

# Uso de la metformina en cáncer ginecológico

## Metformin use in gynecological cancer

José T Núñez Troconis\*

### RESUMEN

*El objetivo fue revisar el uso de la metformina en pacientes con cáncer de origen ginecológico. Para dicho propósito, se revisó la bibliografía latinoamericana e internacional en las páginas electrónicas de Pub-Med, Google Scholar, Springer, DAOJ, Web of Knowledge, la biblioteca Cochrane, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc y Latindex. Se usaron y buscaron empleando los términos (Mesh): metformina, metformina y cancer, metformina y cáncer ginecológico, metformina y cáncer endometrial, metformina y cáncer de ovario, metformina y cáncer del cuello uterino. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta abril 2020. Se revisó, analizó y discutió el uso de la met-formina en los tres cánceres ginecológicos más frecuentes. El uso del medicamento es cada vez más frecuente en todo el mundo, asimismo, es una medicación muy bien tolerada, económicamente*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.1.12>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-7265>

\*Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología,  
Facultad de Medicina Universidad del Zulia, Maracaibo,  
Venezuela

Miembro Correspondiente Nacional No. 37 de la Academia  
Nacional de Medicina

Miembro Emeritus de la Academia de Medicina del Zulia

E-mail: [jtnunezt@gmail.com](mailto:jtnunezt@gmail.com); [jtnunezt@outlook.com](mailto:jtnunezt@outlook.com)

**Recibido:** 17 de julio 2020

**Aceptado:** 06 de enero 2021

*accesible y con escasos efectos colaterales. La metformina ha creado un gran interés en años recientes sobre sus efectos anticancerosos por lo que cada vez es más empleada como co-tratamiento en diferentes tipos de cánceres, incluyendo los ginecológicos*

**Palabras clave:** Metformina, cáncer ginecológico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer del cuello uterino.

### SUMMARY

*The objective was to review the use of metformin in patients with gynecological cancer. For that purpose, it was reviewed the Latin-American and international bibliography using the Pub-Med, Google Scholar, Springer, DAOJ, Web of Knowledge, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc y Latindex web sites. The searches included the keywords (Mesh): metformin, metformin and cancer, metformin and gynecological cancer, metformin and endometrial cancer, metformin and ovarian, metformin, and cervical cancer. Publications from 1970 to April 2020 were reviewed and analyzed. It was reviewed, analyzed, and discussed the metformin use in the three most common gynecological cancers. Medication use is becoming more common worldwide. Metformin is well-tolerated, cheap, and has few side effects. Metformin has caused a great interest in its antitumoral effects in recent years so it is using more frequently as a co-treatment in different cancers, included the gynecological cancers*

**Key words:** Metformin, gynecological cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer.

## INTRODUCCIÓN

La metformina originalmente fue introducida en la práctica clínica como un medicamento anti-diabético de uso oral, sin embargo, con el pasar de los años su uso terapéutico se ha extendido en el tratamiento de estados de pre-diabetes, diabetes gestacional (DG) y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y, más recientemente, estudios experimentales y estudios clínicos observacionales tipo azar que sugieren que podría tener un lugar en la prevención y tratamiento de la pre-eclampsia, cirrosis hepática no alcohólica, envejecimiento, cáncer incluyendo los ginecológicos, protección cardiovascular, protección de la función cognoscitiva y envejecimiento (1,2).

La metformina es un remedio herbal derivado de la *Galega officinalis* (GF) conocida como Galega, Lila Francesa, Ruda de la Cabra, Piel Italiana, Hierba del Profesor (Figura 1). Esta hierba pertenece a la subfamilia Faboideae, es originaria del Medio Oriente pero se encuentra



Figura 1. Galega oficinales. La *Galega officinalis*, comúnmente conocida como galega, Ruta de la Cabra, Lila Francesa, Piel Italiana o Hierba del Profesor. Adaptado en fecha de Marzo 6, 2020. <http://www.naturalmedicinesfacts.info/plant/galega-officinalis.html>.

ampliamente en Europa, en Asia Occidental y en el occidente de Pakistán (3). Se encuentra en numerosos remedios herbales entre ella en la *Galena officinalis*.

La metformina o dimetilbiguanida es una biguanida, la cual se encuentra en numerosos remedios herbales, el uso de estos se encuentra descrito o mencionado en Los Papiros Ebers del Antiguo Egipto en la época de los Faraones que datan alrededor de 1.500 a.C. (Figura 2) (2,4,5). Estos papiros tienen 110 páginas que contienen algunas de las 700 fórmulas magistrales y remedios. Igualmente, estos remedios herbales derivados de la GF se mencionan en las guías de remedios herbales que datan del siglo XVII y describen sus propiedades para tratar síntomas que hoy conocemos como la diabetes y no fue hasta comienzo del siglo XX cuando la guanidina fue identificada como la causante de hipoglicemia producida por los extractos de la GF (2,6,7).



Figura 2. Papiros de Eber. Este documento de 20 m de longitud y 30 cm de altura que contiene 877 apartados; contiene una colección de textos médicos donde describen numerosas enfermedades en varios campos de la medicina como la oftalmología, la ginecología, la gastroenterología y las correspondientes prescripciones, considerada como el documento más detallado y exhaustivo de la práctica médica egipcia. Este papiro fue encontrado entre las piernas de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor, por Edwin Smith en 1862, fue comprado a continuación por el egiptólogo alemán Georg Ebers, al que debe su nombre y su traducción. Se conserva actualmente en la biblioteca de la Universidad de Leipzig. Adaptado de [https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro\\_Ebers](https://es.wikipedia.org/wiki/Papiro_Ebers). Marzo 6, 2020.

La guanidina es muy tóxica para el uso clínico, el isoamilo de la guanidina (galegina) fue usado como agente antidiabético los años 20 del siglo XX y en 1921, Emil Werner y James Bell logran desarrollar y purificar la dimetilbiguanida y la fenformina (2,8,9,10,11). El uso clínico de la fenformina fue descartado porque causa acidosis láctica (2) pero la dimetil-biguanidina y otros derivados biguanídicos no presentan este efecto secundario, lo que ha permitido su uso en el tratamiento de la diabetes (2). Cuando se desarrolla la metilbiguanidina en 1921, se logra determinar que su efecto hipoglicémico se debe a los extractos de la *Galega officinalis* (8,9), sin embargo, su uso fue eclipsado por la producción de las insulinas alrededor de la misma época (7,10-12).

En los años 50 del siglo XX, el científico francés Jean Sterne en el Hospital Laennec en París, publica las propiedades de la metformina y la llama Glucophage que significa “fagocito de la glucosa” (7,13). La metformina tiene a su favor que sus efectos secundarios son leves, es económicamente accesible, es fácil de administrar y tiene efectos positivos en el peso corporal, incluso se han elaborado preparaciones de liberación prolongada que permite el uso de una dosis diaria (7).

La metformina ha sido recomendada como droga de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, siglas en inglés) desde 1995 (14) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, siglas en inglés) desde el 2009 (15-17). En años recientes, el Comité de Práctica Profesional de la ADA ha recomendado el uso de la metformina en pacientes con pre-diabetes o síndrome de resistencia a la insulina (SRI) y con historia de DG (18-20). Se estima que las prescripciones de metformina en Estados Unidos de Norteamérica están cerca de 50 millones anuales y se considera como una de las drogas más frecuentemente prescritas en el mundo (21,22).

El objetivo de este estudio consistió en revisar y analizar el uso, acciones y efectos de la metformina en pacientes con los tres cánceres ginecológicos más frecuentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Búsqueda y criterios de selección

Se realizó la búsqueda en las páginas electrónicas de Pub Med, Google Scholar, Springer, Web of Knowledge, DOAJ y la librería de Cochrane en la literatura de habla inglesa y en Scielo, DOAJ, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar en la literatura de habla española. Se usaron y buscaron empleando los términos (Mesh): metformina, metformina y cancer, metformina y cáncer ginecológico, metformina y cáncer endometrial metformina y cáncer de ovario, metformina y cáncer del cuello uterino. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas, así como también, resúmenes de congresos. Fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos y estudios sin control. Si una publicación se encontraba con la misma población estudiada, se analizó la publicación más reciente o con mayor número de pacientes estudiados. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta abril 2020. Se encontraron 320 publicaciones y llenaron los criterios de inclusión 190. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evaluo y el análisis de las publicaciones fue realizado por el autor.

