



## Метформин в профилактике колоректального рака при сахарном диабете

Друк И. В., Лялюкова Е. А., Фадеева Е. А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

**Для цитирования:** Друк И. В., Лялюкова Е. А., Фадеева Е. А. Метформин в профилактике колоректального рака при сахарном диабете. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 161–170. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-161-170

✉ *Для переписки:*

**Друк**

**Инна Викторовна**

*drukinna@yandex.ru*

**Друк Инна Викторовна**, врач-эндокринолог, терапевт, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

**Лялюкова Елена Александровна**, врач-гастроэнтеролог, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

**Фадеева Елена Алексеевна**, студентка 5 курса, лечебного факультета

### Резюме

**Цель обзора**— представить анализ современных литературных данных о перспективах использования онкопротекторного эффекта метформина при колоректальном раке. Метформин — препарат с многолетней историей, он является препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), а также наиболее часто назначаемым препаратом во всем мире.

Современные исследования показывают, что помимо роли в контроле уровня глюкозы, метформин может снизить риск и смертность от ряда злокачественных новообразований, улучшить ответ пациентов с СД2 на некоторые виды лечения рака.

Накопленные данные указывают на то, что метформин может быть кандидатным препаратом для медикаментозной профилактики колоректального рака

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метформин, онкопротекция

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PQUVJF



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-161-170>

## Metformin in the prevention of colorectal cancer with diabetes mellitus

I. V. Druk, E. A. Lyalyukova, E. A. Fadeeva

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 12 Lenina street, 644099, Omsk, Russia

**For citation:** Druk I. V., Lyalyukova E. A., Fadeeva E. A. Metformin in the prevention of colorectal cancer with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 161–170. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-161-170

✉ *Corresponding author:*

**Inna V. Druk**

*drukinna@yandex.ru*

**Inna V. Druk**, endocrinologist, therapist, Head of the Department of Internal Diseases and Family medicine of postgraduate education, Doctor of medical Sciences, docent; *ORCID: 0000-0001-8317-7765*

**Elena A. Lyalyukova**, gastroenterologist, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education, Doctor of medical Sciences, docent

**Elena A. Fadeeva**, 5<sup>th</sup> year student, Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0003-2408-254*

### Summary

**The purpose** of the review is to present an analysis of current literature data on the prospects of using the oncoprotective effect of metformin in colorectal cancer. Metformin is a drug with a long history, it is a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2), as well as the most commonly prescribed drug worldwide.

Modern researches show that in addition to its role in glucose control, metformin can reduce the risk and mortality from some malignancies and improve the response of patients with DM2 to certain types of cancer treatment.

Accumulated data indicate that metformin could be a candidate drug for drug prevention of colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, metformin, cancer prevention

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Колоректальный рак (КРР) – термин, включающий злокачественные опухоли, состоящие из эпителиальной ткани, поражающие слепую, ободочную и прямую кишку [1]. КРР является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака во всем мире [2]. Несмотря на прогресс в лечении и более широкое внедрение программ скрининга, КРР является третьей по распространенности причиной смерти от рака во всем мире с более чем 1,85 миллиона случаев и 850 000 смертей в год [3]. В Российской Федерации в 2019 году на учете находилось 173 315 пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса, из них впервые выявленных 27 462 пациента. Летальность составила 7,6%. Пациентов с раком ободочной кишки в 2019 год состояло на учете 231 539, из них 37 590 с впервые выявленным ЗНО, летальность 7,5% [4]. Хотя выживаемость пациентов с годами увеличилась благодаря более эффективно-му лечению, все еще существует проблема побочных эффектов и затрат на терапию. В связи с этим, поиск новых препаратов для лечения и профилактики КРР является важной задачей клинической и фундаментальной онкологии [3].

