



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD

Facultad de Medicina
Epidemiología

“USO DE METFORMINA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN PACIENTES ADULTOS CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2“

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestra en Ciencias de la Salud

PRESENTA:
Thalía Garcés Jurado

TUTOR PRINCIPAL
M. en C. Jesús Alegre Díaz
Dirección General de Epidemiología de la S.S.A.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

MC. DCB. Laura Leticia Tirado Gómez

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Jaime Berúmen Campos

Unidad de Medicina Experimental Facultad de Medicina de la UNAM

Ciudad Universitaria, CDMX, 18 de noviembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres, esposo, familia y amigos por su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por el financiamiento a través de una beca mensual.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la aceptación en su programa de posgrado a nivel maestría en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud.

Al Dr. Jesús Alegre Díaz y la Dra. Laura Leticia Tirado Gómez por su tiempo, guía y apoyo durante la maestría.

A los participantes y personal del Proyecto Coyoacán por permitirme llevar a cabo este trabajo de investigación.

Una mención muy especial al Dr. Israel Muñoz Velasco por su ayuda técnica en la recuperación y manejo de información bibliográfica.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
Marco teórico	11
Antecedentes	19
Justificación	24
Planteamiento del problema	25
Pregunta de investigación	26
Hipótesis	27
Objetivos	28
Metodología	29
Universo	29
Población de estudio	29
Diseño del estudio	31
Variables	33
Dependiente	33
Antecedentes	33
Independientes	33
Intervinientes	33
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34
Plan de análisis	34
Descripción de la base de datos	35
Consideraciones éticas	36
Financiamiento	36
Resultados	37
Análisis descriptivo	37
Análisis bivariado	45
Análisis multivariado	48
Discusión	50
Conclusiones	52
Referencias	53
Anexos	56

LISTA DE GRÁFICOS

		Página
Gráfico 1	Distribución por grupos y por sexo de la población	38
Gráfico 2	Distribución por grupos y por edad de la población	39
Gráfico 3	Riesgo de mortalidad por cáncer por grupos de edad	40
Gráfico 4	Distribución por grupos y por índice de masa corporal de la población	40
Gráfico 5	Riesgo de mortalidad por cáncer por categorías de índice de masa corporal	41
Gráfico 6	Distribución por grupos y por niveles de hemoglobina glucosilada de la población	42
Gráfico 7	Distribución por grupos y por variables de estilo de vida de la población	43
Gráfico 8	Distribución por grupos y consumo de metformina de la población	44
Gráfico 9	Riesgo de mortalidad por cáncer por variables de estilo de vida	45
Gráfico 10	Riesgo de mortalidad por cáncer por consumo de metformina	46
Gráfico 11	Odds ratio del modelo de regresión logística	48

LISTA DE CUADROS

		Página
Cuadro 1	Clasificación del índice de masa corporal	22
Cuadro 2	Datos utilizados para el cálculo de tamaño de muestra	29
Cuadro 3	Resultados del cálculo de tamaño de muestra	29
Cuadro 4	Parámetros para el cálculo de poder estadístico	30
Cuadro 5	Cronograma	37
Cuadro 6	Distribución por grupos y por sexo de la población	38
Cuadro 7	Distribución por grupos y por edad de la población	39
Cuadro 8	Distribución por grupos y por índice de masa corporal de la población	41
Cuadro 9	Distribución por grupos y por niveles de hemoglobina glucosilada de la población	42
Cuadro 10	Distribución por grupos y por variables de estilo de vida de la población	43
Cuadro 11	Distribución por grupos y consumo de metformina de la población	44
Cuadro 12	Análisis de correlación en variables significativas	47
Cuadro 13	Regresión logística	48
Cuadro 14	Características generales de la población con variables completas	65

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Características distintivas del cáncer	13
Figura 2	Estructura molecular de la metformina	16
Figura 3	Porcentaje de población por edad y sexo	21
Figura 4	Fórmula para calcular el índice de masa corporal	21
Figura 5	Esquema de estudio de casos y controles de Kleinbaum	31
Figura 6	Diagrama final del estudio	32

LISTA DE ANEXOS

		Página
Anexo 1	Operacionalización de variables	56
Anexo 2	Consentimiento informado	60
Anexo 3	Algoritmo de búsqueda de bibliografía	61
Anexo 4	Tabla de antecedentes	62
Anexo 5	Esquema de conformación de la población de estudio	63
Anexo 6	Variabes dicotómicas creadas	64

ABREVIACIONES

DM2: diabetes mellitus tipo 2

HbA1c: hemoglobina glucosilada

SEED: Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer se encuentran dentro de las tres primeras causas de muerte a nivel mundial, se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una disminución en la mortalidad en aquellos en tratamiento con metformina. Los estudios respecto a la relación de la metformina y la disminución de la mortalidad por cáncer se han estudiado principalmente en poblaciones europeas y asiáticas, pero no en población mexicana.

El objetivo primordial fue analizar la mortalidad por cáncer en adultos con diabetes mellitus tipo 2 asociada al consumo de metformina. Para esto se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte con una muestra de adultos a partir de 35 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Mediante el método de regresión logística se analizó el papel de la metformina (protector o de riesgo) sobre la mortalidad por cáncer en esta población de pacientes.

Resultados

El consumo de metformina resultó un factor protector (OR 0.85 IC 0.68-1.08), por lo que podemos decir que disminuye el riesgo de mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico de cáncer.

Conclusión

El uso de metformina se muestra como un factor protector respecto a la mortalidad por cáncer, en este estudio únicamente el 15% de los individuos incluidos usaban metformina, por lo que resultaría importante ver la asociación resultante con un porcentaje mayor de individuos que consumen metformina, así como la dosis y tiempo con el tratamiento.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, estudio de casos y controles, México, mortalidad, cáncer, epidemiología, metformina

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus and cancer are among the top three main causes of death around the world, there is evidence of more incidence of cancer in the population of patients with type 2 diabetes mellitus. Some studies have shown a reduction in mortality among patients who have metformin as treatment and who developed cancer, this association between metformin and cancer has been studied in european and asian population, but not in mexican population.

The primarily objective of this study was to analyze this association metformin – cancer in a mexican population by using data from a cohort study know as Proyecto Coyoacan that includes mexican adults (35+ years) with diagnosed type 2 diabetes mellitus. For the statistical analysis, it was considered the logistic regression to analyze the impact of metformin over cancer mortality in this population.

Results

The use of metformin appears to provide protection over mortality so we can conclude that it diminishes the risk of mortality among type 2 diabetes patients who developed cancer.

Conclusion

Metformin appears to be a protective factor for mortality of cancer, in this study only 15% of the cases where consuming metformin so it Will be important to evaluate the Association in a larger mexican population who consumes metformin and include in future studies the dosage and time of consumption of metformin.

Key words

Type 2 diabetes mellitus, case control study, Mexico, mortality, cancer, epidemiology, metformin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus, a nivel mundial, es una de las enfermedades crónicas más comunes en la actualidad que reducen la expectativa de vida y generan el mayor número de discapacidades, la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estima que para 2019 la prevalencia era de 9% y espera que continúe en aumento. (Sun, 2022)

Por otro lado, el cáncer también forma partes de las tres primeras causas de muerte a nivel mundial reportándose para 2020 18,094,716 millones de diagnósticos nuevos de cáncer a nivel mundial, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. (WCRF, 2022)

Se ha reportado en diversos estudios epidemiológicos y metaanálisis un aumento en la incidencia de casos de cáncer y mortalidad por esta enfermedad en la población de individuos que viven con diabetes mellitus tipo 2. (Shlomai, 2016) Derivado de lo anterior, en una revisión sistemática y metaanálisis se comparó un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tomaba metformina contra uno que no tomaba metformina y reportaron que en el grupo que tomaba metformina hubo un menor riesgo de desarrollar cáncer comparado con los que no tomaban metformina. (Zhang & Cols., 2020)

La presente investigación fue un estudio de casos y controles anidado en una cohorte en donde se investigó el efecto del consumo de metformina en individuos con diabetes mellitus tipo 2 con diagnóstico de cáncer como causa de muerte mediante un análisis de regresión logística; el estudio se realizó con una cohorte conformada por adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que formaron parte del estudio longitudinal Estudio de factores de riesgo para enfermedades crónicas (Proyecto Coyoacán) reclutado en la encuesta basal realizada en la Ciudad de México.

El objetivo principal de este trabajo fue analizar la mortalidad por cáncer de adultos con diabetes mellitus tipo 2 asociada al consumo de metformina, considerando todos los tipos de cáncer reportados en esta población participante del proyecto Coyoacán.

El fin académico de esta investigación es aportar información de lo ya reportado en poblaciones asiáticas y europeas respecto al efecto protector de la metformina sobre el cáncer en población con diabetes mellitus tipo 2 pero en una muestra representativa de la población mexicana.

MARCO TEÓRICO

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en la actualidad que reducen la expectativa de vida y generan el mayor número de discapacidades. (Sun, 2022)

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes la prevalencia de diabetes sigue en aumento a nivel mundial, estimando que en 2019 la prevalencia a nivel mundial en adultos era del 9% (463 millones). (Sun, 2022) La IDF considera que de todas las personas que tienen esta enfermedad aproximadamente la mitad de ellos (44.7%) desconocen que tienen diabetes. (Ogurtsova, 2022)

Para 2021, el estimado de adultos entre 20-79 años con diabetes a nivel mundial fue de 536.6 millones (prevalencia de 10.2 %) y se espera que para 2045 este número aumente hasta 783.2 millones, la prevalencia es mayor en hombres (10.8%) que en mujeres (10.2%) y también fue mayor en países desarrollados que en países en vías de desarrollo. (Sun, 2022)

En México, la diabetes mellitus es la tercera causa de mortalidad, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en su informe de 2021, la prevalencia de diabetes a nivel nacional del 10.2%, en adultos a partir de los 20 años, siendo mayor en mujeres (11.3%) que en hombres (9%) y la prevalencia es mayor en adultos a partir de los 60 años. (Shamah-Levy, 2022)

La diabetes es una enfermedad crónica de origen metabólico, es uno de los dos tipos de diabetes más comunes y se estima que el 90% de las personas que viven con diabetes tienen diabetes tipo 2. (Van der Horst, 2019) La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica que resulta de una función inapropiada de los mecanismos de retroalimentación entre la función de la insulina en sus sitios de acción (hígado, músculo y tejido adiposo) y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas (disfunción de las células beta pancreáticas). (Zheng, 2018)

La combinación de la disfunción de los mecanismos anteriormente mencionados resulta en la presencia de niveles anormalmente elevados de glucosa en la sangre (hiperglicemia) debido al aumento en la producción de glucosa por parte del hígado y a una disminución en la captación de glucosa por parte de las células. (Zheng, 2018)

Se ha identificado que el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 se debe principalmente a una combinación de diferentes factores de riesgo que de forma general pueden ser clasificados en tres categorías: genéticos, epigenéticos y de estilo de vida por lo que se considera que es una enfermedad que se puede prevenir. (Zheng, 2018)

Las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 se han clasificado en dos grandes grupos: macrovasculares (cardiovasculares) y microvasculares (neurogénicas, renales y oftalmológicas), aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan una o más de estas complicaciones. (Zheng, 2018)

Cáncer

Por otro lado, el cáncer también forma parte de las 3 primeras causas de muerte a nivel mundial. En 2020 a nivel mundial se diagnosticaron 18,094,716 millones de casos, encontrándose más casos diagnosticados en hombres (206.9 por cada 100,000) que en mujeres (178.1 por cada 100,000) y de acuerdo con el Fondo Internacional de Investigación del Cáncer (WCRF) aproximadamente el 40% de los casos diagnosticados pudieron ser prevenidos mediante modificaciones a la dieta y la actividad física. (WCRF, 2022)

Hablando específicamente de Latinoamérica y el caribe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que ocurren 1.5 millones de casos nuevos al año y 700000 muertes al año por esta enfermedad, reportando como los tipos de cáncer más comunes los siguientes:

- Cáncer de próstata (15%)
- Cáncer de mama (14%)
- Cáncer colorrectal (9%)
- Cáncer de pulmón (7%)
- Cáncer de estómago (5%)

A pesar de que hubo variaciones entre los diferentes países de América Latina y el Caribe, la principal causa de muerte fue por cáncer de pulmón conformando el 12% de todas las muertes. (Piñeros, 2022)

Respecto al caso específico de México y de acuerdo con datos de la OMS y el GLOBOCAN, para 2020 hubo 195 499 casos nuevos de cáncer y 90222 muertes en ese año. Los principales tipos de cáncer en ese mismo año fueron:

- Cáncer de mama (15.3%)
- Cáncer de próstata (13.7%)
- Cáncer colorrectal (7.6%)
- Cáncer de tiroides (5.7%)
- Cáncer cervicouterino (4.8%)

Las principales causas de muerte fueron el cáncer de mama (8.85) y el cáncer de próstata (8.3%). (GLOBOCAN, 2020)

El cáncer se presenta cuando existe una alteración en el control normal de la replicación celular, crecimiento y muerte celulares, ya sea por alteraciones directas al material genético o por alteraciones epigenéticas en genes específicos. Aunque existen muchos y diferentes caminos por los cuales se puede desarrollar el cáncer, la mayor parte de ellos pueden ser agrupados en ocho dominios fenotípicos principales conocidos como Características distintivas del cáncer (Hallmarks of Cancer). (Wiseman, 2019)

De acuerdo con los dominios distintivos del cáncer la proliferación se vuelve anormal e incontrolable debido a un cambio en la estructura interna de la célula, existen características comunes a todos los tipos de cáncer, entre las que se encuentran: 1) aumento en las señales de crecimiento celular; 2) defectos por parte de la célula para responder adecuadamente a las señales de crecimiento celular; 3) alteraciones en la programación de la muerte celular; 4) potencial de proliferación continua; 5) angiogénesis; 6) invasión a otros tejidos y metástasis a través de la circulación sanguínea o linfática. (Saraei, 2019)

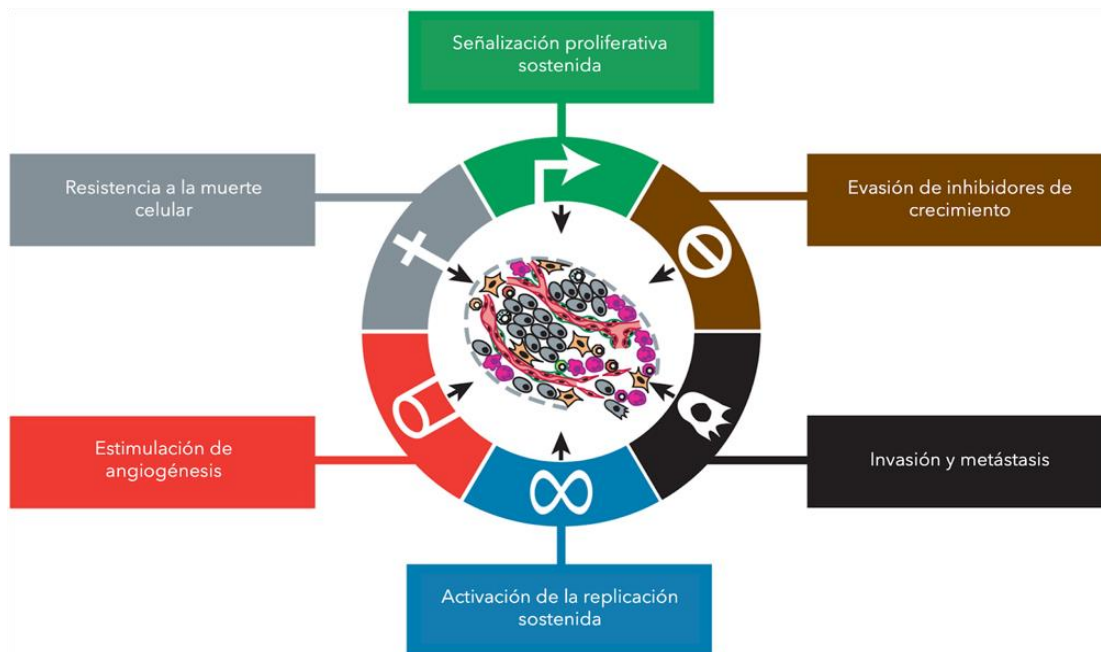


Figura 1. Características distintivas del cáncer. Figura tomada de Hanahan, 2011.

