

Metformina y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

Las biguanidas se han desarrollado para el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 (DM2). Recientemente la metformina (la biguanida más ampliamente prescrita) ha surgido como un agente anticancerígeno potencial.

La evidencia epidemiológica, clínica y preclínica apoya el uso de la metformina como una terapia contra el cáncer.

La capacidad de la metformina para disminuir la insulina circulante puede ser particularmente importante para el tratamiento de cánceres que se sabe están asociados con la hiperinsulinemia, tales como los de mama y colon. Por otra parte, la metformina puede exhibir directamente efectos inhibitorios sobre las células del cáncer mediante la inhibición de la estimulación del receptor diana para la rapamicina en los mamíferos (mTOR) y con ello en la cadena de la síntesis de proteínas. Durante el presente artículo vamos a realizar un recorrido breve sobre la incidencia de cáncer en los pacientes con DM2 y su etiopatogenia, para posteriormente introducirnos en los distintos mecanismos moleculares de la metformina como tratamiento del cáncer y los estudios más recientes sobre el desarrollo de cáncer en los pacientes con DM2 tratados con metformina solamente o en comparación con otros tratamientos, así como en pacientes con cáncer y DM2 tratados con metformina y el tratamiento con metformina en ensayos clínicos en fases II o III de procesos tumorales en distintos cánceres en animales y personas sin DM2.

FACTORES DE RIESGO EN DIABETES Y CÁNCER. TIPOS DE CÁNCER RELACIONADOS CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Factores de riesgo no modificables (edad, sexo y raza/etnia) y modificables (peso, dieta, actividad física, tabaco, alcohol, etc.) subyacen en el desarrollo del cáncer y la DM2. Se sabe que tanto el cáncer como la DM2 aumentan con la edad; las personas mayores de 55 años suponen el 80% de los diagnósticos nuevos de cáncer y el 23,1% de los pacientes

mayores de 60 años desarrolla DM2 frente al 10,7% en los adultos jóvenes. Los hombres presentan un aumento en el riesgo de padecer cáncer y DM2 comparado con las mujeres tras ajustarse por otros factores de riesgo. Los afroamericanos tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer, diabetes y obesidad cuando se comparan con blancos no hispanos. La obesidad central es un marcador de resistencia a la insulina y desempeña un papel importante en la DM2; asimismo, tiene una relación en el desarrollo de los cánceres de mama, colorectal, hígado y endometrio. Otros estudios muestran que el exceso de tabaco y alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer y de empeorar las complicaciones de la DM2¹⁻⁴.

Parece que existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), lo que crea un estado de inflamación crónica de bajo grado. La insulina (conocida por sus efectos mitogénicos) está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tienen afinidad por los receptores de la insulina (IR) y por el receptor de el IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología.

Tanto el IGF-1 como el IGF-1R tienen un gran poder mitogénico y efectos antiapoptóticos, y la hiperinsulinemia que ocurre en los individuos resistentes a la insulina puede potenciar este efecto. La hiperinsulinemia puede amplificar la vía mitogénica de la insulina en detrimento de la vía metabólica.

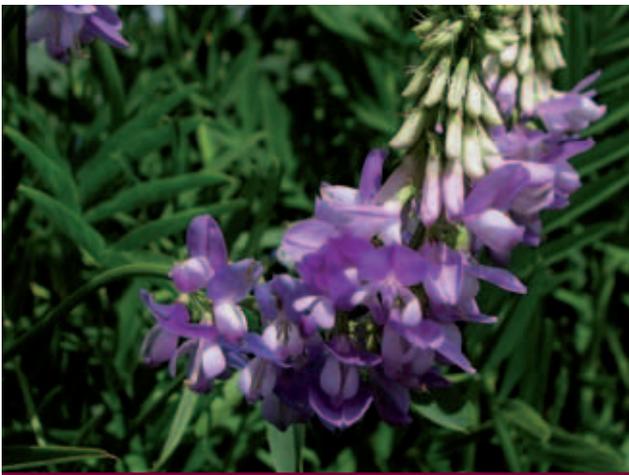
Los resultados de numerosos estudios y metaanálisis⁴⁻⁷ indican que algunos cánceres se desarrollan más comúnmente en pacientes con diabetes, y predominantemente en los de DM2, mientras que el cáncer de próstata ocurre menos a menudo en los hombres con DM2. El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o más para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor (entre 1,2 y 1,5 veces) para los cánceres de colon y recto, mama y vejiga. Otros cánceres (por ejemplo, de pulmón) no parecen estar asociados con un mayor riesgo en la DM2, y

la evidencia de otros (riñón, linfoma no Hodgkin, etc.) no es concluyente. Pocos estudios se han realizado en la DM tipo 1. En un estudio reciente sobre las causas de muerte en los pacientes con DM2 (un metaanálisis sobre 97 estudios prospectivos que incluían a 820.900 personas), tras realizar los ajustes por las variables de edad, sexo, tabaco e índice de masa corporal (IMC), se encontró un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con DM2 frente a los que no tenían DM2 (*hazard ratio* [HR] = 1,80 [1,71-1,90]) y de muerte por cáncer (HR = 1,25 [1,19-1,30]). Los cánceres asociados significativamente fueron de hígado, páncreas, ovario, colorrectal, pulmón, vejiga y mama. Los dos cánceres que muestran una mayor asociación con la DM2 son el de hígado y páncreas.