Известные факторы риска КРР включают факторы образа жизни, генетическую предрасположенность, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни и хронические заболевания, такие как сахарный диабет и ожирение [5]. Недавний крупнейший мета-анализ, включивший

151 когорту, более 32 миллионов человек, 1,1 миллиона случаев рака и 150 000 случаев смерти от рака, продемонстрировал, что сахарный диабет 2 типа (СД2) связан с повышенным риском заболеваемости раком различной локализации, включая КРР [6]. СД2 и КРР имеют несколько общих факторов риска, таких как малоподвижный образ жизни, диета западного типа, ожирение и метаболический синдром [7]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СД2 также может быть причинно связан с развитием КРР через эффекты хронической гипергликемии и гиперинсулинемии [8]. В последнее десятилетие было установлено, что патофизиологические механизмы развития КРР и СД2 тесно связаны с регуляцией сигнальных путей инсулина и инсулиноподобного фактора роста, но не исчерпываются ими [9]. Предположительные механизмы, лежащие в основе указанной ассоциации, включают в себя инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, которая способствует опухолевому росту через действие на рецептор инсулина в эпителии или путем влияния на пути инсулиноподобного фактора роста, а также окислительный стресс, воспаление, эффекты адипокинов, индуцирующие пролиферацию и метастазирование раковых клеток [6, 10]. Снижение перистальтики и запоры, характерные для пациентов с СД2, увеличивают воздействие кишечных токсинов, включая потенциальные канцерогены, которые также могут способствовать развитию КРР [11, 12].

При КРР характер обнаруженной связи с СД предполагает также присутствия причинно-следственных взаимосвязей ожирения и рака [6]. Ожирение может быть одним из факторов, объясняющих рост заболеваемости КРР среди молодых людей. Раннее начало КРР было связано с увеличением частоты метаболического синдрома и ожирения в возрастной группе до 50 лет, однако заболеваемость КРР среди пожилых людей (>50 лет) остается стабильной или снижается, несмотря на высокие показатели метаболического синдрома и ожирения в этой возрастной группе. Согласно одной из гипотез канцерогенеза, для развития опухоли требуется последовательность мутаций и эпигенетических изменений в генах-драйверах. Существует предположение, что ожирение способствует повышению риска КРР, обеспечивая устойчивую пролиферативную сигнализацию, которая позволяет опухоли развиваться, несмотря на относительно низкое количество мутаций гена-драйвера. Эта гипотеза подтверждается анализом данных атласа генома рака. Таким образом, у пациентов с ожирением и КРР наблюдается меньше мутаций в специфических генах-драйверах по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела [13, 14]. Поскольку накопление мутаций требует времени, у лиц с ожирением относительно меньшее количество мутаций гена-драйвера, необходимых для развития опухоли, приводит к раннему развитию КРР [15, 16].

В дополнение к увеличению риска КРР, ранее существовавший СД2 является одним из факторов, влияющим на ответ пациентов на неоадьювантную химиотерапию [17]. Кроме того, СД 2 увеличивает риск рецидива КРР, снижает выживаемость [18, 19]. Предполагается, что относительная стабильность в заболеваемости КРР среди пациентов с СД2 старше 50 лет, о которой говорилось выше, обеспечивается тем, что они уже принимают значимые препараты, такие как метформин, аспирин,  $\beta$ -блокаторы, гиполипидемические препараты, ингибиторы АПФ. Такие методы лечения могут подавлять специфические адипокин-индуцированные пролиферативные сигнальные пути и, следовательно, потенциально замедлять развитие опухолей у лиц с избыточной массой тела/ожирением [13].

Принимая во внимание ожирение, гиперинсулинемию, гипергликемию, оксидативный стресс и воспаление как модифицируемые факторы, лежащие в основе ассоциации СД и КРР, закономерно ожидать, что, в частности, метформин, снижая резистентность к инсулину и гиперинсулинемию, способен оказывать противоопухолевое действие при КРР [20, 21]. Но метформин привлекает внимание не только в связи с демонстрацией положительных эффектов в профилактике и лечении рака у пациентов с СД, но и в качестве независимого противоопухолевого препарата [9].