Actualmente ya se ha establecido la importancia de la relación de factores nutricionales como composición de la dieta, composición corporal y niveles de actividad física en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, considerando también todos aquellos factores externos conocidos

(rayos UV, tabaquismo, alcohol, etc.) que hacen más susceptible al cuerpo humano de desarrollarlo. (Wiseman, 2019)

Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer

Diferentes estudios epidemiológicos y de metaanálisis han mostrado una alta incidencia de cáncer y mayor mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (Shlomai, 2016) La primera mención de dicha asociación la hizo Marble en 1930, posteriormente Meyenhardt & cols observaron que los pacientes con diabetes y cáncer de colon tenían una mayor mortalidad, y Yang & cols en 2005 reportaron mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Una diabetes mellitus tipo 2 descontrolada se encuentra asociada a un riesgo mayor de desarrollar cáncer, principalmente por los niveles altos de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. (Vancura & cols., 2018)

La mayor incidencia de estos tipos de cáncer en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se asocia a la presencia de resistencia a la insulina y a cambios mitogénicos en el material genético de las células causados por estados de hiperglucemia. (Saraei, 2019) En una revisión sistemática y meta análisis, Zhang & cols compararon pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento en metformina vs los que nunca habían usado metformina, concluyendo que los pacientes con tratamiento de metformina tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer comparado con aquellos que nunca han usado metformina (OR = 0.70, 95% CI = 0.65–0.76) , en el mismo artículo se hace mención de una posible asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con ciertos tipos de cáncer debido a mecanismo hormonales y biológicos en los que se observa una resistencia a la insulina.

En un análisis estratificado por tipo de cáncer, la disminución en el riesgo fue significativa para cáncer de vejiga, de colon, de esófago, de hígado, cabeza y cuello, pulmón, páncreas y próstata. (Zhang & Cols, 2020)

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales el riesgo de desarrollar cáncer se ve aumentado:

- Hiperglucemia
- Resistencia a la insulina
- Hiperinsulinemia
- Aumento de los niveles de IGF-1
- Dislipidemia
- Citocinas inflamatorias

- Aumento de la leptina
- Disminución de la adiponectina

En el caso de las personas con diabetes, existe evidencia en la literatura de la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, observándose que la direccionalidad y fuerza de la asociación se modifica de acuerdo con el sitio del cáncer. (Johnson & cols., 2012) Las personas con diabetes tipo 2, son más propensos a desarrollar cáncer de hígado y de páncreas, el riesgo para desarrollar cáncer de endometrio es dos veces mayor y para el cáncer de mama, colorrectal, de vejiga y linfoma no Hodgkin el riesgo es entre 20-40% mayor. (Johnson & cols., 2012)

De acuerdo con el estudio realizado por Renehan & cols., existe una clara asociación positiva entre la diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad por cáncer colorrectal, de hígado, de páncreas y de vejiga; por otro lado, para el cáncer de próstata, de mama y de endometrio la asociación no es clara, mientras que para el cáncer de riñón parece ser que no existe tal asociación. (Renehan & cols., 2012) En un metaanálisis publicado por Barone & cols. en 2008, se reporta un riesgo 1.41 veces mayor de mortalidad para todos los tipos de cáncer en pacientes con diabetes preexistente, comparado con pacientes con normo glucemia. (Renehan & cols., 2012)

Papel de la metformina en el cáncer

Respecto al tratamiento farmacológico, existen diferentes esquemas a los que se tiene acceso para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, en el caso de México y de acuerdo con la ENSANUT, del total de adultos que en la encuesta el 86.9% siguen un esquema de tratamiento farmacológico, la mayor parte de ellos con hipoglucemiantes orales (67.1%). (Shamah-Levy & cols., 2020) Uno de los tratamientos más comúnmente usados es el hipoglucemiante oral metformina, el cual fue aprobado en 1994 y es recomendado como primera línea de tratamiento por la American Diabetes Association (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) desde el 2009. (Thomas & Gregg, 2017)

La metformina proviene de una planta denominada Galega officinalis (también conocida como Herba rutae caprariae), usada en la medicina tradicional de la Europa medieval. En 1772 John Hill la utilizó para tratar la sed y la micción frecuente, posteriormente la planta llegó a los Estados Unidos de América donde actualmente es considerada como una hierba tóxica, sin embargo, posteriores estudios químicos permitieron obtener un derivado químico (metformina) seguro para el uso humano. (Bailey, 2017)

En los años 1800s se realizaron los primeros análisis químicos de la planta, se reportó con abundante contenido de guanidina y componentes relacionados. Alrededor de 1918 se reportó que la guanidina posee propiedades que disminuyen la glucosa en animales, lo que en los siguientes años favoreció el uso de diferentes derivados para el tratamiento de la diabetes mellitus, sin embargo, solamente la metformina fue aprobada para su uso por su eficacia como hipoglucemiante y pocos eventos adversos, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. (Bailey, 2017)

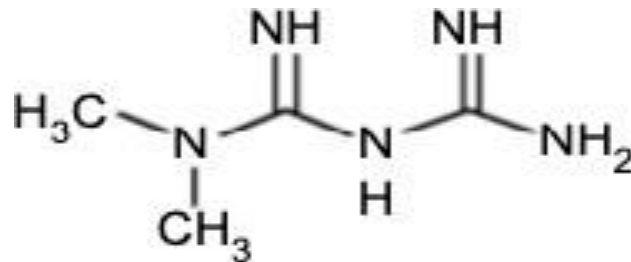


Figura 2. Estructura molecular de la metformina. Figura tomada de Saraei, 2019.

A pesar de que la metformina (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) ha sido ampliamente estudiada, su mecanismo exacto de acción no está del todo claro. De forma general, la metformina requiere dosis terapéuticas altas para lograr su efecto (~2 g/día), lo que sugiere que no tiene interacción con una proteína específica y que requiere transportadores para poder ingresar a la célula, se sabe que se concentra en la circulación hepática, no se metaboliza y se excreta a través del riñón. Se han descrito algunos polimorfismos que alteran los efectos de la metformina ya sea disminuyendo o aumentando los efectos de la misma. (Thomas & Gregg, 2017)

Se ha visto que la metformina disminuye los niveles de glicemia en ayunas y post prandial, así como la resistencia a la insulina y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c). (Saraei, 2019)

El principal efecto de la metformina es la disminución de la glucosa sanguínea, disminuyendo la gluconeogénesis hepática al inhibir la vía de señalización del glucagón y al inhibir enzimas gluconeogénicas en la mitocondria (Thomas & Gregg, 2017) ; sin embargo, en diferentes estudios se ha reportado que la metformina reduce el avance de la enfermedad para diferentes tipos de cáncer, entre ellos cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de mama, etc.), de igual manera se ha reportado que usada en combinación con radioterapia y quimioterapia la metformina reduce el crecimiento del tumor en algunos tipos de cáncer. (Saraei, 2019)

De igual manera, se ha reportado en diferentes estudios clínicos que la metformina está asociada con una menor incidencia de cáncer en pacientes diabéticos. (Vancura & cols., 2018) De acuerdo con lo reportado en la literatura, las propiedades anti cancerígenas asociadas a la metformina se pueden explicar por los siguientes mecanismos principales: 1) la activación de la actividad de LKB1 (cinasa B1 del hígado) y la AMPK (cinasa activada por adenosín monofosfato) y la inhibición de la actividad de mTOR; 2) inhibición de síntesis proteica; 3) interrupción del ciclo celular; 4) activación de la apoptosis y la autofagia; 5) Disminución de los niveles de insulinemia; 5) inhibición de la proteína UPR; 6)activación del sistema inmunológico; 8) destrucción de células cancerígenas; 9) prevención de angiogénesis; 10) disminución de hiperlipidemia. (Saraei, 2019)

La cinasa B1 del hígado (LKB1) es el supresor tumoral más frecuentemente mutado en los cánceres de pulmón y páncreas, así como en los melanomas. Su poca o nula expresión se ha asociado con mayor mortalidad y peor pronóstico. (Markowicz-Piasecka & cols., 2017)

La activación de AMPK genera la inhibición de la lipogénesis en lesiones malignas, se ha observado que esto podría resultar en inhibición de oncoproteínas. (Markowicz-Piasecka & cols., 2017)

Respecto a mTOR se ha reportado asociación entre la activación de mTOR y progresión del cáncer, un pronóstico desfavorable y resistencia a la radioterapia. (Vancura & cols., 2018)

Hay evidencia de que la resistencia a la radioterapia por la presencia o activación de mTOR está asociada con la actividad del factor inductor de hipoxia (HIF-1), el cual permite que los genes y las células cancerígenas se adapten a un ambiente hipóxico y así generar la resistencia al tratamiento, al mismo tiempo, la activación de la AMPK por parte de la metformina puede inhibir la actividad del HIF-1. (Saraei, 2019)

En otros estudios se menciona que la reducción de factores de riesgo como la obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, así como el efecto de la metformina de disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) puede desencadenar una serie de mecanismos que previenen el avance del proceso canceroso al disminuir el estado proinflamatorio crónico. (Markowicz-Piasecka & cols., 2017)

El efecto anti cancerígeno de la metformina se ha estudiado en la mayoría de los tipos de cáncer, sin embargo se sabe que algunos de ellos se encuentran relacionados de forma más cercana por su fisiopatología a la diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina), es así que el efecto de la metformina de acuerdo con lo reportado en la literatura se encuentra más presente en el cáncer de mama, colon, recto, páncreas e hígado, también ha habido algunos reportes sobre el cáncer de próstata, gástrico, de útero y de tiroides. (Saraei, 2019)

Respecto a la dosis de la metformina, los estudios que se han publicado al respecto mencionan que la reducción del riesgo y mortalidad por cáncer en pacientes con DM2 se ha visto con dosis de 1500-2250 mg/día, principalmente en los tipos de cáncer mencionados anteriormente. Dosis bajas (250 mg/día) se han asociado con la reducción de riesgo de cáncer de colon. (Saraei, 2019)

ANTECEDENTES

La metformina ha sido el principal tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 durante los últimos 50 años aproximadamente. La metformina es parte de un grupo de medicamentos derivados de las biguanidas, relacionado con esto, una de las primeras menciones del potencial anticanceroso de este grupo fue en 1978 cuando Dilman et al. observaron que la fenformina suprimía tumores mamarios en ratas y posteriormente en 1982 reportaron que en pacientes con cáncer de mama mejoraba parámetros metabólicos e inmunológicos. En años más recientes el primer reporte ya formalmente con la metformina fue en 2005 cuando Evans et al. realizaron un estudio de casos y controles en el que observaron la reducción del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes que tomaban este medicamento y posteriormente en 2013 Zhang et al. reportaron que la metformina también tenía un efecto en la reducción de la mortalidad en pacientes con cáncer de hígado, páncreas, colorrectal y de mama. (Li et al., 2018)

En un artículo de revisión de estudios in vivo e in vitro realizado en 2016, Daugan et al. sugieren un papel de la metformina como agente protector contra el cáncer mediante una relación sinérgica con algunos medicamentos anticancerosos. Se mencionan dos posibles maneras del efecto de la metformina: directo e indirecto. De forma indirecta se relaciona con el efecto antidiabético de la metformina que al inhibir la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de las enzimas glucosa-6-fosfatasa y glucocinasa tiene un efecto en la reducción de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, mecanismos que se han visto relacionados con alteraciones celulares que favorecen la progresión del cáncer. Respecto al mecanismo directo, se relaciona más con el efecto que tienen la metformina sobre mTOR, el ciclo celular, la inflamación, el metabolismo de la glucosa y la angiogénesis; mecanismos que se ven involucrados en la fisiopatología de algunos tipos de cáncer.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2020 sobre el riesgo de cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tomaban metformina se concluyó que el uso de metformina podría ser un factor protector independiente para riesgo de cáncer en esta población de pacientes. Este estudio incluyó estudios de cohorte y casos y controles cuyo tema estuviera centrado en la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de cáncer, incluyendo comparaciones entre un grupo que consumía metformina y uno que no. En sus resultados reportaron una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer en los individuos que usaban metformina (OR=0.80, 95% IC=0.73–0.87); al analizarlos por tipo de cáncer, la disminución del riesgo fue más significativa en el cáncer de vejiga (OR = 0.76, 95% CI = 0.63–0.91), colorrectal (OR = 0.73, 95% CI = 0.57–0.93), gástrico (OR = 0.53, 95% CI = 0.42–0.65) , hepático (OR =

0.62, 95% CI = 0.44–0.89), de pulmón (OR = 0.63, 95% CI = 0.56–0.73), pancreático (OR = 0.57, 95% IC = 0.35-0.93) y de próstata (OR = 0.76, 95% CI = 0.59–0.97), sin embargo mencionan que una de las limitaciones del estudio es que la cantidad de datos no fue suficiente como para poder analizar la dosis y duración del tratamiento con metformina y el efecto de esto en la asociación encontrada por lo que se sugiere que son necesarios más estudios. (Zhang, 2020)

Las variables para considerar en este estudio fueron elegidas de acuerdo con un análisis crudo de correlación de variables mediante una prueba de correlación de Pearson, las que se eligieron para el análisis final fueron las que mostraron una correlación más fuerte con la variable independiente (consumo de metformina), y que por lo tanto también existe una influencia sobre la variable dependiente. Se consideró también que estas variables son relevantes ya que de acuerdo con la literatura están relacionadas ya sea como factores de riesgo o protección para desarrollar cáncer y que por lo tanto podrían estar actuando como variables confusoras, en el caso del sexo y la edad se ha reportado que existen diferencias en cuanto a la frecuencia e incidencia de diferentes tipos de cáncer.