### Metformina

La metformina como biguanida, disminuye los niveles de la glucosa plasmática tanto basal como pos-prandial (22,23) y puede ser empleada como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglicémicos tales como las sulfonilureas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la DDP-4 y agonistas de la GLP-1. La metformina baja los niveles basales y post-prandiales de la glucosa (GPP) suprimiendo la producción excesiva de ella, en otras palabras disminuyendo la gluconeogénesis; otros mecanismo de la metformina incluyen aumenta la captación de la glucosa, incrementa la señalización de la insulina, disminuye la síntesis de los ácidos grasos libres (AGL) y triglicéridos, incrementa la  $\beta$ -oxidación de los AGL, incrementa la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, y posiblemente reduce la absorción intestinal de la glucosa y el apetito por lo tanto la ingestión de comida (22). Pero la

metformina no estimula la secreción la endógena de la insulina por lo que no causa ni hipoglucemia ni hiperinsulinemia, los cuales, son efectos secundarios de otras drogas hipoglicemiantes (22,24).

Así como en obstetricia, para tratar los trastornos del metabolismo de los carbohidratos en el embarazo, la metformina está siendo utilizada en áreas de la ginecología. Una gran cantidad y creciente cantidad de estudios y publicaciones en la literatura médica muestra el potencial que tiene esta droga en múltiples áreas de la medicina incluyendo pacientes con SOP, infertilidad, cáncer y prevención de su iniciación, incluyendo los cánceres del área ginecológica, cirrosis hepática no alcohólica, envejecimiento, protección cardiovascular y protección de la función cognoscitiva (1,24-27).

## Uso Clínico

### Cáncer

#### Epidemiología

La DM y el cáncer son enfermedades prevalentes cuya incidencia va en aumento globalmente y presentan un impacto importante en la salud, asimismo, existen evidencias epidemiológicas que los diabéticos poseen un riesgo más elevado de padecer cáncer por lo que reduce la sobrevivencia en dichos pacientes. Ambas patologías comparten un gran número de factores de riesgo. Estudios observacionales sugieren que algunas mediaciones usadas para tratar la hiperglicemia están asociadas bien sea con el incremento o la disminución de riesgo de padecer cáncer (28).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (29) en 2018 se reportaron más de 18 millones de casos de cáncer y el número de muertes fue de más de 9,5 millones de personas. Las causas más frecuentes diagnosticadas fueron pulmón/bronquios, mamas, próstata y colon-recto, y los que causaron más muertes fueron: pulmón/bronquios, mamas, colon-rectal y estómago. Según las Naciones Unidas (30), la población mundial para 2019 era de 7 700 millones de habitantes y la población entre los 20 a 79 años era de 5 000 millones y el número

de personas diabéticas era 463 millones o sea un prevalencia del 9,3 % (31); para el área de Norteamérica y del Caribe (NAC) la prevalencia era de 13,3 % y para el área del Centro y Sur-América (CSA) fue de 9,4 %, siendo la DM2 más frecuente en un 90 % de los casos de DM (32). Las proyecciones de la prevalencia de la DM para el año 2045 son del 10,9 % y para NAC y CSA son del 15 % y 11,8 %, respectivamente. Para 2016, el cáncer y la DM representaron la 6ta y 7ta causa de muerte en el mundo, y para el continente americano la DM represento la 5ta causa y el cáncer, la 6ta (33).

Por más de 50 años, se han reportado el diagnóstico de la presencia o existencia de cáncer en pacientes con DM (28). Más recientemente, diferentes estudios (además de meta-análisis) indican que algunos cánceres son más comunes en pacientes diabéticos. La DM incrementa 2 veces o más el riesgo relativo de desarrollar cáncer de hígado, páncreas y endometrio y, de 1,2 a 1,5 veces más de riesgo de padecer de cáncer de colon/recto, mamas y vejiga (28). ¿Qué factores de riesgo comparten la DM y el cáncer? Se piensa que son la edad, el sexo (no modificables), la obesidad, la actividad física, la dieta, el alcohol y el cigarrillo (modificables) (28).

### Carcinogénesis

La carcinogénesis es proceso complejo donde las células normales son sometidas a múltiples cambios genéticos antes que ocurra el crecimiento anormal, la invasión y metástasis. Este proceso de malignización puede ser dividido en varios etapas: 1. - iniciación: paso irreversible hacia la malignización; 2. -promoción: estimulación del crecimiento de las células malignas; 3. -progresión: desarrollo de un genotipo celular más agresivo.

Hay factores que afectan una o más de los etapas que pueden estar asociados a la incidencia y/o mortalidad del cáncer; entre esos factores tenemos la DM que pueden tener influencias en esa evolución por varios mecanismos que incluyen la hiperinsulinemia, bien sea de origen endógenos como la RI y exógenos como la administración de insulina o secretágonos de insulina, hiperinsulinemia y/o inflamación crónica (28).

Los receptores de la insulina (RecI) y el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) forman una red compleja en los receptores superficiales de la célula. Se han descrito receptores homodímeros y heterodímeros cuyas funciones es mediar la respuesta de la insulina y del IGF (34). Muchas de las células expresan receptores para la insulina y para el IGF, la isoforma A del RecI es la isoforma más comúnmente expresada. Esta isoforma puede estimular la mitogénesis mediada por la insulina, aún en células con déficit de receptores del IGF-I (35). Además de las funciones metabólicas del RecI, es también capaz de estimular la proliferación y la metástasis de la célula cancerosa. Los efectos de la activación del RecI en la célula neoplásica parecen estar más relacionadas en mantener la supervivencia y la mitogénesis de ella en vez aumentar la captación de la glucosa. La mayoría de la captación de la glucosa por parte de la célula cancerosa es elevada e independiente de la unión de la insulina a su receptor (36).

Además del efecto directo de la insulina en la célula cancerosa, es posible que la hiperinsulinemia podría promocionar la carcinogénesis en forma indirecta a través de su efecto en el IGF-1 (37). La insulina reduce la producción hepática de la proteína transportadora del IGF-1 (siglas en inglés: IGFBP) (38) y, posiblemente también de la IGFBP-2 (39) que resulta en un incremento de los niveles libres circulantes de la forma activa IGF-1. El IGF-1 tiene más capacidad mitogénica y anti-apotósica que la insulina (40) y, podría actuar como un estimulante de crecimiento en la células pre-neoplásicas y neoplásicas que expresen RecI, receptores del IGF-1 (IGF-1R) y receptores híbridos (34). Muchos tumores en los humanos presentan una sobre-expresión de estos receptores y muchas de las líneas celulares han demostrado respuesta a la acción mitogénica en concentraciones fisiológicas del IGF-1. Múltiples vías de señalización son activadas cuando los RecI y los IGF-1R interactúan con sus ligandos. Una vez activadas estas vías de señalización pueden estimular múltiples fenotipos de cáncer tales como proliferación, protección contra la apoptosis, invasión y metástasis por lo tanto aumentan o potencian la promoción y progresión de muchos tipos de cáncer (41).

La AMPK es un complejo heterotrímico compuesto de una sub-unidad catalítica quinasa

alfa y dos sub-unidades regulatorias beta y gamma (42). La AMPK actúa como un sensor y regulador de la homeostasis tanto a nivel celular como a todos los niveles del cuerpo especialmente bajo condiciones de disminución de la energía celular, también denominado estrés metabólico energético (43-45). Bajo esas condiciones, la AMPK es activada cuando la concentración del adenosin trifosfato (ATP) disminuye y aumenta la concentración de adenosina monofosfato (AMP) (44), con el objetivo de disminuir o inhibir el crecimiento y proliferación celular y de esa manera ahorrar energía (46,47). La AMPK es un sensor celular para mantener las concentraciones de ATP y AMP en las siguientes situaciones: 1. -estrés por daño oxidativo, shock osmótico, hipoxia, hipoglicemia y privación de otros nutrientes. 2. -envenenamiento mitocondrial. 3. -estímulos fisiológicos como ejercicio, contracción muscular y acción de ciertas hormonas como la leptina y la adiponectina (48). Al producirse el déficit de energía en la célula, el AMP se une directa y repetidamente al dominio de la cristationina-beta sintetasa (CBS) en la sub-unidad gamma del AMPK causando un cambio que expone la activación circular en la sub-unidad alfa, permitiendo la fosforilización por una quinasa (48). La secuencia acompaña a la activación del círculo de la treonina (siglas en inglés: Thr172) y, su fosforilación que es requerida para la activación de la AMPK.

Hay evidencia genética y bioquímica que la serina/treonina quinasa (siglas en inglés: LKB1) es una quinasa suficiente para activar la AMPK *in vivo* (49). La LKB1 que representa la principal quinasa divergente y la proteína quinasa dependiente del calcio/calmodulin (siglas en inglés: CaMKK) activan a la AMPK a nivel de Thr72 (50), y debido a dicha potente conexión, el LKB1 puede actuar como un regulador central del metabolismo (34,51-53). Debido al papel crucial como regulador que tiene el LKB1 sobre la AMPK, varios grupos de investigadores (49,53) han estudiado el papel que tiene la AMPK en la tumorigénesis y el metabolismo del cáncer. Alessi y col. (54) sugieren que el LKB1 actúa como un supresor tumoral.

