



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“EFECTO DE LA METFORMINA EN DIABETES Y
CÁNCER”**

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:

PEDRO EMMANUEL PATIÑO ESPINO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA**

ASESOR: DR. VICTOR MANUEL BAIZABAL AGUIRRE

CO-ASESOR: DRA. ROSA RICO MATA

Morelia, Michoacán, Mayo 2018

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“EFECTO DE LA METFORMINA EN DIABETES Y
CÁNCER”**

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:

PEDRO EMMANUEL PATIÑO ESPINO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA**

ASESOR: DR. VICTOR MANUEL BAIZABAL AGUIRRE

CO-ASESOR: DRA. ROSA RICO MATA

Morelia, Michoacán, Mayo 2018

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis tutores el Dr. Víctor Manuel Baizabal Aguirre y a la Dra. Rosa Rico Mata por su dedicación, motivación, guía y enseñanza, pero en especial tanta paciencia que han tenido y comprensión para apoyarme a terminar este proyecto.

Gracias a mis amigos que estuvieron ahí cuando los necesitaba en momentos muy difíciles en el transcurso de esta parte de mi vida estudiantil.

Agradezco a mis profesores en especial al Dr. Fernando Pintor Ramos, que a pesar de que ya no esté con nosotros me ayudó a comprender que la anatomía no es difícil.

Agradezco de todo corazón a mi familia, a mis padres y mi hermana por apoyarme a estudiar y lograr llegar al final de esta meta, a pesar de los altibajos en mi vida, nunca me abandonaron.

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
DESARROLLO	4
1. GENERALIDADES DE LA METFORMINA	4
1.1. Origen de la metformina	4
1.2 Aspectos farmacocinéticos de la metformina	5
2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA METFORMINA	6
3. ACCIÓN DE LA METFORMINA DENTRO DEL ORGANISMO TANTO EN CONDICIONES NORMALES COMO EN UNA ALTERACION DEL METABOLISMO (DIABETES MELLITUS)	7
3.1 Mecanismo de acción de la insulina	8
a) Vía de señalización de las MAP cinasas	9
b) Vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)	11
3.2. Regulación del transporte de glucosa y la función de GLUT4	14
3.3 Resistencia a la insulina	17
4. MECANISMO DE LA METFORMINA EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA A INSULINA	17
5. METFORMINA EN PACIENTES CON CÁNCER	18
6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN CÁNCER	21
7. USO DE LA METFORMINA EN PEQUEÑAS ESPECIES ANIMALES	25
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	34

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

No. DE FIGURA	PÁGINA
Figura 1. Estructura del hidrocloreuro de metformina (1, 1-dimetilbiguanide hidrocloreuro)	4
Figura 2. Planta <i>Galega officinalis</i>	5
Figura 3. Efectos de la metformina en hígado, adipocitos, páncreas, tejido muscular y entérico.....	8
Figura 4. Estructura 3D de la insulina humana	9
Figura 5. Activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK) por acción de la insulina.....	10
Figura 6. Activación de la vía PI3K/Akt por insulina	12
Figura 7. Puntos de regulación de la cascada de señalización mTORC1	14
Figura 8. Regulación del transporte de glucosa por la insulina	16
Figura 9. Acción de la metformina en respuesta a la resistencia a insulina y su relación con la vía de Akt/PI3K y la movilización de GLUT4 a la membrana plasmática	19
Figura 10. Relación entre metabolismo y cáncer.....	20
Figura 11. Mecanismo de acción de la metformina en el cáncer.....	22
Figura 12. Efecto protector de la metformina en el cáncer	23
Figura 13. “Metformina Perros Tritón” presentaciones de la metformina de 200 mg y 400 mg de los laboratorios Tritón	25
Figura 14. Mapa de la ciudad de Morelia, Michoacán, donde se muestra la ubicación de las veterinarias encuestadas.....	26
No. DE TABLA	
Tabla 1. Efecto de metformina en pacientes humanos con cáncer.....	19
Tabla 2. Reportes experimentales <i>in vitro</i> del efecto de la Metformina en líneas celulares de cáncer	24
Tabla 3. Promedio mensual de pacientes caninos diabéticos atendidos y el uso de la metformina en animales diabéticos	26

RESUMEN

La metformina es un fármaco de la familia de las biguanidas que se utiliza para sensibilizar los tejidos periféricos a la insulina, utilizado principalmente en pacientes humanos con *Diabetes Mellitus tipo 2*, ocasionando una disminución en la concentración de glucosa plasmática y en la concentración de la insulina en plasma. Se sabe que la metformina produce un desequilibrio energético al inhibir la actividad del complejo I mitocondrial y activa a la cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) en citoplasma, lo que ocasiona un cambio de metabolismo anabólico a catabólico; la célula activa mecanismos de inhibición de la lipogénesis, angiogénesis, glucogénesis y síntesis de proteínas, por esta razón la metformina puede tener un efecto antineoplásico por su actividad indirecta propiciando un microambiente desfavorable para la proliferación celular, especialmente de tumores de tejidos insulino-dependientes.

Este trabajo se enfocó a recopilar información sobre las investigaciones en la aplicación de la metformina encontrando que en las últimas décadas se han realizado diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* donde se observó diferentes grados en la disminución del crecimiento de los diferentes tipos de cáncer. Por otro lado, en el ámbito veterinario, mediante una encuesta realizada en este trabajo se muestra que se reconoce que las pequeñas especies como son perros y gatos, pueden llegar a padecer de *Diabetes Mellitus tipo 2*, sin embargo actualmente no se les da seguimiento al tratamiento de dicha enfermedad o no se utiliza la metformina para su medicación.

Palabras clave: Metformina, Diabetes Mellitus, Cáncer, AMPK, insulina

ABSTRACT

Metformin is a drug of the family of biguanides that is used to sensitize peripheral tissues to insulin, used mainly in human patients with type 2 diabetes mellitus, causing a decrease in the concentration of plasma glucose and in the concentration of insulin in plasma. It is known that metformin produces an energy imbalance by inhibiting the activity of mitochondrial complex I and activates the kinase activated by adenosine monophosphate (AMPK) in cytoplasm, which causes a change from anabolic to catabolic metabolism; the cell activates mechanisms of inhibition of lipogenesis, angiogenesis, glycogenesis and protein synthesis, for this reason metformin can have an antineoplastic effect by its indirect activity propitiating an unfavorable microenvironment for cell proliferation, especially of tumors of insulin-dependent tissues.

This work focused on collecting information about the research on the application of metformin, finding that in the last decades several studies have been carried out both in vivo and in vitro where different degrees of growth decrease of different types of cancer were observed. On the other hand, in the veterinary field, through a survey conducted in this work shows that it is recognized that small species such as dogs and cats, can get to suffer from type 2 diabetes mellitus, however currently they are not followed up on treatment of that disease or metformin is not used for their medication.

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya varios años en el laboratorio del Dr. Víctor Manuel Baizabal Aguirre, ubicado en el Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia se han estudiado algunas de las vías de señalización que intervienen en el cáncer. Una de estas vías es la denominada Wnt/ β -catenina, que se ha relacionado con el cáncer colorrectal. El M. C. Octavio Silva García, estudiante de doctorado, se interesó en el posible efecto de la metformina sobre la vía Wnt/ β -catenina y sus resultados experimentales indicaron que la metformina reduce los niveles de β -catenina. Estos antecedentes nos motivaron a realizar una investigación documental retrospectiva sobre el uso de la metformina y su efecto en los diferentes tipos de cáncer, así como en la diabetes mellitus, ya que a los pacientes con esta enfermedad crónico-degenerativa se les administra metformina para ayudar a la reducción de glucosa en sangre, sin causar hipoglucemia. También se ha visto que los animales, especialmente los perros y gatos, son propensos a padecer diabetes mellitus, principalmente por la falta de conocimiento de las personas a la hora de alimentar a los animales de compañía.

Debido a que la metformina es un medicamento que se ha usado desde hace más de 50 años, esta investigación se realiza como apoyo teórico para reunir información depositada en bancos de datos y discutir sobre los avances en el uso de la metformina en la diabetes y el cáncer. La intención ha sido proponer estrategias experimentales que amplíen el conocimiento sobre el mecanismo de acción de la metformina en la diabetes y el cáncer. Además, también nuestro interés se enfocó en conocer el uso de la metformina en el ámbito veterinario, por lo cual hemos incluido datos de su prescripción para el tratamiento de diabetes y cáncer en perros y gatos.

DESARROLLO

1. GENERALIDADES DE LA METFORMINA

1.1. Origen de la metformina

El nombre químico de la metformina es 1,1-dimetilbiguanide hidrocloreto (Figura 1). La metformina es un fármaco que junto con la fenformina y la butformina, constituye el grupo terapéutico de las biguanidas.

