

33. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159:132-7.
34. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009;161: 575-82.
35. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:559-63.
36. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women. A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2011; 34 :757-69.
37. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 48:142-47.
38. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility* 2009; 92: 1381-83.
39. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences* 2007; 14: 486-97.
40. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction* 2007; 22: 2273-78.
41. Hartwell D, Rödbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites-relation to age, menopause and endometriosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1990; 50 (2): 115-21.
42. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Human Immunology* 2011; 72: 359-63.
43. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, et al. Vitamin D binding protein in endometriosis. *Journal of the Society of Gynecological Investigation* 2005; 12(4):272-7.
44. Mariani M, Vigano P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012; 27: 2010-9.
45. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26: 1307-17.
46. Tiwari A. Elocalcitol, a vitamin D3 analog for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia, overactive bladder and male infertility. *Idrugs* 2009; 12: 381-93.
47. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Perilli L, Di Mambro A, Muciaccia B, et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): E646-5.
48. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (1): 77-85.
49. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43 (3): 223-5.

## REVISIÓN

# Síndrome metabólico y cáncer en ginecología

## *Metabolic syndrome and gynecologic cancers*

Florencia Leonor Biro<sup>1</sup>, Domingo Mugnolo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica Tocoginecóloga, Servicio de Tocoginecología del Policlínico Bancario, CABA, Argentina

<sup>2</sup> Médico Tocoginecólogo, Ex Jefe de Obstetricia del Policlínico Bancario, Médico del Centro de Reproducción Humana Hospital Carlos Durand, Docente de Obstetricia y Ginecología (UBA), Médico del Sanatorio Mitre, Miembro de la Comisión Directiva de SAEGRE

Contacto de la autora: Florencia Leonor Biro

E-mail: florenciabirot@hotmail.com

Correspondencia: Donato Álvarez 1220 7º piso Depto. 34 (C1416BTO), CABA, Argentina

Recibido: 07/07/16. Aceptado: 24/08/16

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

## Resumen

El síndrome metabólico está aumentando su prevalencia a nivel mundial siendo del 24% en la población general. Sus componentes modifican el metabolismo basal y generan un estado tóxico permanente relacionado con la promoción de la diferenciación de células tumorales, además de estimular la proliferación celular. Alteraciones en las vías de señal-

## Abstract

*Metabolic syndrome is increasing worldwide, the prevalence being 24% in the general population. Its components change the basal metabolism generating a permanent toxic situation related to the promotion of differentiation tumor cells and stimulates cell proliferation. MAPK, mTOR and IPK3 signaling pathways are*

zación MAPK, mTOR y la IPK3 son las más importantes y aumentan el riesgo de cáncer de mama, endometrio, ovario y cuello. También interfieren en la sobrevida libre de enfermedad y recurrencias. Estudios acerca de terapias blanco demuestran que la metformina redujo la proliferación celular mejorando la sobrevida, las recidivas y las respuestas patológicas. Diagnosticar el síndrome metabólico y bloquear puntos estratégicos de las vías de señalización es posible para la quimio prevención y la adyuvancia.

**Palabras clave:** síndrome metabólico, cáncer, insulinoresistencia, mTOR, metformina, quimio prevención.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 64-71

*the most important and its dysregulation increase the risk of breast, endometrial, ovarian and cervical cancer. It also interferes with disease-free survival and risk of recurrence. Studies on molecular targeted therapies demonstrate that metformin reduced cell proliferation improving survival, recurrence and pathological responses. Metabolic syndrome diagnosis and block strategic points of the signaling pathways is possible for chemoprevention and adjuvant therapy.*

**Key words:** metabolic syndrome, cancer, insulin resistance, mTOR, metformin, chemoprevention.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2016; Vol. XXIII N° 2 Diciembre de 2016: 64-71

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico ha aumentado su prevalencia notoriamente promediando un 24% de la población general e incrementándose a un 40-50% en la postmenopausia. En personas de alto riesgo aumenta drásticamente y alcanza a un 80% en diabéticos<sup>1-2</sup>.