En las variables de estilo de vida, se ha reportado en la literatura que tienen influencia sobre la evolución y desenlace de los pacientes tanto con diagnóstico de cáncer como diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Mortalidad por cáncer

Cese permanente de todas las funciones vitales, con el cáncer como causa primaria de defunción obtenida mediante el certificado de defunción expedido por el SEED e incluyendo todos los tipos de cáncer.

Sexo

Considerar el sexo de los participantes del estudio es importante ya que hay evidencia de que ciertos tipos de cáncer presentan mayor mortalidad en hombres que en mujeres, debido a diferentes factores como la genética, la elección del estilo de vida (por ejemplo, el consumo de tabaco) y la influencia de las hormonas. (Haupt, 2021)

Edad

En México, de acuerdo con datos del INEGI, para 2020 había un total de 126,014,024 personas en el país de las cuales el 48.8% son hombres y el 51.2% son mujeres. La distribución de la

población mexicana es piramidal, la población adulta que se encuentra entre los 20 y 54 años representa el 49.7% de la población total (INEGI, 2020).

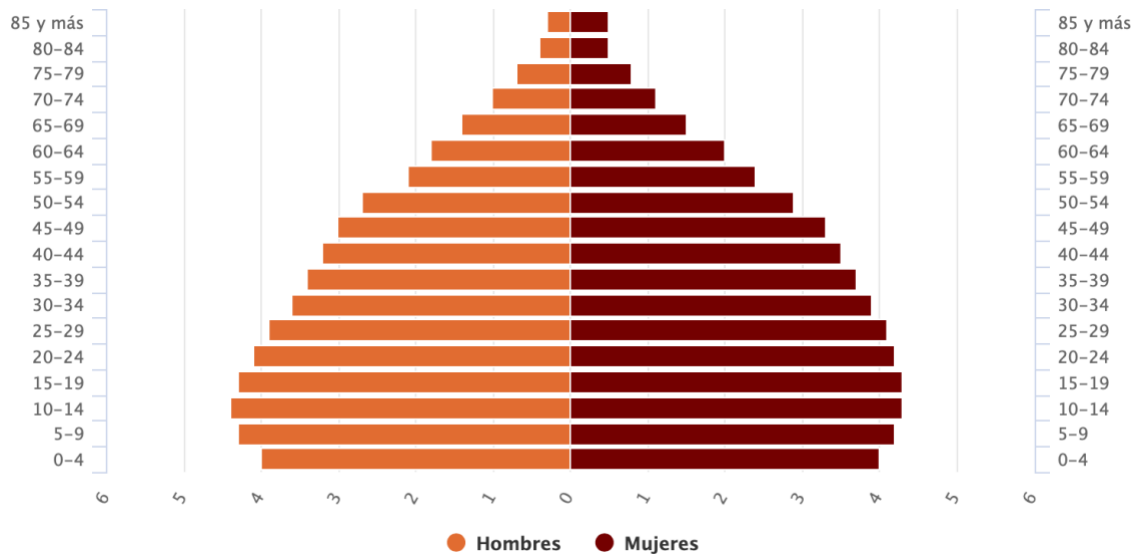


Figura 3. Porcentaje de población por edad y sexo. Figura tomada de INEGI censo de población y vivienda 2020.

Consumo de metformina

Como se mencionó anteriormente, se ha observado en diferentes estudios clínicos que la metformina está asociada con una menor incidencia de cáncer en pacientes diabéticos. (Vancura & cols., 2018)

Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) es una medida aceptada para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad, así como para factor de riesgo para el desarrollo o la prevalencia de diferentes enfermedades. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se puede calcular a través de la siguiente ecuación (Suarez & Sanchez, 2018) :

$$IMC = \frac{Peso(Kg)}{(Talla (m))^2}$$

Figura 4. Fórmula para calcular el índice de masa corporal. Figura tomada de Suárez y Sánchez 2018.

La OMS estableció las siguientes categorías para interpretar el resultado del IMC (Suárez & Sánchez, 2018) :

Clasificación	Rango de IMC
Bajo peso	<18.5 kg/m ²
Normal	18.5 – 24.9 kg/m ²
Sobrepeso	25 – 29.9 kg/m ²
Obesidad grado I	30 – 34.9 kg/m ²
Obesidad grado II	35 – 39.9 kg/m ²
Obesidad grado III	≥ 40 kg/m ²

Cuadro 1. Clasificación del índice de masa corporal. Datos tomados de Suárez y Sánchez 2018.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2005, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación, establece las categorías para el IMC acorde a las establecidas por la OMS. (SSA, 2006)

Hemoglobina glucosilada

Como se mencionó anteriormente, la diabetes mellitus se encuentra asociada con un aumento en el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Igualmente, la hemoglobina glucosilada en niveles por encima de lo normal, también se encuentra asociada de forma positiva con el aumento en el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer como cáncer de hígado, de colon, de vejiga y de pulmón en aquellas personas con consumo de tabaco positivo. (Peila, 2020)

Ejercicio

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiera un gasto de energía. (World Health Organization, 2013) La inactividad física es considerada como causa principal del cáncer de mama y de colon en el 21-25% de los casos, así como causa del 27% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial. (World Health Organization, 2013)

En México, de acuerdo con la ENSANUT 2018, de la población adulta entre 20 y 69 años, el 29% realiza menos de 3 horas de actividad física por semana, el 17.9% menos de 7 horas, el 16.1% menos de 14 horas y el 17% menos de 28 horas por semana. (Shamah-Levy & cols., 2020)

Consumo de tabaco

De acuerdo con la ENSANUT 2018, la población mayor de 20 años consume en promedio 6.3 cigarros al día (5.9 las mujeres y 7.5 los hombres). (Shamah-Levy & cols., 2020)

Consumo de alcohol

Existe evidencia de que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer como son los del tracto digestivo superior, hígado, colorrectal y de mama. Se considera que aproximadamente el 4% de los casos de cáncer a nivel mundial son causados por el consumo de alcohol. (Rumgai, 2021)

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción que explican el desarrollo del cáncer por consumo de alcohol, siendo el principal el que relaciona al acetaldehído (un metabolito del etanol) como un agente dañino con acción directa al material genético, el cual también bloquea la síntesis y reparación del ADN. El etanol por sí solo también puede producir inflamación y favorecer el estrés oxidativo lo que perpetúa el daño al ADN. (Rumgai, 2021)

Consumo de frutas y verduras

La alimentación es el conjunto de procesos biológicos, psicológicos y sociológicos relacionados con la ingestión de alimentos mediante el cual el organismo obtiene del medio los nutrientes que necesita, así como las satisfacciones intelectuales, emocionales, estéticas y socioculturales que son indispensables para la vida humana plena. (SSA, 2006)

En México, de acuerdo con la ENSANUT 2018, el 49.7% de la población adulta consume frutas y el 44.9% consume verduras; el 20.3% consume comida rápida y antojitos mexicanos y el 35.4% consume botanas, dulces y postres. (Shamah-Levy & cols., 2020)

Como resultados de diversos estudios, se ha asociado a algunos tipos de alimentos y patrones alimenticios con aproximadamente el 30-35% de los casos de diferentes tipos de cáncer. (Saha & cols., 2017) Actualmente se considera que del 10 al 15% de los casos de cáncer pueden ser prevenibles mediante la alimentación, aunada a la actividad física regular. Estas medidas de prevención disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal, de cabeza y cuello, de páncreas y de mama. (Thorne & cols., 2020)

JUSTIFICACIÓN

Derivado de esto, resulta de importancia estudiar la posible asociación entre el consumo de metformina y la disminución en la mortalidad con cáncer en población mexicana. Se espera que como consecuencia de la transición epidemiológica en la que nos encontramos, la incidencia de los diferentes tipos de cáncer y de diabetes mellitus tipo 2 continúe en aumento en los siguientes años.

Conocer la asociación de un medicamento ya aprobado por su seguridad y eficacia con una reducción en la mortalidad por cáncer, ayudará a mejorar el tratamiento para este tipo de pacientes y al mismo tiempo generará un cambio positivo en la carga global de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer y la diabetes mellitus tipo 2 se encuentran dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial y debido a su alta prevalencia son considerados como un problema de salud pública que se espera siga creciendo en las siguientes décadas, aunado a esto se ha encontrado evidencia de que en población adulta con diabetes mellitus tipo 2 se observa una mayor incidencia de cáncer, principalmente de colon, páncreas, mama, hígado y vejiga. El tratamiento de primera elección para la diabetes mellitus tipo 2 es la metformina, diversos estudios epidemiológicos han reportado una menor incidencia y mortalidad por cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina.

Actualmente, en la población mexicana la metformina es el tratamiento de elección para la diabetes mellitus tipo 2 no solo por su indicación médica sino por su accesibilidad para la población y en la que su potencial uso como tratamiento para el cáncer generaría información útil no sólo para la investigación sino para las políticas públicas y finalmente para la población en general con diabetes mellitus tipo 2 y/o ciertos tipos de cáncer.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En este trabajo se investigó ¿Cuál es la asociación entre el uso de metformina y mortalidad por cáncer en adultos con diabetes mellitus tipo 2 de la Ciudad de México?

HIPÓTESIS

El uso de metformina como tratamiento para diabetes mellitus tipo 2 disminuye la mortalidad en todos los tipos de cáncer en personas adultas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la mortalidad por cáncer en personas con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento con metformina.

Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Identificar los tipos de cáncer diagnosticados en la población.
- Identificar los factores asociados a la mortalidad por cáncer.
- Describir el consumo de metformina en la población de estudio.

METODOLOGÍA

UNIVERSO

Para este estudio se incluyeron datos de la encuesta basal del estudio de cohorte titulado “Estudio de factores de riesgo para enfermedades crónicas (Proyecto Coyoacán)”, el cual incluyó adultos con edad ≥ 35 años. La información fue recolectada entre los años 1998 y 2004 en las alcaldías de Iztapalapa y Coyoacán de la Ciudad de México. El Proyecto Coyoacán se lleva a cabo con la Secretaría de Salud, la Universidad de Oxford y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró a los participantes de la encuesta basal con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, es decir que se incluyeron 11 106 individuos adultos a partir de los 35 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que cuentan con certificado de defunción por parte del SEED.

La fórmula que se eligió para el cálculo fue la fórmula de tamaño de muestra para casos y controles de Schlesselman, y para realizar el cálculo se utilizó el programa estadístico R. (Schlesselman, 1974)

Se calculó el tamaño de muestra requerido para la estimación de la razón de riesgos para un estudio de casos y controles tomando a la metformina como exposición de interés:

Donde:

Datos utilizados	
Prevalencia de metformina en los controles ¹	0.14
OR ²	0.7
Alfa (95%)	0.05
Beta (80%)	0.80

¹Este dato se consideró a partir de los datos provenientes de la base de datos del Proyecto Coyoacán.

²OR se consideró a partir del riesgo reportado en la literatura para mortalidad por cáncer en DM2.

Cuadro 2. Datos utilizados para el cálculo del tamaño de muestra.

Resultados:

	N
Casos	1175
Controles	2350

Cuadro 3. Resultados del cálculo de tamaño de muestra.

El tamaño de muestra requerido es de 1175 casos y 2350 controles, sin embargo, se decidió incrementar la n a 4460 (892 casos y 3568 controles) para tener 4 controles por caso.

El tamaño de muestra disponible (892 muertes por cáncer), se propone trabajar con la cantidad de muestra disponible y posteriormente realizar un análisis de poder estadístico.

Respecto al poder estadístico, se utilizaron los siguientes datos para poder obtenerlo:

Parámetro:				
p1	Proporción de casos expuestos			0.11
p2	Proporción de controles expuestos			0.14
n	Número de casos			907
c	Número de controles por caso			2
$z_{1-\mu/2}$	1.96			
p	$(p1+p2)/2$			0.12/5

Cuadro 4. Parámetros para el cálculo de poder estadístico.

El resultado de la fórmula es 1.932 lo que en las tablas Z indica un poder estadístico del 95%.

De los 160,000 individuos que participaron en la encuesta basal, se hizo una selección de aquellos individuos con diagnóstico de DM2 (se consideró como diagnóstico de DM2 el auto reporte de diagnóstico médico previo a la encuesta basal y en aquellos individuos que no tenían un diagnóstico previo se consideró el resultado de HbA1c $\geq 6.5\%$ de la muestra de sangre tomada para el estudio de cohorte en la encuesta basal), arrojando un total de 21 843 individuos vivos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Tanto el diagnóstico de DM2 como contar con certificado de defunción son parte de los criterios de inclusión, tomar metformina es la exposición no un criterio de inclusión, por lo que hasta tener la muestra se observaron los que tomaban o no tomaban metformina.

El siguiente paso fue de esos 21 843 individuos, seleccionar a aquellos que tuvieran un certificado de defunción el cual fue tomado de los certificados de defunción expedidos por el Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED) de México del periodo comprendido entre los años 1998 a 2020, arrojando un total de 11 106 individuos con diabetes mellitus tipo 2 que contaban con certificado de defunción. El siguiente paso fue hacer una depuración de la base de datos para asegurarse de que los datos para todas las variables estuvieran completos y no hubiera datos vacíos o faltantes, este proceso se realizó con el

programa de análisis estadístico STATA en su versión 15, quedando 10 199 individuos con datos completos para todas las variables.

Finalmente, de acuerdo con las siguientes definiciones: 1. Caso son todos aquellos individuos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que murieron por cáncer de acuerdo con los registros del SEED y 2. Control son todos aquellos individuos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que murieron por una causa diferente al cáncer de acuerdo con los registros del SEED, la base de datos a usarse para la generación de nuevas variables y posterior análisis estadístico quedó con un total de 4460 individuos de los cuales 892 son casos y 3568 son controles, considerando 4 controles por cada caso para obtener el mayor poder estadístico posible (anexo 5).