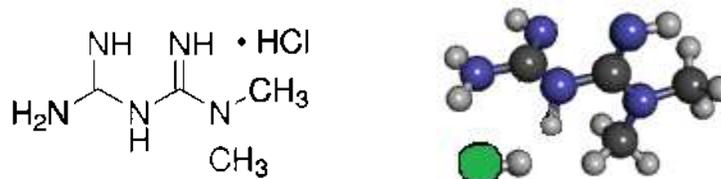


Figura 1. Estructura del hidrocloreto de metformina (1, 1-dimetilbiguanide hidrocloreto). Su fórmula molecular condensada es $C_4H_{11}N_5HCl$ con un peso molecular de 165.62 g/mol y un pKa de 12.4. Estructura 2D (izquierda) y 3D (derecha). ●N ●C ●H ●Cl. Tomado y modificado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin_hydrochloride#section=3D-Conformer

Las biguanidas, identificadas en la planta *Galega officinalis* también llamada galega o ruda cabruna, se forman por la unión de dos moléculas de guanidina (Figura 2). La *Galega officinalis* es una planta herbácea perenne que crece en hábitats arenosos y húmedos de Europa, Asia Menor e Irán. Esta planta se usó con fines medicinales durante más de tres siglos, especialmente para tratar los síntomas de la diabetes del tipo 2. También se encuentra en Argentina, Chile, Ecuador y en Nueva Zelanda. Se la introdujo en los Estados Unidos como planta forrajera hacia fines del siglo XIX; sin embargo, debido a su toxicidad, se dejó de cultivar y se convirtió en maleza. La metformina fue conocida y usada por el Dr. Eusebio García en Filipinas en la década de los 40 para tratar la malaria (Setti, 2016) y en la actualidad se le prefiere como fármaco de primera elección, accesible y de bajo costo, preventivo y anti-hiperglucémico en el diabético tipo 2, con sobrepeso u obeso, así como en el síndrome dismetabólico.



Figura 2. Planta *Galega officinalis*. Utilizada antiguamente para tratar los síntomas de la diabetes del tipo 2. Las biguanidas, como la metformina, se identificaron en esta planta. (Loiola, 2012)

1.2 Aspectos farmacocinéticos de la metformina

Para usar la metformina en el campo experimental y médico se deben considerar los datos siguientes, proporcionados por Castro y Castro en el 2006:

Viabilidad: Del 50 al 60% de la metformina se absorbe en el intestino delgado. La vida media de absorción estimada es de 0.9 a 2.6 horas.

Concentración plasmática: La metformina alcanza un máximo de 1 a 2 μg por mililitro de plasma sanguíneo, en un periodo de 1 a 2 horas después de una dosis oral de 500 a 1000 mg. Se ha demostrado que la metformina se une a proteínas plasmáticas.

Vida media plasmática: Se estima en 1.5 a 4.9 horas.

Metabolismo: La metformina no sufre biotransformación alguna por tener dos grupos metilo ($-\text{CH}_3$) unidos a un nitrógeno (N) del núcleo biguanida. La metformina no requiere ser metabolizada por el hígado.

Distribución tisular: La metformina se distribuye en muchos tejidos en concentraciones similares al plasma periférico. Se han medido altas concentraciones de metformina en el hígado, riñón, glándulas salivales y pared intestinal.

Eliminación: Aproximadamente el 90% de metformina se elimina por la orina en 12 horas y el 100% en un lapso de 24 horas. Su eliminación renal y se realiza por filtración glomerular y tubular.

Tolerancia: La metformina promueve la tolerancia oral a la glucosa, mientras que la concentración de la insulina plasmática disminuye en pacientes con hiperinsulinemia.

Actividad y Metabolismo oxidativo: La metformina disminuye de 10 a 20% la oxidación de los ácidos grasos, lo que provoca una reducción de la concentración de glucosa en la sangre.

2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA METFORMINA

Los efectos secundarios principales de la metformina las alteraciones gastrointestinales inespecíficas. La acidosis láctica es el efecto secundario más grave, por lo que no debe administrarse a los pacientes femeninos en periodo de gestación, o personas con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular grave. Se ha descrito de forma excepcional hepatotoxicidad por este fármaco (Olivera *et al.*, 2010).

De acuerdo con los estudios reportados en VADEMECUM (2013), no se han observado evidencias de carcinogénesis por toxicidad crónica de 91 semanas de duración en ratones y de 104 semanas en ratas, con dosis 4 veces superiores a las prescritas en la clínica. Sin embargo, en las ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día se observó un aumento de la incidencia de pólipos benignos en el estroma uterino.

La metformina se excreta en la leche materna y alcanza niveles similares a los que se obtienen en plasma. Debido al potencial para causar hipoglucemias en el lactante, se recomienda no administrar metformina durante la lactancia. (VADEMECUM, 2013).

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados por la administración de metformina son: diarrea, náusea, vómito, flatulencia y

malestar abdominal, los cuales suelen ser dosis-dependientes y pueden evitarse con incrementos paulatinos de la dosificación, con retiro total de la misma, o con la administración conjunta de los alimentos.

3. ACCIÓN DE LA METFORMINA DENTRO DEL ORGANISMO TANTO EN CONDICIONES NORMALES COMO EN UNA ALTERACION DEL METABOLISMO (DIABETES MELLITUS)

La metformina es un fármaco que se utiliza para sensibilizar los tejidos periféricos a la insulina. Una *buena* sensibilidad a la insulina significa que el tejido solo requiere una baja concentración de glucosa en sangre para satisfacer las necesidades de glucosa intracelular. Una *baja* sensibilidad a la insulina significa que se requiere una mayor concentración de esta hormona peptídica para que las células de un tejido tengan una concentración de glucosa apropiada. La metformina ocasiona una disminución en la concentración de glucosa plasmática y en la concentración de la insulina; además, aumenta el número y la actividad del transportador de glucosa GLUT-4, cuya función se explicará con mayor detalle más adelante (VET, 2011).

En pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina los efectos de la disminución de glucosa debido a la administración de metformina se atribuyen, en parte, a la disminución en la reserva hepática de glucosa. Esto es debido a que en los hepatocitos se suprime la gluconeogénesis estimulada por el glucagón, ocasionando una baja en la concentración de glucosa plasmática. Por otro lado, la metformina promueve la utilización de glucosa en los músculos periféricos, porque aumenta la sensibilidad a la insulina. Otras acciones de la metformina también contribuyen a disminuir la absorción intestinal de glucosa, aminoácidos, vitamina B12, sales biliares y agua. En la **Figura 3** se esquematiza las actividades de la metformina sobre algunos tejidos involucrados en el metabolismo y absorción de la glucosa (Castro y Castro; 2006).

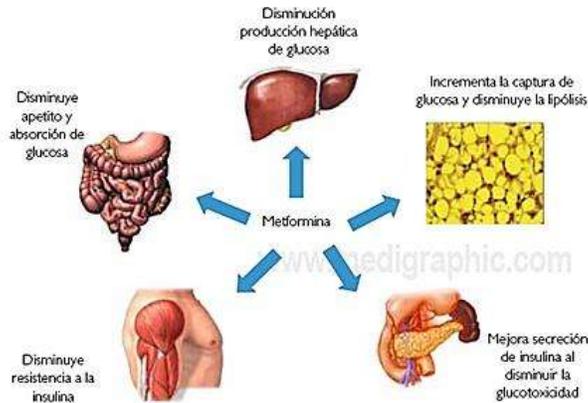


Figura 3. Efectos de la metformina en hígado, adipocitos, páncreas, tejido muscular y entérico (Tomado de Coyote y Miranda, 2008).

3.1 Mecanismo de acción de la insulina

La insulina es una hormona secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como preproinsulina de una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugoso. Esta proteína sufre algunas modificaciones de su estructura (plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro) dentro de microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, dando lugar a la proinsulina, que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. La insulina madura está compuesta por dos cadenas polipeptídicas denominadas Alfa con 21 aminoácidos y Beta con 30 aminoácidos unidas por puentes disulfuro (**Figura 4**). La insulina humana difiere de la insulina de porcino en un solo aminoácido, Ala30, de la cadena B de la insulina humana por Tyr, mientras que en la insulina de bovino; la diferencia se encuentra en tres posiciones la misma que la de porcino y dos más en la cadena A, Try8 por Ala e Ile10 por Val como se muestra en la figura 4 (Devlin, 2006).

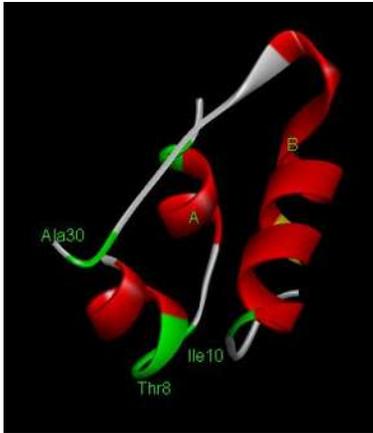


Figura 4. Estructura 3D de la insulina humana, mostrando la cadena A, B y los aminoácidos que cambian en la insulina de porcino; Ala30 por Try, en bovino Ala30 por Try, Try8 por Ala e Ile10 por Val.

<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=9INS>.
Código PDB 91NS.

La insulina controla funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y de lípidos. Una vez que la insulina interacciona con su receptor en la membrana plasmática de la célula activa principalmente la vía de cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Ambas vías de señalización comprenden un número importante de interacciones entre proteínas. Estas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina que están asociadas a la al metabolismo energético, la expresión de genes y efectos mitogénicos (Olivares y Arellano, 2008).

