



Metformina y cáncer de colon y recto

Ulises Rodríguez-Wong,* Ulises Rodríguez-Medina**

* Cirujano Gastroenterólogo y Coloproctólogo. Hospital Ángeles Lindavista y Hospital Ángeles Metropolitano.
Maestro en Ciencias de la Salud. Doctor en Ciencias Sociales y Administrativas.
** Médico Residente de Medicina Interna. University of New Mexico Hospital, USA.
Maestro en Dirección de Organizaciones de la Salud. Doctor en Ciencias Sociales y Administrativas.

Metformin and colon and rectal cancer

REVISTA MEXICANA DE CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO / Vol. 12 Núm. 2 / Abril-Junio, 2023 / p. 54-57

RESUMEN

El cáncer de colon y recto es una enfermedad frecuente y devastadora que representa una carga significativa para la salud pública en todo el mundo. Afecta a millones de personas en todo el mundo, y se espera que la incidencia de esta enfermedad siga aumentando en los próximos años.

La metformina es un medicamento seguro y económico ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2. De acuerdo con algunos estudios recientes, este fármaco podría tener un impacto significativo en la prevención y el tratamiento del cáncer colorrectal. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y confirmar estos hallazgos. Los estudios clínicos controlados aleatorizados y los estudios de cohortes prospectivos son necesarios para evaluar de manera más precisa la relación entre el uso de metformina y el cáncer colorrectal tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

Palabras clave. Cáncer de colon y recto, pólipos colorectales, metformina, prevención, tratamiento.

ABSTRACT

Colon and rectal cancer is a common and devastating disease that represents a significant public health burden worldwide. It affects millions of people worldwide, and the incidence of this disease is expected to continue to increase in the coming years.

Metformin is a safe and cheap drug widely used in the treatment of type 2 diabetes. According to some recent studies, this drug could have a significant impact on the prevention and treatment of colorectal cancer. However, further research is needed to better understand the underlying mechanisms and confirm these findings. Randomized controlled trials and prospective cohort studies are needed to more accurately assess the relationship between metformin use and colorectal cancer in both diabetic and non-diabetic patients.

Key words. Colon and rectal cancer, colorectal polyps, metformin, prevention, treatment.

INTRODUCCIÓN

La metformina es un fármaco utilizado comúnmente para tratar la diabetes tipo 2. Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que también puede ser útil en la prevención y el tratamiento del cáncer de colon. El cáncer de colon es el tercer cáncer más común en todo el mundo, y se espera

que su incidencia siga aumentando en los próximos años.¹ Por lo tanto, es importante encontrar nuevos enfoques terapéuticos para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon.

El uso de metformina se ha asociado con un menor riesgo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2.² Además, varios estudios han demostrado que la metformina puede inhibir

Correspondencia:

Dr. Ulises Rodríguez-Wong
Tepic, Núm. 113, Int. 611. Col. Roma Sur. C.P. 06760. Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, México
Tel.: 55 5264-8266.
Correo electrónico: ulisesromed@prodigy.net.mx

el crecimiento de células de cáncer de colon en cultivos celulares y en modelos animales.³ Por ejemplo, en un estudio realizado por Li y cols.,⁴ se demostró que la metformina puede inducir apoptosis e inhibir la proliferación celular en células de cáncer de colon resistentes a la quimioterapia. Estos efectos se lograron mediante la modulación de las vías de señalización de AMPK y p53.

Además, se ha demostrado que la metformina puede reducir la recurrencia de pólipos colorrectales en pacientes con antecedentes de pólipos, lo que sugiere que la metformina puede tener un efecto quimiopreventivo de cáncer de colon.⁵ Así mismo, algunos estudios han sugerido que la metformina puede tener efectos benéficos en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon. Por ejemplo, un estudio de Sehdev y cols.,⁶ reportó que los pacientes diabéticos que tomaban metformina tenían un menor riesgo de desarrollar cáncer de colon, mientras que otro estudio de Noto y cols.,⁷ se concluyó que los pacientes diabéticos que tomaban metformina tenían un menor riesgo de mortalidad por cáncer de colon.

La metformina también puede tener efectos sinérgicos con otros tratamientos utilizados en el cáncer de colon, como la quimioterapia y la radioterapia. Por ejemplo, un estudio de Zhang y cols.,⁸ reveló que la metformina puede mejorar la eficacia de la quimioterapia al aumentar la apoptosis celular a través de la vía de señalización de AMPK/p53. Además, en otro estudio de Park y cols.,⁹ se encontró que la metformina puede aumentar la sensibilidad de las células de cáncer de colon a la radioterapia.

La metformina puede ayudar a la prevención y el tratamiento del cáncer de colon, sin embargo, se requieren más estudios clínicos para determinar la eficacia y seguridad de la metformina en este contexto, las investigaciones existentes respaldan el potencial uso de la metformina como una estrategia terapéutica complementaria en el cáncer de colon. Su capacidad para inhibir el crecimiento celular, inducir apoptosis y modular importantes vías de señalización en las células cancerosas ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad.