Bajo condiciones de disminución energética celular, la AMPK inhibe el mammalian target of rapamycin complex 1 o mechanistic target of rapamycin complex 1 (siglas en inglés:

mTORC1), el cual es un complejo proteico que funciona como un sensor de nutriente o de energía y controlador de la síntesis proteica, a través de la fosforilación del tubérculo esclerótico 2 (siglas en inglés: TSC2) o comunicándose directamente como raptor (55), así como también, reduce la biosíntesis de los lípidos por fosforilación de la ACC (56). Estas observaciones indican que la actividad de la AMPK inhibe los procesos tales como la síntesis de lípidos y proteínas y, la proliferación celular, por lo que actúa como un supresor tumoral. Faubert y col. (57) encontraron evidencias genéticas que la AMPK funciona como supresor tumoral *in vivo*. En este estudio, la inactivación del AMPK tanto en células transformadas como no transformadas estimula el cambio a la glicólisis aeróbica e incrementa la acumulación de la biomasa a través de la estabilización normóxica del factor inductor de hipoxia-1 $\alpha$  (siglas en inglés: HIF-1 $\alpha$ ). El HIF-1 $\alpha$  es un factor transcriptor mayor que regula varias vías fisiológicas en las células cancerosas. Este transcriptor cuando es activado incrementa la transcripción de los genes involucrados en las vías glicolíticas, angiogénesis, RI y adaptación metabólica. Asimismo, existen evidencias que soportan la idea que la activación del mTOR juega un papel central en la sobre-regulación de la HIF-1 $\alpha$  en la síntesis proteica (58), sugiriendo que la AMPK puede ejercer un efecto anti-warburg, inhibiendo la vía de mTOR y desregulando al HIF-1 $\alpha$ . Una vez activada la AMPK, ésta fosforiliza el activador transcripcional TorC2, por lo tanto, bloquea su translocación nuclear e inhibe la expresión de los genes involucrados en la gluconeogénesis (59).

Vallianou y col. (49) sugieren que la señalización LKB1/AMPK juegan un papel en la protección de la apoptosis, específicamente en respuesta a agentes que incrementan la tasa de AMP/ATP celular. La AMPK activada induce un efecto protector a la célula, proveyéndola de tiempo para revertir la tasa elevada de AMP/ATP en ella. Si no es capaz de revertir esta tasa elevada, la célula eventualmente muere. La insulina, el mTOR y la LKB1 representan vías fundamentales en la red que controla y gobierna el crecimiento de la célula eucariótica, una alteración o desregulación de una de estas vías contribuyen a la DM y al cáncer (60,61).

Numerosos estudios clínicos y epidemio-

lógicos han demostrado que la metformina reduce el riesgo de cáncer y su mortalidad (43). Los posibles mecanismos relacionados con su actividad anticancerosa son:

1. La acción primaria de la metformina es inhibir el complejo I de la cadena de transportes de electrones mitocondriales, resultando en un aumento de la tasa AMP/ATP, por lo tanto activando a la AMPK (62). Esta inhibición de la fosforilación oxidativa con lleva a bajar los niveles de ATP y disminuir o ralentizar el metabolismo energético celular con el objeto de conservar energía y restaurar los niveles de ATP, en definitiva causando una disminución de la regulación de los procesos que consumen energía y un efecto citostático (63). Este efecto citostático de la metformina es mediado por la reducción de la síntesis proteica vía inhibición de mTOR y reducción de la síntesis de AGL vía disminución de la regulación de la expresión de los ácidos grasos sintetasa (64), en otras palabras, la activación de la AMPK por la metformina en la célula tumoral es disminuir la síntesis proteica y lipídica por la reducción de la vía de señalización del mTOR C1, por lo tanto, limita el crecimiento y la proliferación celular (43).
2. La metformina también disminuye el crecimiento tumoral por otras vías como es la reducción de los niveles insulina/IGF-1, regulación del UPR, regulación del ciclo celular e inmunomodulación (43) (Figura 3).

En contraste con lo expuesto anteriormente, Shra y col. (65) reportaron que el efecto anti-proliferativo de la metformina tiene una vía independiente de la vía AMPK. Sahra y col. (65) demostraron que mTORC media la acción o efecto de la metformina provocando el arresto del ciclo celular y la alteración de la ciclina D1 (68). Los estudios proveen prueba convincentes de ciertos efectos antitumorales de la metformina son independientes de la vía de señalización de la AMPK (65-67) (Figura 3).

La metformina ha creado un gran interés en años recientes sobre sus efectos anticancerosos (68-72). Se ha demostrado que esta medicación reduce el desarrollo del cáncer de próstata (73), del cáncer de pulmón (74), del cáncer de mamas (75),

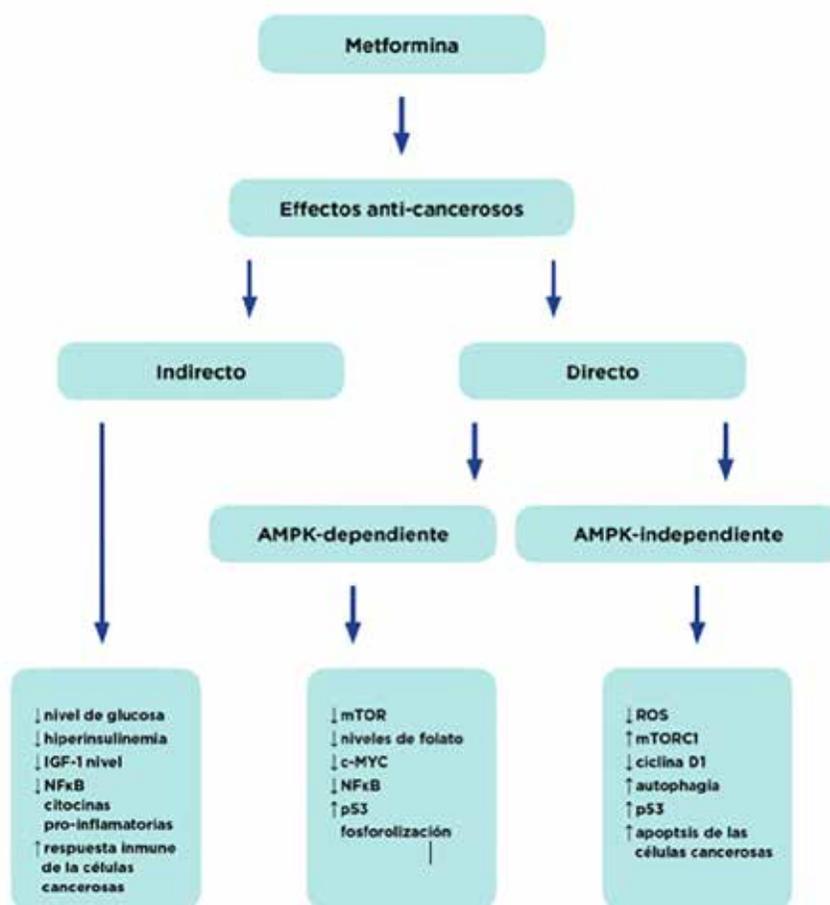


Figura 3. Mecanismo anticanceroso de la Metformina.

IGF-1: Factor de Crecimiento parecido a la Insulina-1

NFκB: (Factor Nuclear Kappa de Caden Ligera Incrementador de Células B Activadas

mTOR: Blanco Mamífero de la Rapamicina

mTORC1: Blanco Mamario del Complejo Rapamicina 1

del cáncer de esófago (72,76), del cáncer de colon (77), y del melanoma (78). En general, los estudios demuestran que la metformina reduce la proliferación celular, induce apoptosis, causa arresto del ciclo celular y reduce el crecimiento del celular (78,79). Asimismo, la metformina puede ser usada como sensibilizador o ser combinado con la quimioterapia convencional y radioterapia contra el cáncer (80-82). Más aún, la metformina juega un papel importante sobre las células madres (83), revirtiendo la transición epitelial-mesenchimal, el cual es un proceso crítico en la

metástasis cancerosa, es decir, hay un sinergismo con los tratamientos anticancerosos (84).

En definitiva, los diferentes estudios indican que el efecto beneficioso en el tratamiento anticanceroso de la metformina puede ser ejecutado por vía AMPK dependiente e independiente, antagonizando el inicio y/o progresión del tumor, disminuyendo la anorexia del cáncer y mejorando la inmunidad anti-tumoral (85).

### 1. Cáncer de Endometrio

Para el 2018, el cáncer de endometrio (CE) representó el segundo cáncer más frecuente del área genital de la mujer a nivel mundial con 382 064 nuevos casos, después del cáncer del cuello uterino (CCU). Provocó la muerte de 89 929 mujeres (23,53 %) alrededor del mundo y representó el tercero más frecuente de los cánceres del área genital, después del CCU y de ovario. En el continente americano se diagnosticaron 94 561 nuevos CE (24,8 %) y produjo una mortalidad en 19 391 pacientes (21,5 %) (33,86). El sobrepeso (IMC:  $\geq 25$  y  $<30$ ) y obesidad (IMC  $\geq 30$ ) representan factores de riesgo para numerosos cánceres comparados con individuos cuyo IMC está dentro de rangos normales (18 a 25 kg/m<sup>2</sup>) (87). Entre los cánceres más asociados a la obesidad están: mamas (en posmenopausia), colon/recto, endometrio, páncreas, adenocarcinoma del esófago, riñón, vesicular biliar, próstata e hígado (87).