A continuación se describen las vías de transducción de señales antes mencionadas.

a) Vía de señalización de las MAP cinasas

Los efectos de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas están mediados principalmente por la activación de las MAP cinasas (**Figura 5**). La interacción de la insulina con su receptor (IR) específico promueve la autofosforilación de residuos de Tyr del dominio citoplasmático de IR (**Figura 5**). Esta autofosforilación activa la asociación de la proteína Shc (de homología al dominio 2 de la proteína Src)-a IR, la cual une al complejo Grb2/SOS (Gbr2, Growth factor receptor bound protein 2; SOS es Guanine Nucleotide Exchange Factor (GEF), capaz de activar a la proteína Ras (Olivares y Arellano, 2008). Ras es una GTPasa monomérica que controla diferentes fenómenos como la

integridad del citoesqueleto, la proliferación y diferenciación celular, la adhesión y migración celular y la apoptosis.

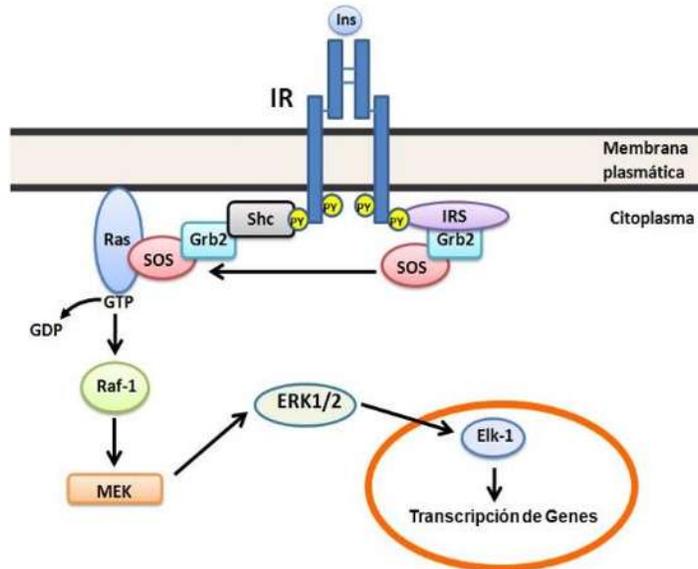


Figura 5. Activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK) por acción de la insulina. La insulina activa la vía de las MAPK, a través de dos mecanismos: en el primero, la activación del receptor de Insulina (IR) promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/SOS; SOS activa a Ras, la cual inicia el encendido de la cascada de las MAPK. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK (proteína perteneciente a la familia de las MAP cinasas, proteínas que fosforilan a las MAP cinasas) como las ERK1/2 y a su vez, activa a Elk-1 y se induce la expresión de genes. (Tomado de Olivares y Arellano, 2008). Grb2, Growth factor receptor bound protein 2; SOS es Guanine Nucleotide Exchange Factor (GEF), Ras es una GTPasa monomérica

Alternativamente a esta vía de señalización que activa a ERK1/2-Elk1, la insulina es capaz de activar a estas mismas enzimas por una vía independiente de Shc, pero que depende de la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS). Cuando IRS se activa forma un complejo molecular ternario con Grb2/SOS y, a partir de este punto, la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc (**Figura 5**) (Olivares y Arellano, 2008).

b) Vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)

La vía PI3K es el principal mecanismo activado por la insulina para regular el metabolismo de la glucosa y de lípidos. La vía PI3K se inicia cuando el receptor de la insulina activo y autofosforilado en residuos de Tyr, interacciona con el Sustrato del Receptor de Insulina (por sus siglas en inglés IRS) y lo fosforila (**Figura 6**). Las proteínas IRS contienen un dominio amino-terminal de homología a pleckstrina altamente conservado, seguido por un dominio de unión a fosfotirosinas (PTB), que en conjunto permiten el acoplamiento de IRS al IR activo.

Adicionalmente, los IRS (se conocen 4 isoformas, IRS-1 a IRS-4) contiene 8 a 18 sitios potenciales de fosforilación, que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2. De las 4 isoformas de IRS, la que está involucrada en el transporte de glucosa a las células es la isoforma 1, por lo que de aquí en adelante se hará referencia principalmente a IRS-1 (Olivares y Arellano, 2008).

Las PI3K son heterodímeros que constan de una subunidad reguladora (que puede tener una de las siguientes 5 subunidades: p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55PIK) y de una subunidad catalítica (que puede tener una de las cuatro subunidades siguientes: p110 α , p110 β o p110 δ). Estas subunidades reguladoras son proteínas adaptadoras que contienen dos dominios SH2, los cuales permiten su unión a IRS-1. La interacción entre ambas proteínas provoca cambios alostéricos en la conformación de la subunidad reguladora, dando por resultado la activación de la subunidad catalítica. A consecuencia de ello, p110 se localiza cerca de la membrana plasmática en donde tiene acceso a sus sustratos PI4-P (fosfatidilinositol 4-fosfato) y PI4, 5-P2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato), los cuales son fosforilados en la posición 3 del inositol, generando los productos PIP2 (PI3,4-bisfosfato) y PIP3 (PI3,4,5-trisfosfato), respectivamente (**Figura 6**) (Olivares y Arellano, 2008).

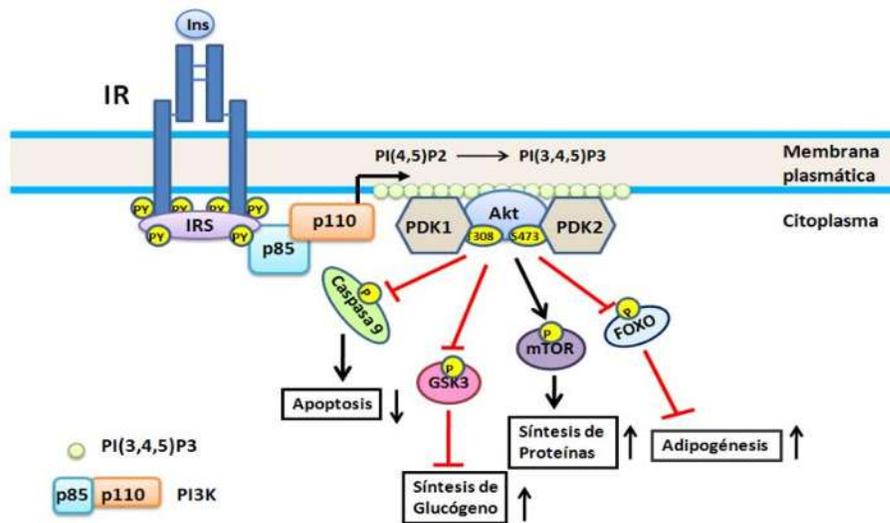


Figura 6. Activación de la vía PI3K/Akt por insulina. Esta vía es el principal mecanismo activado por la insulina para ejercer sus funciones en el metabolismo. El IR activo y autofosforilado activa a IRS, el cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tyr (Y) que al ser fosforilados por IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 da por resultado la activación de p110 y a consecuencia de ello, p110 tiene acceso a su sustrato PI (4,5) P2, el cual es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI (3, 4, 5) P3, que sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 y Akt. El complejo proteico PDK2 activa a Akt, induciendo una primera fosforilación en la Ser473, que es seguida por una fosforilación en la Thr308. Esta última inducida por PDK1. Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta como mTor, (Forkhead box) FOXO, GSK3 y caspasa 9. (Tomado de Olivares y Arellano, 2008)

El PIP3 sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 (cinasa dependiente de fosfoinosítidos-1), y Akt o proteína cinasa B (PKB). Después de su reclutamiento a la membrana plasmática Akt es fosforilada en dos residuos, la Ser473 y la Thr308.

La fosforilación en la Ser473 ocurre primero por acción del complejo proteico mTor/Rictor, también conocido como PDK2. Esta fosforilación parece promover la interacción entre el motivo hidrofóbico del carboxilo terminal de Akt y la cinasa PDK1 que la fosforila en la Thr308; estas dos fosforilaciones son importantes para que Akt se active completamente. Existen tres isoformas de Akt (Akt1-3), de las cuales, la isoforma 2 parece ser la que juega un papel importante en la incorporación de glucosa inducida por la insulina. La enzima Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de la

fosforilación de una lista creciente de sustratos, que incluye a la enzima glucógeno sintasa (GS), a la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), a la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), a la fosfofructocinasa 2 (PFK2), a la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB), a la molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), a la caspasa 9 y a la proteína antiapoptótica antagonista de Bcl2 (BAD) (**Figura 6**). Además, Akt inhibe varios sustratos, concretamente al complejo TSC-TBC, el cual es un regulador negativo de mTORC1, al factor de transcripción FOXO3a el cual estimula MurF1 y MAFbx (relacionados con la atrofia muscular), y a PRAS40, el cual inhibe a mTORC1.

La activación de Akt puede ser inducida por andrógenos, posiblemente por el incremento en la actividad de PI3K mediado por GPCR6A (G Protein-Coupled Receptor, Family C, Group 6, Member A). Adicionalmente, la activación de Akt es inhibida por la activación de receptores de ActRII, por medio del estímulo de Smad2 y Smad3, proteínas relacionadas con las vías de remodelación inflamatoria de TGF- β (**Figura 7**) (Bonilla, 2015).