Anteriormente se consideraba al síndrome metabólico como un conjunto de alteraciones metabólicas, clínicas y de laboratorio que determinaban un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2<sup>3</sup>. Hoy se sabe que varios de los componentes del síndrome metabólico son los principales factores de riesgo de cáncer en ginecología y se ha avanzado en su estudio mostrando resultados de interacción, regulación y modulación del ciclo celular, junto a la iniciación y promoción de células tumorales. Por otro lado, los estudios moleculares avanzan a pasos desmedidos y se han desarrollado terapias blanco o *target* moleculares prometedoras y se ha propuesto a la metformina, entre otras drogas, como moduladora del ciclo celular frenando este estado tóxico per-

manente. Por lo antedicho, el ginecólogo no puede dejar de diagnosticar al síndrome metabólico en su consultorio como médico de cabecera de la mujer.

## Síndrome metabólico: definición y epidemiología

El síndrome metabólico es una entidad clínica que posee una amplia variación de expresión individual determinada por los factores ambientales. Para diagnosticarlo hay varios criterios como los del The Adult Treatment Panel II of The National Cholesterol Education Program (ATPIII), International Diabetes Federation (IDF), American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) y los de la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>. Los más usados son los del ATP III e IDF (Tabla 1).

En todos coexisten hipertensión, obesidad, trastornos de la glucemia o hiperinsulinemia y dislipemias. Veremos cómo estas entidades interactúan en la proliferación celular.

	NCEP- ATP III 2001	IDF 2005
Circunferencia cintura (cm)	>88 en Mujeres	>80 en mujeres
Glucemia ayunas (mg/dl)	>110 ó en tratamiento	>100 ó diabetes 2
Presión arterial (md/dl)	=130 PAS 0=85 PAD o en tratamiento	=130 PAS 0=85 PAD o en tratamiento
Colesterol HDL (mg/dl)	<50 Mujeres	<50 mujeres
Triglicéridos (mg/dl)	>150 ó en tratamiento	>150 ó en tratamiento
Diagnóstico de síndrome metabólico (SM)	Tres o más criterios	CA + dos criterios

**Tabla 1:** Componentes de síndrome metabólico (SM) en mujeres.

## Regulación de la proliferación celular

Para comprender la interacción del síndrome metabólico con el cáncer debemos repasar las cascadas intracelulares que determinan la proliferación celular. Las principales vías de estimulación de proliferación celular son (Figura 1):

1. Factores de crecimiento endotelial VEGF. Activados por hipoxia que estimula su sobreexpresión y angiogénesis<sup>5</sup>.

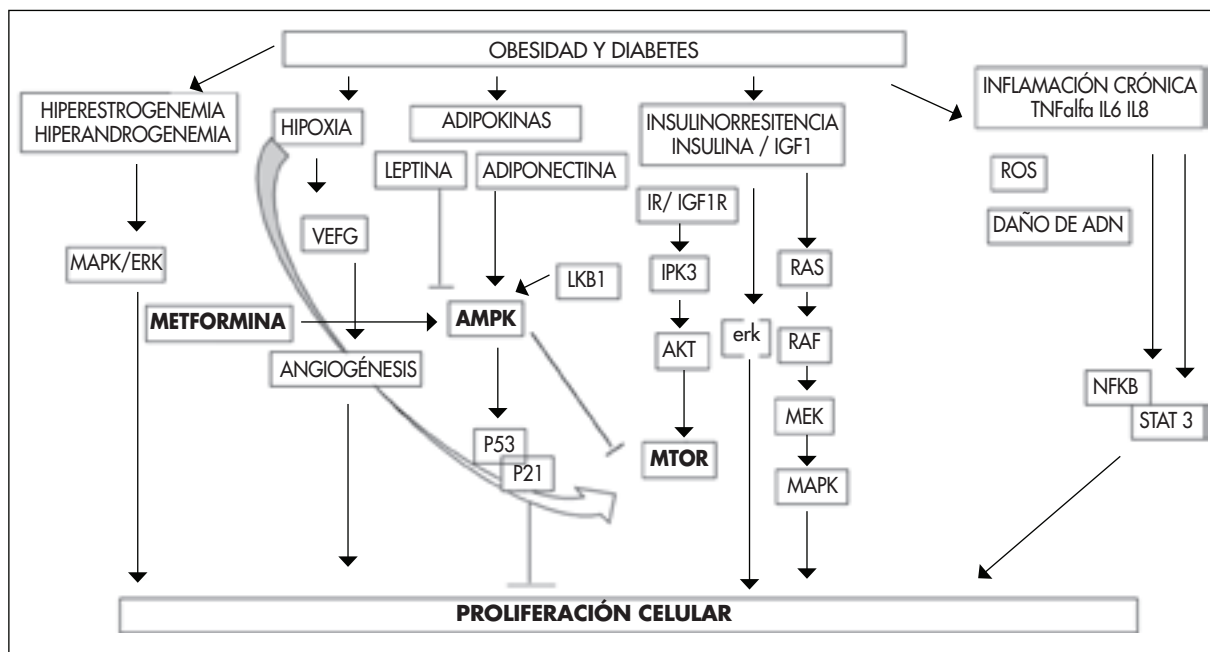
2. Las proteínas MAPK o MAPK/ERK y PI3K-mTOR. Activados por insulina/IGF1-2. La activación de los receptores de insulina aumenta la proliferación celular vía proteína quinasa activada por el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), fosfatidil inositol 3 quinasa 3 (IPK3) y por la adenosina monofosfato (AMP)<sup>6</sup>. Tengamos en cuenta que gran parte de la población con SM posee insulinoresistencia sin obesidad y no estaría exenta de ser grupo de riesgo.