BREVE HISTORIA DE LAS BIGUANIDAS

La metformina, la fenformina y la buformina se derivan de la hierba *Galega officinalis* (en castellano «hierba gallega» o «ruda cabruna»; en francés *lila*, también conocida como *rue de cabra* o *fitch italiano*) y fueron desarrolladas originalmente para el tratamiento de la hiperglucemia y la DM2 (figura 1). El uso de infusiones de té con lila francesa para el alivio de la necesidad frecuente de orinar (poliuria) y la halitosis (un olor dulce en el aliento), actualmente reconocidos síntomas de la diabetes, se remonta al antiguo Egipto y la Europa medieval. En los años veinte se identificaron los compuestos activos de la lila francesa y su desarrollo como agentes terapéuticos llegó en los años cincuenta. Mientras la fenformina y la buformina fueron retiradas del mercado en los años setenta a causa de la toxicidad relacionada con la acidosis láctica, la metformina (N,N-dimetilbiguanida) sigue siendo uno de los medicamentos más comúnmente recetados, con cerca de 120 millones de recetas en todo el mundo cada año.

Figura 1. *Galega officinalis*



La metformina fue aprobada para el tratamiento de la hiperglucemia en Gran Bretaña en 1958, en Canadá en 1972 y en Estados Unidos en 1995. Además de su utilización en los pacientes con DM2, la metformina también es eficaz en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y se está explorando como un agente antiviral y contra el cáncer. En efecto, el uso de biguanidas en oncología se inició originalmente en una serie de estudios dirigidos a la alteración del metabolismo en pacientes con cáncer no diabéticos. Más recientemente, la metformina se ha asociado con una disminución de la incidencia del cáncer y la mortalidad en pacientes diabéticos y con la disminución de los niveles de insulinemia, que podrían tener una importancia crucial en sus propiedades contra el cáncer. Posteriormente comentamos el uso de la metformina en oncología y sus potenciales mecanismos de acción en la inhibición del cáncer, una breve historia del desarrollo del estudio de los efectos de la metformina desde sus efectos metabólicos a sus efectos sobre la oncogénesis (figura 2). Ahora nos referimos a sus mecanismos de acción en el metabolismo celular.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN EL METABOLISMO CELULAR

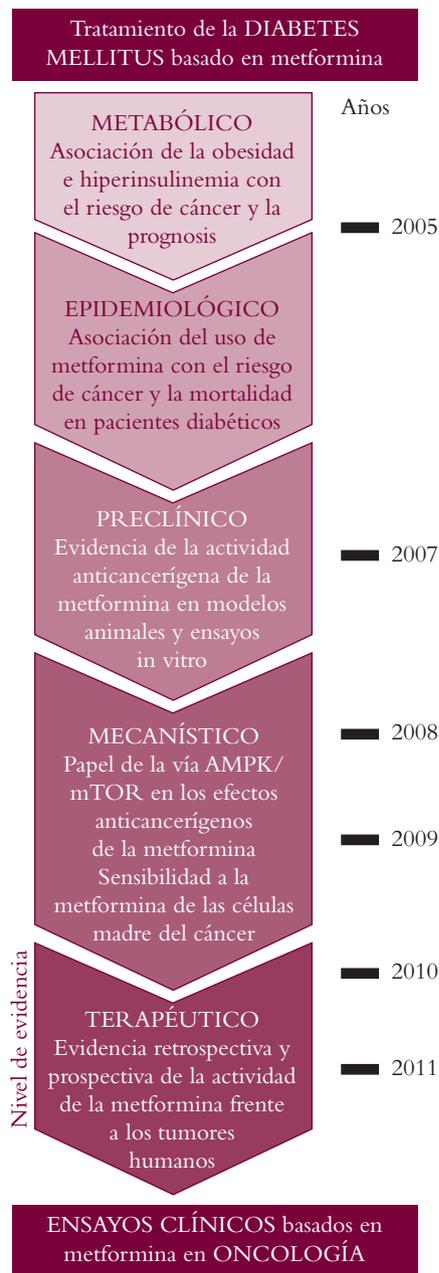
En las células, la metformina activa la cinasa activada por el 5'-adenosín monofosfato (AMPK), un sensor de energía involucrado en la regulación del metabolismo celular que se activa por aumentos en los niveles intracelulares de adenosín monofosfato (AMP). La metformina activa indirectamente la AMPK mediante la interrupción de complejos I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que conduce a una disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) y un aumento en la proporción del AMP/ATP celular.