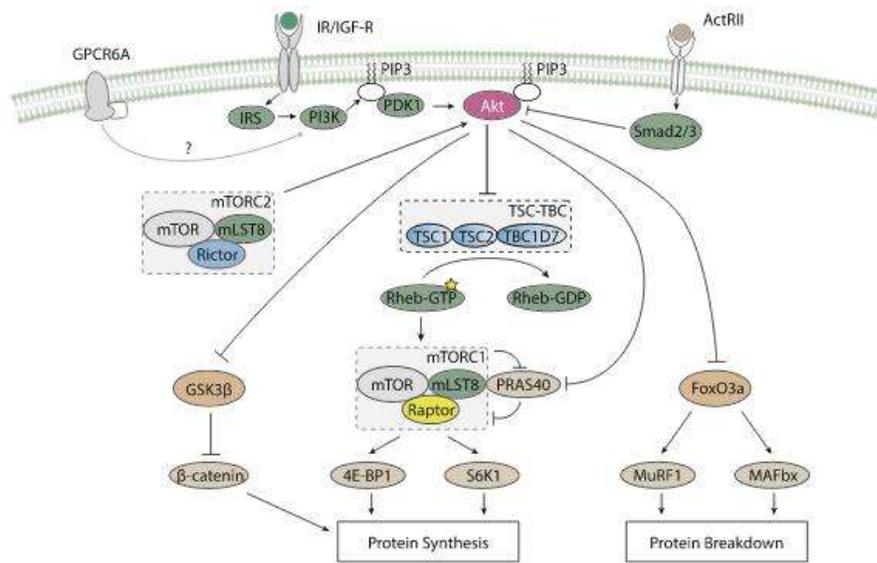


Figura 7. Puntos de regulación de la cascada de señalización mTORC1. Regulación de mTORC1 por factores de crecimiento: Regulación de mTORC1 por factores de crecimiento. La activación del IR y del IGF-1R conduce a la fosforilación del IRS que posteriormente activa PI3K. PI3K genera PIP3 que recluta PDK1 y Akt a la membrana plasmática. Akt es entonces activado por PDK1 y mTORC2. Akt activado a continuación, inhibe varios sustratos, a saber, el complejo TSC-TBC que funciona como un regulador negativo de mTORC1, GSK3 β Que degrada β-catenina, FoxO3a que estimula MuRF1 y MAFbx y PRAS40 que inhibe mTORC1. Akt activación también es inducida por los andrógenos, posiblemente mediante la mejora PI3K y mediada por GPCR6A. Adicionalmente, la activación de Akt es inhibida por la activación de receptores ActRII mediante la activación de Smad2 y Smad3 (Bond, 2016).

3.2. Regulación del transporte de glucosa y la función de GLUT4¹

Quizás uno de los mecanismos de acción de la insulina más estudiado y aún poco comprendido es el relacionado con la regulación del transporte de glucosa en células adiposas y musculares. La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la

¹El principal transportador de glucosa es GLUT, presente en numerosos tejidos y es una familia de genes que codifica varias isoformas. Los transportadores GLUT4 se encuentran principalmente en los tejidos sensibles a la insulina, como el músculo y los adipocitos, y son la única isoforma regulada por la contracción muscular. La importancia de los GLUT4 en los estados fisiopatológicos reside en que la disminución de las concentraciones intracelulares de estos transportadores da como resultado un estado de resistencia a la Insulina (RI). Al contrario, el incremento de la sensibilidad a la insulina está mediado por el aumento en la translocación de los GLUT4 a la membrana plasmática. (Gómez y Urdampilleta, 2012).

activación de PI3K y Akt. Evidencias recientes indican que el tránsito de GLUT4 a la membrana plasmática depende de varios mecanismos, entre los que se encuentra la participación de la proteína AS160 (sustrato de Akt de 160 KDa), que contiene un dominio Rab/GAP. La proteína AS160, en su estado no fosforilado y activo, regula negativamente la actividad de las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tránsito vesicular de GLUT4, inhibiendo la exocitosis basal del transportador. Akt fosforila e inhibe a AS160, lo que incrementa el tránsito, dependiente Rab, del transportador GLUT4 a la membrana plasmática (**Figura 8**).

En años recientes se describió una vía de transporte de glucosa independiente de PI3K en adipocitos, que involucra a la proteína Cbl (proteína de ubiquitinación) y a las proteínas adaptadoras APS y proteína activada por catabolitos (CAP). La formación de un complejo proteico entre APS/CAP y Cbl, permite la fosforilación de ésta última por IR. El complejo CAP/Cbl fosforilado se disocia de IR y, a través de CAP, interacciona con la flotilina en microdominios de la membrana plasmática conocidos como balsas lipídicas (*lipid rafts*). Una vez localizada en estos microdominios, Cbl recluta al complejo proteico del proto-oncogén (CrkII) con el factor de intercambio de nucleótido de guanina de 145-kD (C3G). C3G activa a la proteína TC10, proteína G pequeña, miembro de la familia de Rho (proteína helicasa) la cual promueve la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática (**Figura 8**). Por otra parte, la activación de las proteínas cinasas C (PKCs) atípicas λ y ζ , inducida por la insulina, también intervienen en el transporte de glucosa. Se ha descrito que la activación de PKC- λ/ζ podría darse río abajo de PI3K y de TC10, es decir, podrían ser proteínas en donde convergen ambas vías de señalización involucradas en el transporte de glucosa. Por un lado, se ha sugerido que ambas PKCs pueden asociarse con PDK1, cuando ésta se ancla al PIP3 generado por la acción de PI3K, induciendo la fosforilación en los residuos de Thr402/Thr410 en el asa de activación de PKC. Por otra parte, TC10 activado interacciona con el complejo PKC atípica/Par6/Par3 (Par de partición), lo que induce el reclutamiento de ambas PKCs en la membrana plasmática, donde son activadas. Par3/Par6 son

dos proteínas de andamiaje recientemente descritas como proteínas que interaccionan con PKC- λ/ζ , y que en complejo participan en las funciones celulares de la PKC. Finalmente, podemos decir que independientemente de la vía que lleve a la activación de PKC- λ/ζ , ambas contribuyen de manera significativa a la translocación de GLUT4, inducida por la insulina (**Figura 8**) (Olivares & Arellano, 2008)

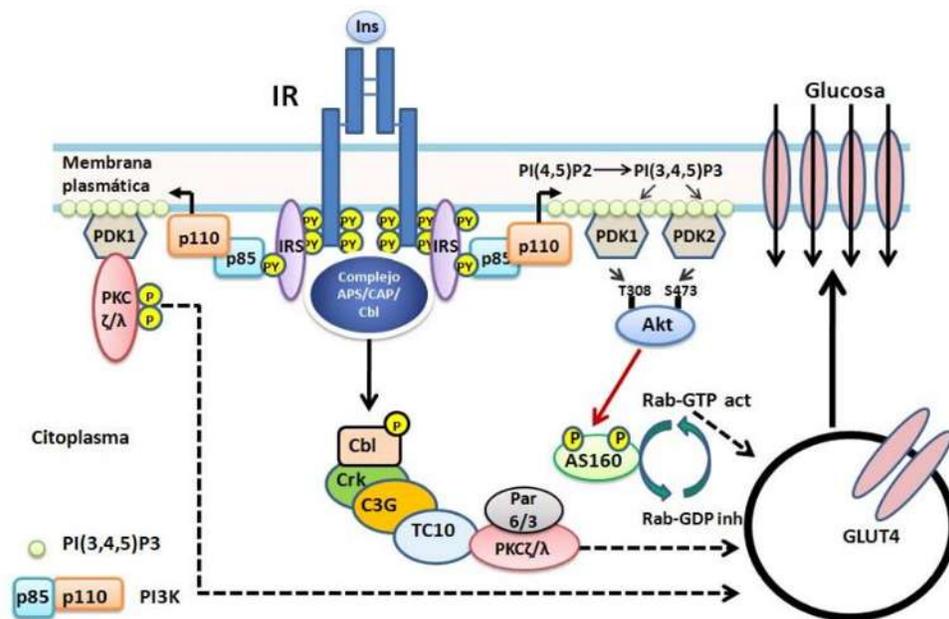


Figura 8. Regulación del transporte de glucosa por la insulina. La insulina promueve la translocación del transportador GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática. La proteína AS160 en su estado no fosforilado y activo regula negativamente a las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tránsito vesicular de GLUT4. AS160 estimula la hidrólisis del GTP unido a las Rab (generando Rab-GDP inactivo) e inhibiendo el tránsito vesicular. La inhibición de AS160 por fosforilación catalizada por Akt incrementa el tránsito dependiente de Rab-GTP de GLUT4 a la membrana plasmática. Por otra parte, PDK1 induce también la fosforilación de sitios críticos en el asa de activación de dos formas atípicas de la PKC (PKC λ/ζ), que contribuyen de manera significativa a la translocación de GLUT4 inducida por insulina. Recientemente, se describió un modelo alternativo independiente de PI3K/PDK1/Akt, mediante el cual la unión de insulina a su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía el complejo APS/CAP/Cbl. TC10 participa en la activación de las PKC- λ/ζ que produce la translocación de GLUT4 (Tomado de Olivares y Arellano, 2008).

3.3 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un estado patológico en el que las células que ordinariamente responden a la insulina dejan de hacerlo. Los individuos con resistencia a la insulina están predispuestos al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, esta insensibilidad se asocia frecuentemente con un número importante de desórdenes de salud, entre los que se encuentran la obesidad, la hipertensión, infección crónica y enfermedades de tipo cardiovascular (Olivares y Arellano, 2008). La acción de esta hormona a nivel celular está reducida, lo que aumenta la secreción de insulina. Esto permite compensar el defecto en la acción tisular y así mantener la homeostasis glicémica.