Метформин – сахароснижающее лекарственное средство из класса бигуанидов. Он был получен из галегина, продукта растения Галега лекарственная в 1920-х [22]. В середине 1940-х годов метформин был использован в разработке средств против малярии и гриппа, в 1949 году он показал эффективность в лечении гриппа, после чего

была отмечена тенденция к снижению глюкозы крови у некоторых пациентов [23]. В 1957 году Жан Стерн опубликовал отчет о метформине, где было отмечено снижение потребности в инсулине у пациентов с диабетом, а также отсутствие возникновения гипогликемии [24]. Помимо метформина параллельно исследовались еще 2 бигуанида: фенформин и буформин, но они были отозваны в начале 1970-х годов из-за риска развития лактоацидоза и повышенной сердечной смертности [25]. В 1998 году были опубликованы исследования, подтверждающие снижение уровня глюкозы у пациентов с СД2, низкий риск увеличения массы тела и гипогликемии, а также снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих метформин [26].

Метформин – инсулиновый сенситайзер, имеет выраженное антидиабетическое действие (снижение HbA1c на 1,0–2,0%), не сопровождающееся значимым повышением риска гипогликемий (гипогликемии возможны при интенсивной физической нагрузке, низкокалорийной диете, комбинации с другими противодиабетическими средствами); по крайней мере, не способствует прибавке массы тела или умеренно ее снижает; умеренно снижает уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [27, 28, 29, 30, 31]. В настоящее время метформин является препаратом первой линии для лечения СД 2 типа, а также наиболее часто назначаемым препаратом во всем мире, как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином или другими сахароснижающими препаратами [32]. Несмотря на то, что предполагавшаяся по результатам исследования UKPDS эффективность метформина в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний не была подтверждена, и по результатам мета-анализов влияние метформина на сердечно-сосудистый прогноз оценивается, как нейтральное, влияние метформина на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и предиабетом продолжает активно изучаться [26, 33, 34]. Удивительно, что гораздо большее внимание последние десятилетия уделяется именно побочным эффектам препарата и уточнению соответствующих перспектив его применения. Прежде всего, это касается противоопухолевых эффектов препарата [35].

Метформин обладает пероральной биодоступностью от 50% до 60%. После всасывания в тонкой кишке препарат попадает в воротную вену и накапливается в печени [36]. В 2001 г. был установлен основной внутриклеточный механизм действия препарата – активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК, AMP activated protein kinase) – клеточной киназы, контролирующей энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты. АМФК обнаружена в клеточном ядре и цитоплазме: ядерная АМФК напрямую способна регулировать экспрессию генов; цитозольная АМФК регулирует функции цитозольных и мембранных белков. Свообразным сенсорным сигналом для изменения активности АМФК могут выступать колебания уровня АМФ: АТФ в клетке. Изучение интегративной роли АМФК

как регулятора энергетического метаболизма еще продолжается. В настоящее время установлено, что АМФК участвует во многих физиологических процессах. Активацией АМФК при сокращении мышечных волокон (активность АМФК миоцитов регулируется также резистином, фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), лептином, адипонектином) опосредованы позитивные метаболические и сердечно-сосудистые эффекты физических тренировок. Гипоталамическая АМФК участвует в регуляции аппетита (активность АМФК в свою очередь регулируется лептином, грелином, инсулином, адипонектином) и, возможно, циркадных ритмов. АМФК является регулятором обмена жирных кислот и глюкозы: активация АМФК стимулирует окисление жирных кислот в печени и кетогенез, подавляет липогенез, синтез холестерина и триглицеридов, подавляет липолиз и липогенез в адипоцитах, стимулирует окисление жирных кислот и захват глюкозы в скелетных мышцах через повышение биосинтеза белков-переносчиков глюкозы, модулирует секрецию инсулина бета-клетками. Предполагается, что дисрегуляция АМФК (снижение экспрессии и активности) ассоциирована с развитием ожирения, предиабета/СД, метаболического синдрома, рака, ишемии миокарда, повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и, возможно, гипертрофии миокарда [31].