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio realizado es casos y controles anidado en una cohorte. Se tomó la decisión de realizar este tipo de estudio debido a la naturaleza de los datos, ya que no se tiene seguimiento para realizar un estudio longitudinal.

Se realizó el diagrama general del estudio de casos y controles anidado en una cohorte, tomando en cuenta el diagrama propuesto por Kleinbaum en su libro Investigación Epidemiológica.

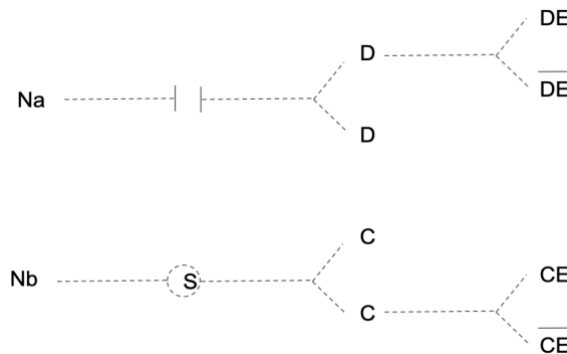


Figura 5. Esquema de un estudio de casos y controles. Figura tomada de Kleinbaum.

Donde:

- Na y Nb son la población tomada en cuenta para este estudio.
- S es la muestra aleatorizada.
- D son los casos incidentes o muertes.
- D son los no casos o sobrevivientes.
- C son los casos prevalentes.

- C son los no casos o sobrevivientes.
- DE son los casos incidentes o muertes expuestos.
- DE son los casos incidentes o muertes no expuestos.
- CE son los no casos expuestos.
- DE son los no casos no expuestos.

El diagrama del estudio quedó de la siguiente manera:

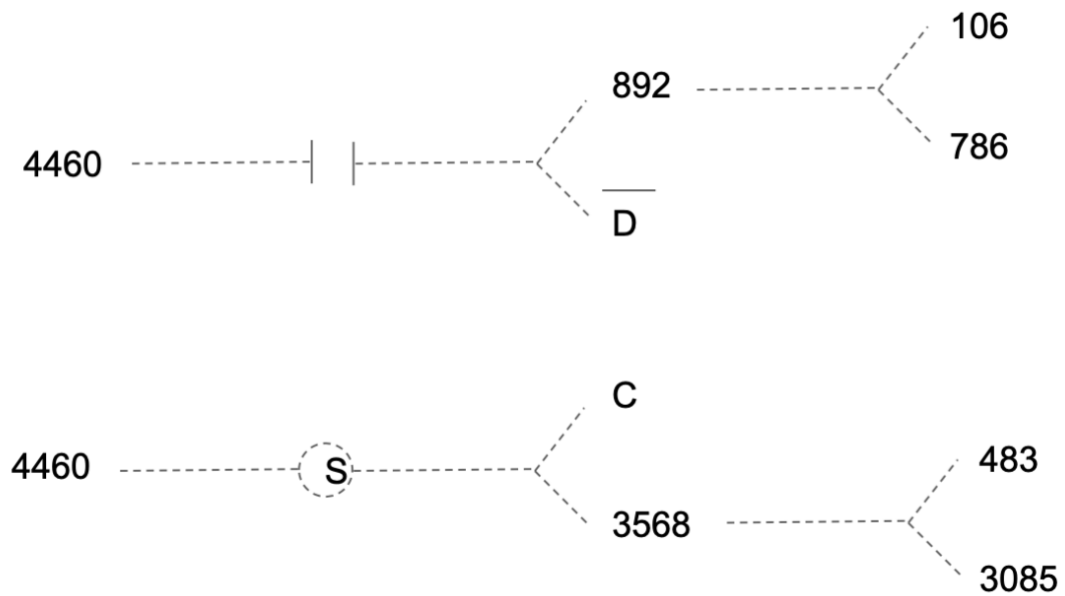


Figura 6. Diagrama final del estudio.

VARIABLES

Variable independiente

Tratamiento con metformina

Variable dependiente

Muerte por cáncer

Variables antecedentes:

Sexo

Edad

Variables intervinientes:

Índice de masa corporal

Hemoglobina glucosilada

Ejercicio

Consumo de tabaco

Consumo de alcohol

Consumo de frutas y verduras

Consumo de alimentos frito

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Adultos de ambos sexos a partir de los 35 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, ya sea por diagnóstico médico previo o por resultado de HbA1c $\geq 6.5\%$.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El participante no se incluirá en el estudio si no cuenta con acta defunción o si renunció al estudio.

PLAN DE ANÁLISIS

El primer paso fue hacer un análisis de normalidad de los datos mediante una prueba de Kolmogorov Smirnov en la que se consideró el sesgo y la curtosis, así como la visualización de histogramas, determinando que los datos para todas las variables incluidas en el estudio tienen una distribución no normal.

Una vez determinado esto, para el análisis descriptivo de los datos se reportaron la mediana y el rango intercuartil (Q1-Q3). Para el análisis de correlación de las variables cuantitativas se realizó una prueba de correlación de Spearman y para las variables cualitativas una prueba de Chi cuadrada. Para el análisis inferencial, se realizó un primer análisis crudo de riesgo mediante comparación de grupos para observar diferencias entre grupos.

Una vez realizado lo anterior, los criterios para elegir el modelo para el análisis del estudio se basaron en que, al tener una variable dependiente con un solo desenlace de carácter categórico, una o más variables independientes de carácter categórico o continuo y una muestra dependiente, el modelo más adecuado, de acuerdo con la literatura es una regresión logística, en la que se incluyeron las variables de sexo y edad para controlar el riesgo de sesgo y las variables que alcanzaron significancia estadística en un primer análisis de riesgo. En el modelo estadístico, la diabetes mellitus tipo 2 no se consideró como una variable confusora ya que la totalidad de los participantes del estudio cuentan con un diagnóstico de DM2 ya sea por un médico antes de la encuesta basal o por el resultado de HbA1c (%) de la muestra sanguínea tomada en la encuesta basal.

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS

Para la limpieza de la base de datos y el posterior análisis se utilizó el programa de análisis estadístico STATA en su versión 15.

Por la naturaleza del estudio y para un mejor análisis de las variables, descritas en la conceptualización de variables (Tabla 7 en anexos), se consideraron de forma dicotómica por lo que originalmente las variables ya codificadas así fueron sexo y causa de muerte (por cáncer o por una causa diferente al cáncer), para el resto de las variables consideradas en el estudio se decidió generar nuevas variables para que fuera dicotómicas y pudieran ser analizadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para garantizar la confidencialidad, la integridad y la seguridad de los datos, procedimientos estándares han sido desarrollados para gestionar la transferencia de datos, así como la limpieza, el procesamiento, la integración, acceso y uso de estos. Los datos enviados (en forma encriptada de grado militar) serán preservados de esta manera en servidores con acceso limitado a los estadísticos y programadores involucrados directamente en el proyecto.

El acceso a los datos de los individuos, resguardados en base de datos, será información de identificación personal anónima, y no podrá ser accesible a los investigadores. Cualquier acceso a los datos anónimos será sólo después de considerar las políticas de difusión de datos de la UNAM, la SSA y la Universidad de Oxford a través del CTSU y del comité de investigación a cargo de este proyecto y con las reservas que los mismos determinen.

La información sobre los participantes en el estudio se mantendrá confidencial. Los datos recogidos en el cuestionario basado en la Tablet no contendrán ninguna información de identificación personal y, se codificarán todos los datos electrónicos. Todos los documentos del estudio que contienen información personal serán preservados a resguardo en instalaciones Universitarias.

El consentimiento informado por escrito se obtuvo para todos los participantes al inicio del estudio inicial en el año de 1998.

En este estudio no se realizó ninguna intervención a los individuos participantes.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento fue otorgado por CONACyT mediante la beca de maestría.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para la obtención de resultados de este estudio de casos y controles anidado en una cohorte, se analizaron un total de 4460 individuos con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 892 corresponden a los casos (individuos que tuvieron como causa de muerte algún tipo de cáncer) y 3568 a los controles (individuos que tuvieron con causa de muerte diferente al cáncer).

Cuadro 5. Descripción general de la población de estudio.

	Casos	Controles	p valor
Sexo			0.022
Hombre n (%)	317 (35.54)	1417 (39.71)	
Mujer n (%)	575 (64.46)	2151 (60.29)	
Edad Med (RIC)	72 (64-79)	73 (65-81)	0.419
IMC Med (RIC)	29 (26.3-32.3)	28.05 (25.1-31.9)	<0.001
Hemoglobina glucosilada Med (RIC)	7.73 (6.6-9.9)	8.92 (7.0-11.0)	<0.001
Ejercicio n (%)			0.034
Si	188 (21.08)	642 (17.99)	
No	704 (78.92)	2926 (82.01)	
Consumo de tabaco n (%)			0.168
Si	424 (47.53)	1788 (50.11)	
No	468 (52.47)	1780 (49.89)	
Consumo de alcohol n (%)			0.002
Si	712 (79.82)	2668 (74.78)	
No	180 (20.18)	900 (25.22)	
Consumo de frutas o verduras n (%)			0.836
Si	882 (98.88)	3525 (98.79)	
No	10 (1.12)	43 (1.21)	
Consumo de alimentos fritos n (%)			0.302

Si	756 (84.75)	2973 (83.32)	
No	136 (15.25)	595 (16.68)	
Consumo de metformina n (%)			0.192
Si	106 (11.88)	483 (13.54)	
No	786 (88.12)	3085 (86.46)	

Respecto a la distribución de la población por grupo y sexo (gráfico 1) podemos observar que, del total de casos, el 35.5% son hombres y el 64.5% son mujeres. En los controles, se observó que el 60.2% son mujeres y el 39.7% son hombres. La diferencia observada entre los dos grupos de estudio resultó estadísticamente significativa (p valor = 0.02).

Cuadro 6. Riesgo de mortalidad por grupos y por sexo de la población.

	Casos	Controles	OR (IC)
	n=892	n=3568	
Sexo n (%)			
Masculino	317 (35.5)	1417 (39.71)	1 (Referencia)
Femenino	575 (64.5)	2151 (60.29)	1.19 (1.02-1.39)

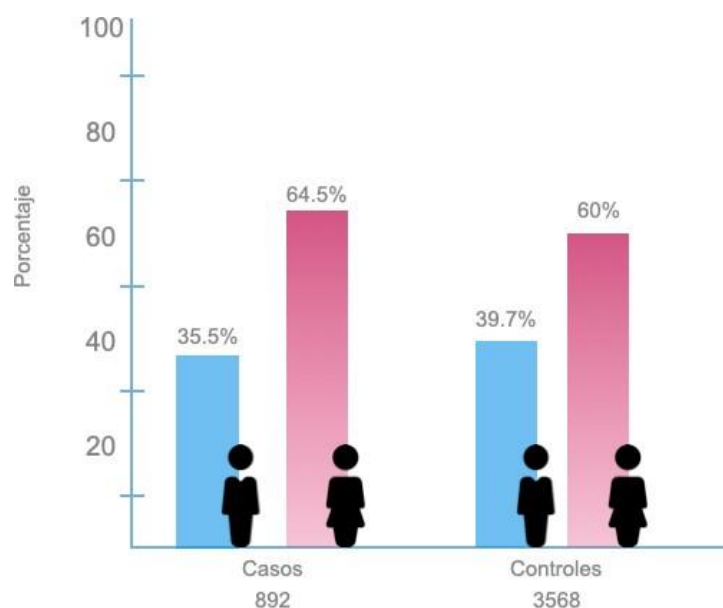


Gráfico 1. Distribución por grupos y por sexo de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 6 (n=4460).

Respecto a la distribución por edad (gráfico 2) observamos que para los casos la mediana fue de 73 años y para los controles fue de 72 años, por grupos de edad podemos observar tanto para los casos como para los controles que el grupo predominante se encuentra a partir de los 75 años constituyendo un 42.04% y un 44.84% respectivamente, la diferencia observada entre estos dos grupos no fue significativa (p valor = 0.419). Así mismo, en el gráfico 3 podemos observar que el mayor riesgo se encuentra en el grupo de 45-54 años y que para los demás grupos de edad se mantiene relativamente estable.

Cuadro 7. Riesgo de mortalidad por grupos y por edad de la población

Variable	Casos n=892	Controles n=3568	OR (IC)
Edad n (%)			0.96 (0.89-1.03)
35-44 años	5 (0.56)	29 (0.81)	1
45-54 años	62 (6.95)	217 (6.08)	1.65 (0.61-4.46)
55-64 años	170 (19.06)	681 (19.09)	1.44 (0.55-3.79)
65-74 años	280 (31.39)	1041 (29.18)	1.56 (0.59-4.06)
75 años y más	375 (42.04)	1600 (44.84)	1.35 (0.52-3.53)

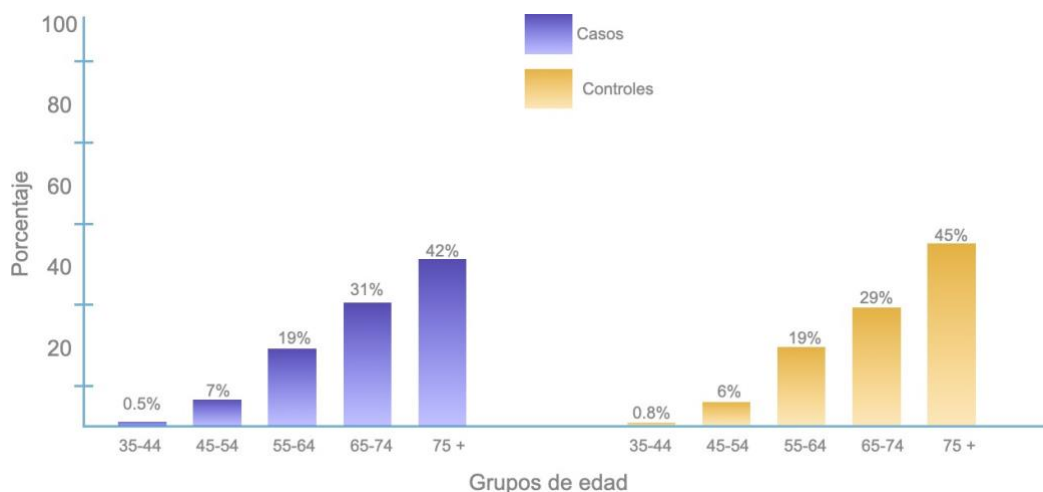


Gráfico 2. Distribución por grupos y por edad de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 7 (n=4460)