4. MECANISMO DE LA METFORMINA EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA A INSULINA

Como se ha mencionado, la metformina aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina (**Figura 9**). La metformina produce un desequilibrio energético porque inhibe la actividad del complejo I mitocondrial y activa a la cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) en citoplasma, lo que ocasiona un cambio de metabolismo anabólico a catabólico. La célula activa mecanismos de inhibición de la lipogénesis, angiogénesis, glucogénesis y síntesis de proteínas. Cuando la energía almacenada en forma de lípidos se gasta en su totalidad, la insulina se acopla a su receptor específico, lo cual ocasiona que la proteína Akt se active por la acción de PI3K, se fosforile AS160 y, junto con Rab promueve el transporte de GLUT4 a la membrana celular. GLUT4 transportará la glucosa extracelular al interior de la célula, dando como resultado una reducción de glucosa en sangre, sin causar hipoglucemia (**Figura 9**).

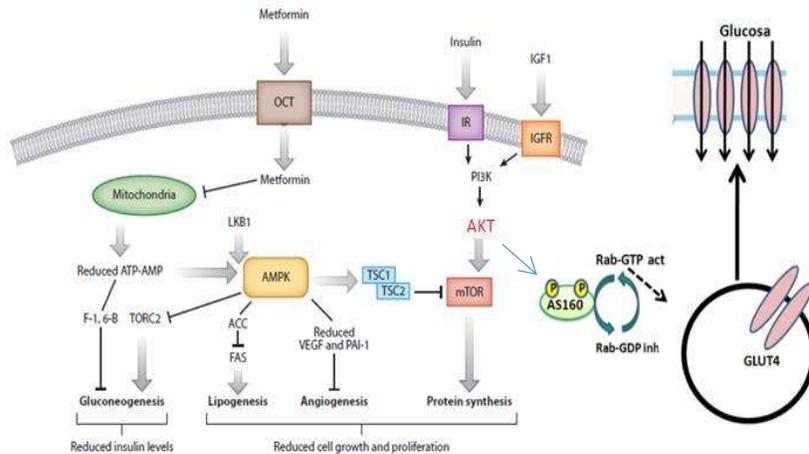


Figura 9. Acción de la metformina en respuesta a la resistencia a insulina y su relación con la vía de Akt/PI3K y la movilización de GLUT4 a la membrana plasmática, en el momento en el que la insulina interactúa con su receptor ocasionando que la proteína Akt se active por la acción de PI3K, se fosforile AS160 y, junto con Rab (generando Rab-GDP inactivo) promueve el transporte de GLUT4 a la membrana celular, por otro lado. Después de la absorción por el transportador de cationes orgánicos (OCT), la metformina provoca una reducción del ATP mediante la inhibición del complejo I mitocondrial que conduce a la activación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). La AMPK activada puede interrumpir la expresión génica implicada en la gluconeogénesis, la lipogénesis, la síntesis de proteínas y la angiogénesis (Modificado de Olivares y Arellano, 2008; Morales y Morris, 2015).

5. METFORMINA EN PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace ya varios años se han reportado algunas investigaciones que describen el efecto de metformina en pacientes con diabetes mellitus y su relación con diferentes procesos cancerosos. En la tabla 1 se muestran algunos reportes y su relación con el tipo de cáncer y otros efectos en los pacientes humanos, de acuerdo con la información que cada autor recopiló.

Tabla 1. Efecto de metformina en pacientes humanos con cáncer.

Dosis de metformina administrada	Tiempo del tratamiento	Número de pacientes	Tipo de proceso canceroso	Efecto reportado	Referencia
500 mg/12 h	3 meses	10	Síndrome ovárico poliquístico	No hubo regulación del ciclo menstrual durante el tratamiento; sin embargo, 3 de 7 pacientes tuvieron, al menos, una menstruación en el segundo o tercer mes de tratamiento. Durante el estudio se identificó una paciente embarazada.	Galindo, <i>et al.</i> , 2007
No especificado	10 años	8000	No especificado	54% menos de riesgo de tener cáncer	Libby <i>et al.</i> , 2009
No especificado	No especificado	62,809	No especificado	La adición de metformina a la insulina redujo el riesgo de desarrollo de cáncer en un 46%	García, 2009
No especificado	9 años	1,350	No especificado	Reducción de mortalidad a causa del cáncer	Landman, <i>et al.</i> , 2010
850 mg/3 veces al día	4 años	390	No especificado	El tratamiento prolongado con metformina incrementó el riesgo de déficit en vitamina B12, lo que dio lugar a un aumento de las concentraciones de homocisteína.	Jager, <i>et al.</i> , 2010
No especificado	5 años	516	Cáncer de mama	Reducción de cáncer de mama	Carranza y Carranza, 2013

De acuerdo con Bourlon *et al.* (2010) el 50% de los pacientes con cáncer de páncreas esporádico presentan una relación cercana con diabetes mellitus. De estos pacientes, la mitad recibió el diagnóstico de diabetes al mismo tiempo o después del diagnóstico de cáncer.

Uno de los factores por los cuales la obesidad se relaciona con el cáncer es que el sobrepeso, los bajos niveles de actividad física y hábitos dietéticos, así como el bajo consumo de fibra, alto consumo de carbohidratos refinados y grasas saturadas favorecen un incremento de la concentración de insulina

circulante. La hiperinsulinemia crónica disminuye la proteína transportadora de IGF y aumenta el IGF libre. Un sub-tipo de IGF, el IGF-1, amplifica el efecto de otros factores de crecimiento y aumenta la concentración de citocinas pro-inflamatorias y adipocinas que regulan la síntesis de estrógenos. La insulina y también IGF-1 estimulan la actividad tirosina cinasa de receptores de vías de crecimiento, como el IR el receptor de IGF-1 (IGF-1R) (**Figura 10**) y el receptor híbrido de IGF-1/IR, los cuales son expresados en altas concentraciones en células malignas. La activación de estos receptores resulta en una sobre-regulación del sustrato a insulina (insulin response substrate-1, IRS-1), que activa la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (mitogenic-activated protein (MAP) kinase) y de la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa/Akt (PI3K-Akt) (**Figura 10**)

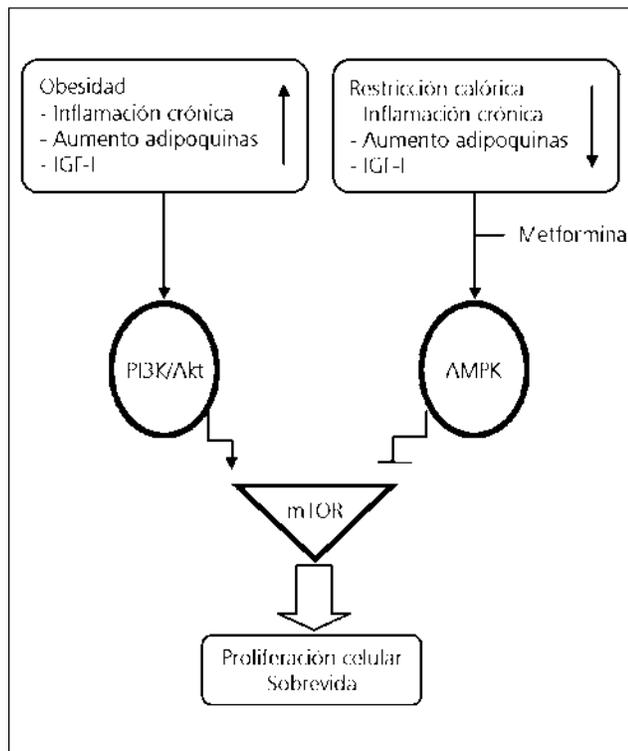


Figura 10. Relación entre metabolismo y cáncer. La obesidad induce un aumento de la actividad de PI3K/Akt y de mTOR, e incrementa el tiempo de vida media y la proliferación de células neoplásicas. Al contrario la restricción calórica y las drogas como la metformina, activan la vía de AMPK e inhiben la acción de mTOR (Tomado de Sánchez *et al.*, 2014).

Un estudio reciente demostró que la toma de metformina por 8,000 pacientes diabéticos durante 10 años resultó en un riesgo 54% menor de tener cáncer (Hernández, 2016).

6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN CÁNCER

La entrada de metformina a través del transportador de moléculas orgánica catiónicas (OCT), a la célula hepática, al músculo esquelético, a las células endoteliales, a las células beta pancreáticas y/o a las neuronas, provoca una alteración en el equilibrio energético de la célula porque inhibe específicamente el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (**Figuras 10-12**). La inhibición de este complejo inhibe la oxidación del NADH (nicotinamida adenina dinucleótido), lo cual disminuye el cociente NAD^+/NADH , que resulta en un incremento del cociente ADP (AMP)/ATP.

Un aumento de los niveles de AMP (adenosín-5'-monofosfato) activa a la proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) mediante su interacción en sitios específicos de regulación, causa un cambio conformacional en la enzima, que depende de la actividad de la cinasa de serina-treonina B1 (LKB1) (**Figura 11**).