La obesidad, la DM y la RI son factores de riesgo bien conocidos en el origen y desarrollo de CE (88,89), así como también en el aumento de la mortalidad por este cáncer (90-92). Sin embargo, los mecanismos que asocian la relación de la obesidad, DM e RI con el CE no han sido completamente dilucidados (93).

La obesidad es esencialmente una condición de alta energía y pro-inflamatoria que provoca un incremento de la vía de señalización de factores de crecimiento vía insulina/IGF-1 $\alpha$ , así como también, provoca un ambiente saturado de nutrientes vía incremento de la glucosa, ácidos grasos (AG), y otros nutrientes, resultando en un incremento en la proliferación celular, activación de AMPK, y un aumento excesivo de la vía PI3K/AKT/mTOR que median el crecimiento del CE (94,95).

La proporción de mujeres con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> o mayor ha aumentado de un 30 % a un 38 % en período de 30 años (93,96). El aumento del IMC es relacionado como factor de riesgo en el desarrollo y progresión del CE; el 50 %-60 % de los CE es atribuido a la obesidad (97,98). Asimismo, el CE es uno de los cánceres más frecuentes relacionados con la obesidad, con cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> del IMC, aumenta el riesgo de padecer el cáncer en un 1,6 veces (99,100). Las mujeres obesas tienen un 6 veces más riesgo de desarrollar el CE

que las mujeres no obesas, asimismo, tienen 2,5 veces más riesgo de morir al compararla con la contraparte no obesas (91,101).

En los pacientes obesos hay un exceso de tejido adiposo blanco (TAB) debido a dos mecanismos: 1. -hipertrofia de los adipositos, y 2. -la proliferación de ellos (hiperplasia). El TAB es responsable del depósito de triglicéridos como fuente de energía. El aumento de la TAB específicamente la visceral, está asociado con la RI y la alteración en las vías de señalización metabólicas con llevando a aumento de la producción de adiposinas y las citocinas inflamatorias, la inducción de la lipólisis y una liberación aumentada de AGL en la circulación sanguínea (96,102). Existe una alta demanda por los AGL por parte de las células tumores porque son necesarios y críticos para elaboración de la parte lipídica de la membrana celular, por lo que el incremento de la producción de AG es otro mecanismo de la obesidad para alimentar a las células cancerosas (91,102).

La mujer diabética tipo 2 tiene 2 veces aumentado el riesgo de desarrollar un CE en comparación con las mujeres no diabéticas (103). La DM ha sido asociada con el riesgo aumentado de desarrollar un CE como un factor independiente a pesar de su asociación con la obesidad (104,105). La RI, los factores de crecimiento parecido a la insulina, hiperinsulinemia y la hiperglicemia han sido implicados como factores etiológicos del CE ocasionado por la DM, sin embargo, la patogénesis exacta no ha sido bien establecida (106-109). Burzawa y col. (110) en un estudio prospectivo encontró que hasta el 36 % de las pacientes con CE tienen diagnóstico de RI.

Se ha postulado que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia en pacientes obesas proveen una gran cantidad de nutrientes y factores de crecimiento a las células cancerosas, generando un ambiente ideal para las cascadas de señalización pro-tumorales tales como las vías de IGF-1 y de PI3K/Akt/mTOR (111). La hiperinsulinemia y los niveles del IGF-1 y del IGF-1R son bien conocidos como factores importantes para el desarrollo del CE (112,113). La señalización a través del IGF-1R con lleva a la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR a menudo se encuentran mutados, amplificados y alterados en el CE (114-117). La activación de la vía PI3K/Akt/mTOR a través

las amplificaciones de PIK3CA, las mutaciones y pérdida de la función de PIK3CA/PIK3R1/PIK3R2, de la fosfatasa y el homólogo de la tensina (siglas en inglés: PTEN) son comunes en el CE y asociados a un comportamiento agresivo del CE (115-119).

La señal del transductor y activador de transcripción 3 (siglas en inglés: STAT3) es un factor de transcripción que en el humano es codificado por el gen STAT3 y es miembro de la familia proteica STAT. El STAT3 puede promover la oncogénesis a través de varias vías y su papel como un tumor supresor ha sido reportado por varios autores (118,120,121). Un aumento de la actividad del STAT3 en las células cancerosas con lleva a un cambio en las funciones de diferentes complejos de proteínas que controlan la expresión de los genes inflamatorios, ocasionando profundos cambios en el secretomo, en el fenotipo de las células, en la actividad del tumor y de su capacidad de metástasis (122). Se ha demostrado que la sobre-expresión del gene del STAT3 en pacientes con CE (107), asimismo, la hiperglicemia ha sido demostrada que activa la vía de la STAT3 en muchos otros tipos de cánceres como el de mamas (107,123,124).

Varios estudios han confirmado la inhibición del STAT3 por moléculas pequeñas inhibitorias que provocan la apoptosis de las células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo* (125,126). Walbillich y col. (107) demostraron que la metformina inhibe la sobre-vida celular, la migración celular, induce la apoptosis y obstaculiza el crecimiento tumoral. La droga suprime significativamente el gene blanco Bcl-2 del STAT3 y aumenta la divisiones o fraccionamiento de las caspasas (cysteine-aspartic proteases, cysteine aspartases or cysteine-dependent aspartate-directed proteases) y de poly ADP ribose polymerase (siglas en inglés: PARP), provocando una inducción de la apoptosis. Estos datos son similares a previos estudios que muestran que la metformina inhibe la proliferación de la célula cancerosa e induce la apoptosis a través de la inhibición del STAT3, las vías de ERK y del IGF-1 (127,128).

Wallbillich y col. (107) han demostrado la relación entre un ambiente rico en glucosa y la activación del STAT3 en las células cancerosa del CE tipo 1. Asimismo, demostraron que la metformina inhibe la proliferación celular, reduce

la sobrevivencia celular, induce la apoptosis e inhibe el STAT3 y sus proteínas blancas tales como la survivin, Bcl-2, ciclina D1/D2.

Tang y col. (129) realizaron un meta-análisis de estudios observacionales sobre el uso de la metformina en pacientes con CE con DM y demostraron que el medicamento reduce la incidencia de CE en las mujeres diabéticas y mejora la sobrevivencia en aquellas pacientes con CE. Ellos sugieren que la metformina puede ser una alternativa potencial de tratamiento para pacientes diabéticas con en riesgo de desarrollar un CE y en las pacientes con CE, sin diabetes.

La metformina también se ha sido usada antes la cirugía en pacientes obesas no diabéticas con CE y se demostró que el medicamento disminuye significativamente la proliferación celular debido a la inhibición de la vía de mTOR (127). Ezewuiro y col. (130) analizaron retrospectivamente 349 pacientes con CE estadios II-IV/recurrente según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, que estaba recibiendo quimioterapia. El grupo que recibió metformina presentaron una mejoría en la sobre-vida

En conclusión, los estudios pre-clínicos y epidemiológicos indican que la metformina tiene un papel en el tratamiento del CE. La asociación entre obesidad, DM, RI, hiperinsulinismo e hiperglicemia y el CE hace atractivo el uso de la metformina en la prevención y tratamiento del CE. Varios estudios clínicos están en progreso con el objeto de darnos claridad y mejor conocimiento sobre los beneficios potenciales de la metformina en pacientes con cáncer incluyendo el CE (101,130).

## 2. Cáncer de ovario

Para el 2018, el cáncer de ovario (CO) representó el tercer cáncer más frecuente del área genital de la mujer a nivel mundial con 295 414 nuevos casos, después del CCU y el CE. Fue la causa de muerte de 184 799 mujeres (62,55 %) alrededor del mundo y representó el segundo cáncer de mayor mortalidad de los cánceres del área genital, después del CCU. En el continente americano se diagnosticaron 50 479 nuevos casos de CO (17 %) y produjo una mortalidad en 29 530 pacientes (58,5 % (33), asimismo, el CO es uno de los cánceres ginecológicos más

letales en el mundo (131) y representa el séptimo cáncer más frecuentemente diagnosticado (132). Desafortunadamente, las diferentes terapias existentes como la cito-reducción quirúrgica, las radiaciones y la quimioterapia, en especial, en estadios avanzados y recurrencias, tienen una eficacia limitada (131,133,134), siendo la supervivencia en 5 años menor del 40 %. A pesar de los avances en el tratamiento para el CO, la supervivencia no ha mejorado en las últimas décadas (135,136). La edad avanzada, tipo histológico y pobre diferenciación del CO, el estadio clínico inicial, y la presencia de tejido tumoral después de la cito-reducción quirúrgica del CO son factores bien establecidos, asociados a un pobre pronóstico de supervivencia (136-138).