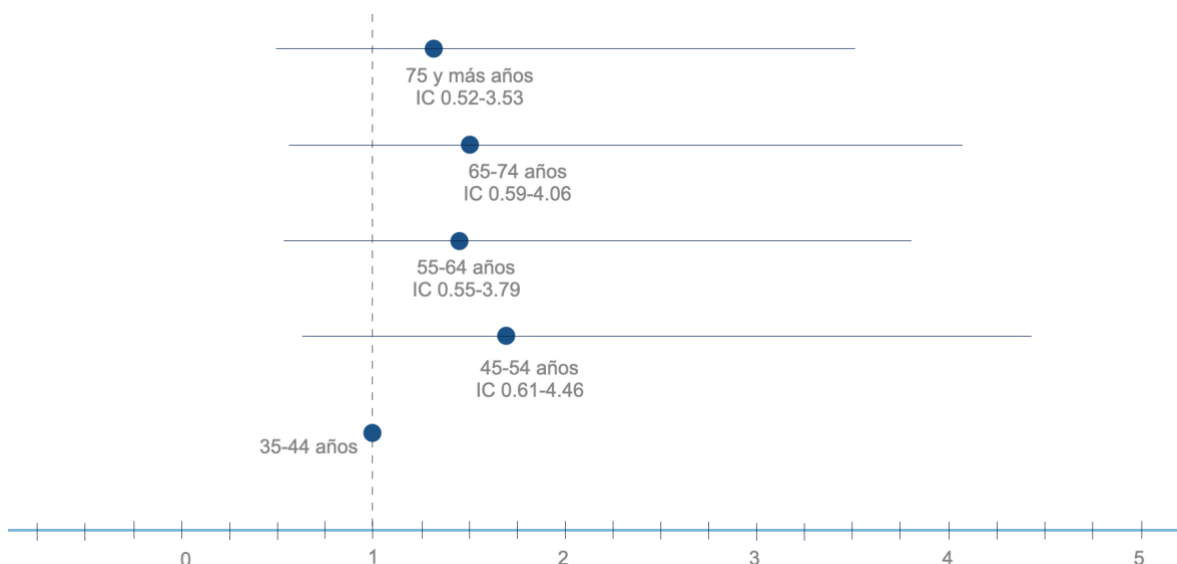


Gráfico 3. Riesgo de mortalidad por cáncer por grupos de edad. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 7 (n=4460).

En relación con medidas antropométricas se consideró el índice de masa corporal (gráfico 4) obteniendo que la mediana de la población de estudio es de 28 kg/m² para el grupo de casos y 29 kg/m² para los controles; por grupos y de acuerdo con la clasificación de la OMS podemos observar que en ambos grupos la mayor parte de los individuos se encuentran en un rango de sobrepeso (casos 43%; controles 39.58%), seguido por el rango de obesidad (casos 41% y controles 36%), en el caso de los grupos de IMC se observó que la diferencia entre grupos es significativa (p valor=<0.001).

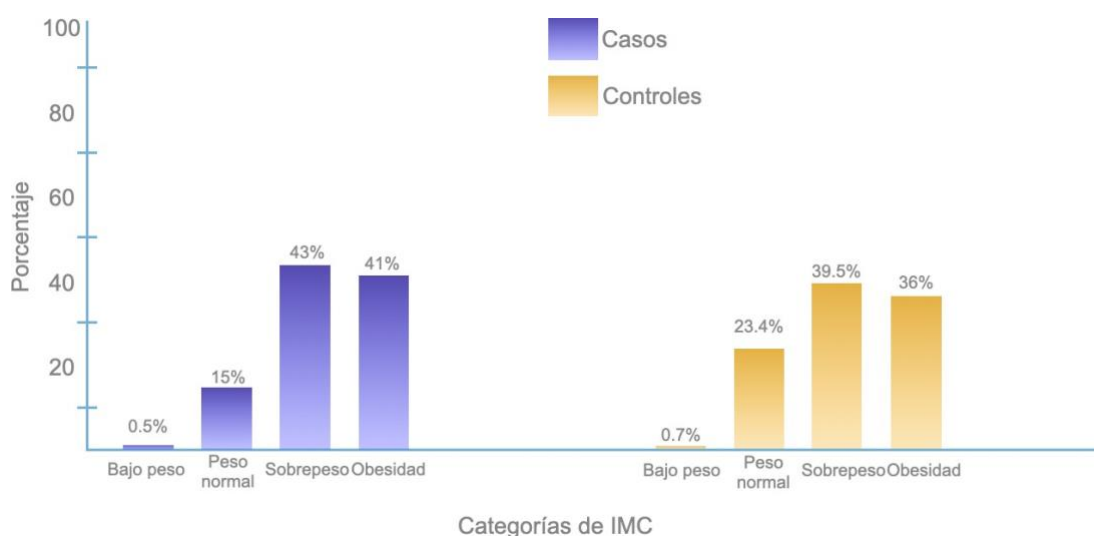


Gráfico 4. Distribución por grupos y por índice de masa corporal de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 8 (n=4460).

Respecto al riesgo de mortalidad por cáncer asociado al índice de masa corporal (gráfico 5), podemos observar que conforme aumenta el IMC aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer, es decir que los pacientes con sobrepeso y obesidad se encuentran en los rangos de mayor riesgo.

Cuadro 8. Riesgo de mortalidad por grupos y por índice de masa corporal de la población.

Variable	Casos n=892	Controles n=3568	OR (IC)
IMC med(Q1-Q3)	29 (26.3-32.3)	28 (25.1-31.9)	
Bajo peso n(%)	4 (0.46)	25 (0.73)	0.95 (0.32-2.79)
Peso normal n(%)	135 (15.36)	807 (23.42)	1 (Referencia)
Sobrepeso n(%)	378 (43)	1364 (39.58)	1.65 (1.33-2.05)
Obesidad n(%)	362 (41.18)	1250 (36.27)	1.73 (1.39-2.14)

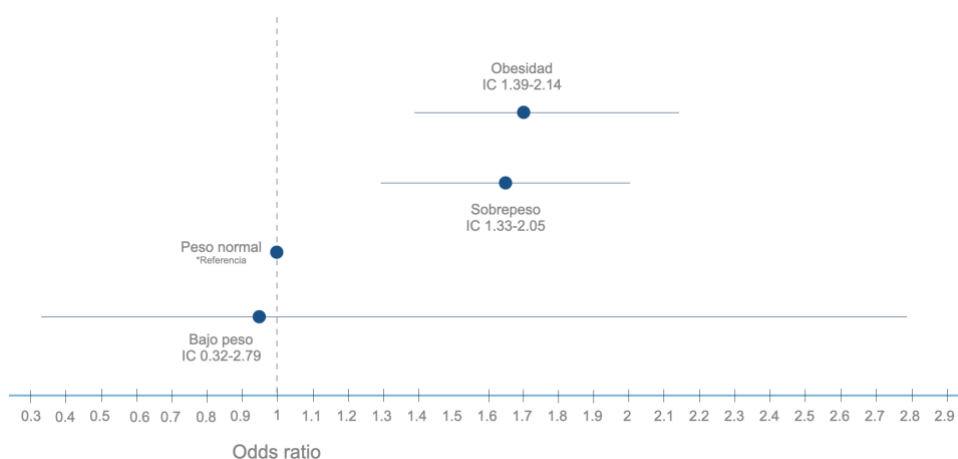


Gráfico 5. Riesgo de mortalidad por cáncer por categorías de IMC. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 8 (n=4460).

Respecto a la variable de niveles de hemoglobina glucosilada (gráfico 6) se obtuvo que la mediana para los casos fue de 7.73 y para los controles de 8.92, también observamos que el 65.92% de los casos y el 76.91% de los controles se encontraban con un nivel $\geq 7\%$ de HbA1c lo que nos indica que la mayoría de los participantes del estudio no tenían en ese momento un control adecuado de la diabetes mellitus tipo 2. En lo que respecta a esta variables, se observó que la diferencia entre el grupo con HbA1c $\geq 7\%$ y el grupo con HbA1c $\leq 7\%$ es estadísticamente significativa con p valor= <0.001 .

Cuadro 9. Riesgo de mortalidad por grupos y por niveles de hemoglobina glucosilada de la población.

Variable	Casos n=892	Controles n=3568	OR (IC)
Nivel <7% n(%)	304 (34.08)	824 (23.09)	1 (Referencia)
Nivel >= 7% n(%)	588 (65.92)	2744 (76.91)	1.72 (1.46-2.01)

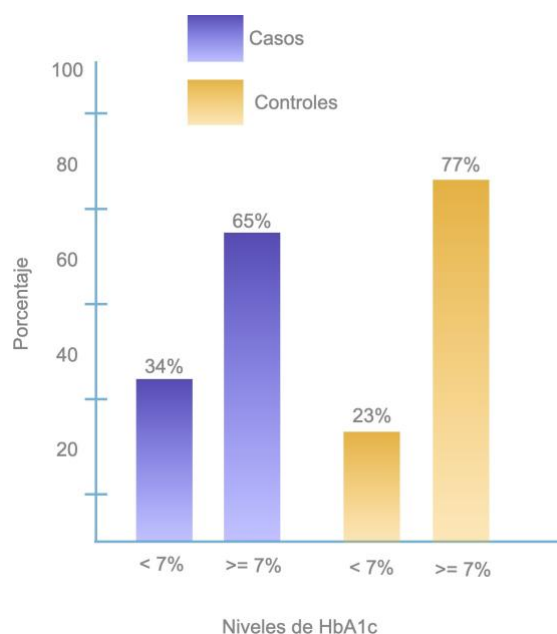


Gráfico 6. Distribución por grupos y por niveles de hemoglobina glucosilada de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 9 (n=4460).

Por otro lado, en las variables de estilo de vida (gráfico 7) observamos que la mayoría de población tanto del grupo de casos (78.92%) como de controles (82.01%) no realizaban ejercicio, que el 58.96% de casos y el 60.35% de controles consumían tabaco, que el 79.82% de los casos y el 60.35% de los controles consumían alcohol, que el consumo de frutas o verduras es alto (casos 98.88%; controles 98.79%) al igual que el consumo de alimentos fritos (casos 84.75%; controles 83.32%). Para el caso de las variables de estilo de vida, únicamente se encontró diferencias significativas para la variable de ejercicio (p valor=0.03) y el consumo de alcohol (p valor = 0.002), para el resto de las variables de estilo de vida (consumo de tabaco, consumo de frutas o verduras, consumo de alimentos fritos) la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa.

Cuadro 10. Riesgo de mortalidad por grupos y por variables de estilo de vida de la población.

Variable	Casos n=892	Controles n=3568	OR (IC)
Ejercicio n(%)			0.82 (0.68-0.98)
Sí	188 (21.08)	642 (17.99)	1 (Referencia)
No	704 (78.92)	2926 (82.01)	0.82 (0.68-0.98)
¿Fuma usted actualmente?			1.05 (0.85-1.31)
Sí	174 (41.04)	709 (39.65)	1.05 (0.85-1.31)
No	250 (58.96)	1079 (60.35)	1 (Referencia)
Consumo de alcohol n(%)			1.33 (1.11-1.59)
Si	712 (79.82)	2668 (74.78)	1.33 (1.11-1.59)
No	180 (20.18)	900 (25.22)	1 (Referencia)
Consumo de frutas o verduras n(%)			0.92 (0.46-1.85)
Si	882 (98.88)	3525 (98.79)	1 (Referencia)
No	10 (1.12)	43 (1.21)	0.92 (0.46-1.85)
Consumo de alimentos fritos n(%)			1.11 (0.90-1.36)
Sí	756 (84.75)	2973 (83.32)	1.11 (0.90-1.36)
No	136 (15.25)	595 (16.68)	1 (Referencia)

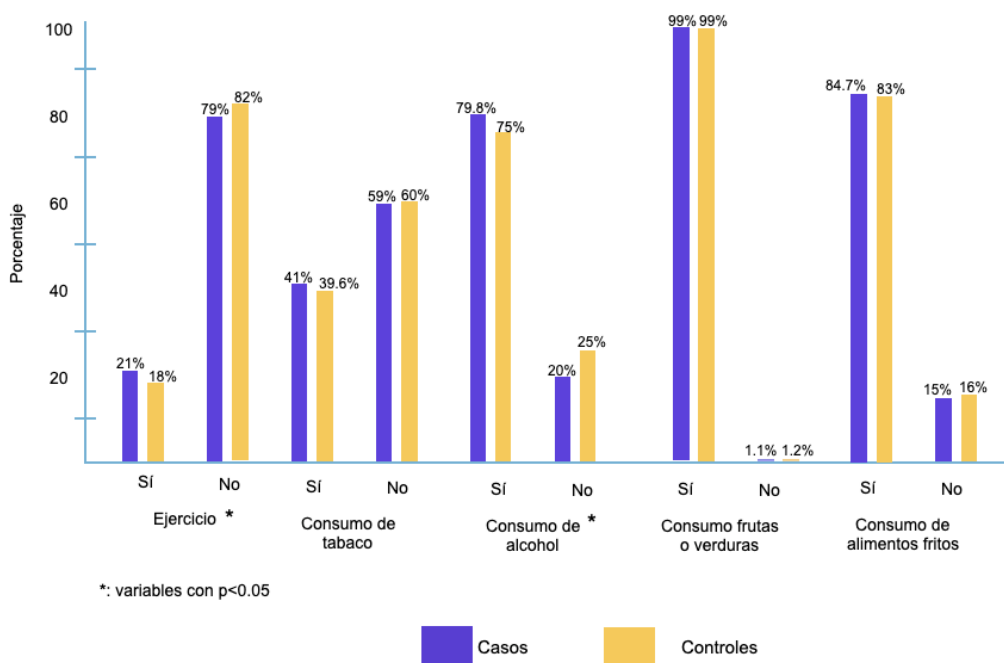


Gráfico 7. Distribución por grupos y por variables de estilo de vida de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 10 (n=4460).

Por último, respecto al consumo de metformina (gráfico 8) en la población estudiada, observamos que tanto en el grupo de casos como en el de controles, el porcentaje de la población que refirió tomar el medicamento no fue alto, 11.88% y 13.54% respectivamente. La diferencia de grupos en esta variable no resultó estadísticamente significativa (p valor = 0.19).

Cuadro 11. Riesgo de mortalidad por grupos y por consumo de metformina de la población.