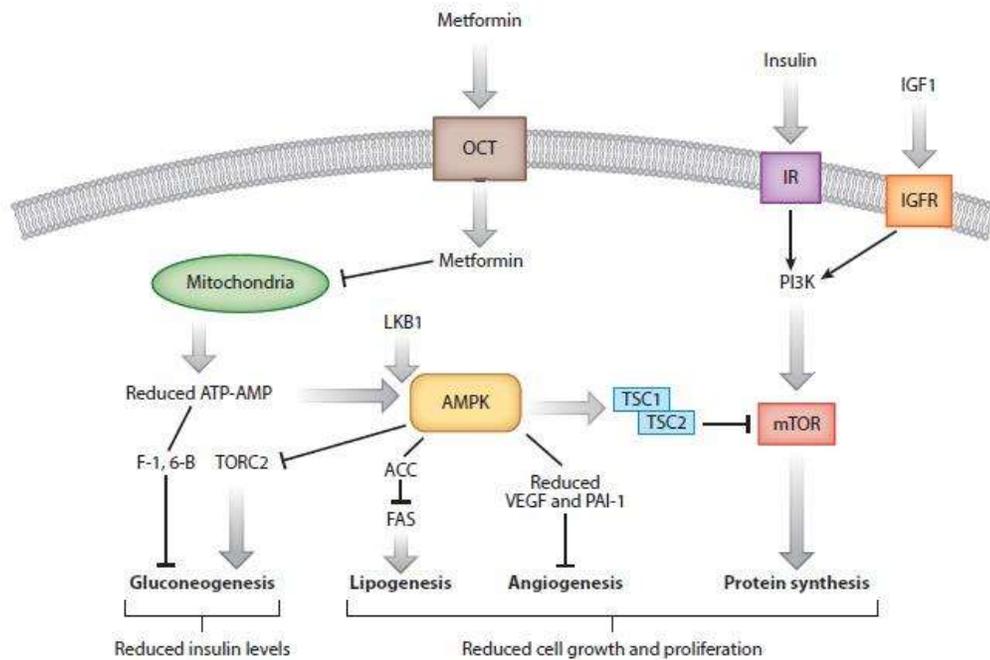


Figura 11. Mecanismo de acción de la metformina en el cáncer. Después de la absorción por el transportador de cationes orgánicos (OCT), la metformina provoca una reducción del ATP mediante la inhibición del complejo I mitocondrial que conduce a la activación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). La AMPK activada puede interrumpir la expresión génica implicada en la gluconeogénesis, la lipogénesis, la síntesis de proteínas y la angiogénesis. Abreviaturas: ACC, acetil-CoA carboxilasa; F-1,6-B, Fructosa-1,6-bisfosfatasa; FAS, sintasa de ácido graso; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; LKB1, Serina-treonina cinasa hepática B1; mTOR, diana de mamífero de rapamicina; PAI-1, activador de plasminógeno inhibidor-1; PI3K, fosfoinositide 3-cinasa; TORC2, transductor de la proteína 2 de unión a CREB; TSC2, esclerosis tuberosa 2; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (Tomado de Morales y Morris, 2015)

La activación de AMPK produce un cambio de estado anabólico a estado catabólico celular, en un intento por restablecer el equilibrio de energía a través de la fosforilación de las enzimas metabólicas y la activación de factores de transcripción que modulan la expresión de genes (**Figura 12**). (Peñafiel *et al.*, 2015; Morales y Morris, 2015; Zafra y Barberis, 2016; Jakubowicz, 2015; Gárciga y Licea, 2012; Dragan, 2011)

La metformina podría ejercer su efecto antineoplásico por su actividad indirecta (sistémica) y directa (celular). Debido a la regulación de procesos metabólicos a nivel sistémico como la gluconeogénesis, la reducción en la síntesis de lípidos y ácidos grasos, y la disminución plasmática de glucosa, insulina e IGF-1, la metformina propicia un microambiente desfavorable para la

proliferación celular, especialmente de tumores de tejidos insulino-dependientes. Además, la actividad inhibidora de la metformina sobre el complejo I mitocondrial deriva en el aumento de la activación de la AMPK y en la inhibición del complejo mTORC1, que se encuentra sobre activado en varias células de cáncer. La inhibición de mTORC1 disminuye la síntesis de proteínas y del factor inducible por hipoxia (HIF-1), restringiendo así la supervivencia celular, la metástasis y la angiogénesis. La metformina también regula la actividad del complejo mTORC, una vía independiente de AMPK. Asimismo, la activación de AMPK promueve el arresto del ciclo celular y la muerte mediada por p53. De igual manera, la AMPK disminuye los procesos inflamatorios al reducir la expresión de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y las interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8) (Herrera *et al.*, 2015).

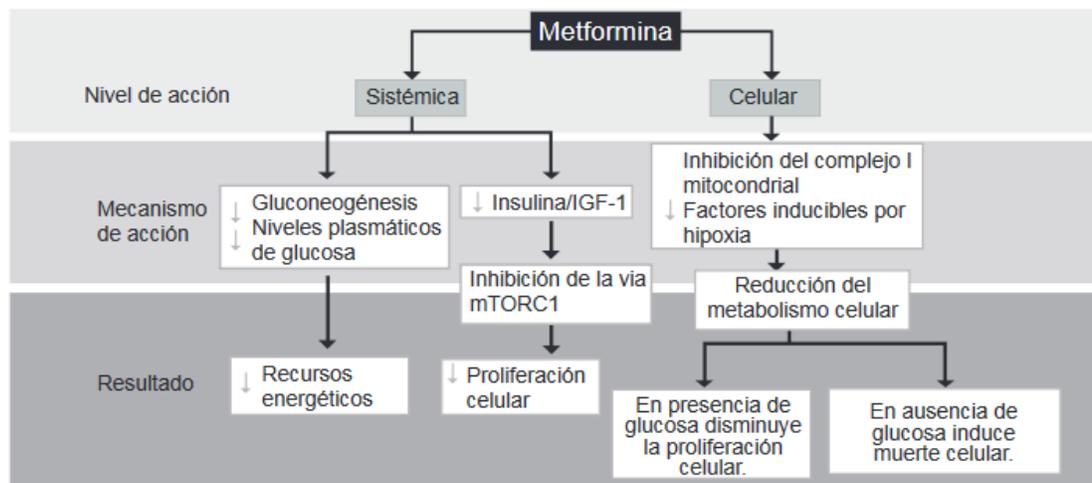


Figura 12. Efecto protector de la metformina en el cáncer (Tomado de Herrera *et al.*, 2015)

En las últimas décadas se han realizado estudios experimentales *in vitro* para observar los efectos de la metformina en líneas celulares de diferentes tipos de cáncer de humano, como son el cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, entre otros, (Tabla 2).

Tabla 2. Reportes experimentales *in vitro* del efecto de la Metformina en líneas celulares de cáncer.

Concentración de Metformina	Línea celular	Tiempo de estimulación	Tipo de cáncer	Efectos en la proliferación celular	Referencia
20 mM	MCF-7	72 h	Cáncer de mama	Reducción de ~75%	Dowling <i>et al.</i> , 2006
0-12 mM	MCF-7	24 -72 h	Cáncer de mama	Reducción	Zhuang y Miskimins, 2008
20 mM	MDA-MB-231	72 h	Cáncer de mama	Reducción ~75% IC ₅₀ = 10 mM	Liu <i>et al.</i> , 2009
	MDA-MB-468			Reducción ~80%	
10 mM	SW480	72 h	Adenocarcinoma colorrectal	Reducción de ~50%	Zhou <i>et al.</i> , 2010
20 mM	HTh74	72 h	Cáncer de tiroides	Reducción de ~60%	Chen <i>et al.</i> , 2012
	HTh74Rdo x			Reducción de ~70%	
2.5mM	PC14PE6	72 h	Adenocarcinoma pulmonar	Reducción ~40%	Lin <i>et al.</i> , 2013
10 mM	PK1 PK9	72 h	Cáncer de páncreas	Reducción ~50%	Kato <i>et al.</i> , 2015
40 mM	MOLT-4	72 h 120 h	Leucemia linfoblástica aguda	Reducción de ~50% y ~80% en los tiempos respectivos	Peñafiel <i>et al.</i> , 2015
60 mM,	A431	36 h	Carcinoma de células escamosas de <i>Homo sapiens</i>	Reducción de ~60%	Liu <i>et al.</i> , 2015
10 mM	PC3	72 h	Cáncer de próstata	Reducción de ~90%	Chen <i>et al.</i> , 2016
20 mM	SW480	37 h	Adenocarcinoma colorrectal	Sin reducción significativa	Venkatasubramani <i>et al.</i> , 2017
	HTC116		Carcinoma colorrectal	Reducción del 20%	
4 mM	HTC15	48 h	Adenocarcinoma colorrectal	Reducción de ~50%	Lee <i>et al.</i> , 2017

De acuerdo con los datos mostrados en la Tabla 2, la metformina reduce la proliferación celular así como también el ciclo celular.