La activación del sistema AMPK a través de la unión de la AMPK al AMP evita el proceso de fosforilación que conduce a la estimulación de los procesos catabólicos que generan ATP, tal como la β -oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis, y la supresión de muchos procesos dependientes de amplio suministro de ATP celular, incluyendo la gluconeogénesis, síntesis de proteínas y ácidos grasos y la biosíntesis del colesterol.

El mecanismo de acción de la metformina en el tratamiento de la diabetes implica la inhibición de la gluconeogénesis hepática y la estimulación de la captación de glucosa en el músculo.

Estos efectos se consiguen a través de la AMPK, que activa la regulación transcripcional de genes implicados en la

Figura 2. Metformina y cáncer: Desde la fenomenología a la comprensión molecular en menos de una década. A partir de un informe inicial de Evans et al. [22], que demostró que el uso de la metformina en pacientes con diabetes de tipo 2 estaba asociado a una menor incidencia de cáncer, cobró gran importancia la hipótesis de que la metformina podría tener efectos preventivos y de tratamiento clínicamente relevantes para el cáncer en humanos, gracias al descubrimiento por parte de los científicos de conexiones mecánicas con los marcadores tumorales e incluso con las células madre cancerosas. Resulta increíble que los avances moleculares y clínicos en lo referente a metformina y cáncer hayan ocurrido en la última década



gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de glucosa en el músculo, de manera que activa la proliferación del coactivador 1 bis de los receptores de los peroxisomas (PGC-1a) y el transportador de la glucosa 4 (GLUT-4), respectivamente. En consecuencia, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en los pacientes con DM2^{8,9}.

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SOBRE TRATAMIENTO CON METFORMINA Y CÁNCER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS 2

El potencial para la aplicación de la metformina en oncología fue reconocido por primera vez en los estudios epidemiológicos retrospectivos de pacientes diabéticos con cáncer. Numerosos estudios observacionales comunicaron una disminución en la incidencia del cáncer y mortalidad por cáncer en los pacientes diabéticos tratados con dosis de metformina (1.500–2.250 mg/día en adultos)^{10–19}.

En un estudio retrospectivo de 62.809 personas con diagnóstico de DM después de los 40 años en una población de pacientes de atención primaria en el Reino Unido, se observó que la metformina en monoterapia se asoció con menor riesgo de cáncer (cáncer de páncreas, colon, mama y próstata) en comparación con el tratamiento con derivados de sulfonilureas (SU), una combinación de SU con metformina y, por último, insulina¹⁰. La incidencia de cáncer en pacientes tratados con metformina se tomó como un punto de referencia. Los pacientes tratados con SU o con la insulina tenían un riesgo mayor de desarrollar cáncer que los tratados con metformina sola (riesgo relativo [RR] = 1,36 e IC [intervalo de confianza] del 95% = 1,19–1,54, y RR = 1,42 e IC del 95% = 1,27–1,60, respectivamente). La combinación de estas terapias con metformina se asoció con un riesgo reducido de cáncer ocurrido en pacientes tratados con insulina y metformina (RR = 0,54; IC del 95% = 0,43–0,66).

Dos estudios recientes señalan que la asociación de metformina en los tratamientos de pacientes con DM2 disminuye el cáncer de colon (RR = 0,63; IC del 95% = 0,50–0,79) y, por otro lado, en los pacientes en tratamiento con insulina, si se les añade metformina, presentan una menor tasa de cáncer (odds ratio [OR] = 0,46; IC del 95% = 0,25–0,85)^{11,12}.

En un estudio de casos control de pacientes con DM2 y adenocarcinoma de páncreas, se observó que los pacientes que tomaban metformina tenían un riesgo menor de desarrollar cáncer de páncreas que pacientes que no lo tomaban

(RR = 0,38; IC del 95% = 0,22-0,69; $p = 0,001$)¹³. Para los derivados de insulina y SU, la relación se invirtió con el uso de estas terapias, lo que dio lugar a un riesgo mayor de cáncer de páncreas (RR = 4,99 e IC del 95% = 2,59-9,61, y RR = 2,52 e IC del 95% = 1,32-4,84, respectivamente).

Los efectos beneficiosos del tratamiento con metformina en la reducción del riesgo de cáncer también se demostraron en el estudio de una población de pacientes escoceses con DM2 que iniciaron el tratamiento con metformina durante el período 1994-2003 ($n = 4.085$)¹⁴. Un grupo de comparación consistió en personas con diabetes que no recibían metformina. Los pacientes tratados con metformina tuvieron un riesgo menor de cáncer (RR = 0,46; IC del 95% = 0,40-0,53), y después de ajustes para otros factores de riesgo (edad, IMC, tabaquismo, drogas, etc.): RR = 0,63; IC del 95% = 0,53-0,75. Resultados similares se encontraron en otros estudios sobre tratamiento antidiabético y su influencia en la mortalidad por cáncer^{15,16}.

