólico unido a la obesidad abdominal. El tejido adiposo es un sitio de producción de péptidos pro y antiinflamatorios y su expansión, debida a la hipertrofia de sus células, incrementa la síntesis y secreción de mediadores proinflamatorios.²⁹ Esta inflamación local también se caracteriza por la acumulación de células inmunocompetentes (linfocitos y macrófagos) y una producción disminuida de proteínas antiinflamatorias, como la adiponectina.³⁰

Los mediadores proinflamatorios liberados del tejido adiposo, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleukinas 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), entre otros, pueden ejercer acciones mitogénicas, angiogénicas y antiapoptóticas implicadas todas en la tumorigénesis. La leptina, hormona producida por el tejido adiposo y que se encuentra en altas concentraciones en la sangre de los obesos, ha demostrado poseer propiedades angiogénicas.³¹

El tejido adiposo es un componente importante del micromedio del tumor en el tejido mamario y existen interacciones entre las células cancerosas y los adipocitos adyacentes, lo que conduce a lo que se conoce como "adipocitos asociados al cáncer". Estos, a través de su perfil secretor, sostienen el crecimiento tumoral. Además, su elevada actividad lipolítica contribuye al aporte energético a las células tumorales para su activo metabolismo y crecimiento.³²

En las mujeres posmenopáusicas el tejido adiposo se convierte en la mayor fuente de estrógenos a través de la aromatasa, enzima que se expresa en estas células.³³ Consecuentemente, estas mujeres exhiben niveles elevados de estrógenos y, por tanto, se encuentran en riesgo de desarrollar neoplasias dependientes de esta hormona.

Implicaciones terapéuticas. El Metformín®

Esta relación etiopatogénica ha llevado a intentar extrapolar los recursos terapéuticos conocidos en el síndrome metabólico a la prevención primaria y secundaria del cáncer de mama. Como se conoce, el síndrome metabólico y sus componentes dependen mucho de los hábitos y estilos de vida del individuo.

El estilo de vida es un modo de vida individual. Se relaciona estrechamente con las esferas conductual y motivacional del ser humano.³⁴ Dentro de las múltiples dimensiones que abarca este concepto, dos de ellas se relacionan directamente con el síndrome metabólico: la actividad física y los hábitos de alimentación. Se han publicado estudios donde se trata de valorar el efecto que estos pudieran tener en las pacientes portadoras de cáncer de mama.³⁵ Hasta ahora, los resultados de tales intervenciones no son claros y existen grandes estudios en ejecución para tratar de obtener evidencias de calidad.³⁶

Dentro del arsenal terapéutico que se ha ensayado para el manejo del síndrome metabólico y el control del riesgo cardiovascular que el mismo implica, el Metformín® es uno de los más empleados.

El Metformín® (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) es empleado ampliamente como medicamento antidiabético de primera línea para el manejo de la diabetes *mellitus*, especialmente tipo 2, en obesos. Es miembro del grupo de las biguanidas, derivados originalmente de la *Galega officinalis*, la cual fue usada para el alivio de la poliuria en el antiguo Egipto y la Europa medieval.³⁷⁻³⁹

En los años 20 del pasado siglo se identificaron los compuestos activos de la *Galega officinalis* (Metformín®, Fenformín, Buformín) y se desarrollaron como drogas para el manejo de la diabetes *mellitus* en Europa en 1950. En nuestro país tuvo cierto uso el Fenformín (Diabefén) en los años 60 y 70. Sin embargo, debido a la toxicidad por acidosis láctica inducida por el Fenformín y el Buformín, solamente el Metformín® ha sido aprobado como seguro. Una mayor comprensión de los mecanismos de toxicidad ha permitido una mejor selección de pacientes que permite considerar al Metformín® como una droga segura y bien tolerada.⁴⁰

En resumen, debido a su relación costo-efectividad y propiedades seguras, el Metformín® ha sido indicado ampliamente como medicación de primera línea en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, los mecanismos moleculares exactos de su acción no se han comprendido totalmente. Su acción primaria parece ser la reducción de los niveles plasmáticos de azúcar por vía de una disminución de la síntesis de glucosa hepática y el incremento de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, tales como el tejido graso y el músculo, a través de la acción de la proteínkinasa activada por adenosínmonofosfato (AMPK), un sensor de energía

localizado en el citoplasma de las células. Se ha señalado que incrementa la sensibilidad a la insulina y reduce la intolerancia a la glucosa.⁴¹