7. USO DE LA METFORMINA EN PEQUEÑAS ESPECIES ANIMALES

En el mercado se encuentran las marcas de metformina para uso veterinario siguientes:

-Metformina Perros Tritón presentación de 200 mg y 400 mg (**Figura 13**)



Figura 13. “Metformina Perros Tritón” presentaciones de la metformina de 200 mg y 400 mg; y *Metformina Gatos Tritón* de los laboratorios Tritón. (<http://vetcomunicaciones.com.ar/page/noticias/id/29/title/Trit%C3%B3n-Vet-sigue-pensando-en-los-desaf%C3%ADos-cl%C3%ADnicos%E2%80%A6obesidad-y-diabetes>).

En la **Tabla 3** se muestra la información obtenida de 8 veterinarias acerca del número de pacientes caninos diabéticos atendidos y la administración metformina. La ubicación de estos consultorios veterinarios en la ciudad de Morelia, Michoacán se muestra en el mapa de la **Figura 14**.

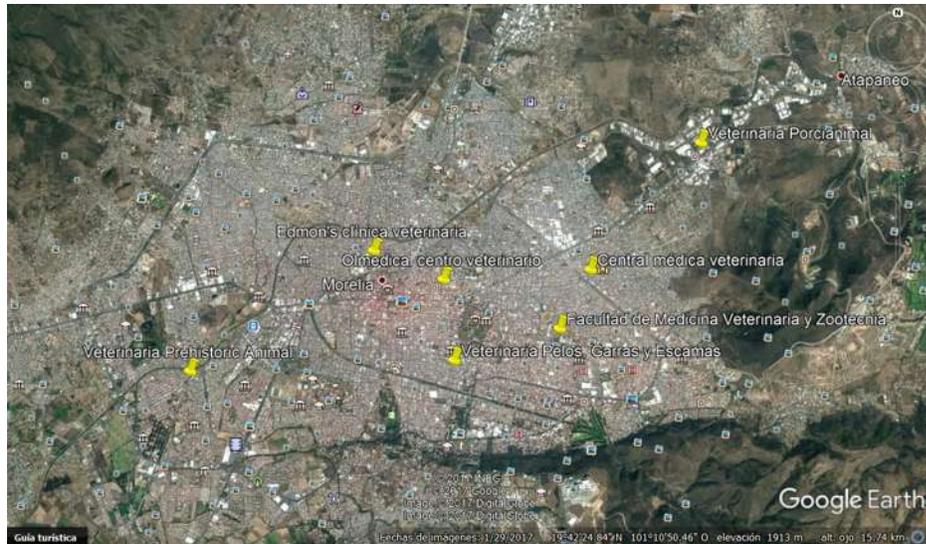


Figura 14. Mapa de la ciudad de Morelia, Michoacán, donde se muestra la ubicación de las veterinarias encuestadas (Tomado de Google Earth).

Tabla 3. Promedio mensual de pacientes caninos diabéticos atendidos y el uso de la metformina en animales diabéticos.

Nombre del consultorio veterinario	Ubicación	Población de perros atendida por mes*	Perros diabéticos atendidos	Uso de la metformina	Observaciones
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	Av. Acueducto s/n, col. Matamoros	120	1	No	Sólo se trata a perros con insulina, en gatos si se llega a administrar metformina o en caso de perros con resistencia a la insulina.
Pelos, Garras y Escamas	Laguna de Términos 314, col. Ventura Puente	120	2	Se usa	Se utiliza poco, en perros geriátricos
Edmon's clínica veterinaria	Calle Uranio 531, col. Industrial	60	1	No	La persona que respondió no es el MVZ encargado
Prehistoric Animal	Av. Siervo de la Nación 239, col Jaujilla	90	No	No	Llamada telefónica
Porcianimal	Av. Norte 3877, col. la	90	No	No	Llamada telefónica

Nombre del consultorio veterinario	Ubicación	Población de perros atendida por mes*	Perros diabéticos atendidos	Uso de la metformina	Observaciones
	Soledad				
CowsVet	Cumanchu- en 11, col. Lomas de Vista Bella	90	4	No	Solo se aplica insulinoterapia
Central médica veterinaria	Periférico Paseo de la república 1540, Buenavista 2 etapa	150	2	No	No se da seguimiento por razones monetarias de los dueños
Olmedical centro veterinario	20 de noviembre no. 954, Col. centro	50	1 caso no confirmado	No	No se dio seguimiento a falta de continuidad de los dueños

* Encuesta realizada el 31 de agosto de 2017.

En la información proporcionada en la tabla anterior, se muestra que 770 perros fueron atendidos en un mes por las veterinarias encuestadas. Se reportaron 10 pacientes diabéticos y 1 no fue confirmado por la falta de seguimiento de los dueños del paciente; sólo 2 veterinarias prescriben metformina, pero bajo ciertas condiciones mencionadas en la Tabla 3. De acuerdo con Nelson y Couto (2000) en casos de diabetes mellitus en pequeñas especies está indicado el uso de biguanidinas, especialmente la metformina, como tratamiento reductor de la glucosa sin causar hipoglucemia.

En un estudio de Miceli *et al.*, (2015), se utilizó la metformina como control/regulador de glucosa, colesterol total y triglicéridos en perros con síndrome de Cushing, dando como resultado la considerable reducción de glucosa, triglicéridos y colesterol total en los pacientes tratados con metformina.

CONCLUSIONES

En el transcurso de los años se ha visto un aumento en los estudios *in vitro* sobre el efecto inhibitorio de la proliferación celular de los diferentes procesos cancerosos dando como resultado una mayor esperanza de vida en éstos pacientes. Con respecto al efecto de la metformina en el cáncer, se ha observado que causa un desbalance energético al inhibir la cadena respiratoria mitocondrial, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas, del ciclo celular y en ciertos casos, la inducción de la apoptosis celular.

Los datos presentados en esta investigación han demostrado que la metformina podría llegar a ser un fármaco utilizado contra el cáncer en diferentes tejidos como próstata, tiroides, células escamosas, colorrectal, páncreas, y pulmones. La metformina presenta mayor eficacia en el cáncer de próstata, ya que en experimentos *in vitro* la reducción de la proliferación celular es de hasta el 90% a una concentración de 10 mM, comparado con los otros tipos de cáncer que están en un rango de entre 40 y 70%.

En las observaciones obtenidas de los estudios clínicos de pacientes que presentaban algún tipo de cáncer y que se les administró metformina se observó que en la mayoría de los casos hubo una reducción de un 54% en el desarrollo de procesos de cáncer y la mortalidad.

En la práctica veterinaria se encontró que es casi nulo el uso de la metformina en pacientes con Diabetes mellitus, por la falta de continuidad de los dueños para seguir un tratamiento, porque hay otros fármacos que reducen la hiperglucemia de una manera inmediata o porque sólo es necesaria la insulino terapia en dichos pacientes.

Con base en lo observado en humanos, la metformina podría tener el mismo efecto reductor de la proliferación celular en procesos cancerosos en especies pequeñas. Esta observación nos permite plantear un estudio donde se lleve a cabo el monitoreo del efecto de metformina en perros o gatos con algún

proceso canceroso ya que no se encontró ningún estudio reportado al respecto, si bien de acuerdo con la encuesta llevada a cabo, el uso de la metformina no es muy frecuente, este estudio podría plantear un uso alternativo de la metformina en la práctica veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Bond, P. (2016). *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Obtenido de Regulation of mTORC1 by growth factors, energy status, amino acids and mechanical stimuli at a glance: <https://jissn.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12970-016-0118-y?site=jissn.biomedcentral.com>
- Bonilla Ocampo, D. A. (2015). *G-SE*. Recuperado el 31 de Agosto de 2017, de Consideraciones Metabólicas de las Proteínas: <http://g-se.com/es/fisiologia-del-ejercicio/blog/consideraciones-metabolicas-de-las-proteinas>
- Bourlon, R., Matínez, M., Moreira, W., Salcido, P., & Vazquez, P. (2010). *Diabetes Mellitus y su asociación con cáncer de páncrea en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía*. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2010/mim105n.pdf>
- Carranza Carranza, L. J. (2013). *Asociación entre el cáncer de mama y el uso de metformina a largo plazo, en pacientes diabéticos tipo 2*. Obtenido de http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/228/CarranzaCarranza_L.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Castro, D., & Castro, M. (2006). *Medicina Interna de México*. Obtenido de Bigunidinas: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim065k.pdf>
- Celen, Í., Ross, K. E., Arighi, C. N., & Wu, C. H. (2015). Obtenido de Bioinformatics Knowledge Map for Analysis of Beta-Catenin Function in Cancer: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0141773&type=printable>
- Chen, G., Xu, S., Renko, K., & Derwahl, M. (abril de 2012). *JCEM ONLINE*. Obtenido de Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents.: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jcem/97/4/10.1210_jc.2011-1754/2/jcemE510.pdf?Expires=1487028819&Signature=PWbKHJiCnr5OdDfC62YsoKpZNKDLDXv5JR-1uKFimgaKi-p9xxDE7txfUxrK4Sth7oaHmW00PAbjwVuAP0eWON8dDN-fpJyF4YBr1Sv2FeNC1kht
- Chen, X., Li, C., Tiantian, H., Mao, J., Li, C., Lyu, J., & Meng, Q. (2016). Metformin inhibits prostate cancer cell proliferation, migration, and tumor growth through upregulation of PEDF expression. *CANCER BIOLOGY & THERAPY*, 507–514.
- Coyote, N., & Miranda, A. (noviembre de 2008). *mediagraphic*. Recuperado el 17 de mayo de 2017, de Tratamiento farmacológico de la obesidad en niños: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v65n6/v65n6a12.pdf>
- Devlin, T. (2006). *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. Barcelona: REVERTÉ, S.A.