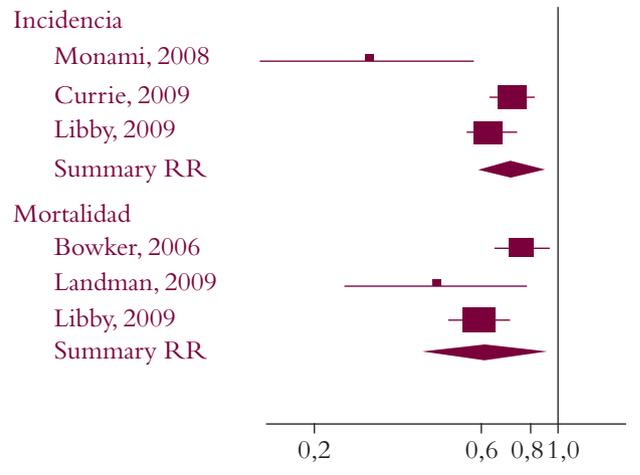
En un estudio prospectivo en Holanda de pacientes ambulatorios con DM2 en el proyecto Integración de la Atención Disponible (ZODIAC), 1.353 pacientes con DM2 fueron examinados. Se halló que el RR ajustado de muerte por cáncer en los pacientes tratados con metformina fue de 0,43 (IC del 95% = 0,23-0,80), en comparación con pacientes que no la tomaban. Además, el riesgo de cáncer disminuyó con el aumento de la dosis de metformina¹⁵.

En un metaanálisis de estudios de cohortes sobre tratamiento con metformina en personas con DM2 y cáncer¹⁶, 11 estudios se seleccionaron por la relevancia en términos de intervención, la población estudiada, la independencia, la notificación de la incidencia de cáncer o de los datos de mortalidad; se presentaron 4.042 eventos referidos con cáncer y 529 muertes por cáncer. Se encontró una reducción del 31% en el riesgo relativo global (RR = 0,69; IC del 95% = 0,61-0,79) en los sujetos que tomaron metformina en comparación con otros tratamientos antidiabéticos (figura 3).

Además, en un reciente estudio epidemiológico de 2.529 mujeres con cáncer de mama se comunicaron tasas más altas de respuesta patológica completa (PCR, considerado como un sustituto de la supervivencia global) para la terapia sistémica neoadyuvante en las pacientes con DM que recibieron metformina (PCR: 24%), en comparación con las pacientes con DM que no recibieron metformina (PCR: 8%) y pacientes sin DM que no recibieron metformina (PCR: 16%)¹⁷.

Sin embargo, a pesar del aumento en la PCR, la metformina no hizo mejorar significativamente la cifra estimada de

Figura 3. Diagrama de bosque sobre la asociación entre metformina y la incidencia de cáncer o la mortalidad



tres años de supervivencia libre de recaída en este estudio. Por otra parte, en un estudio similar en pacientes con cáncer de próstata y DM2, el uso de metformina no se asoció con un beneficio¹⁸.

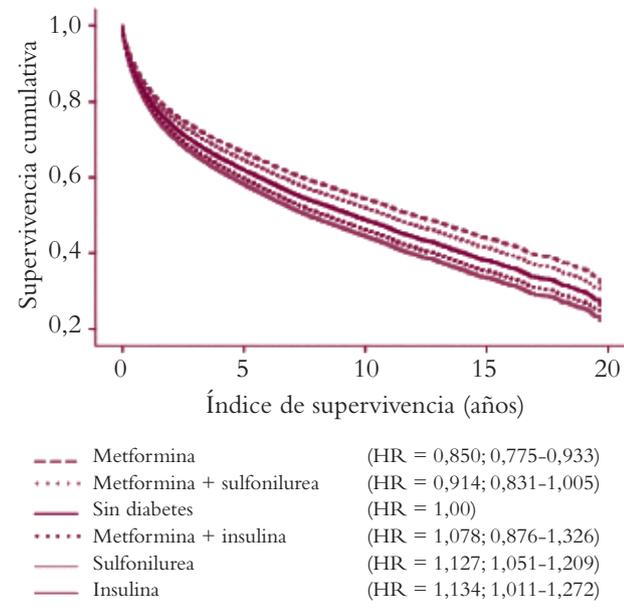
En un estudio de cohortes retrospectivo en Reino Unido sobre pacientes con y sin DM que desarrollaron cáncer antes de 1990, con seguimiento hasta 2009 a través de más de 350 médicos de atención primaria, se detectaron 104.308 individuos; de ellos 8.392, (7,5%) tenían DM. Cuando se analizaron por el tipo de tratamiento de la DM en comparación con los que no tenían DM, se constata que la mortalidad está aumentada en aquellos tratados en monoterapia con SU (RR = 1,13; IC del 95% = 1,05-1,21) e insulina (RR = 1,13; IC del 95% = 1,01-1,27), mientras que los tratados con metformina en monoterapia tuvieron un RR de 0,85 (IC del 95% = 0,78-0,93)¹⁹ (figura 4).