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la quinasa hepática B1 (*liver kinase B1*, LKB1) son las llaves maestras de la replicación celular. Son

codificadas por genes supresores de tumores. La AMPK es el eslabón metabólico central encontrado del control lipídico y glucémico. LKB1 se ha encontrado mutada en el 20% de los cánceres de cuello. Juntas controlan la polaridad celular implicada también en la carcinogénesis. LKB1 junto a AMPK inhiben al mTOR<sup>5</sup>. Aquí actúa fuertemente la metformina al estimular esta vía.

3. Adipokinas. Las células grasas producen hormonas: la leptina, aumentada en la obesidad que estimula la proliferación celular inhibiendo la AMPK, mientras que la adiponectina es antagónica. Interaccionan inhibiendo la p53 y p21 (proapoptóticas) y a su vez potencian las vías mTOR.

4. Inflamación. La inflamación crónica por medio del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e IL6 activan el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) estimulando directamente la proliferación celular. La gente obesa tiene con frecuencia inflamación crónica en un grado bajo o "sub-agudo" lo cual se asocia a un mayor riesgo de cáncer<sup>7</sup>.



Fuente: elaboración propia.

**Figura 1:** Se muestran las señales intracelulares del síndrome metabólico (SM) y el punto de acción de la metformina. Estimula: flecha punta; inhibe: flecha truncada.

## Patogenia

Reconocer el síndrome metabólico es el inicio. Conocer la interacción de sus factores de riesgo con las cascadas de señales metabólicas y de proliferación celular es fundamental para comprender cómo regular sus efectos.

## Obesidad

La obesidad se define como el índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> según la OMS o índice cintura/cadera de 0,9 en hombres y de 0,85 en mujeres<sup>1</sup>. El aumento de masa grasa con distribución androide (visceral) posee mayor función endocrina y genera mayor insulinoresistencia.

El tejido adiposo es un tejido endocrino muy activo; libera ácidos grasos, adipocinas, resistina, TNF- $\alpha$ , inhibidor del activador del plasminógeno-1 PAI1 e IL 6 generando un estado tóxico permanente. Estos mediadores desencadenan la insulinorresistencia.

La obesidad genera hiperestrogenemia de conversión periférica vía aromataasa citocromo P450. Esta actividad se encuentra incrementada por la edad y el índice de masa corporal siendo en obesas un 40% más elevado<sup>8</sup>. Los estrógenos estimulan la vía MAPK/ERK y promueven la proliferación celular<sup>9</sup>. Esta elevación de los niveles circulantes de estrógenos constituye muy probablemente la causa biológica de la asociación entre la obesidad y el cáncer de mama y endometrio<sup>10-11</sup>.