Es importante entender el papel de los factores adicionales relacionados con el pronóstico del CO incluyendo a los factores distintos a las características clínicas y que son potencialmente modificable, podría contribuir a un cambio en el curso y evolución del CO y por supuesto, una mejora de la supervivencia. Entre estos factores relacionados con la supervivencia del CO, están las co-morbilidades existentes en la paciente, especialmente la hipertensión y la DM2, las cuales, son las más prevalentes (139). Minlikeeva y col. (136) en un meta-análisis, encontraron que la asociación o coexistencia del CO y de DM disminuye la supervivencia en estas pacientes, por supuesto influenciando el pronóstico del CO (139-142). Minlikeeva y col. (136) concluyen que estas observaciones pueden ser importantes en el contexto de un creciente número de personas afectadas por la DM y podrían afectar el tratamiento del cáncer incluyendo el CO.

Hay varios reportes de la efectividad de la metformina sobre las células del CO pero el efecto directo del medicamento sobre el CO no ha sido dilucidado (143,144). La cisteína rica 61 (siglas en inglés: Cyr61), también conocida como CCN1, pertenece a la familia de factores de crecimiento CCN (Cyr61/CTGF/Nov), ha sido reportada como altamente expresada en varios carcinomas entre ellos en el CO y, su presencia es sinónimo de un pronóstico pobre (145). Ha sido demostrado que la CCN1 modula la cascada de PI3K/Akt/mTOR en las células del CO (146). Basados en estudios *in vitro*, Zhang y col. (126) sugieren que la metformina inhibe el potencial oncogénico de las células cancerosas ováricas e

incrementa la quimiosensibilidad de ellas porque actúa sobre la vía de señalización del Cyr61/PI3K/AKT/mTOR.

La histona H3 lisina 27 trimetilación (siglas en inglés: H3K27me3) es reconocida como un marcador epigenético de malignidad y esta asociada con varias vías que conducen a la tumorigénesis (147). En el CO, la H3K27me3 contribuye a la formación del microambiente tumoral (148). La H3K27me3 es canalizada por la N-metiltransferasa de la histona-lisina (siglas en inglés: EZH2), la cual, interactúa con la proteína polycomb SUZ12 y la proteína polycomb EED como parte del complejo represivo polycomb 2 (siglas en inglés: PRC2), y media el silencio del gene a través del promotor de la metilación y la remodelación de la cromatina (149). La depleción de EZH2 y la inhibición de la H3K27me3 en las células cancerosas del CO podrían inhibir el crecimiento tumoral, la migración y la invasión, asimismo, aumenta la sensibilidad de las células tumorales *in vitro* e *in vivo* (150,151). Ha sido reportado que la EZH2 y la H3K27me3 contribuyen al desarrollo de la lesión renal y a la inflamación crónica en pacientes con DM2, demostrando esto que la H3K27me3 juega un papel en estrés energético (152). Tang y col. (153) demostraron que la disminución de la H3K27me3 es necesaria para lograr el efecto anti-tumoral de la metformina en la célula cancerosa ovárica. La H3K27me3 contribuye a la metilación de las regiones porteras en el gene y a la configuración de la cromatina, por lo cual, la accesibilidad a los factores de transcripción; esta actividad transcripcional resulta en una regresión transcripcional. Ha sido reportado que la H3K27me3 regula la expresión de genes que están involucrados en la proliferación celular, apoptosis y metástasis en el CO, tales como *asp57*, *harakiri*, miembro homólogo de aplasia Ras y el inhibidor tisular de la metaloproteínasa (150,154-156). El promotor NEDD4 aumenta la transducción del factor transformador tumoral en las células cancerosas del CO, lo cual, explica el papel crítico que tiene en la progresión tumoral (157). Estos mecanismos que bloquea a la H3K27me3 podrían explicar parcialmente el efecto anti-tumoral de la metformina (180). Estos hallazgos sugieren que el efecto anti-tumoral del medicamento en el CO podría ser parcialmente debido a la activación de la AMPK por parte de

la metformina y la consecuente reducción de la H3K27me3, especialmente en condiciones normoglicémicas. Tang y col. (153) mencionan que la metformina pudiera ser un regulador epigenético sobre PRC2 y recomiendan el uso de la metformina en pacientes con CO sin diabetes. .

Bodner y col. (158) con el objeto de determinar el potencial de la metformina en la prevención del CO, realizaron un análisis caso-control de 1 611 casos de CO, reportando que el uso prolongado del medicamento (más de 30 prescripciones) redujo el riesgo de CO. Fabbaro y col. (157) en un análisis retrospectivo de pacientes con CO, encontraron que la sobrevida en 5 años fue de 51 % en pacientes diabéticas que tomaron metformina comparadas con el 23 % en pacientes no diabéticas y con el 8 % en pacientes diabéticas que no tomaron la droga. La sobre-vida global en 5 años fue de 63 % en pacientes diabéticas que usaron metformina al compararla con el 37 % en pacientes no diabéticas y el 23 % en pacientes diabéticas que no usaron el medicamento (157-159).

Basado en estos hallazgos podemos decir que la metformina puede ser usada en el tratamiento del CO como adyuvante en pacientes diabéticas y no diabéticas

### 3. Cáncer del cuello uterino

De acuerdo al IARC de las OMS en el año 2018, el CCU representó el 4to cáncer femenino más frecuente en el mundo después del de mamas, el de colon/recto y pulmón, con un total de 569 847 casos diagnosticados en 2018, y el cáncer del área genital más frecuente a nivel global. En relación con las muertes que produjo, el CCU representó igualmente, el 4to cáncer que provocó más muertes alrededor del mundo con 311 365 (54,6 %), detrás del de mamas, el de pulmón y el de colon/recto. Asimismo, el CCU representó el cáncer del área genital que provocó más muertes. En el continente americano, el CCU se diagnosticó en 71 689 mujeres y provocó la mortalidad en 34 170 pacientes (47,6 %) (33). A pesar que la mortalidad por CCU ha sido disminuida a menos de la mitad en los países desarrollados, los estadios avanzados la sobre-vida en 5 años es del 10 % al 20 % (33)

Hay pocos estudios sobre los efectos de la

metformina sobre CCU al compararlos con los del CE y el CO (157). Hay 3 estudios usando líneas celulares de CCU que reportan la inhibición del crecimiento celular con el uso de la metformina (160-162). El efecto antiproliferativo sobre el CCU parecer ser que se debe a la inducción de la apoptosis y autofagia más que por la inducción de arresto del ciclo celular como ocurre en otros cánceres ginecológicos (160). Xioa y col. (160) encontraron que el efecto del medicamento sobre las células del CCU depende de LKB1 intacto, esto puede ser relevante desde el punto de vista clínico ya que el 20 % de las células cancerosas del CCU presentan mutaciones en LKB (163). Se han identificado los mecanismos moleculares de acción de la metformina in vitro, las cuales, incluyen las vías de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina (161), de la inhibición de FOXM1 (162) y la de la inhibición de la expresión de la heme-oxygenase-1, las cuales, sensibilizan las células del CCU al paclitaxel (164). Yudhani y col. (165) demostraron que la metformina inhibe la proliferación de las células cancerosas del CCU produciendo una disminución de la expresión de la ciclina-D1 e induce la apoptosis al producir un aumento de la p-53.

Las células cancerosas utilizan una gran cantidad de glucosa y glutamina de su entorno en respuesta a la activación de los oncogenes, experimentándose un elevado flujo de la vía de biosíntesis de la hexosamina (siglas en inglés: HBP). El oncogénico RAS aumenta este flujo vía de la glicólisis y de la HBP, originándose un aumento de la O-linked N-acetylglucosamina (siglas en inglés: O-GlcNAc) (166). La UDP-N-acetyl-D-glucosamina: proteína-O- $\beta$ -N-acetyl-D-glucosaminil transferasa (siglas en inglés: UDP-GlcNAc) puede unirse en forma co-valente a residuos de serina y treonina, solo a través de la acción del gen OGT (167). Varios estudios indican que el aumento de la O-GlcNAc es una característica general del cáncer y contribuye al genotipo de él (168). En un estudio realizado por Kim y col. (169) encontraron los niveles de O-GlcNAc elevados en células cancerosas del CCU. Los autores (169) encontraron que la O-GlcNAc disminuye la fosforilización AMPK en las células cancerosas. Ellos (169) también hallaron que la metformina disminuye la modificación que realiza la O-GlcNAc sobre

la AMPK, lo que produce un incremento de la fosforilación y activación de la AMPK, y en consecuencia la apoptosis de las células cancerosas del CCU. Asimismo, como consecuencia del aumento de la fosforilación de la AMPK por la metformina, también se puede incrementar los niveles de los tumores supresores p21 y p27, los cuales actúan inhibiendo el complejo ciclina-CDK lo que induce al arresto celular y apoptosis. Kim y col. (170) han encontrado que la metformina también eleva los niveles de p21 y p27 y divide el PARP en las células cancerosas del CCU. Estos autores (170) concluyen que hay incremento del gen OGT y de la O-GlcNAc y una disminución de la AMPK en las células cancerosas del CCU, siendo todo revertido por la metformina.