Каким образом метформин активирует АМФК, до конца не ясно. Одним из возможных механизмов может быть повреждающее действие метформина на I-комплекс митохондрий (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза – начальный компонент дыхательной цепи), что ведет к повышению уровня АМФ в цитозоле и тем самым запускает естественный путь активации АМФК. АМФК-зависимый механизм действия метформина как антидиабетического препарата реализуется в подавлении экспрессии генов, отвечающих за глюконеогенез и липогенез, соответственно, снижается продукция глюкозы в печени, повышается окисление жирных кислот, возрастает чувствительность к инсулину и периферический захват глюкозы, снижается абсорбция глюкозы в кишечнике [37, 22, 38]. Помимо действия на специфические мишени метаболизма, метформин повышает антиоксидантную защиту, регулирует процессы клеточной гибели, также благоприятно влияет на такие процессы как аутофагия и клеточное старение, которые тесно связаны с развитием возрастных заболеваний, оказывает прямое влияние на воспаление, действуя на передачу сигналов ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB), универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, а также на дифференцировку моноцитов в макрофаги, способен подавлять ряд воспалительных цитокинов в плазме крови лиц, страдающих диабетом [39, 40, 41].

Метформин, как полагают, имеет два возможных пути действия, которые способствуют его антиопухолевой активности: косвенный и прямой путь. Косвенный путь – через его инсулинснижающую активность, которая может замедлить распространение опухоли у лиц с гиперинсулинемией.

Инсулинозависимый, косвенный противоопухолевый эффект метформина связан со способностью ингибировать транскрипцию ключевых генов глюконеогенеза в печени и стимулировать поглощение глюкозы в мышцах, тем самым уменьшая уровень глюкозы в крови натощак и инсулина. В настоящее время установлена важная роль оси инсулиноподобных факторов роста, их рецепторов и связывающих белков в возникновении и развитии почти всех солидных злокачественных опухолей, в резистентности к химио- и лучевой терапии, таргетной терапии, причем стала очевидной значимость функциональных изменений всех компонентов оси. В недавнем обзоре Франциянц Е. М. с соавт., подробно обсуждаются современные взгляды на значение системы инсулиноподобных факторов роста и, в частности, указывается, что злокачественному фенотипу в значительной степени способствуют нарушения регуляции оси инсулиноподобных факторов роста (IGF – Insulin-like growth factor 1) связывающих их белков (IGFBP – insulin-like growth factor-binding protein) – изменение биодоступности лигандов инсулиноподобных факторов роста 1,2 (IGF-1,-2), сверхэкспрессия рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 (IGF1R), нарушение регуляции нижестоящих сигнальных эффекторов. Хроническая гиперинсулинемия способствует увеличению уровня биодоступного IGF-1 (за счет увеличения уровня IGF-1 и снижения уровня связывающих белков IGFBP-1, -2, -3), а также увеличению образования гибридных рецепторов инсулина и IGF1R, тем самым увеличивая митогенный потенциал клетки [42]. Таким образом, снижая гиперинсулинемию, метформин демонстрирует непрямой противоопухолевый эффект.

Прямое действие метформина в тканях-мишенях уменьшает потребление энергии в клетке через влияние на активность дыхательного комплекса I в цепи транспорта электронов в митохондриях паранеопластических и опухолевых клеток (рис. 1).

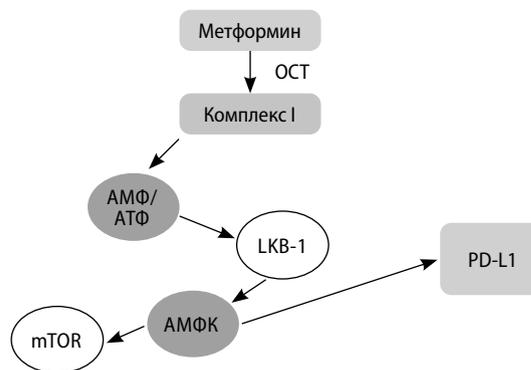
Оба пути действия (косвенный и прямой) включают активацию АМФК, что ингибирует систему mTOR, уменьшая пролиферацию клеток, индуцируя апоптоз и остановку клеточного цикла [44]. Центральным звеном в противоопухолевой активности метформина считается его способность активировать АМФК, что подтверждается исследованиями на животных и *in vitro* [45]. Метформин ингибирует активность mTOR – центрального регулятора синтеза белка и клеточного роста в процессе канцерогенеза KPP, путем активации ATM (ataxia telangiectasia mutated, белка, мутантного при атаксии-телеангиэктазии), печеночной киназы B1 (LKB1), а затем активацией АМФК, что в конечном итоге предотвращает синтез белка и рост клеток [43, 46].