### Insulinorresistencia

La insulina estimula la liberación del factor liberador de insulina 1 y disminuye la proteína ligadora activando la vía MAPK/ERK o MAPK-IPK3-mTOR, las cuales determinan la síntesis de proteínas, crecimiento celular, proliferación celular y la disminución de la apoptosis<sup>12</sup>. Hay que tener en cuenta que glucemias normales pueden estar mantenidas por un estado hiperinsulinémico permanente.

### Inflamación crónica

El síndrome metabólico es un estado pro-inflamatorio. La relación adiponectina/leptina se encuentra disminuida. Y es clara la relación directa entre la insulinorresistencia, la obesidad y la concentración sanguínea de citoquinas inflamatorias<sup>7</sup>.

Respecto de los cambios epigenéticos que favorecen la iniciación del tumor, las células inflamatorias liberan las especies reactivas de oxígeno (ROS) y productos intermedios reactivos de nitrógeno (RNI) que causan mutaciones en células vecinas y las transforman en las células pre-malignas.

Con respecto a la promoción tumoral, las citoquinas producidas por las células inmunes infiltrantes de tumores activan principales factores de transcripción, como NF-kappa B o STAT3, en las células pre-malignas aumentando la proliferación, el crecimiento, la angiogénesis y la invasión. Inducen la producción de quimioquinas que atraen a las células inmunes/inflamatorias adicionales para sostener la inflamación asociada a tumores<sup>13-14</sup>. *In vivo* la expresividad de la IL6 y la IL8 es 20 veces mayor en obesos<sup>7</sup>. Por este motivo se plantea la resección de las metástasis a distancia en los estadios avanzados por su interacción con el cáncer principal<sup>15</sup>.

## Interacción del síndrome metabólico y diversos cánceres ginecológicos

### *Relación del síndrome metabólico y el cáncer de mama*

Los factores genéticos, incluyendo genes asociados con mayor susceptibilidad al cáncer de mama, pueden explicar menos del 10% de los cánceres por lo cual los factores ambientales son determinantes<sup>16</sup>. Sabemos que la obesidad genera hiperestrogenemia, factor de riesgo cardinal para cáncer de mama. También se relaciona a la obesidad abdominal con estados de insulinorresistencia<sup>17</sup>. En estas pacientes el riesgo de recidivas se triplica y asociado a niveles altos de testosterona se sextuplica, siendo el SM determinante en el pronóstico de cáncer de mama<sup>18</sup>. La insulinorresistencia también aumenta la incidencia de cáncer en pacientes premenopáusicas no diabéticas<sup>19</sup>. Además los niveles locales de estrógenos en los tumores mamarios serían 10 veces mayores que los niveles sanguíneos en las mujeres postmenopáusicas, presumiblemente por interacciones entre el tejido graso y el tumor que estimulan la aromataasa. Factores secretados por el adipocito como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 estimulan la síntesis de aromataasa<sup>20</sup>. Existe evidencia de transformación intratumoral de estrona a estradiol de modo autocrino<sup>11</sup>.

El IGF-1 y el IGF-2 influyen la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares. Aproximadamente la mitad de los tumores primarios mamarios sobre-expresa el receptor IGF-1 (IGF-1R). La inactivación de IGF-1R conduce a reducción tanto del crecimiento tumoral mamario como de sus metástasis<sup>20</sup>. La hiperinsulinemia se relacionó con menor sobrevida y mayor recurrencia a distancia en estadios iniciales<sup>21</sup>.

Por otra parte, niveles elevados de IL-6 se han asociado con mal pronóstico y corta sobrevida en pacientes obesas o con sobrepeso e insulinorresistencia<sup>22</sup>. Dentro de las dislipemias, niveles bajos de HDL aumentarían el riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas<sup>23</sup>.

### *Relación entre síndrome metabólico y cáncer de endometrio*

Se sabe que las pacientes con diabetes o insulinorresistencia generan una mayor concentración plasmática de IGF1. La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. Un índice de masa corporal de 25 a 30 arroja un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 1.3, mientras que un índice de masa corporal > a 30 arroja un riesgo relativo de 2.5 (IC del 95%, 02,11 a 03,06). Respecto de la distribución de la

grasa corporal, una cintura de 92 cm a 104 cm tiene un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 1.4 y una cintura de >104 cm un riesgo relativo 3.9<sup>24-25</sup>.