- Dowling, R., Zakikhani, M., Fantus, G., Sonenberg, N., & Pollak, M. (2006). Metformin Is an AMP Kinase-Dependent Growth Inhibitor for Breast Cancer Cells. *Cancer Res*, 10269-10273.
- Dragan Micic, G. C. (2011). Metformin: Its emerging role in oncology. *Review*, 5-15.
- Galindo, C., Hernández, I., & Reyes, A. (2007). Efectos clínicos de la metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex*, 183-184.
- García, F. (2009). *Influencia de los tratamientos antidiabéticos sobre el riesgo de cáncer en diabéticos tipo 2*. Obtenido de <http://redgtps.org/gestor/upload/Update%20Diabetes%202-2010.pdf#page=9>
- Gómez, S., & Urdampilleta, A. (22 de marzo de 2012). El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *AVANCES EN DIABETOLOGÍA*, 20. Obtenido de El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2.
- Hernández, J. (2016). *scielo*. Obtenido de Obesidad, Cáncer y Metformina: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v27n3/end01316.pdf>
- Herrera, D., Coria, G., Fernández, C., Aranda, G., Manzo, J., & Hernández, M. (2015). LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE CÁNCER. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 771-772.
- Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffelé, M., van der Kolk, J., & Bets, D. (2010). *El último año de...* Obtenido de Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial.: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=875
- Jakubowicz, S. (2015). ¿Puede la metformina prevenir el cáncer? *Redalyc*, 487-490. Obtenido de ¿Puede la metformina prevenir el cáncer?
- Kato, K., Iwama, H., Yamashita, T., Kobayashi, K., Shintaro, F., Fujimori, T., . . . Masaki, T. (2015). The anti-diabetic drug metformin inhibits pancreatic cancer cell proliferation in vitro and in vivo: Study of the microRNAs associated with the antitumor effect of metformin. *Oncology Reports*, 1582-1592.
- Landman, G., Kleefstra, N., Hateren, K., Groenier, K., Gans, R., & Bilo, H. (2010). Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Epidemiology/Health Services Research*, 322.
- Lee, J., Park, D., & Lee, Y. (2017). Metformin Synergistically Potentiates the Antitumor Effects of Imatinib in Colorectal Cancer Cells. *Original research paper*, 139-150.
- Libby, G., Donnelly, L., Donnan, P., Alessi, D., Morris, A., & Evans, J. (2009). New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*.

- Lin, C., Yeh, H., Huang, W., Yan, J., Lai, W., Su, W., . . . Su, W. (2013). Metformin Enhances Cisplatin Cytotoxicity by Suppressing Signal Transducer and Activator of Transcription-3 Activity Independently of the Liver Kinase B1-AMP-Activated Protein Kinase Pathway. *ATS Journal*, 243-244.
- Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S., Sheng, X., Alimova, I., Lind, S., & Thor, A. (2009). *Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells*. Colorado.
- Liu, Y., Zhang, Y., Jia, K., Dong, Y., & Ma, W. (2015). Metformin inhibits the proliferation of A431 cells by modulating the PI3K/Akt signaling pathway. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE*, 1401.
- Loiola, P. (2012). Metformina y Cáncer. *suplemento Extraordinario. Diabetes práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria*. Zumaya, España: RedGDPS.
- Miceli, D., Vidal, P., Cabrera, M., Brañas, M., & Castillo, V. (2015). *Lametformina reduce las concentraciones de Glucosa, triglicéridos y colesterol total en el perro con Cushing*. Obtenido de http://cvpba.org/wp-content/uploads/2015/09/32.clinica_y_cirugia_pequenos.pdf
- Morales, D., & Morris, A. (2015). Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annual Reviews of Medicine*, 18-19.
- NCBI. (5 de febrero de 2017). *NCBI*. Obtenido de CTNNB1 catenin beta 1 [Homo sapiens (human)]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1499>
- NCBI. (17 de febrero de 2017). *PubMed*. Obtenido de HRAS HRas proto-oncogene, GTPase [Homo sapiens (human)]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3265>
- Nelson, R., & Couto, C. (2000). *Medicina Interna de Animales Pequeños*.
- Olivares, J., & Arellano, A. (2008). *Mediagraphic*. Recuperado el 18 de mayo de 2017, de Bases moleculares de las acciones de la insulina: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2008/reb081c.pdf>
- Peñafiel, C., Carrillo, I., Tovar, A., & Co., y. (mayo de 2015). Efecto de la adición de metformina a un pretratamiento con esteroides en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda y en la viabilidad de la línea celular MOLT-4. *Hematología*. Ciudad de México, México: médicas uis.
- Peñafiel, C., Sánchez, A., Carrillo, I., García, G., Becerra, Y., & Tovar, A. (2015). Revista de Hematología. *Estado del arte: metformina, cáncer*. DF, México: El arte y la medicina. ¿Puede el arte hacernos mejores médicos?
- Sánchez, C., Ibáñez, C., & Klassen, J. (2014). *Obesidad y Cáncer: la tormenta perfecta*. Obtenido de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872014000200010&script=sci_arttext
- Setti, E. (31 de agosto de 2016). *Temas de ciencias en la salud*. Recuperado el 17 de mayo de 2017, de En búsqueda de la longevidad: la historia de la metformina: La metformina es

un viejo conocido y barato fármaco, descubierto por el Dr. Eusebio García en Filipinas en la década de los 40 para tratar la malaria y que, como efecto secundario, producía una bajada de los niveles de glucosa.

VADEMECUM. (2 de junio de 2013). *VADEMECUM IQB*. Obtenido de metformina:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>

Venkatasubramani, P., Sima, C., Hua, J., Cypert, M., Bittner, M., & Aniruddha, D. (2017). *Epifluorescent imaging study of the effect of anti-diabetic drug metformin on colorectal cancer cell lines in vitro*. Obtenido de Journal of Cancer Research & Therapy :
<http://nobleresearch.org/Content/PDF/1/2052-4994.2017-4/2052-4994.2017-4.pdf>

veterinario, V. c. (12 de septiembre de 2011). *VET comunicaciones para el sector veterinario*. Obtenido de Tritón Vet sigue pensando en los desafíos clínicos...obesidad y diabetes:
<http://vetcomunicaciones.com.ar/page/noticias/id/29/title/Trit%C3%B3n-Vet-sigue-pensando-en-los-desaf%C3%ADos-cl%C3%ADnicos%E2%80%A6obesidad-y-diabetes>

Zafra, J., & Barberis, M. (2016). MASTER: MEDICINA COSMÉTICA Y ESTÉTICA. *ASOCIACION DEL CANCER CON TABAQUISMO, OBESIDAD Y USO DE METFORMINA*. Barcelona, España: Universitat de Barcelona.

Zhou, X., Xue, Y., Zhu, B., & Sha, J. (2010). Effects of metformin on proliferation of human colon carcinoma cell line SW-480. *J South Med Univ*, 1935-1936.

Zhuang, Y., & Miskimins, K. (2008). Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires. *BioMed Central*.

ANEXOS

Anexo 1.- Formato de encuesta utilizado para entrevistar a las veterinarias

Nombre de la veterinaria	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia	31/08/2017
Ubicación	Av. Acueducto s/n, col. Matamoros	
Población de perros atendido por mes	120	
Se atienden perros diabéticos	si	no cuántos
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1
uso de metformina	la conoce	la usa no
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
observaciones:	sólo se trata a los perros con insulina encuesta personal	
Nombre de la veterinaria	Pelos, Garras y Escamas	31/08/2017
Ubicación	Laguna de Términos 314, col. Ventura Puente	
Población de perros atendido por mes	120	
Se atienden perros diabéticos	si	no cuántos
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2
uso de metformina	la conoce	la usa no
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
observaciones:	se utiliza poco, en perros geriátricos llamada tel.	
Nombre de la veterinaria	Edmon's clínica veterinaria	31/08/2017
Ubicación	calle Uranio 531, col. Industrial	
Población de perros atendido por mes	60	
Se atienden perros diabéticos	si	no cuántos
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1
uso de metformina	la conoce	la usa no
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
observaciones:	la persona que respondió no es el MVZ encargado, el encargado estaba ausente llamada tel.	

Nombre de la veterinaria Porcianimal

31/08/2017

Ubicación Av. Norte 3877, col. la soledad

Población de perros atendido por mes 90

Se atienden perros diabéticos

si	no	cuántos
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="text"/>

uso de metformina

la conoce	la usa	no
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

observaciones: llamada telefónica

Nombre de la veterinaria CowsVet

Ubicación Cumanchuen 11, col. Lomas de Vista
Bella

Población de perros atendido por mes 100

Se atienden perros diabéticos

si	no	cuántos
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text" value="4"/>

uso de metformina

la conoce	la usa	no
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

observaciones: solo se administra insulino terapia

Nombre de la veterinaria Central médica veterinaria

Ubicación Periférico Paseo de la república 1540, Buenavista 2 etapa

Población de perros atendido por mes 150

Se atienden perros diabéticos

si	no	cuántos
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text" value="2"/>

uso de metformina

la conoce	la usa	no
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

observaciones: no se da seguimiento por razones monetarias de los dueños