Метформин вызывает уменьшение экспрессии ростовых факторов и сосудисто-эндотелиального фактора роста, усиление гибели раковых клеток путем активации ключевых ферментов апоптоза, увеличение активности цитотоксических Т-лимфоцитов для элиминации раковых клеток в опухолевых тканях, также потенциально он обладает синергетическим эффектом с другими химиотерапевтическими препаратами. Существуют

**Рисунок 1.** Молекулярные мишени метформина [43].

ОСТ – переносчик органических катионов;  
 АМФ/АТФ – аденозинмонофосфат / аденозинтрифосфат;  
 LKB-1 – печеночная киназа B1;  
 АМФК – АМФ – активируемая протеинкиназа;  
 mTOR – мишень рапамицина на млекопитающих;  
 PD-L1 – лиганд запрограммированной гибели клеток 1;  
 ОСТ – organic cation transporter;  
 AMP/AMT – adenosine monophosphate/adenosine triphosphate;  
 LKB-1 – Liver Kinase B1;  
 AMPK – AMP activated protein kinase;  
 mTOR – mammalian target of rapamycin;  
 PD-L1 – programmed death-ligand 1

- Снижение синтеза белка
- Снижение роста клеток
- Снижение клеточного цикла
- Увеличение апоптоза
- Усиление аутофагии



**Figure 1.** Molecular targets of metformin [43].

дополнительные доказательства апоптотического действия метформина путем модуляции окислительного стресса и воспалительных реакций через ядерный фактор NF-κB [47, 48, 49].

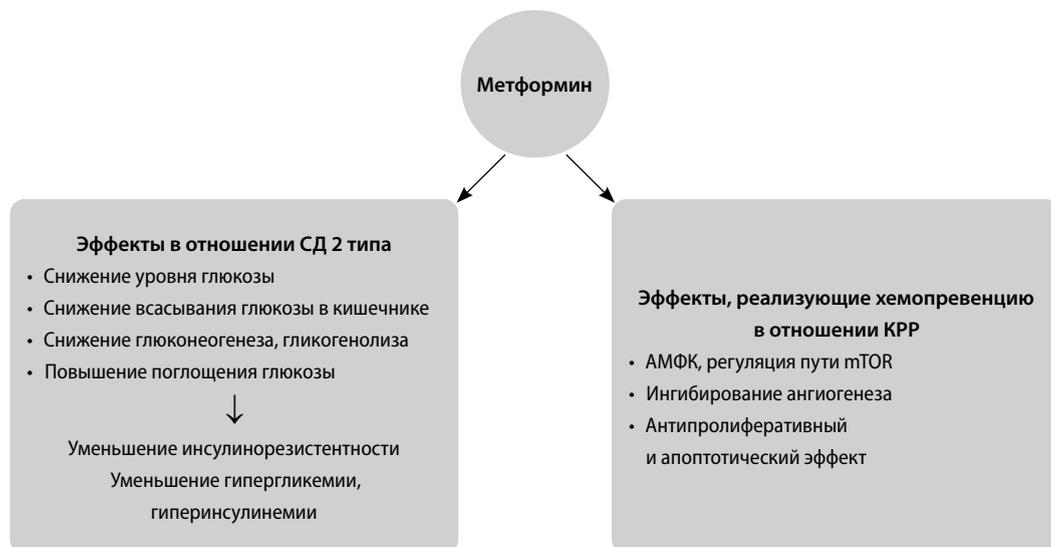
Кроме того, прямые эффекты опосредуются не только АМФК-зависимыми, но и независимыми путями [50]. Примером служит инсулиннезависимый эффект метформина связанный с блокадой сигнального пути mTOR, ответственного за пролиферацию клеток многих опухолей, который может не зависеть от активации АМФК [51]. Хотя с активацией АМФК, на сегодняшний день, связывают основные плейотропные эффекты препарата, определяющие его преимущества среди антидиабетических препаратов, метформин имеет несколько молекулярных мишеней. Описанные выше и широко изученные механизмы действия, такие как ингибирование комплекса I, приводящее к активации АМФК, наблюдались только в контексте супрафармакологических (>1 мМ) концентраций метформина, которые не встречаются в клинических условиях. Таким образом, эти механизмы были оспорены в последние годы и были предложены новые. В частности, обнаружено, что в основе субстратно-селективного ингибирования метформинном печеночного глюконеогенеза лежит единственный механизм, обнаруженный при клинически значимых (50–100 мкм) концентрациях, – повышение редокс-состояния цитозоля, обусловленное ингибированием глицерин-3-фосфатдегидрогеназы (редокс-регуляция печеночного глюконеогенеза) [36]. Эти исследования тем более интересны, что в ряде клинических исследований среди пациентов без СД при использовании низких доз метформина (250 мг/день) было обнаружено снижение маркеров рака толстой кишки и снижение пролиферативной активности эпителия толстой кишки [52]. Молекулярные взаимосвязи между метаболическими и противоопухолевыми действиями метформина все еще плохо