La relación entre obesidad visceral evaluada por ecografía y la IL 8 (citoquina inflamatoria) fue directamente proporcional al cáncer de endometrio ( $p < 0,0001$ ) por lo cual la obesidad evaluada en conjunto con los niveles de IL-8 puede ser un factor predictivo para el cáncer de endometrio. Se detectó también que la IL 6 estimula la producción de aromatasa en las células endometriales<sup>26</sup>.

La hiperestrogenemia deriva de la conversión periférica por obesidad, triplica el riesgo relativo y es de 2.4 para el estradiol y 3.9 para la estrona que es la que predomina en las pacientes postmenopáusicas<sup>27</sup>.

La diabetes junto con la obesidad aumentaron ocho veces el riesgo de cáncer de endometrio (OR=8.0, 95% CI=2.8, 22.7) concluyendo que actúan de modo sinérgico<sup>28</sup>.

Respecto de la hiperinsulinemia se ha visto que las células endometriales tumorales poseen mayor expresión de receptores de insulina interfiriendo en los procesos de proliferación y apoptosis<sup>29</sup>.

Es en el endometrio donde se ha estudiado mejor la interacción de la metformina y la proliferación celular. En pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio, a las cuales se le administró metformina durante 36 días, se les realizó un estudio de inmunohistoquímica a la pieza quirúrgica y se comprobó que la expresión de proteínas ki 67 y ps6 (ambos marcadores de proliferación celular) estaba disminuida en el grupo metformina en un 30%. De este modo se concluye que la metformina tiene efectos antiproliferativos en el endometrio con degeneración carcinomatosa en humanos<sup>30</sup>. También se observó este efecto en variantes agresivas como el carcinoma seroso de endometrio donde disminuyó la proliferación y la expresión de p53<sup>31</sup>.

En este sentido la metformina reduciría tanto la incidencia, progresión y recidiva de celular tumorales endometriales interfiriendo en diversos puntos de las cascadas intracelulares en pacientes diabéticas como no diabéticas.

### **Síndrome metabólico y cáncer de cuello**

En el cáncer de cuello los resultados son más controvertidos y los datos escasos. La evidencia muestra que en la replicación celular del cáncer de cuello interviene la vía AMPK/mTOR<sup>32</sup>. La proteína FOXM1 codificada por un protooncogén está altamente sobre-expresada en el cáncer de cuello.

Un estudio reciente muestra que la activación de AMPK inhibe la proliferación de las células de cáncer de cuello por medio del bloqueo de la señalización AKT/FOXO3a/FOXM1<sup>33</sup>. Otros estudios evaluaron el pronóstico de pacientes que habían sido histerectomizadas por cáncer de cuello en estadios tempranos con y sin diabetes mellitus y a su vez con y sin metformina. Si bien las pacientes con diabetes mellitus tuvieron menor tiempo libre de recurrencias, no se observó diferencia en los grupos que usaban versus los que no usaban metformina<sup>34</sup>.

Actualmente se han encontrado en forma recurrente las mutaciones en el gen que codifica de la proteína LKB1 en el 20% de los cánceres de cuello. Sería ésta la primera alteración recurrente encontrada y su mutación promovería la progresión de cáncer de cuello lo cual permite también predecir la recurrencia<sup>35</sup>.

### **Síndrome metabólico y cáncer de ovario**

La detección del cáncer de ovario es en la mayoría de los casos en estadios avanzados y no contamos con técnicas de *screening* efectivas. La vía de la AMPK está también relacionada con la replicación de células tumorales ováricas. El uso de metformina en líneas celulares *in vitro* inhibió la proliferación celular<sup>36</sup>. *In vivo* la metformina suprimió en mayor medida la angiogénesis y el crecimiento de tumores primarios y metástasis en combinación con cisplatino en comparación con la rama que recibió cisplatino<sup>37-38</sup>, estableciéndose evidencia racional para el uso de metformina en pacientes oncológicos. También se describió una reducción del 43% del riesgo de contraer cáncer de ovario en pacientes diabéticas<sup>39</sup>.

### **El rol de la metformina. La puerta de las terapias blanco en gineco-oncología**

En un principio las biguanidas se han desarrollado para el tratamiento de las dislipemias e hiperglucemias. En la actualidad se les ha asociado un efecto de regulador del ciclo celular.