Tseng y col. (171) en un estudio en 139 911 pacientes con DM2, encontraron que las pacientes que usaron metformina presentaron una incidencia de CCU de 68,3 x 100 000 persona/año contra 121,4 x 100 000 personas/año en las que nunca usaron la medicación, demostrando que el riesgo de padecer un CCU es más bajo en las que usaron metformina. Esto hallazgo sugieren que la droga puede estar asociado con reducción significativa del riesgo al CCU.

Hanprasertpong y col. (172,173) evaluaron el impacto de la metformina en 248 pacientes con CCU y DM2 quienes recibieron el medicamento como parte de su terapia para la DM2 desde 2004 al 2015, y encontraron una mejoría en la sobre-vida en 5 años, así como también, en la sobre-vida total. Estos autores concluyen que el uso de la metformina está asociado una reducción del riesgo de padecer un CCU, especialmente cuando su uso es superior a los 2 años.

Yudhani y col. (174) en un estudio *in vitro* encontraron que el uso combinado de cisplatino y metformina tiende a incrementar la apoptosis en las células cancerosas del CCU en comparación con los controles, también mencionan que el uso separado de ambas drogas no tienen el potencial pro-apoptosico cuando son administrada separadamente, sin embargo, ellos menciona que se necesitan más estudios para justificar el uso de ambos.

Basados en estos hallazgos podemos concluir que se abre un amplio panorama en el tratamiento de las pacientes con CCU con el uso de la

metformina como tratamiento co-adyuvante en el CCU.

## CONCLUSIÓN

Más investigaciones y estudios son necesarios para determinar las dosis óptimas tolerables de la metformina para ser usada en el tratamiento de los cánceres del área ginecológica, así como también el tipo de cáncer en donde se obtengan el mayor beneficio terapéutico. Esta antigua droga podría convertirse en un nuevo agente terapéutico en oncología.

## Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés en la elaboración de esta revisión.

## Agradecimientos

Agradezco la elaboración y adaptación de los gráficos presentados en la presente revisión por parte de la Diseñadora Melissa Núñez de Ramírez.

## REFERENCIAS

1. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, et al. Metformin: A review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther.* 22;11:2421-2429.
2. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of long-evity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302.
3. Galega officinalis Health effects and herbal facts. Revisado y adaptado de: <http://www.naturalmedicinefacts.info/plant/galega-officinalis.html>, en Marzo 6, 2020.
4. Papiros Ebers. Wikipedia. Revisado en: [https://es.wikipe-dia.org/wiki/Papiro\\_Ebers](https://es.wikipe-dia.org/wiki/Papiro_Ebers). Marzo 6, 2020.
5. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin In-vest.* 2001;108(8):1105-1077.
6. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 1989;12(8):553-564.

## USO DE LA METFORMINA EN CÁNCER GINECOLÓGICO

7. Thomas I, Gregg B. Metformin a review of its history and future: From lilac to longevity. *Pediatr Diabet*. 2017;18(1):10-16.
8. Watanabe C. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *J Biol Chem*. 1918;33:253-265.
9. Sterne J. Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic guanidine derivatives. In: Campbell GD, editor. *Oral hypoglycaemic agents: Pharmacology and therapeutics*. Academic Press. 1969.p.193-245.
10. Muller H, Rheinwein H. Pharmacology of galegin. *Arch Exptl Path Pharm*. 1927;125:212-228.
11. Simonnet H, Tanret G. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine. *Bull Soc Chim Biol Paris*. 1927;8.
12. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-322.
13. Sterne J. Treatment of diabetes mellitus with N, N-dimethylguanylguanidine (LA. 6023, Glucophage). *Therapie*. 1959;14:625-630.
14. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*. 2002;287(3):360-372.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrnini E, Holman RR, Sherwin, et al. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
16. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Use of Medicines in the United States: Review of 2010. IMS Health. com. Disponible en: [https://www.kff.org/wp-content/uploads/sites/2/2011/04/ihii\\_useofmed\\_report.pdf](https://www.kff.org/wp-content/uploads/sites/2/2011/04/ihii_useofmed_report.pdf). Revisado el 20/02/2020.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
18. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S36-S38.
19. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diab Endocrinol*. 2015;3(11):866-875.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
21. Gonga L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RM, Kleina TE. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-827.
22. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:157-167.
23. Núñez-Troconis J. Uso de la metformina en obstetricia. *Gas Méd Caracas*. 2020;128(2):138-159.
24. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):701-705.
25. Gou S, Cui P, Li X, Shi P, Liu T, Wang C. Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133- cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action. *PLoS One*. 2013;8(5):e63969.
26. Sheri A, Martin LA, Johnston S. Targeting endocrine resistance: Is there a role for mTor inhibition? *Clin Breast Cancer*. 2010;10(Suppl 3):S79-S85.
27. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Ostep Hig Med Dosw*. 2017;71:170-175.
28. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gaptur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-1685.
29. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Cancer*. 2018 Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Revisado: 06/04/2020.
30. Fondo de Población de las Naciones Unidas. Naciones Unidas 2019. Disponible en: <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>. Revisado: 06/04/2020
31. Atlas de la Diabetes. International Diabetes Federation. 9ª edición. 2019. Disponible en: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf). Revisado el 06/04/2020.
32. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2020, Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>. Revisado 06/04/2020.
33. Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Cause of Death. The Global Health Observatory. World Health Organization 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>

34. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:915-928.
35. Denley A, Carroll JM, Brierley GV, Cosgrove L, Wallace J, Forbes B, et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. *Mol Cell Biol*. 2007;27:3569-3577.
36. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT, Yee D. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin. *Cancer Res*. 2007;67:391-397.
37. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr*. 2001;131(Suppl):3109S-3120S.
38. Ooi GT, Tseng LY, Tran MQ, Rechler MM. Insulin rapidly decreases insulin-like growth factor-binding protein-1 gene transcription in streptozotocin-diabetic rats. *Mol Endocrinol*. 1992;6:2219-2228.
39. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: The role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:328-336.
40. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogs display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabet Metab Res Rev*. 2009;25:41-49.
41. Clemmons DR, Maile LA, Ling Y, Yarber J, Busby WH. Role of the integrin alphaV beta3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress. *Growth Horm IGF Res*. 2007;17:265-270.
42. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005;1(1):15-25.
43. Choi YK, Park KG. Metabolic roles of AMPK and metformin in cancer cells. *Mol Cells*. 2013;36(4):279-287.
44. Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci*. 2004;29:18-24.
45. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:774-785.
46. Zhou G, Myers R, Li Y, Shen CX, Fenyk-Melody J, Wu M, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167-1174.
47. Vázquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA. The active form of the metabolic sensor: AMP-activated protein kinase (AMPK) directly binds the mitotic apparatus and travels from centrosomes to the spindle midzone during mitosis and cytokinesis. *Cell Cycle*. 2009;8(15):2385-2398.
48. Hardie DG, Scott JW, Pan DA, Hudson ER. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett*. 2003;546(1):113-120.
49. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazakis C. Metformin and cancer. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):228-235.
50. Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci*. 2004;29:18-24.
51. Pollak M. Insulin-like growth factor-related signaling and cancer development. *Recent Results Cancer Res*. 2007;174:49-53.
52. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, Fan C, McNamara K, Kozlowski P, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature*. 2007;448:807-810.
53. Shaw RJ, Katja A, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005;310(5754):1642-1646.
54. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Ann Rev Biochem*. 2006;75:137-163.
55. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*. 2008;30:214-226.
56. Davies S, Sim AT, Hardie DG. Location and function of three sites phosphorylated on rat acetyl-CoA carboxylase by the AMP-activated protein kinase. *Eur J Biochem*. 1990;187:183-190.
57. Faubert B, Boily G, Izreig S, Griss T, Samborska B, Dong Z, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab*. 2013;17, 113-124.
58. Dekanty A, Lavista-Llanos S, Irisarri M, Oldham S, Wappner P. The insulin-P13K/TOR pathway induces a HIF-dependent transcriptional response in *Drosophila* by promoting nuclear localization of HIF-alpha/Sima. *J Cell Sci*. 2005;118:5431-5441.
59. Koo SH, Flechner L, Qi L, Zhang X, Sreaton RA, Jeffries S, et al. The CREB co-activator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*. 2005;437:1109-1111.
60. Hezel AF, Bardeesy N. LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene*. 2008;27(55):6908-6919.
61. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(8):563-575.
62. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348:607-614.
63. Pollak MN. Investigating metformin for cancer