Por lo tanto, se necesita más investigación clínica para apreciar plenamente el impacto de la metformina sobre la recidiva del cáncer y la supervivencia.

ESTUDIOS DE TRATAMIENTO CON METFORMINA EN PACIENTES SIN DIABETES Y EN RATONES

Mientras que la mayoría de las pruebas que sustentan el papel de la metformina en el tratamiento del cáncer se ha derivado de estudios retrospectivos relacionados con personas con DM, algunos ensayos clínicos se han completado en pacientes no diabéticos. En un estudio reciente, las dosis bajas de metformina (250 mg/día) redujeron el número de focos de cripta rectal aberrante (un marcador sustituto para

Figura 4. Supervivencia ajustada* usando regímenes de tratamiento alternativos relacionados con diabetes: monoterapia antes de 90 días tras el diagnóstico de cáncer. Nota: los patrones de supervivencia en los grupos de insulina y sulfonilurea son los mismos. Especificación del modelo de Cox: edad, sexo, condición de fumador/a, año del diagnóstico de cáncer, índice de comorbilidad de Charlson



el cáncer colorrectal) y la disminución de la actividad proliferativa de epitelio del colon en pacientes no diabéticos²⁰. Además, los análisis provisionales de estudios en curso que involucran el tratamiento neoadyuvante con metformina en pacientes recién diagnosticados de cáncer de mama han demostrado que la metformina es segura y bien tolerada, y presenta efectos favorables sobre el metabolismo de la insulina y la proliferación de células tumorales y la apoptosis²¹.

La metformina también muestra un importante efecto inhibitorio en el crecimiento de las células cancerosas en varios modelos tumorales de ratón. En el cultivo de células, la metformina inhibe la proliferación de un rango de las células cancerosas de mama, próstata, colon, endometrio, ovario y gliomas²². Los efectos de la metformina sobre la proliferación de células cancerosas se asociaron con la activación de la AMPK, la inhibición de la estimulación del mTOR y la síntesis de proteínas, así como con una variedad de otras respuestas, incluyendo la disminución del receptor del factor humano de crecimiento epidérmico. Aunque no se observa universalmente en todas las células, se ha encontrado que la metformina puede inducir la apoptosis en ciertas líneas celulares derivadas de cáncer de endometrio, el glioma y en los tumores de mama triple negativos²³.

Estudios recientes han demostrado que la metformina también puede actuar sobre las células iniciadoras del cáncer. Por ejemplo, la metformina inhibió el crecimiento de una subpoblación de células de cáncer de mama y demostró tener efectos en la reducción de su capacidad para formar tumores en ratones; cuando se combinó con trastuzumab, la metformina redujo la población de células iniciales de cáncer en el Her2-amplificado de cáncer de mama²⁴.

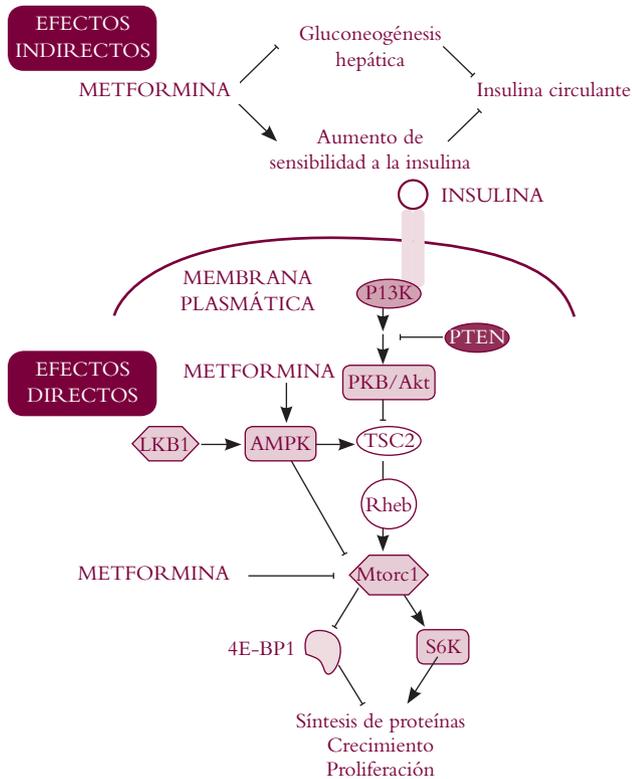
La metformina también puede estar implicada en la regulación de células de cáncer de mama, comenzando por la oncogénesis transcripcional al reprimir el crecimiento del epitelio mesenquimal.