Variable	Casos	Controles	OR (IC)
	n=892	n=3568	
Consumo de metformina n(%)			1.16 (0.92-1.45)
Sí	106 (11.88)	483 (13.54)	1 (Referencia)
No	786 (88.12)	3085 (86.46)	1.16 (0.92-1.45)

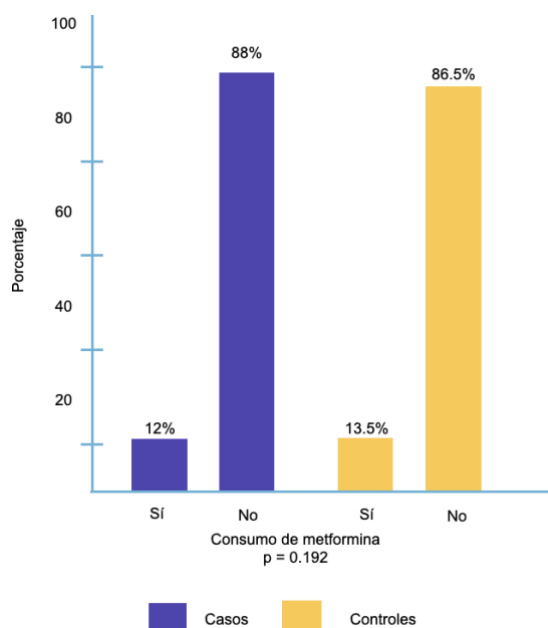


Gráfico 8. Distribución por grupos y consumo de metformina de la población. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 11 (n=4460).

ANÁLISIS BIVARIADO

En el análisis de diferencia de grupos, al comparar el grupo con cáncer como causa de muerte (casos) con el consumo o no de metformina (gráfico 10), obtuvimos un riesgo crudo para aquellos que no consumieron metformina de $OR=1.16$, $IC= 0.92-1.45$, lo que nos indica que no consumir metformina es un factor de riesgo para mortalidad por cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, este resultado no alcanzó la significancia estadística ($IC= 0.92-1.45$). (Cuadro 10)

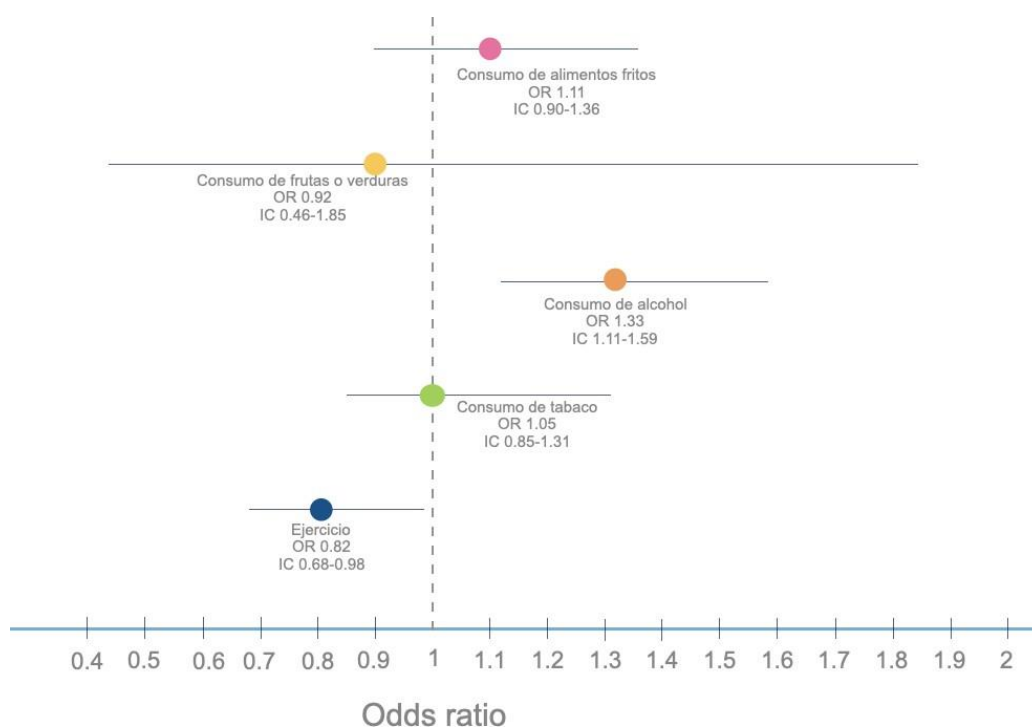


Gráfico 9. Riesgo de mortalidad por cáncer por variables de estilo de vida.
Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 10 (n=4460).

Respecto al sexo, se observó que las mujeres tienen mayor riesgo de morir por algún tipo de cáncer comparado con los hombres ($OR 1.19$, $IC 1.02-1.39$), por grupo de edad observamos que en todos es un factor de riesgo, siendo mayor en el grupo de 45-54 años ($OR 1.65$, $IC 0.61-4.46$), sin embargo, en esta variable no se alcanzó la significancia estadística en ninguno de los grupos de edad. (Cuadros 1 y 6)

VARIABLES COMO EL EJERCICIO ($OR 0.82$ $IC 0.68-0.98$) Y NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA ($OR 0.58$ $IC 0.49-0.68$) RESULTARON SER FACTORES PROTECTORES CON SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA PARA AQUELLOS QUE DIJERON QUE SÍ

realizaban ejercicio y que tenían un nivel de hemoglobina glucosilada controlado (HbA1c <7%). (Cuadros 8 y 9)

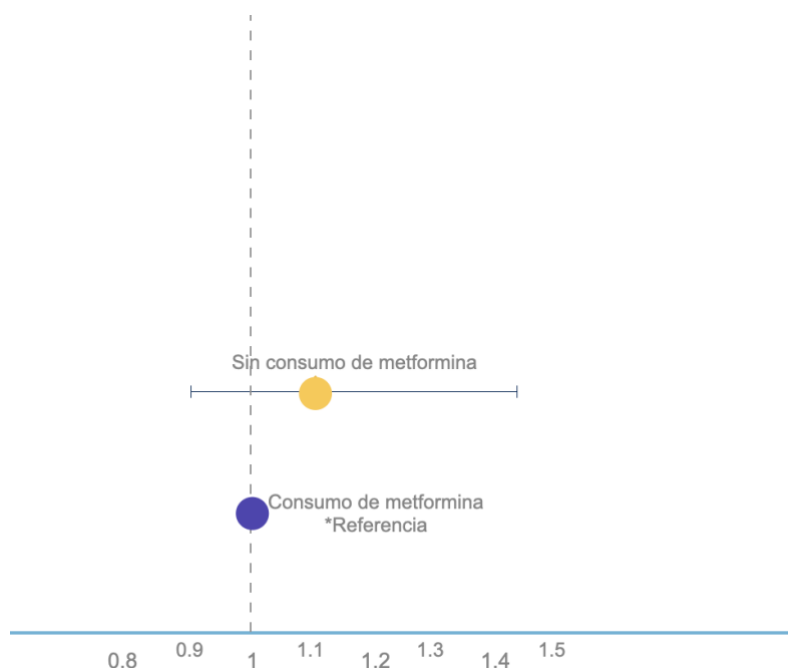


Gráfico 10. Riesgo de mortalidad por cáncer por consumo de metformina. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 11 (n=4460).

Otra variable que se observó con significancia estadística fue el consumo de alcohol, resultando como un factor de riesgo para aquellos que reportaron consumir alcohol (OR 1.33 IC 1.11-1.59) y el índice de masa corporal observándose que a mayor IMC mayor riesgo, como lo es la obesidad (OR 1.73, IC 1.39-2.14). (Cuadro 7 y 9)

Respecto a las variables de consumo de tabaco (OR 1.05, IC 0.85-1.31) y consumo de alimentos fritos (OR 1.11 (0.90-1.36) se observa como factor de riesgo y el consumo de frutas o verduras (OR 0.92, IC 0.46-1.85) como factor protector, sin embargo, ninguna de estas variables alcanzó la significancia estadística.

Posteriormente se realizó un análisis de correlación (Prueba de correlación de Spearman) que podemos observar en el cuadro 12, para determinar la dirección y magnitud de la correlación entre nuestra variable desenlace y las variables que resultaron estadísticamente significativas en nuestro primer análisis (análisis crudo), en este análisis pudimos observar que

tanto las variables que resultaron factores protectores como los que resultaron factores de riesgo la magnitud de la correlación es débil.

Cuadro 12. Análisis de correlación en variables significativas.

Variable	P valor	Relación	Rho Spearman
Ejercicio n (%)	0.034	Negativa débil	-0.031
Consumo de alcohol n (%)	0.001	Positiva débil	0.047
Hemoglobina glucosilada n (%)	< 0.001	Positiva débil	0.101

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística (gráfico 11), en el que se incluyó a la edad y sexo para ajustar por estas variables y evitar posibles sesgos en el resultado, considerando que estas dos variables se han reportado en la literatura como posibles variables confusoras.

Cuadro 13. Regresión logística

Variable	OR ajustado	IC (95%)
Sexo	1.30	1.10-1.53
Edad ¹	0.98	0.98-0.99
Consumo de metformina	0.85	0.68-1.08
Ejercicio ²	0.79	0.65-0.95
Consumo de alcohol	1.43	1.18-1.73
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	0.55	0.47-0.65
Índice de masa corporal (IMC)	1.2	1.08-1.33

1. La variable edad está considerada de forma cualitativa en grupos de 10 años a partir de los 35 años.
2. La variable ejercicio está considerada de forma cualitativa comparando los individuos que reportaron hacer ejercicio contras los individuos que reportaron no hacer ejercicio.

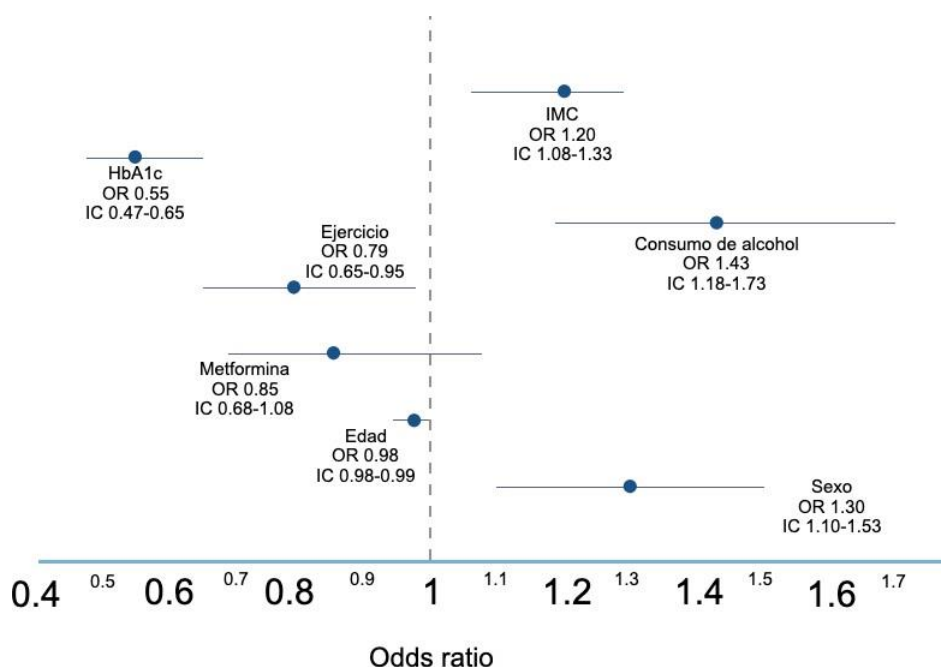


Gráfico 11. Odds ratio del modelo de regresión logística. Gráfica elaborada a partir de los datos tomados del cuadro 13 (n=4460).

En el modelo de regresión podemos observar que el consumo de metformina sigue siendo un factor protector para aquellos que la consumieron, sin embargo, no se logra alcanzar la significancia estadística (OR 0.85 IC 0.68-1.08). Las variables de edad y sexo a diferencia del análisis crudo, al ser incluidas en el modelo alcanzaron la significancia estadística resultado protectoras para edades más jóvenes y para el sexo masculino.

El ejercicio mantuvo su papel como factor protector y su significancia estadística (OR 0.79 IC 0.65-0.95), al igual que la hemoglobina glucosilada (OR 0.56 IC 0.47-0.65), ambas modificando un poco el valor del OR comparando con el análisis crudo.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer son enfermedades que se encuentran dentro de las tres primeras causas de muerte a nivel mundial, y ambas tienen factores de riesgo que se pueden prevenir.

En México, estas enfermedades también se encuentran dentro de las primeras causas de muerte, debido a diversos factores sociales y económicos el fármaco más usado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es la metformina.

Los datos obtenidos en este estudio nos muestran que existe una asociación protectora en relación a la mortalidad para aquellos individuos que tuvieron causa de muerte cáncer y que tomaban metformina como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, hay que mencionar que aunque en nuestro estudio no se alcanzó la significancia estadística (OR 0.85, IC 0.68-1.08) al momento de medir esta asociación, esto probablemente este relacionando al tamaño de muestra, a los tipos de cáncer que se encontraron en esta población ya que únicamente 41 casos y 315 controles tenían un tipo de cáncer relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 y a que sólo el 15% de la población incluida en el estudio usaba metformina.

Al analizar lo relacionado a los diferentes factores (riesgo y protección), el IMC, el sexo, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y determinados grupos de edad resultaron ser factores de riesgo mientras que el consumo de metformina y el ejercicio resultaron factores de protección. El riesgo de mortalidad por cáncer, de igual manera el riesgo para el sexo fue diferente para hombres y mujeres, siendo mayor el riesgo en esta últimas. Respecto a la edad, se observó que en los grupos de 45-54 años y de 65-74 años el riesgo de morir por cáncer es mayor.

Se observa que el índice de masa corporal es un factor de riesgo importante ya que conforme va aumentando el IMC también aumenta el riesgo de morir por cáncer, en pacientes que ya tienen un diagnóstico de DM2.

Al analizar el nivel de control de la diabetes mellitus tipo 2 tomando como referencia la hemoglobina glucosilada (HbA1c) vemos que únicamente un cuarto de la población estudiada se encuentra en niveles de buen control y que con niveles de poco control de la enfermedad también aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer.

Respecto a las variables de estilo de vida observamos que el consumo de alcohol, tabaco y alimentos fritos son un factor de riesgo, mientras que el ejercicio resulta un factor protector. Este estudio presenta potencialmente los tres tipos de sesgos clásicos de los estudios de casos y controles:

-Sesgo de selección: Los casos y controles fueron seleccionados de acuerdo con la causa de muerte reportada en los certificados de defunción, sin embargo, no se tomó en cuenta un diagnóstico previo de cáncer ni si en caso de diagnóstico positivo el estado de la enfermedad.