- prevention and treatment: The end of the beginning. *Cancer Discov.* 2012;2:778-790.
64. Larsson O, Morita M, Topisirovic I, Alain T, Blouin MJ, Pollak M, et al. Distinct perturbation of the transcriptome by the antidiabetic drug metformin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:8977-8982.
  65. Sahra IB, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auburger P, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin d1 level. *Oncogene.* 2008;27(25):576-586.
  66. Sahra IB, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, Auburger P, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through redd1. *Cancer Res.* 2011;71(13):4366-4372.
  67. Yasmeen A, Beauchamp MC, Piura E, Segal E, Pollak M, Gotlieb WH. Induction of apoptosis by metformin in epithelial ovarian cancer: Involvement of the Bcl-2 family proteins. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):492-498.
  68. Sahra IB, Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: A new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther.* 2010;9(5):1092-1099.
  69. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1695-1700.
  70. Salani B, Maffioli S, Hamoudane M, Parodi A, Ravera S, Passalacqua M, et al. Caveolin-1 is essential for metformin inhibitory effect on igf1 action in non-small-cell lung cancer cells. *FASEB J.* 2012;26(2):788-798.
  71. Quinn BJ, Dallos M, Kitagawa H, Kunnumakkara AB, Memmott RM, Hollander MC, et al. Inhibition of lung tumor-igenesis by metformin is associated with decreased plasma IGF-I and diminished receptor tyrosine kinase signaling. *Cancer Prev Res.* 2013;6(8):801-810.
  72. Feng Y, Ke C, Tang Q, Dong H, Zheng X, Lin W, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating STAT3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1088.
  73. Colquhoun AJ, Venier NA, Vandersluis AD, Bella R, Sugar LM, Kiss A, et al. Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(4):346-352.
  74. Li L, Han R, Xiao H, Lin C, Wang Y, Liu H, et al. Metformin sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro and in vivo through inhibition of IL-6 signaling and EMT reversal. *Clin Cancer Res.* 2014;20(10):2714-2726.
  75. Blandino G, Valerio M, Cioce M, More F, Casadel L, Pulito C, et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of dicer and c-myc. *Nat Commun.* 2012;3:865.
  76. Xu Y, Lu S. Metformin inhibits esophagus cancer proliferation through up-regulation of usp7. *Cell Physiol Bio-chem.* 2013;32(5):1178-1186.
  77. Algire C, Amrein L, Zakikhani M, Panasci L, Pollak M. Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(2):351-360.
  78. Niehr F, von Euw E, Attar N, Guo D, Matsunaga D, Sazegar H, et al. Combination therapy with vemurafenib (PLX4032/RG7204) and metformin in melanoma cell lines with distinct driver mutations. *J Transl Med.* 2011;24(9):76.
  79. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(1):77-87.
  80. Lengyel E, Litchfield LM, Mitra AK, Nieman KM, Mukherjee A, Zhang Y, et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):479. e1-10.
  81. Uehara T, Mitsunashi A, Tsuruoka N, Shozu M. Metformin potentiates the anticancer effects of cisplatin under normoxic conditions in vitro. *Oncol Rep.* 2015;33(2):744-750.
  82. Fasih A, Elbaz HA, Hüttemann M, Konski AA, Zielske SP. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by metformin through the AMPK pathway. *Radiat Res.* 2014;182(1):50-59.
  83. Nangia-Makker P, Yu Y, Vasudevan A, Farhana L, Rajendra SG, Levi E, et al. Metformin: A potential therapeutic agent for recurrent colon cancer. *PLoS One.* 2014;9(1):e84369.
  84. Barriere G, Tartary M, Rigaud M. Metformin: A rising star to fight the epithelial-mesenchymal transition in oncology. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(2):333-340.
  85. Duque JE, López C, Cruz N. Antitumor mechanisms of metformin: Signaling, metabolism, immunity and beyond. *Univ Sci.* 2010;15(2):122-129.
  86. Cancer Today. Corpus Uteri. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>. Revisado el 13/04/2020.
  87. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674-1685.
  88. Ko EM, Walter P, Clark L, Jackson A, Franasiak J,

- Bolac C, et al. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: Prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2014;133:28-32.
89. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31:2607-2618.
  90. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:441-446.
  91. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625-1638.
  92. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;140:184-190.
  93. Sivalingam VN, Kitson S, McVey R, Roberts C, Pemberton P, Gilmour K, et al. Measuring the biological effect of presurgical metformin treatment in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(3):281-289.
  94. Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, Rogers CJ, Colbert LH, Nunez NP, et al. Reducing the weight of cancer: Mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:659-669.
  95. Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. mTOR Complex1-S6K1 signaling: At the crossroads of obesity, diabetes and cancer. *Trends Mol Med*. 2007;13:252-259.
  96. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-781.
  97. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of endometrial carcinoma: Etiologic importance of hormonal and metabolic influences. *Adv Exp Med Biol*. 2017;943:3-46.
  98. Guo H, Kong W, Zhang L, Han J, Clark LH, Yin Y, et al. Reversal of obesity-driven aggressiveness of endometrial cancer by metformin. *Am J Cancer Res*. 2019;9(10):2170-2193.
  99. Renehan A, Tyson M, Egger M, Heller R, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-578.
  100. Crosbie E, Zwahlen M, Kitchener H, Egger M, Renehan A. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:3119-3130.
  101. Schuler KM, Rambally BS, DiFurio MJ, Sampey BP, Gehrig PA, Makowski L, et al. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer. *Cancer Med*. 2015;4(2):161-173.
  102. O'Flanagan CH, Bowers LW, Hursting SD. A weighty problem: Metabolic perturbations and the obesity-cancer link. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;23:47-57.
  103. Friberg E, Orsini N, Mantzoros C, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetol*. 2007;50:1365-1374.
  104. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(6):611-616.
  105. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2014;135:163-171.
  106. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care*. 2007;30:561-567.
  107. Wallbillich JJ, Josyula S, Saini U, Zingarelli RA, Priya Dorayappan KD, Riley MK, et al. High Glucose-Mediated STAT3 Activation in Endometrial Cancer Is Inhibited by Met-ormin: Therapeutic Implications for Endometrial Cancer. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170318.
  108. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;106:2376-2381.
  109. Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R. Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 2003; 89:1697-704.
  110. Burzawa J, Schmeler K, Soliman P, Meyer L, Bevers M, Pustilnik T, et al. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204: e1-e7.
  111. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:886-895.
  112. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:921-929.
  113. McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJ. Over-expression of the insulin-like growth

- factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6373-6378.
114. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A, Kaye SB, Reis-Filho JS. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:261-271.
  115. Cheung LW, Hennessy BT, Li J, Yu S, Myers AP, Djordjevic B, et al. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. *Cancer Discov.* 2011;1:170-185.
  116. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497:67-73.
  117. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M, Dutt A, Getz G, Stefansson IM, et al. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:4834-4839.
  118. de la Iglesia N, Konopka G, Puram SV, Chan JA, Bachoo RM, You MJ, et al. Identification of a PTEN-regulated STAT3 brain tumor suppressor pathway. *Genes Dev.* 2008;22 (4):449-462.
  119. Gou S, Cui P, Li X, Shi P, Liu T, Wang C. Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133-cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action. *PLoS One.* 2013;8(5):e63969.
  120. Lee J, Kim JC, Lee SE, Quinley C, Kim H, Herdman S, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protein suppresses adenoma-to-carcinoma transition in *Apcmin/+* mice via regulation of Snail-1 (SNAIL) protein stability. *J Biol Chem.* 2012;287(22):18182-18189.
  121. Musteanu M, Blaas L, Mair M, Schleder M, Bilban M, Tauber S, et al. Stat3 is a negative regulator of intestinal tumor progression in *ApeMin* mice. *Gastroenterology.* 2010;138(3):1003-1011. e1-5.
  122. Vlahopoulos SA. Aberrant control of NF- $\kappa$ B in cancer permits transcriptional and phenotypic plasticity, to curtail dependence on host tissue: Molecular mode. *Cancer Biol Med.* 2017;(3):254-270.
  123. Lopez R, Arumugam A, Joseph R, Monga K, Boopalan T, Agullo P, et al. Hyperglycemia enhances the proliferation of non-tumorigenic and malignant mammary epithelial cells through increased leptin/IGF1R signaling and activation of AKT/mTOR. *PLoS One.* 2013;8(11):e79708.
  124. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signaling in cancer: New and unexpected biological functions. *Nature reviews Cancer.* 2014;14:736-746.
  125. Rath KS, Naidu SK, Lata P, Bid HK, Rivera BK, McCann GA, et al. HO-3867, a safe STAT3 inhibitor, is selectively cytotoxic to ovarian cancer. *Cancer Res.* 2014;74:2316-2327.
  126. Zhang X, Yue P, Page BD, Li T, Zhao W, Namanja AT, et al. Orally bioavailable small-molecule inhibitor of transcription factor Stat3 regresses human breast and lung cancer xenografts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:9623-9628.
  127. Tandon M, Chen Z, Othman AH, Pratap J. Role of Runx2 in IGF-1R $\beta$ /Akt- and AMPK/Erk-dependent growth, survival and sensitivity towards metformin in breast cancer bone metastasis. *Oncogene.* 2016;35(36):4730-4740.
  128. Deng XS, Wang S, Deng A, Liu B, Edgerton SM, Lind SE, et al. Metformin targets Stat3 to inhibit cell growth and induce apoptosis in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle.* 2012;11:367-376.
  129. Tang YL, Zhu LY, Li Y, Yu J, Wang J, Zeng XX, et al. Metformin use is associated with reduced incidence and improved survival of endometrial cancer: A meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5905384.
  130. Ezewuiro O, Grushko TA, Kocherginsky M, Habis M, Hurteau JA, Mills KA, et al. Association of Metformin use with outcomes in advanced endometrial cancer treated with chemotherapy. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147145.
  131. Zhang D, Zhao Y, Wang T, Xi Y, Li N, Huang H. Diabetes mellitus and long-term mortality of ovarian cancer patients. A systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(4):14-21.
  132. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014;384(9951):1376-1388.
  133. Wang SB, Lei KJ, Liu JP, Jia YM. Continuous use of metformin can improve survival in type 2 diabetic patients with ovarian cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7605.
  134. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(4):211-224.
  135. Kurman RJ, Shihe M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:433-443.
  136. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, Szender JB, Eng KH, Modugno F, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: Evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes Control.* 2017;28(5):469-486.
  137. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;19:3-10.
  138. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT,

- McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The gynecologic oncology group experience. *Cancer*. 1993;71:606–614.
139. Chia VM, O'Malley CD, Danese MD, Lindquist KJ, Gleeson ML, Kelsh MA, et al. Prevalence and incidence of comorbidities in elderly women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129:346-352.
140. Bakhru A, Buckanovich RJ, Griggs JJ. The impact of diabetes on survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121:106-111.
141. Ferriss JS, Ring K, King ER, Courtney-Brooks M, Duska LR, Taylor PT. Does significant medical comorbidity negate the benefit of up-front cytoreduction in advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:762-769.
142. Zhang D, Li N, Xi Y, Zhao Y, Wang T. Diabetes mellitus and risk of ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:43-52.
143. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W, Pratoomsot C, Saokaew S, Sruamsiri R. The effects of metformin on ovarian cancer: A systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1544-1551.
144. Gadducci A, Biglia N, Tana R, Cosio S, Gallo M. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:73-83.
145. Shen H, Cai M, Zhao S, Wang H, Li M, Yao S, et al. CYR61 over-expression associated with the development and poor prognosis of ovarian carcinoma. *Med Oncol*. 2014;31(8):117.
146. Lee KB, Byun HJ, Park SH, Park CY, Lee SH, Rho SB. CYR61 controls p53 and NF- $\kappa$ B expression through PI3K/Akt/mTOR pathways in carboplatin-induced ovarian cancer cells. *Cancer Lett*. 2012;315(1):86-95.
147. Chan KM, Han J, Fang D, Gan H, Zhang Z. A lesson learned from the H3. 3K27M mutation found in pediatric glioma: A new approach to the study of the function of histone modifications in vivo?. *Cell Cycle*. 2013;12(16):2546-2552.
148. Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumor immunity and immunotherapy. *Nature*. 2015;527:249-253.
149. Cao R, Zhang Y. The functions of E(Z)/EZH2-mediated methylation of lysine 27 in histone H3. *Curr Opin Genet Dev*. 2004;14:155-164.
150. Yi X, Guo J, Guo J, Sun S, Yang P, Wang J, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing of TIMP2 promotes ovarian cancer migration and invasion. *Sci Rep*. 2017;7:3568.
151. Hu S, Yu L, Li Z, Shen Y, Wang J, Cai J, et al. Over-expression of EZH2 contributes to acquired cisplatin resistance in ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther*. 2010;10:788-795.
152. Gallagher KA, Joshi A, Carson WF, Schaller M, Allen R, Mukerjee S, et al. Epigenetic changes in bone marrow progenitor cells influence the inflammatory phenotype and alter wound healing in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1420-1430.
153. Tang G, Guo J, Zhu Y, Huang Z, Liu T, Yu L, et al. Metformin inhibits ovarian cancer via decreasing H3K27 trimethylation. *Int J Oncol*. 2018;52(6):1899-1911.
154. Fu Y, Chen J, Pang B, Li C, Zhao J, Shen K. EZH2-induced H3K27me3 is associated with epigenetic repression of the ARHI tumor-suppressor gene in ovarian cancer. *Cell Bio-chem Biophys*. 2015;71:105-112.
155. Li H, Cai Q, Wu H, Vathipadiekal V, Dobbin ZC, Li T, et al. SUZ12 promotes human epithelial ovarian cancer by suppressing apoptosis via silencing HRK. *Mol Cancer Res*. 2012;1462-1472.
156. Guo J, Cai J, Yu L, Tang H, Chen C, Wang Z. EZH2 regulates expression of p57 and contributes to progression of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 2011;102: 530-539.
157. Principe DR, Doll JA, Bauer J, Jung B, Munshi HG, Bartholin L, et al. TGF- $\beta$ : Duality of function between tumor prevention and carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt369.
158. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: A case-control analysis. *Gynecol Oncol*. 2011;123:200-204.
157. Febbraro T, Lengyel E, Romero IL. Old drug, new trick: repurposing metformin for gynecologic cancers? *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):614-621.
158. Romero IL, McCormick A, McEwen KA, Park S, Karrison T, Yamada SD, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):61-67.
159. Kumar S, Meuter A, Thapa P, Langstraat C, Giri S, Chien J, et al. Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: A case-control study. *Cancer*. 2013;119:555-562.
160. Xiao X, He Q, Lu C, Werle KD, Zhao RX, Chen J, et al. Metformin impairs the growth of liver kinase B1-intact cervical cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):249-255.
161. 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.
162. Yung MM, Chan DW, Liu VW, Yao KM, Ngan HY. Activation of AMPK inhibits cervical cancer cell

- growth through AKT/FOXO3a/FOXM1 signaling cascade. *BMC Cancer*. 2013;13:1-8.
163. Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, Liang MC, Contreras CM, Boren T, et al. DH. Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One*. 2009;4(4):e5137.
164. Do MT, Kim HG, Khanal T, Choi JH, Kim DH, Jeong TC, et al. Metformin inhibits heme oxygenase-1 expression in cancer cells through inactivation of Raf-ERK-Nrf2 signaling and AMPK-independent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;271:229-238.
165. Yudhani RD, Astuti I, Mustofa M, Indarto D, Muthmainah M. Metformin modulates Cyclin D1 and P53 Expression to inhibit cell proliferation and to induce apoptosis in cervical cancer cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(6):1667-1673.
166. Ferrer CM, Sodi VL, Reginato MJ. O-GlcNAcylation in cancer biology: Linking metabolism and signaling. *J Mol Biol*. 2016;428:3282-3294.
167. Bond MR, Hanover JA. A little sugar goes a long way: The cell biology of O-GlcNAc. *J Cell Biol*. 2015;208:869-880.
168. Ma Z, Vosseller K. Cancer metabolism and elevated O-GlcNAc in oncogenic signaling. *J Biol Chem*. 2014;289:34457-34465.
169. Kim M, Kim YS, Kim H, Kang MY, Park J, et al. O-linked N-acetylglucosamine transferase promotes cervical cancer tumorigenesis through human papillomaviruses E6 and E7 oncogenes. *Oncotarget*. 2016;7:44596-44607.
170. Kim MY, Kim YS, Kim M, Choi MY, Ron GS, Lee DH, et al. Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation via decreased AMPK O-GlcNAcylation. *Anim Cells Syst*. 2019;23(4):302-309.
171. Tseng CH. Metformin use and cervical cancer risk in female patients with type 2 diabetes. *Oncotarget*. 2016;7(37):59548-59555.
172. Hanprasertpong J. Metformin – A Possible Way to Reduce Risk and Improve Oncological Outcome of Cervical Cancer. *Thai J Obstet Gynecol*. 2016;24:142-144.
173. Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A, Peerawong T, Hemman W, Kornsilp S. The effect of metformin on oncological outcomes in cervical cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Internat J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):131-137.
174. Yudhani RD, Muthmainah, Indarto D. Combination of high dose of metformin and low dose of cisplatin increases apoptosis in cervical cancer cells line. *Bali Med J*. 2017;3(3)(IBL Conference 2017 Special Issue): S47-S50.