Como vimos existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), lo que crea un estado de inflamación crónica. La insulina (conocida por sus efectos mitogénicos) está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el IGF-1 tienen afinidad por los receptores de la insulina y el receptor del IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología. IGF-1R tiene un gran poder mitogénico y antiapoptótico. El efecto final es la proliferación celular descontrolada.



En las células, la metformina activa la AMPK que regula la transcripción de genes implicados en la gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de la glucosa 4. En consecuencia, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en las pacientes con diabetes mellitus<sup>40</sup>.

Respecto de los mecanismos de acción de la metformina en la prevención del cáncer son similares a los perseguidos en la terapia habitual oncológica (mTOR y HER-2). El mTOR es una llave integradora del IGF1 y un mediador fundamental en la estimulación de la vía 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.

En un estudio de 62.809 personas con diagnóstico de diabetes mellitus después de los 40 años se observó que la metformina en monoterapia se asoció con una reducción del riesgo del 45% (riesgo relativo=0,54; IC del 95%=0,43-0,66) para cáncer de páncreas, colon, mama y próstata en comparación con el tratamiento con derivados de sulfonilureas<sup>41</sup>.

Un estudio de 4.085 personas con diabetes tratadas con metformina vs las que no recibían metformina tuvieron una reducción del riesgo de cáncer en un 46%<sup>42</sup>.

Además la metformina redujo los niveles circulantes de insulina en un 22% y mejoró la sensibilidad a la insulina en un 25% en mujeres no diabéticas<sup>43</sup>.

Estudios recientes sugieren fuertemente que la metformina forma parte significativamente de los efectos antitumorales en el cáncer de mama interactuando con la vía PI3K/Akt y Ras-MAPK decreciendo la proliferación celular<sup>44</sup>. Un estudio analizó 2.529 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que recibieron quimioterapia. Las pacientes se dividieron en tres ramas: diabéticas usando metformina, diabéticas sin uso de metformina y no diabéticas. Se evaluó la respuesta patológica completa en los tres grupos obteniéndose resultados del 24%, 8% y 16% respectivamente. Se concluye que la respuesta patológica completa fue mayor en el grupo de la paciente con cáncer de mama que recibió quimioterapia concomitantemente con el uso de metformina<sup>45</sup>.

Algunos informes recientes plantean la posibilidad de que la metformina pueda mediar otros efectos contra el cáncer de forma independiente de la AMPK, LKB1 y TSC2, sino por medio de las proteínas REDD al bloquear mediante otros dominios al

mTOR. Estos resultados se observan en población diabética como no diabética<sup>46</sup>.

## CONCLUSIONES

El síndrome metabólico se relaciona con las llaves principales de la proliferación celular y la carcinogénesis en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Es importante diagnosticar el síndrome metabólico en la población ginecológica. Estas pacientes aumentan su riesgo relativo de base para cualquier tipo de cáncer. Conocer la biología molecular de su mecanismo de acción permite comprender las nuevas estrategias terapéuticas. La metformina está mostrando resultados claros en la regulación del ciclo celular al interferir por activación de la AMPK y otras con la vía más importante de proliferación del cáncer en ginecología que es la del mTOR, siendo el paso inicial al desarrollo de diversos fármacos que podrían aplicarse como prevención primaria, estrategias reductoras de riesgo y como terapias asociadas a las quimioterapias convencionales de las cuales ya hay resultados contundentes.

Sin lugar a dudas el síndrome metabólico ha dejado de ser un simple factor de riesgo cardiovascular para convertirse es un factor de riesgo oncológico. Aún queda un largo camino por recorrer pero se ha abierto una puerta al futuro del control de las vías de proliferación celular.