Desde hace más de 50 años se conoce la relación del trastorno del metabolismo hidrocarbonado con el cáncer.⁴² Las evidencias derivadas de estudios amplios apoyan que la prediabetes, la diabetes mellitus y la obesidad son factores de riesgo para el cáncer, con una peor evolución del cáncer de mama en los diabéticos comparados con los no diabéticos. Un metanálisis de veinte estudios que involucró casi 2 millones de sujetos con y sin diabetes, apoya un aumento significativo tanto de la incidencia como de la mortalidad por cáncer de mama.⁴³ Un metanálisis, realizado por Boyle y colaboradores, muestra que la asociación entre diabetes y cáncer de mama se restringía a la diabetes tipo 2 en mujeres posmenopáusicas y tal asociación no era evidente en pacientes prediabéticas y premenopáusicas.⁴⁴

En el 2005 aparece un artículo publicado en el *British Medical Journal* donde se reportaba el beneficio del tratamiento con Metformín® en reducir el riesgo de cáncer de mama.⁴⁵ Se ha tratado de explicar tal beneficio a través de la activación del AMPK por mecanismos dependientes e independientes de la mitocondria. En el primero, el Metformín® actuaría como un tóxico para la cadena respiratorio mitocondrial, lo que lleva directamente a la activación del AMPK. También a nivel mitocondrial el Metformín® afecta el estado redox a través de la inhibición de la deshidrogenasa de glicerofosfato mitocondrial, lo cual lleva a la supresión de la gluconeogénesis. Como mecanismos independientes de la función mitocondrial, el Metformín® actúa de manera similar a un quimioterápico antimetabolito, con acción antifolato, lo que inhibe el ADN y la replicación y proliferación celular. También se ha implicado en el bloqueo de la respuesta inflamatoria a través de la inhibición en algunos pasos de la vía de señalización del factor nuclear kappa-beta (NF-κB). Estos hallazgos son especialmente relevantes como medida preventiva en la inflamación asociada al cáncer y a la progresión de este. Otros han observado una asociación con la inhibición del angiogénesis, proceso indispensable en el desarrollo de un tumor. Estos aspectos han sido abordados con mayor profundidad en un artículo de revisión publicado recientemente.⁴⁶

A partir de entonces se vienen publicando diversos trabajos en que trata de demostrarse la eficacia del Metformín® tanto en la prevención primaria como en la evolución y sobrevida del cáncer de mama en sus diversas variantes inmunohistoquímicas. Hasta ahora los hallazgos han sido contradictorios.⁴⁷⁻⁵²

CONCLUSIONES

Las evidencias epidemiológicas apuntan hacia un incremento en la incidencia de cáncer de mama entre las pacientes prediabéticas, diabéticas y portadoras del síndrome metabólico. Cada vez hay más datos que sugieren que el tratamiento con Metformín® reduce el riesgo de cáncer de mama. Los estudios *in vitro* apoyan su utilidad prácticamente en todos los subtipos inmunohistoquímicos.

En estos momentos, los metanálisis de estudios retrospectivos sobre el uso del Metformín® como monoterapia o combinado con otros fármacos, en pacientes diabéticas con cáncer de mama, son equívocos y muestran un aumento o ninguna diferencia en la sobrevida. La mayoría de los estudios no son conclusivos y se recomienda más confirmación.

La mayoría de las pacientes portadoras de cáncer de mama son posmenopáusicas entre las que existe una alta incidencia de comorbilidades, diabetes y cáncer. Además, la heterogeneidad del cáncer de mama hace difícil determinar los beneficios reales del Metformín® como monoterapia o terapia adyuvante.

Los mecanismos de acción del Metformín® que sostienen su posible uso como droga anticancerosa son muy convincentes. Sus acciones, demostradas *in vitro* como inhibidor de la proliferación celular, activador de la apoptosis y antiangiogénicas, permiten inferir su utilidad en estas entidades.

Hasta el momento el Metformín® no ha sido aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para este uso y se considera aún en una etapa investigativa. Incluso así, el Metformín® está bien establecido como una droga barata, segura y efectiva para la diabetes, la prediabetes, el síndrome metabólico y la obesidad. Extender su uso al cáncer de mama puede aportar beneficios tanto económicos como clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al.: Global burden of cancer. *Lancet*. 2012;380:1840-50.
2. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, et al. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer*. 2013;13:54-60.
3. Bhandari R, Kelley GA, Hartley TA, Rockett IRH. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Breast Cancer Risk: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Breast Cancer*. 2014 [cited 2015 Nov 24]; 14 :[about. 13 p.] Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/189384> .
4. Lajous M, Mozaffarian D, Mozaffarian R, Schrag D, Adami HO. Lifestyle prescriptions for cancer survivors and their communities. *J Intern Med*. 2011; 269: 88-93.
5. Edgington A, Morgan MA. Looking beyond recurrence: comorbidities in cancer survivors. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15:E3-E12.
6. Ritchie CS, Kvale E, Fisch MJ. Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract*. 2011;7(6):371-4.
7. Friedenreich CM: Physical activity and breast cancer: review of the epidemiological evidence and biological mechanisms. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:125-39.
8. Protani M, Coory M, Martin JM: Effect of obesity on survival of women with breast cancer: system-atic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:627-35.

9. Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H: The effect of overweight and nutrition on prognosis of breast cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(47):795-801.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
11. Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923; 44: 105-27. Citado por: Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypert.* 2006 Apr;24(4):621-6.
12. Vague J. Differentiation sexuelle: facteur determinant de l'obésité. *Presse med.* 1947;65:339.
13. Rabinowitz D, Zierler KL. Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Evidence for adaptive hyperinsulinism. *Lancet.* 1961;2:690-2
14. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factor and predictive value during 9 ½ year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand.* 1985; 218(701):38-52.
15. Reaven GM. Role of insulin resistance in human-disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
16. Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology. From West to the rest. Kelly West Lecture. *Diabetes Care.*1992;15:232-52.
17. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Inter Med.* 1989;149:1514-20.
18. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults Human (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
20. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrin Invest.* 2013;36(2):132-9.
21. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine.* 2013;44(3):634-47.

22. Osaki Y, Taniguchi SI, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(2):141-7.
23. Rosato V, Bosetti C, Talamini R. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annal Oncol.* 2011;22(12):2687-92.
24. Rosato V, Tavani A, Bosetti C, Pelucchi C, Talamini R, Polesel J, et al. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism.* 2011 Oct;60(10):1372-8.
25. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402-11.
26. Esposito K, Chiodini P, Capuano A. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013;20(12):1301-9.
27. Hauner D, Hauner H. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Is There a Link? *Breast Care.* 2014;9:277-81.
28. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:886-95.
29. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1023-33.
30. Oh SW, Park CY, Lee ES, Yoon YS, Lee ES, Park SS, et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011 [cited 2015 Nov 25]; 13 :[about. 10 p.] Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/13/2/R34> .
31. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev.* 2011;32:550-70.
32. Nieman KM, Romero IL, VanHouten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831:1533-41.
33. Simpson ER, Brown KA. Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. *J Mol Endocrinol.* 2013;51:T51-T59.
34. de la LLera Suárez E. Modo, condiciones y estilos de vida. En: Álvarez Sintés R. *Medicina General Integral.* 3a Ed. Vol I. Salud y Medicina. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
35. Thomas GA, Alvarez-Reeves M, Lu L, Yu H, Irwin ML. Effect of Exercise on Metabolic Syndrome Variables in Breast Cancer Survivors. *Int J Endocrinol.* 2013 [cited 2015 Nov 25]; Article ID 168797 :[about. 8 p.] Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/168797> .

36. Rock CL, Byers T, Colditz GA. Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) trial. *Contemp Clin Trials*. 2013;34:288-95.
37. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.
38. Hadden DR. Goat's rue-French lilac-Italian fitch-Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. *J R Coll Physicians Edinb*. 2005;35:258-60.
39. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest*. 2001;108:1105-7.
40. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010;33:727-40.
41. Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):59-75.
42. Glicksman AS, Rawson RW. Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer*. 1956;9:1127-34.
43. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiters R, van Eijck CHJ. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(11):1421-9.
44. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1608-17.
45. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330(7503):1304-5.
46. Hatoum D, McGowan EM. Recent Advances in the Use of Metformin: Can Treating Diabetes Prevent Breast Cancer? *Bio Med Res Int*. 2015 [cited 2015 Dec 29]; 15 Article ID 548436 :[about. 13 p.]. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/548436> .
47. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, Kim HJ, Lee SB, Park HS, et al. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res*. 2015;17:64-78.
48. Kalinsky K, Crew KD, Refice S, Xiao T, Wang A, Feldman SM, et al. Presurgical Trial of Metformin in Overweight and Obese Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Cancer Invest*. 2014;32(4):150-7.
49. Williams CC, Singleton BA, Llopis SD, Skripnikova EV. Metformin induces a senescence-associated gene signature in breast cancer cells. *J Health Care Poor Underserved*. 2013; 24(1 Suppl):93-103.

50. Oppong BA, Pharmer LA, Oskar S, Eaton A, Stempel M, Patil S, King TA. The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cancer Med.* 2014;3(4):1025-34.

51. Buac D, Kona FR, Seth AK, Dou QP. Regulation of Metformin Response by Breast Cancer Associated Gene 2. *Neoplasia.* 2013;15(12):1379-90.

52. Lega I, Austin P, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer. A population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36:3018-26.

Recibido: 14 de abril de 2016.

Aprobado: 14 de junio de 2016.

Ángel Arpa Gámez: Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto." Monumental Carretera del Asilo. Casa Blanca. La Habana, Cuba. Correo electrónico: angel.arpa@infomed.sld.cu