Metformina y pólipos del colon

Los pólipos colorrectales adenomatosos son lesiones precursoras comunes en el desarrollo del cáncer colorrectal. Aunque los pólipos benignos pueden ser eliminados mediante colonoscopia, existe un riesgo significativo de recurrencia. En los últimos años, se ha investigado el uso de la metformina como una posible estrategia para reducir la recurrencia de pólipos colorrectales.¹⁰

Varios estudios observacionales han encontrado una asociación inversa entre el uso de metformina y el riesgo

de cáncer colorrectal en pacientes con diabetes tipo 2.¹¹ Esta evidencia inicial ha despertado interés para investigar si la metformina también puede desempeñar un papel en la reducción de la recurrencia de pólipos colorrectales.

Se han realizado varios estudios clínicos para investigar el efecto de la metformina en la recurrencia de pólipos colorrectales en pacientes previamente tratados por pólipos. En general, estos estudios han demostrado resultados prometedores. Un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo en pacientes con antecedentes de pólipos colorrectales encontró que aquellos que recibieron metformina experimentaron una reducción significativa en la recurrencia de pólipos en comparación con el grupo placebo.⁵

Jung y cols.,¹² realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios observacionales previos para evaluar la asociación entre la metformina y el riesgo de adenomas colorrectales. Se incluyeron 15 estudios en el análisis, que involucraron a un total de 40,497 participantes. Los resultados del metaanálisis mostraron que el uso de metformina se asoció significativamente con una reducción del riesgo de adenoma colorrectal. Los pacientes que utilizaron metformina tenían un riesgo 24% menor de desarrollar adenomas colorrectales en comparación con aquellos que no utilizaban metformina. Este estudio encontró evidencia significativa de que el uso de metformina se asocia con un menor riesgo de adenoma colorrectal; de tal manera que estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la metformina podría tener efectos protectores en la prevención de adenomas colorrectales.

Los mecanismos exactos por los cuales la metformina puede disminuir la recurrencia de pólipos colorrectales aún no están completamente claros. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis. La metformina puede actuar inhibiendo la vía de señalización de la insulina, reduciendo los niveles de insulina circulante y la resistencia a la insulina, lo cual puede tener un efecto favorable en la prevención de la formación y recurrencia de pólipos.¹³ Además, se ha sugerido que la metformina podría ejercer efectos directos sobre las células del revestimiento intestinal, alterando su proliferación y apoptosis.

No obstante que los resultados hasta ahora son alentadores, se necesitan más estudios de investigación para confirmar y comprender completamente el papel de la metformina en la reducción de la recurrencia de pólipos colorrectales.¹⁴

Metformina y cáncer de colon y recto en pacientes con diabetes tipo 2

El cáncer de colon y recto es una enfermedad frecuente y devastadora que representa una carga significativa para

la salud pública en todo el mundo. La diabetes tipo 2 es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de cáncer colorrectal.¹⁵ Sin embargo, en los últimos años, se ha planteado la hipótesis de que la metformina podría tener un efecto protector contra el cáncer de colon y recto en pacientes con diabetes tipo 2.¹¹

Algunos estudios epidemiológicos han investigado la relación entre el uso de metformina y el riesgo de cáncer de colon y recto en pacientes con diabetes tipo 2. Un metaanálisis realizado por Zhang y cols.,¹¹ informó que el tratamiento con metformina se asoció con un riesgo reducido de cáncer colorrectal en pacientes con diabetes tipo 2. Otros estudios también han mostrado resultados similares, respaldando la hipótesis de que la metformina podría tener un efecto protector contra el desarrollo de cáncer colorrectal en este grupo de pacientes.^{3,16}

Los mecanismos exactos por los cuales la metformina podría ejercer su efecto protector en el cáncer de colon y recto aún no se comprenden completamente. Sin embargo; existen varias hipótesis. En primer lugar, la metformina puede actuar directamente sobre las células cancerosas, inhibiendo su proliferación y promoviendo la apoptosis.¹⁷ Además, se ha sugerido que la metformina puede tener efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa y la insulina, lo que podría influir en el desarrollo y la progresión del cáncer colorrectal.¹⁸ Estos mecanismos podrían explicar, al menos en parte, la asociación observada entre el uso de metformina y el menor riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con diabetes tipo 2.¹⁹

La metformina es un medicamento seguro y económico ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Si se confirma su efecto protector contra el cáncer de colon y recto, podría tener un impacto significativo en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.³ Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y confirmar estos hallazgos. Los estudios clínicos controlados aleatorizados y los estudios de cohortes prospectivos son necesarios para evaluar de manera más precisa la relación entre el uso de metformina y el cáncer colorrectal en pacientes con diabetes tipo 2.²⁰