Igualmente, la metformina redujo el crecimiento de una variedad de xenoinjertos tumorales en los ratones establecidos a partir de células cancerígenas de mama y de próstata, y suprimió el desarrollo de tumores de mama y colon en ratones transgénicos. Además, la metformina inhibe el desarrollo de tumores de pulmón inducidos químicamente y lesiones preneoplásicas de colon en ratones²⁵.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN EL CÁNCER

Los efectos anticancerígenos de la metformina son la asociación del efecto indirecto (dependiente de insulina) y directo (independiente de insulina) de los efectos del fármaco en la célula tumoral (figura 5). El efecto indirecto de la metformina dependiente de insulina está mediado por la capacidad de la AMPK para inhibir la neoglucogénesis hepática y estimular la captación hepática de glucosa en el músculo, lo que reduce la glucosa en sangre en ayunas y la insulina^{8,9}. Los efectos sobre la disminución de la insulínemia por parte de la metformina pueden desempeñar un papel importante en su actividad anticancerígena. Dado que la insulina tiene efectos mitogénicos y pleiotrópicos y que las células tumorales a menudo expresan altos niveles de receptores de la insulina, se induce la sensibilidad potencial de esta hormona para promover el crecimiento tumoral. Además, la obesidad y los altos niveles de insulina son factores pronósticos adversos para un número de cánceres, en particular los del mama, próstata y colon¹⁻⁵. En consecuencia, la metformina puede disminuir los efectos negativos de la insulina en el desarrollo y crecimiento de tumores. En efecto, la metformina suprime los efectos estimulantes de la obesidad y la hiperinsulinemia en el crecimiento de tumores de pulmón en ratones mediante la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la insulina circulante y la activación de la estimulación de la AMPK. Además, la metformina redujo los niveles circulantes de insuli-

Figura 5. Efectos directos e indirectos de la metformina en el cáncer



AMPK: proteína cinasa activada por AMP; 4E-BP1: proteína 1 ligante del factor de iniciación eucariótico 4E; LKB1: cinasa de hígado B1; mTORC1: molécula diana de tipo 1 de la rapamicina en mamíferos; P13K: fosfatidilinositol 3-cinasa; PKB/Akt: proteína cinasa B; PTEN: homólogo PTEN (fosfatasa y tensina) eliminado en el cromosoma 10; Rheb: homólogo de Ras enriquecido en cerebro; S6K: proteína cinasa S6 ribosómica; TSC2: complejo de tipo 2 de esclerosis tuberosa.

na en un 22% y mejoró la sensibilidad a la insulina en un 25% en mujeres no diabéticas con cáncer de mama, destacando los efectos reductores de la metformina como un posible mecanismo de acción en el tratamiento del cáncer de mama²⁶.

Los efectos directos de la metformina independientes de la insulina proceden de la hepatocinasa B1 (LKB1) mediada por la activación de la AMPK y una reducción en la estimulación del mTOR, así como de la síntesis de proteínas en las células cancerígenas (figura 5). La AMPK afecta al mTOR a través de la fosforilación y la activación del complejo tumoral de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2, tuberina), que regula negativamente la actividad del mTOR. El mTOR es una llave integradora del factor de crecimiento y de las señales de nutrientes, y es un mediador fundamental en la estimulación de la vía/fosfatidilinositol-3-cinasa

proteína cinasa B/Akt (PI3K/PKB/Akt), que es una de las redes moleculares más frecuentemente desreguladas en el cáncer humano. La activación de AMPK mediada por metformina conduce a una inhibición de la estimulación del mTOR, y una reducción en los principales realizadores de la cadena de fosforilación, las proteínas ligandos del factor de iniciación eucariota 4E (4E-BP), las cinasas de la proteína ribosomal S6 (S6Ks), así como una inhibición de la demanda global de la síntesis de proteínas y de la proliferación en diferentes líneas celulares de cáncer. Algunos informes recientes plantean la posibilidad de que la metformina puede mediar otros efectos contra el cáncer de forma independiente de la AMPK, LKB1 y TSC2. La supresión de la estimulación del mTOR dependiente de la LKB1 sigue siendo la candidata clave como mecanismo de acción antitumoral de la metformina (figura 5).