-Sesgo de memoria: La información fue obtenida directamente de los certificados de defunción donde no se incluyen los certificados de anatomía patológica para confirmar la causa de muerte.

Una limitación de este estudio y que pudo haber contribuido a no alcanzar la significancia estadística es la prevalencia de consumo de metformina tanto en los casos como en los controles.

Otra limitación que debe ser mencionada y que es una diferencia importante con otros estudios es la información obtenida respecto al tiempo de consumo, dosis y frecuencia de uso de la metformina, ya que para este estudio no se obtuvo dicha información.

CONCLUSIONES

El uso de metformina se muestra como un factor protector importante para la mortalidad por cáncer pues muestra una protección del 15% a la mortalidad por cáncer, aun cuando en este estudio no alcanzó la significancia estadística (OR 0.85, IC 0.68-1.08) y que únicamente el 15% de los individuos incluidos en el estudio usaban metformina cuando en la literatura se reporta un porcentaje mayor.

El ejercicio se mostró como un factor de protección (OR 0.79, IC 0.65-0.95) para la mortalidad por cáncer en la población con diabetes mellitus tipo 2, mientras que otras variables de estilo de vida como el consumo de alcohol (OR 1.43, IC 1.18-1.73) y la presencia de un índice de masa corporal en las categorías de sobrepeso u obesidad (OR 1.2, IC 1.08-1.33) resultan como factores de riesgo para la mortalidad por cáncer.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) baja en niveles por debajo del 7% como consecuencia del tratamiento con metformina, se mostró como un factor protector en este estudio con un OR de 0.55 y un IC de 0.47-0.65, es factor protector en la supervivencia al cáncer.

REFERENCIAS

- Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- Castro Rodríguez, J. A., Orozco Hernández, J., & Marín Medina, D. (2015). Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Revista Médica de Risaralda*, 21(2), 52–57. <https://doi.org/10.22517/25395203.12451>
- Daugan, M., Dufaÿ Wojcicki, A., d'Hayer, B., & Boudy, V. (2016). Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. In *Pharmacological Research* (Vol. 113, pp. 675–685). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.10.006>
- H., G. (2012). Polifarmacia y morbilidad. *Rev Med Clin Condes*, 23(1), 31–35.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. In *Cell* (Vol. 144, Issue 5, pp. 646–674). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harding, J. L., Andes, L. J., Gregg, E. W., Cheng, Y. J., Weir, H. K., Bullard, K. M., Burrows, N. R., & Imperatore, G. (2020). Trends in cancer mortality among people with vs without diabetes in the USA, 1988–2015. *Diabetologia*, 63(1), 75–84. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04991-x>
- Haupt, S., Caramia, F., Klein, S. L., Rubin, J. B., & Haupt, Y. (2021). Sex disparities matter in cancer development and therapy. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 21, Issue 6, pp. 393–407). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00348-y>
- INEGI. (2020). Población. <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>
- INFOCANCER México. (2019, 13 junio). El cáncer en el mundo y México. <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>
- Johnson, J. A., Carstensen, B., Witte, D., Bowker, S. L., Lipscombe, L., & Renehan, A. G. (2012). Diabetes and cancer (1): Evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*, 55(6), 1607–1618. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2525-1>
- Li, M., Li, X., Zhang, H., & Lu, Y. (2018). Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01039>
- NOM-008-SSA3-2010. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020, 1 abril). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Peila, R., & Rohan, T. E. (2020). Diabetes, glycated hemoglobin, and risk of cancer in the UK Biobank Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 29(6), 1107–1119. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1623>

Piñeros, M., Laversanne, M., Barrios, E., Cancela, M. de C., de Vries, E., Pardo, C., & Bray, F. (2022). An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Regional Health - Americas*, 100294. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>

Renahan, A. G., Yeh, H. C., Johnson, J. A., Wild, S. H., Gale, E. A. M., & Møller, H. (2012). Diabetes and cancer (2): Evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia*, 55(6), 1619–1632. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2526-0>

Rumgay, H., Murphy, N., Ferrari, P., & Soerjomataram, I. (2021). Alcohol and cancer: Epidemiology and biological mechanisms. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13093173>

Saha, S. K., Lee, S. Bin, Won, J., Choi, H. Y., Kim, K., Yang, G. M., Dayem, A. A., & Cho, S. G. (2017). Correlation between oxidative stress, nutrition, and cancer initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7). <https://doi.org/10.3390/ijms18071544>

Saraei, P., Asadi, I., Kakar, M. A., & Moradi-Kor, N. (2019). The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: A comprehensive review of recent advances. *Cancer Management and Research*, 11, 3295–3313. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S200059>

Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.

Shlomai, G., Neel, B., LeRoith, D., & Gallagher, E. J. (2016). Type 2 diabetes mellitus and cancer: The role of pharmacotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4261–4269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4044>

Stone, T. W., McPherson, M., & Gail Darlington, L. (2018). Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. *EBioMedicine*, 30, 14–28. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.022>

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

Schlesselman, J. J. (1974). Reviews and Commentary SAMPLE SIZE REQUIREMENTS IN COHORT AND CASE-CONTROL STUDIES OF DISEASE. In AMERICAN Journal of Epidemiology Formerly AMERICAN JOURNAL OF HYGIENE (Vol. 99, Issue 6).

Thomas, I., & Gregg, B. (2017). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric Diabetes*, 18(1), 10–16. <https://doi.org/10.1111/pedi.12473>

Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P. L. D., Sacre, J. W., Karuranga, S., Sun, H., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>

Vancura, A., Bu, P., Bhagwat, M., Zeng, J., & Vancurova, I. (2018). Metformin as an Anticancer Agent. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(10), 867–878. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.07.006>

WCRF International. (2022, 21 abril). Global cancer data by country | World Cancer Research Fund International. Recuperado 1 de agosto de 2022, de <https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country/>

Van der Horst, K., Bucher, T., Duncanson, K., Murawski, B., & Labbe, D. (2019). Consumer understanding, perception and interpretation of serving size information on food labels: A scoping review. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11092177>

Wiseman, M. J. (2019). Nutrition and cancer: Prevention and survival. *British Journal of Nutrition*, 122(5), 481–487. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002222>

Zhang, K., Bai, P., Dai, H., & Deng, Z. (2021). Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In *Primary Care Diabetes* (Vol. 15, Issue 1, pp. 52–58). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.001>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 88–98). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Zi, F., Zi, H., Li, Y., He, J., Shi, Q., & Cai, Z. (2018). Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy (review). *Oncology Letters*, 15(1), 683–690. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7412>

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables

Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y escala de medición	Indicador
Variable dependiente			
<p>Muerte por cáncer Cese permanente de todas las funciones vitales, con el cáncer como causa primaria de defunción.</p>	<p>Obtenida mediante el certificado de defunción expedido por la SEED con el cáncer como causa primaria de defunción.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>1= muerte por cáncer 0=muerte por causa diferente al cáncer</p>
Variable independiente			
<p>Consumo de metformina Acción de tomar el fármaco metformina como parte del tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Mediante auto reporte en la encuesta basal.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>0=no consume metformina 1=consume metformina</p>
Variables antecedentes			
<p>Sexo Cualquiera de las dos formas principales de individuos que ocurren en la mayoría de las especies y que se distinguen respectivamente como masculino (hombre) o femenino (mujer) basados en su sistema reproductivo y otras estructuras.</p>	<p>Mediante auto reporte en la encuesta basal.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica.</p>	<p>1= hombre 0= mujer</p>
<p>Edad Tiempo de existencia empezando desde el inicio</p>	<p>Edad en años cumplidos mediante auto reporte en la encuesta basal.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>35 a 110 años</p>

(nacimiento) hasta determinado tiempo elegido.			
Variables intervinientes			
Grupo de edad Número de individuos clasificados en determinado rango de edad mínima y máxima.	Intervalo de edad determinado en el que se encuentran los individuos participantes del estudio.	Cualitativa ordinal	0 =35-39 años 1=40-44 años 2=45-49 años 3=50-54 años 4=55-59 años 5=60-64 años 6=65-69 años 7=70-74 años 8=75-79 años 0= \geq 80 años
Año de nacimiento Mes, día y año en el que se registró el nacimiento de un individuo.	Mes, día y año en el que se registró el nacimiento de un individuo en el SEED.	Cualitativa nominal	1900-1973
Año de defunción Mes, día y año en el que se registró el fallecimiento de un individuo.	Mes, día y año en el que se registró el fallecimiento de un individuo en el SEED.	Cualitativa nominal	1998-2020
Peso Sistema relacionado con unidades de masa	Cantidad de masa de un individuo medida en kilogramos en la encuesta basal.	Cuantitativa continua de razón	30-166 kg
Talla Distancia de una persona desde la parte más inferior hasta la parte más superior en una posición de bipedestación.	Distancia del individuo medida desde los talones hasta el punto máximo de la cabeza, medida en centímetros en la encuesta basal.	Cuantitativa continua de razón	110-195 cm
Índice de masa corporal Medición de la proporción entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros de un individuo.	Medición de la proporción entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros de un individuo, medida en la encuesta basal. $IMC=kg/m^2$	Cuantitativa continua de razón	13-73 kg/m^2

<p>Categorías de índice de masa corporal Medición de la proporción entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros de un individuo definido por categorías de acuerdo con el un rango de IMC.</p>	<p>Puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud para adultos:</p>		<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>0=bajo peso 1=peso normal 2=sobrepeso 3=obesidad</p>
	Clasificación	Rango de IMC		
	Bajo peso	<18.5 kg/m ²		
	Normal	18.5 – 24.9 kg/m ²		
	Sobrepeso	25 – 29.9 kg/m ²		
	Obesidad I	30 – 34.9 kg/m ²		
	Obesidad II	35 – 39.9 kg/m ²		
Obesidad III	≥ 40 kg/m ²			
<p>Consumo de frutas y verduras Cantidad de alimentos pertenecientes a este grupo consumidos en un tiempo determinado.</p>	<p>Mediante auto reporte en la encuesta basal. Cantidad de alimentos pertenecientes a este grupo consumidos en un tiempo determinado por los individuos.</p>		<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>0=No 1=Sí</p>
<p>Consumo de comida frita Cantidad de alimentos pertenecientes a este grupo consumidos en un tiempo determinado</p>	<p>Mediante auto reporte en la encuesta basal. Cantidad de alimentos pertenecientes a este grupo consumidos en un tiempo determinado por los individuos.</p>		<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>0=No 1=Sí</p>
<p>Hemoglobina glucosilada (HbA1c) Medición del promedio de niveles de glucosa en sangre en los últimos 3 meses</p>	<p>Medición del promedio de niveles de glucosa en sangre en los últimos 3 meses de acuerdo con los resultados de la muestra sanguínea tomada en la encuesta basal.</p>		<p>Cuantitativa continua de razón</p>	<p>3.98% a 19.62%</p>
<p>Ejercicio Actividad que se practica con el</p>	<p>Mediante auto reporte en la encuesta basal.</p>		<p>Cualitativa nominal dicotómica.</p>	<p>0=no hace ejercicio</p>

objetivo de desarrollar, mejorar o mostrar una capacidad o habilidad física específica.			1=hace ejercicio
Consumo de tabaco Acción de inhalar y exhalar los gases de tabaco.	Mediante auto reporte en la encuesta basal.	Cualitativa nominal dicotómica.	0=consume tabaco 1=no consume tabaco
Consumo de alcohol Acción de consumir cualquier tipo de bebida que contenga etanol	Mediante auto reporte en la encuesta basal.	Cualitativa nominal dicotómica.	0=consume alcohol 1=no consume alcohol

Anexo 2. Consentimiento informado medición basal



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este conducto le comunico que la información que usted proporcionará servirá para llevar a cabo estudios sobre enfermedades crónicas (Hipertensión, Diabetes, Cánceres, etc.); esta información será manejada con estricta confidencialidad. Asimismo le informo que se le tomará una muestra de su sangre, misma que será objeto de diversas pruebas, entre ellas, estudios genéticos.

Debido al costo alto de estas pruebas, el proceso de esta información no se llevará a cabo de inmediato, y será llevado a cabo hasta mucho después. Mientras tanto, su muestra será congelada y conservada dentro de tanques de nitrógeno líquido en instalaciones especiales.

Nosotros queremos que usted esté cuidadosamente informado sobre los procesos implicados en este importante proyecto de investigación ya que queremos distinguirnos por nuestro trabajo ético y transparente, para contar con su apoyo.

Este proyecto de investigación, que beneficiará a todos los mexicanos en el futuro, se lleva a cabo en coordinación con la Secretaría de Salud, la Organización Mundial de la Salud y la Universidad de Oxford.

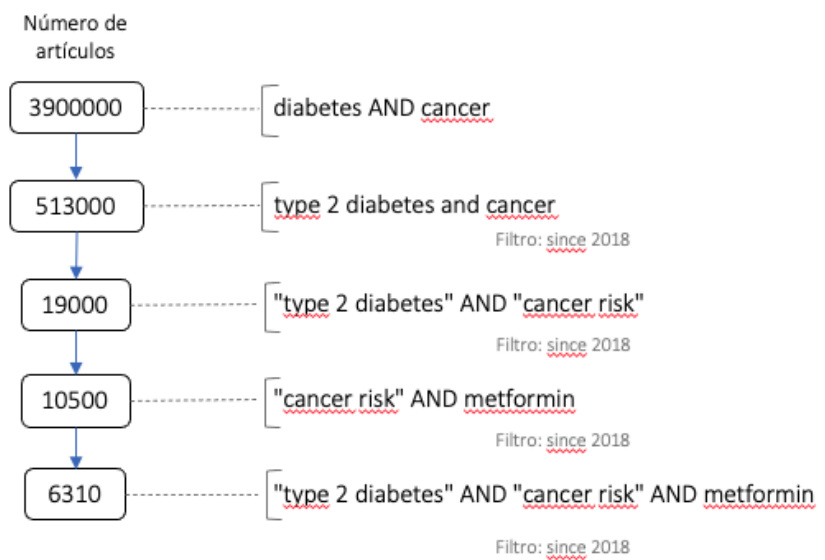
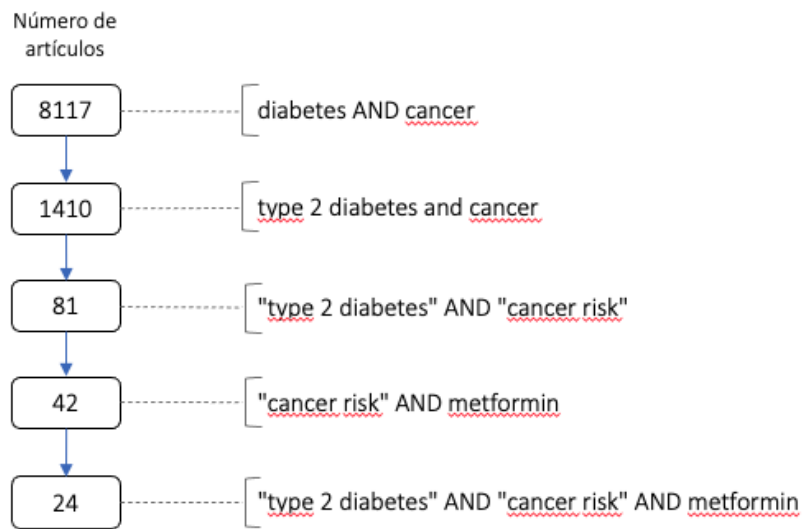
Su participación es voluntaria y de gran importancia; con su firma confirmará que ha sido informado, entiende y acepta participar en este estudio. Al firmar aceptará que se lleven a cabo los estudios mencionados y que utilicemos la información que usted proporcione con fines de investigación médica.