Metformina y cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos

El cáncer de colon y recto es una enfermedad común y potencialmente mortal que afecta a millones de personas en todo el mundo. Si bien se han identificado varios factores de riesgo para este tipo de cáncer, como la edad avanzada, antecedentes familiares y ciertos hábitos de estilo de vida, la relación entre la diabetes y el riesgo de cáncer colorrectal ha despertado un interés creciente.¹² En particular, la metfor-

mina, un medicamento antidiabético comúnmente utilizado, ha sido objeto de investigación en relación con su potencial para reducir el riesgo de cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos.^{3,12}

Varios estudios epidemiológicos han investigado la relación entre el uso de metformina y el riesgo de cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos. En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Lee y cols.,¹⁶ se encontró que el uso de metformina se asoció con un menor riesgo de recurrencia y una mayor supervivencia en pacientes no diabéticos con cáncer de recto sometidos a quimiorradioterapia concurrente.³ Otro estudio de casos y controles llevado a cabo por Zhang y cols.,¹¹ demostró una reducción significativa del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes no diabéticos que recibieron tratamiento con metformina.

Los mecanismos exactos mediante los cuales la metformina podría ejercer un efecto protector contra el cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos aún no se comprenden por completo. Como se señaló anteriormente, se ha sugerido que la metformina puede tener propiedades antitumorales directas, como la inhibición de la proliferación celular y la promoción de la apoptosis en las células cancerosas.²⁰ Además, se ha observado que la metformina puede afectar los procesos metabólicos y hormonales que influyen en el desarrollo y la progresión del cáncer colorrectal, independientemente del estado diabético.

Si se confirma su efecto protector, la metformina podría representar una estrategia prometedora en la prevención y el tratamiento del cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos. Los estudios prospectivos de cohorte y ensayos clínicos controlados aleatorizados específicamente diseñados para evaluar la relación entre el uso de metformina y el cáncer colorrectal en pacientes no diabéticos son necesarios para proporcionar evidencia sólida y establecer pautas clínicas claras.¹⁷ Aunque se requiere un mayor número de estudios de investigación, los estudios epidemiológicos actuales sugieren un posible efecto protector de la metformina en el cáncer de colon y recto en pacientes no diabéticos.

CONCLUSIONES

La metformina puede ayudar a la prevención y el tratamiento del cáncer de colon. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos para determinar la eficacia y seguridad de la metformina en este contexto, las investigaciones existentes respaldan el potencial uso de la metformina como una estrategia terapéutica complementaria en el cáncer de colon. Su capacidad para inhibir el crecimiento celular, inducir apoptosis y modular importantes vías de señalización en las células cancerosas ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2019; 10(1): 1-19.
2. 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(9): 1620-5.
3. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 17-29.
4. Li W, Qin L, Wang L, Yan C, Guo X, Zhao Y, et al. Metformin induces apoptosis and inhibits cell proliferation in drug-resistant colorectal cancer cells by modulating AMPK and p53 signaling. *J Cancer* 2019; 10(21): 4984-92.
5. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 475-83.
6. Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, Bissonnette MB, Olopade OI, Polite BN. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015; 121(7): 1071-8.
7. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(3): e33411.
8. Zhang P, Li H, Tan Q, Chen L, Wang S, Chen F, et al. Metformin synergistically enhances the antitumor activity of regorafenib in colorectal cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36(1): 95. doi: 10.1186/s13046-017-0564-4.
9. Park YH, Kim SU, Kwon OS, Andrade JE, Suh YS, Lee YJ, et al. Metformin inhibits cancer cell proliferation by increasing apoptosis through the AMPK/p53 signaling pathway in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2019; 448: 144-52.
10. Lee JH, Kim TI, Jeon SM, et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012; 131(3): 752-9.
11. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2323-8.
12. Jung YS, Park CH, Eun CS, Park DI, Han DS. Metformin use and the risk of colorectal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(5): 957-65. doi: 10.1111/jgh.13639.
13. Lee JH, Jeon SM, Hong SP, et al. The effect of metformin on preventing recurrence after endoscopic resection of early-stage colorectal cancer and polyps in diabetics: a meta-analysis. *Diabetes. Res Clin Pract* 2016; 120: 41-8.
14. Raghavendra S, Singh AK, Sapienza C, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenomas and cancers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(11): 2176-87.
15. Zhang P, Li H, Tan X, et al. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(1): 207-18.
16. Lee JH, Jeon SM, Hong SP, et al. The effect of metformin on recurrence and survival in patients with rectal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33(1): 29-37.
17. Zhuang Y, Miskimins WK. Metformin induces both caspase-dependent and poly(ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2011; 9(4): 603-15.
18. Hatoum D, McGowan EM. Recent advances in the use of metformin: can treating diabetes prevent breast cancer? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 548436.
19. Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. (Phila). *Cancer Prev Res* 2010; 3(8): 1077-83.
20. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 707-10.