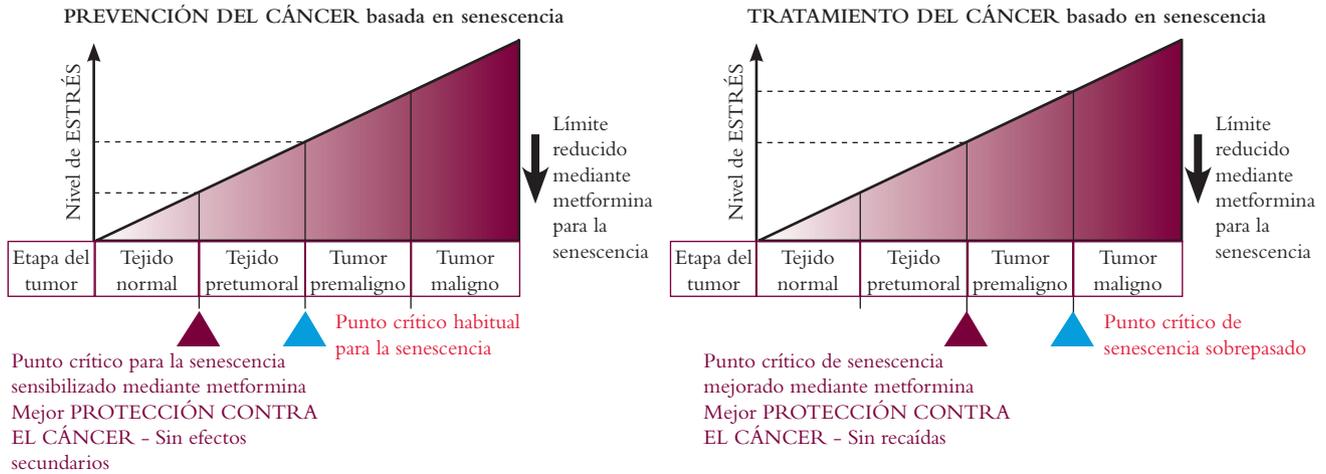
Por otro lado, los objetivos celulares de la metformina en las células cancerígenas son similares a los perseguidos en la terapia habitual oncológica (mTOR y HER-2). En segundo lugar, los efectos anticancerígenos de la metformina directos (independiente de insulina) e indirectos (dependiente de insulina) se discuten en términos de los mecanismos de la metformina orientados a los procesos y la oncogénesis de la células madre cancerígenas, incluyendo el epitelio-mesenquimal de transición y la diferenciación de células madre cancerosas reguladas través del micro-ácido ribonucleico²⁷.

En segundo lugar, la metformina atenúa los efectos anti-entvejecimiento de la generación de ATP a través del tipo de metabolismo glucolítico (efecto Warburg) que se requiere para la autorrenovación y proliferación de las células madre cancerosas. Parece ser que la terapia con metformina presenta una barrera intrínseca contra la oncogénesis mediante la reducción del umbral de la senescencia inducida por el estrés. Las estrategias terapéuticas de metformina pueden ser cruciales en este sentido para la intervención terapéutica en el cáncer²⁷ (figura 6).

CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO CON METFORMINA EN LA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

La seguridad clínica, la farmacodinamia bien caracterizada y el bajo coste hacen de la metformina un candidato ideal para su desarrollo como agente anticancerígeno. La reciente convergencia de las variables epidemiológicas, pruebas clínicas y preclínicas y el apoyo a un posible efecto anticancerígeno de la metformina ha dado lugar a una explosión de interés en la evaluación de este agente en el cáncer humano. Sin embargo, una serie de problemas nece-

Figura 6. Límite de senescencia reducido mediante metformina: Mejor protección y tratamiento contra el cáncer



sitan más consideración en el desarrollo de la metformina como una terapia del cáncer. En particular, la retrospectiva de los estudios epidemiológicos que identificaron por primera vez el potencial efecto de la metformina contra el cáncer son difíciles de confirmar y contienen sólo a poblaciones de pacientes diabéticos. Mientras que los cultivos celulares y los modelos de estudios en el ratón han sido parte fundamental de la caracterización del mecanismo de acción de la metformina en la inhibición del cáncer, éstos son artificiales y se basan en dosis no fisiológicas de metformina en presencia de exceso de insulina y factores de crecimiento. Se requieren nuevas investigaciones, más fisiológicamente relevantes en modelos *in vitro*, para dilucidar plenamente el mecanismo de acción de la metformina (tanto el dependiente de la insulina y las acciones de insulina independientes) que trasciendan a los estudios clínicos. Además, la investigación adicional es necesaria para la identificación del tipo de paciente y factores clave tumorales que rigen la sensibilidad a la metformina, que es fundamental para el diseño de ensayos clínicos. Los actuales conocimientos preclínicos y clínicos sobre la metformina sugieren que los pacientes que presenten la hiperinsulinemia y los tumores que expresan el receptor de la insulina, LKB1, y TSC2 se beneficiarían más de la terapia con metformina, mientras que los pacientes con niveles normales circulantes de insulina y los tumores que carecen de expresión de receptor de la insulina, LKB1, y TSC2 probablemente serían insensibles al fármaco. La predicción de cómo los pacientes no diabéticos responden al tratamiento con metformina y la diferenciación entre sus efectos directos e indirectos en éste es un reto desafiante.