## REFERENCIAS

1. Nolting M, Pérez Lana MB, Di Marco I. Síndrome metabólico en Ginecología. Programa de actualización en Ginecología y Obstetricia. Ciclo 14 Buenos Aires (14-45).
2. De Figueredo JA, Durans E, Barbosa J, De Flores F, Cardoso G, Da Silva V, Vilela R. Síndrome metabólico y menopausia: estudio transversal en ambulatorio de Ginecología. *Arq Bras Cardio* 2010; 95(3): 339-345.
3. Testa R. Ginecología: fundamentos para la práctica clínica Buenos Aires. Ed Panamericana 2011; 288-293.
4. Carrasco Naranjo F. Síndrome metabólico: ¿más definiciones para una nueva enfermedad? *Nutr Hosp* 2006; 21(2):222-3.
5. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8):563-575.
6. Michelle C, Mendoza E, Emrah Er, John Blenis. The Ras-ERK and PI3K-mTOR Pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci* 2011 Jun; 36(6): 320-328.
7. Spoto B, Di Betta E, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Vilarde A, Parlongo RM, et al. Pro and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Oct; 24(10):1137-43.
8. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129 (6): 1120-1131.
9. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG* 2013; 120:791-794.

10. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(4 Pt 1):270-7.
11. Toniolo P, Levitz MA, Zeleniuch-Jacquotte A. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):190-7.
12. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2):279-92.
13. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883-899.
14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-1898.
15. Harris JR. *Enfermedades de la mama*. 4<sup>ta</sup> Ed. Barcelona 2011; 755:756.
16. Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321:624-8.
17. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(6):747-53.
18. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006; 119:236-817.
19. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47(2):111-20.
20. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2):279-92.
21. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):42-51.
22. Gonullu G, Ersoy C, Ersoy A, Evrensel T, Basturk B, Kurt E, et al. Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer. *Cytokine* 2005; 31(4):264-9.
23. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstaam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA-Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1):33-40.
24. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 Jul-Aug; 2 (4):321-7.
25. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014 Mar 24; 29(1):e21-9.
26. Che Q, Liu POR, Liao Y, Zhang HJ, Yang TT, Él YY, et al. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17β-estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment. *Int J Cancer* 2014; 135 (2):282-94.
27. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE. Estrógenos endógenos postmenopáusicas y el riesgo de cáncer de endometrio: resultados de un estudio prospectivo. *Br J Cáncer* 2001 06 de abril; 84 (7):975-81.
28. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Rios P, Salmerón-Castro J. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000 Sep; 11(8):707-11.
29. Wang CF, Zhang G, Zhao LJ, Li XP, Qi WJ, Wang JL, Wei LH. Effects of insulin, insulin-like growth factor I and II on proliferation and intracellular signaling in endometrial carcinoma cells with different expression levels of insulin receptor isoform A. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(8):1560-6.
30. Laskov I. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep; 134(3):607-1.
31. Sarfstein R, Friedman Y, Attias-Geva Z, Fishman A, Bruchim I, Werner H. Metformin downregulates the insulin/IGF-I signaling pathway and inhibits different uterine serous carcinoma (USC) cells proliferation and migration in p53-dependent or -independent manners. *PLoS One* 2013 Abr 19; 8 (4): e61537.
32. Kwan HT, Chan DW, Cai PC, Mak CS, Yung MM, Leung TH, et al. AMPK activators suppress cervical cancer cell growth through inhibition of DVL3 mediated Wnt/beta-catenin signaling activity. *PLoS One* 2013; 8(1):e53597.
33. Yung MM, et al. Activation of AMPK inhibits cervical cancer cell growth through AKT/FOXO3a/FOXO1 signaling cascade. *Cancer* 2013; 13:327.
34. Jiamset I, Hanprasertpong J. Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2016 May; 27(3):e28
35. Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, Liang MC, Contreras CM, Boren T, et al Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One* 2009; 4(4):e5137.
36. Rattan R, Giri A, Hartmann LC, Shridhar V. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner a Department of Experimental Pathology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester. *J Cell Mol Med* 2011; 15 (166-178).
37. Rattan R, Graham RP, Maguire JL, Giri S, Shridhar V. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin cytotoxicity in vivo. *Neoplasia* 2011 May; 13(5): 483-491.
38. Shank JJ, Yang K, Ghannam J, Cabrera L, Johnston CJ, Reynolds K, Buckanovich RJ. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 2012 November; 127(2): 390-397.
39. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W, Pratoomsot C, Saokeaw S, Sruamsiri. The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *R Int J Gynecol Cancer* 2013 ;23(9):1544-51.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Camacho L, Dasgupta A. Metformin in breast cancer: an evolving mystery. *Breast Cancer Res* 2015; 17(1): 88.