¡SI TIENE DUDA, NO DUDE EN PREGUNTAR!!!

ESTAMOS PARA SERVIRLE.



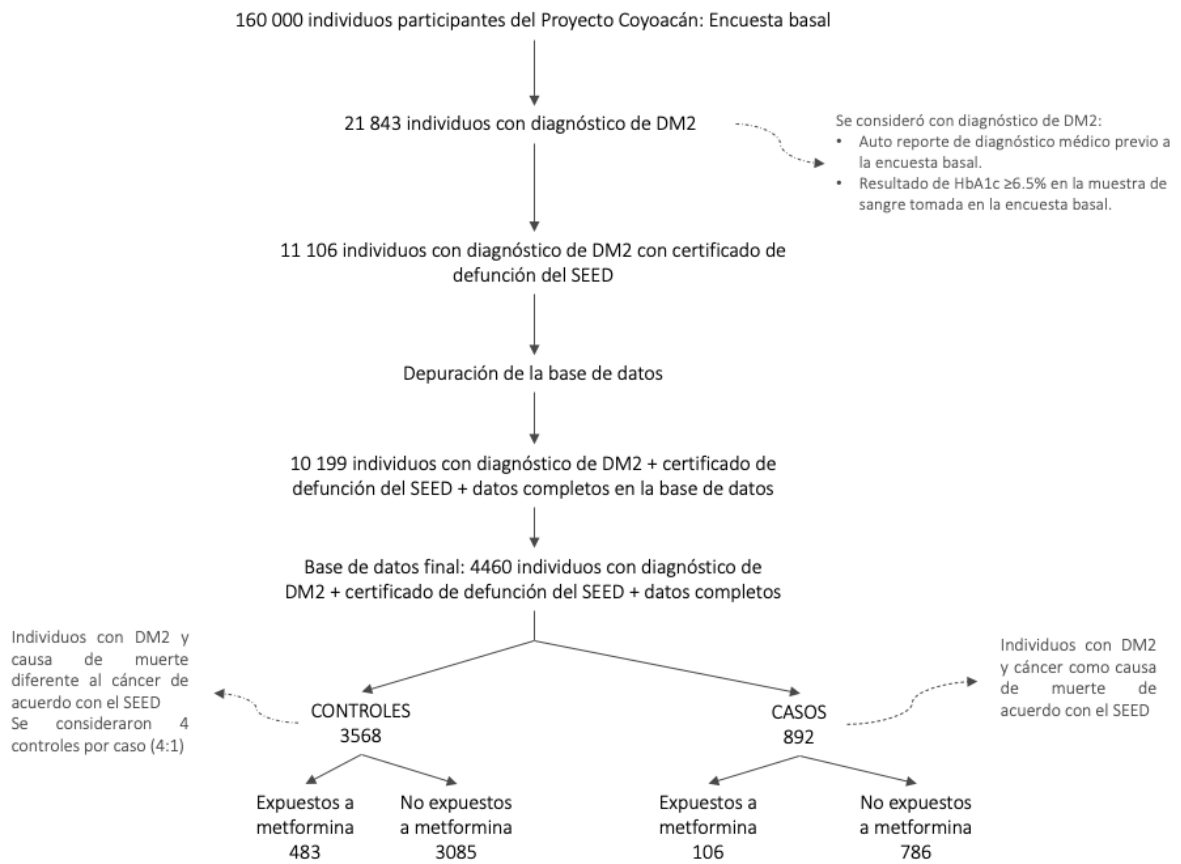
Anexo 3. Algoritmo de búsqueda de bibliografía



Anexo 4. Tabla de antecedentes

	Autor/título/año	Diseño	Población	Resultados
1	Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment Li, Zhang, Lu. 2018	Artículo de revisión	Revisión de farmacodinamia y farmacocinética de la metformina	Las vías dependientes e independientes de AMPK se han usado para explicar el efecto anti tumor de la metformina. Se ha demostrado que la metformina altera el perfil de metabolitos en los pacientes con DM2 o células tumorales.
2	Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer Daugan, Wojcicki y cols 2016	Artículo de revisión	Revisión de estudios in vivo e in vitro.	Estudios in vivo e in vitro sugieren un papel de la metformina como agente protector contra el cáncer. El efecto terapéutico contra el cáncer debe estar asociado a otros medicamentos para crear una relación de sinergia.
3	Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis Kui Zhang et al., 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Adultos con diabetes mellitus tipo 2 con y sin tratamiento con metformina con diagnóstico de cáncer.	En una revisión sistemática y metaanálisis sobre el riesgo de cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tomaban metformina en el que se concluyó que el uso de metformina podría ser un factor protector independiente para riesgo de cáncer en esta población de pacientes. Este estudio incluyó estudios de cohorte y casos y controles.

Anexo 5. Esquema de conformación de la población de estudio.



Anexo 6. Variables dicotómicas creadas

Variable creada	Posibles valores	Variables usadas
Consumo de tabaco	Sí No	P33 + p35 P33: ¿Ha fumado tabaco alguna vez en su vida? Si (continúa en p34) No (salta a p44) P35: ¿Fuma usted actualmente? Si (continúa en p36) No (salta a p40)
Consumo de alcohol	Sí No	P45 En los últimos 12 meses, ¿qué tan seguido tomó alguna bebida que contenga alcohol? <ul style="list-style-type: none"> · Todos los días · 3 – 4 veces por semana · 1 – 2 veces por semana · 2 – 3 veces al mes · Más o menos una vez al mes · 6 a 11 veces al año · 1 a 5 veces al año · Nunca en los últimos 12 meses, pero sí anteriormente · Nunca ha tomado alcohol
Consumo de frutas o verduras	Sí No	P58 ¿Cuántos días a la semana consume usted frutas o vegetales? 1 a 2 3 a 4 5 a 7 Nunca
Consumo de alimentos fritos	Sí No	P59 ¿Cuántas días a la semana consume comida frita? (sopes, huaraches, frijoles refritos, quesadillas) 1 a 2 3 a 4 5 a 7 Nunca No sabe, no responde

CUADROS

Cuadro 14. Características generales de la población con variables completas.

Variable	Casos n=892	Controles n=3568	p valor
Edad med (RIC)	72 (64-79)	73 (65-81)	0.02
Edad n (%)			
35-44 años	5 (0.56)	29 (0.81)	1
45-54 años	62 (6.95)	217 (6.08)	0.31
55-64 años	170 (19.06)	681 (19.09)	0.45
65-74 años	280 (31.39)	1041 (29.18)	0.36
75 años y más	375 (42.04)	1600 (44.84)	0.52
Sexo n (%)			
Masculino	317 (35.5)	1417 (39.71)	1
Femenino	575 (64.5)	2151 (60.29)	0.02
Consumo de metformina n (%)			
Si	106 (11.88)	483 (13.54)	1
No	786 (88.12)	3085 (86.46)	0.19
Ejercicio n (%)			
Sí	188 (21.08)	642 (17.99)	1
No	704 (78.92)	2926 (82.01)	0.035
¿Cuántas veces a la semana realiza el ejercicio?			
Menos de una vez a la semana	9 (4.79)	35 (5.46)	0.60
1-2 veces a la semana	39 (20.74)	160 (24.96)	0.21
3 o más veces a la semana	140 (74.47)	446 (69.58)	1
Quando usted hace ejercicio, ¿durante cuántos minutos lo hace?			
Menos de 30 minutos	54 (28.72)	201 (31.41)	0.82
De 30 a 60 minutos	86 (45.74)	269 (42.03)	0.54
Más de 60 minutos	48 (25.53)	170 (26.56)	1
Minutos de ejercicio por sesión			

Menos de 30 minutos	54 (28.72)	201 (31.41)	0.48
Más de 30 minutos	134 (71.28)	439 (68.59)	1
Número de veces que hace ejercicio a la semana			
2 o menos veces por semana	48 (25.53)	195 (30.42)	0.19
3 o más veces a la semana	140 (74.47)	446 (69.58)	1
¿Ha fumado tabaco alguna vez en su vida?			
Sí	468 (52.47)	1780 (49.89)	0.16
No	424 (47.53)	1788 (50.11)	1
¿A qué edad empezó usted a fumar regularmente? Med (RIC)	18 (15-25)	18 (15-23)	0.35
¿Fuma usted actualmente?			
Sí	174 (41.04)	709 (39.65)	0.60
No	250 (58.96)	1079 (60.35)	1
¿Con qué frecuencia fuma?			
Diario	121 (69.54)	482 (67.98)	0.78
Semanalmente	8 (4.60)	47 (6.63)	0.29
Mensualmente	1 (0.57)	14 (1.97)	0.21
Ocasionalmente	44 (25.29)	166 (23.41)	1
¿Cuántos cigarrillos fuma en promedio al día?	0 (0-0)	0 (0-0)	0.87
Cuando fuma, ¿"dá el golpe"?			
Sí	123 (70.69)	448 (63.19)	0.06
No	51 (29.31)	261 (36.81)	1
¿Alguna vez ha dejado de fumar?			
Sí	70 (40.23)	287 (40.48)	1
No	104 (59.77)	422 (59.52)	0.95
¿Hace cuánto tiempo dejó de fumar? La última vez que lo dejó			
Menos de 1 año	39 (12.23)	156 (11.45)	0.79
1 a 3 años	28 (8.78)	146 (10.71)	0.32

Más de 3 años	252 (79)	1061 (77.84)	1
La última vez que dejó de fumar, ¿cuánto tiempo lo dejó?			
Menos de 1 año	44 (13.79)	207 (15.21)	0.56
1 a 2 años	29 (9.09)	112 (8.23)	0.67
Más de 2 años	246 (77.12)	1042 (76.56)	1
Cuando fumaba, ¿con qué frecuencia lo hacía?			
Diario	247 (77.43)	993 (72.75)	0.09
Semanalmente	12 (3.76)	59 (4.32)	0.84
Mensualmente	2 (0.63)	8 (0.59)	0.73
Ocasionalmente	58 (18.18)	305 (22.34)	1
¿Cuántos cigarrillos fumaba en promedio al día? med (RIC)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.24
De las personas que viven con usted, ¿cuántas fuman dentro de la vivienda? med (RIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.97
Consumo de tabaco n (%)			
Fumador	174 (19.51)	709 (19.87)	0.48
No fumador	250 (28.03)	1079 (30.24)	0.14
Exfumador	0	0	--
No exfumador	468 (52.47)	1780 (49.89)	1
Consumo de tabaco general n (%)			
Sí	424 (47.53)	1788 (50.11)	0.16
No	468 (52.47)	1780 (49.89)	1
Edad de inicio de consumo de tabaco			
Antes de los 15 años	92 (10.31)	390 (10.93)	1
Entre los 15 y 24 años	219 (24.55)	982 (27.52)	0.68
A partir de los 25 años	581 (65.13)	2196 (61.55)	0.35
En los últimos 12 meses, ¿qué tan seguido tomó alguna bebida que contenga alcohol?			
Todos los días	17 (1.91)	40 (1.12)	0.01
1 – 2 veces por semana	32 (3.59)	101 (2.83)	0.03

3 – 4 veces por semana	4 (0.45)	22 (0.62)	0.86
2 – 3 veces al mes	20 (2.24)	118 (3.31)	0.51
más o menos una vez al mes	28 (3.14)	89 (2.49)	0.05
1 a 5 veces al año	371 (41.59)	1335 (37.42)	0.001
6 a 11 veces al año	54 (6.05)	137 (3.84)	<0.001
Nunca en los últimos 12 meses, pero sí anteriormente	186 (20.85)	826 (23.15)	0.30
Nunca ha tomado alcohol	180 (20.18)	900 (25.22)	1
Consumo de alcohol n (%)			
Si	712 (79.82)	2668 (74.78)	0.002
No	180 (20.18)	900 (25.22)	1
¿Cuántos días a la semana consume usted frutas o vegetales?			
1 a 2	136 (15.25)	609 (17.07)	0.07
3 a 4	216 (24.22)	955 (26.77)	0.04
5 a 7	530 (59.42)	1961 (54.96)	1
Nunca	10 (1.12)	43 (1.21)	0.67
Consumo de frutas o verduras n (%)			
Si	882 (98.88)	3525 (98.79)	1
No	10 (1.12)	43 (1.21)	0.83
¿Cuántas días a la semana consume comida frita?			
1 a 2	512 (57.4)	1988 (55.72)	0.26
3 a 4	147 (16.48)	544 (15.25)	0.20
5 a 7	97 (10.87)	441 (12.36)	0.79
Nunca	136 (15.25)	595 (16.68)	1
Consumo de alimentos fritos n (%)			
Sí	756 (84.75)	2973 (83.32)	0.30
No	136 (15.25)	595 (16.68)	1
IMC med (RIC)	29 (26.3-32.3)	28.05 (25.1-31.9)	<0.001
IMC n (%)			
Bajo peso	4 (0.46)	25 (0.73)	0.93

Peso normal	135 (15.36)	807 (23.42)	1
Sobrepeso	378 (43)	1364 (39.58)	<0.001
Obesidad	362 (41.18)	1250 (36.27)	<0.001
Hemoglobina glucosilada med (RIC)	7.73 (6.63-9.92)	8.9 (7-11)	<0.001
Hemoglobina glucosilada n (%)			
<7%	304 (34.08)	824 (23.09)	<0.001
>= 7%	588 (65.92)	2744 (76.91)	1