Sin embargo, el inicio de nuevos ensayos clínicos centrados en estudios que contienen importantes componentes re-

lacionados con el desarrollo tumoral será crucial en la comprensión de los efectos del fármaco en un rango de pacientes con cáncer (incluidos los pacientes no diabéticos) y la identificación de biomarcadores que predicen una buena respuesta al tratamiento con metformina. Actualmente, un número importante de ensayos clínicos que examinan el uso de la metformina como una terapia en el cáncer se están realizando en distintos estudios en pacientes con cáncer de próstata, de mama, de endometrio y de páncreas. De hecho, el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) ha iniciado un amplio estudio en fase III (NCIC CTG MA.32) para examinar el efecto de la metformina frente a placebo en más de 3.500 mujeres en las primeras fases del cáncer de mama. Junto con la aplicación de nuevos modelos preclínicos, estos ensayos son importantes para un desarrollo integral y un uso eficaz de la metformina como una terapia potencial contra el cáncer.

CASO DE UN PACIENTE: METFORMINA Y CÁNCER

Paciente de 64 años, varón con DM2 de seis años de evolución e hipertenso, con diagnóstico de cáncer de colon desde hace cuatro años, actualmente en revisiones tras tratamiento con cirugía y quimioterapia. Ha aumentado de peso en los últimos años. En la última analítica realizada presenta una hemogloblina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,3%; IMC de 29,7 kg/m²; tensión arterial: 142/92 mmHg; filtrado glomerular: 65 ml/min; microalbuminuria: 3,5 mg/g; colesterol total: 224 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 34 mg/dl y triglicéridos: 160 mg/dl. En tratamiento con dieta hiposódica, ejercicio y enalapril (10 mg, 1-0-0).

Cuando acude a la revisión anual, se le comenta que debiéramos empezar el tratamiento con metformina debido a su mal control metabólico y que comenzaríamos con un tratamiento en pauta ascendente hasta finalizar con una dosis de 2.000 mg con un comprimido en el desayuno y otro en la comida, ambos de 1.000 mg.

El paciente acude posteriormente a consulta porque al leer el prospecto de la metformina aparecen como frecuentes las molestias gastrointestinales y posibles episodios diarreicos. Él se encuentra temeroso tras haber padecido estos síntomas durante su convalecencia de cáncer de colon y comenta la posibilidad de poder comenzar con otro tratamiento que no le genere efectos secundarios en el intestinal o que pueda empeorar el pronóstico de su enfermedad neoplásica y le pueda mejorar su nivel glucémico, y a ser posible no le engorde.

¿Cuál de las siguientes alternativas parece la más apropiada?

1. Prescribir un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).
2. Prescribir una SU.
3. Seguir con metformina.
4. Prescribir un péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

Tras comentar sus miedos y creencias con el paciente, decidimos conjuntamente que el tratamiento más conveniente para él sería la metformina.

Argumentos a favor: recientes estudios han demostrado que en pacientes con DM2 con patologías tumorales el tra-

tamiento con metformina mejora la supervivencia de estos pacientes. Presentan una disminución de riesgo de mortalidad por cáncer en un 15% (OR = 0,85; IC del 95 % = 0,78-0,93) en el estudio de Currie et al.¹⁶ y frente a los pacientes con cáncer no diabéticos.

Otro metaanálisis de estudios en pacientes con DM2, De Censi et al.¹⁹, en tratamiento con metformina muestra que la incidencia y mortalidad frente al cáncer de colon bajó del 36% frente a no tratados (OR = 0,64; IC del 95% = 0,38-1,08).

Aun no siendo unos estudios concluyentes por su carácter retrospectivo, creemos que el tratamiento en este caso es apropiado, aparte de las mejorías derivadas de la posible pérdida de peso con metformina.

Los tratamientos con SU empeoran los pronósticos en los estudios retrospectivos de pacientes con cáncer, además de aumentar el peso de los pacientes.

Tanto los inhibidores de la DPP4 como los agonistas del GLP-1 se han asociado con estudios no concluyentes de aumento de pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer medular de tiroides. En el último simposio europeo de la EASD (European Association for the Study of Diabetes) se abogó por que su asociación con metformina siempre disminuiría el perfil de riesgo de estos fármacos debido a los efectos beneficiosos sobre la oncogénesis que se le preven a la metformina en el tratamiento de las personas con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
2. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011. doi.10.1105/2011/708183.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
4. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87-95.
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Eng J Med* 2011;364:829-41.
6. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
7. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):109-22.
8. Dowling R, Goodwin P, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011;9:33.
9. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
11. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, 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. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
13. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
14. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
15. Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-6.
16. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.
17. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.
18. Patel T, Hruby G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology* 2010;76:1240-4.
19. De Censi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
20. Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1077-83.
21. Niraula S, Stambolic V, Dowling RJO, Ennis M, Chang MC, Done SJ, et al. Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer. *Cancer Res* 2010;70 (Suppl 24):S104s, Abs No. PD03-06.
22. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-12.
23. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, Gehrig PA, Bae-Jump VL. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116:92-8.
24. Vázquez-Martín A, Oliveras-Ferraro C, Barco SD, Martín-Castillo B, Menéndez JA. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):355-64.
25. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, Fox SD, Dennis PA. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1066-76.
26. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:501-5.
27. Del Barco S, Vázquez-Martín A, Cufí S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2(12):896-917.