определены. LaMoia TE с соавт. отмечают, что активация АМФК и измененный энергетический заряд, зависящие от значительного ингибирования комплекса I, не являясь необходимыми для снижения уровня глюкозы у пациентов с плохо контролируемым СД2, могут играть важную роль в реализации плейотропных эффектах метформина [36]. Вполне возможно, что вслед за новыми открытиями клеточных механизмов сахароснижающего действия метформина в клинически значимых концентрациях, плейотропные эффекты препарата также будут уточнены. Интересно, что при концентрациях метформина, которые не влияют на дыхательную цепь и соотношение АМФ/АТФ, введение метформина приводит к активации АМФК и ингибированию mTOR механизмами, не включающими влиянию на цепь переноса электронов [50].

Таким образом, несмотря на десятилетия исследований, механизм, с помощью которого метформин обнаруживает противоопухолевые эффекты, все еще широко обсуждается. Было высказано предположение, что микроРНК опосредуют одно из противораковых действий метформина: метформин может повышать уровень DICER (рибонуклеаза, катализирующая первую стадию в процессе РНК-интерференции, процесса подавления экспрессии гена) *in vitro* и *in vivo*, важнейшего фермента в регуляции биогенеза микроРНК [53]. Метформин в сочетании с гипогликемией, индуцированной голоданием, синергически ухудшает метаболическую пластичность и рост опухоли через ось белка фосфатазы 2 и ее молекулярных мишеней (PP2A/GSK3β/MCL-1). Белок фосфатазы 2 (PP2) дефосфорилирует и, таким образом, активирует гликоген-синтазу 3 бета (GSK3β), что, в свою очередь, снижает уровни индуцированного белка дифференцировки клеток миелолейкоза (MCL-1 – Induced myeloid leukemia cell differentiation protein) и в конечном итоге приводит к гибели клеток [54].

**Рисунок 2.**  
Механизмы действия метформина, включая химио-профилактический потенциал в развитии КРР [10].

**Figure 2.**  
Mechanisms of action of metformin, including chemoprophylactic potential in the development of colorectal carcinoma [10].



Было высказано предположение, что опухолевые клетки для адаптации к метаболическим проблемам используют и гликолиз и окислительное фосфорилирование, а метформин являясь ингибитором последнего, может ингибировать развитие опухоли в комбинации с прерывистым голоданием [35].

Пути действия (косвенный и прямой) метформина в конечном итоге уменьшают пролиферацию клеток, индуцируют апоптоз и останавливают клеточный цикл [44]. В зависимости от органа-мишени механизм действия метформина может быть прямым, косвенным или их комбинацией. В случае КРР эффекты метформина, безусловно, комбинированные (рис. 2)

В отношении КРР метформин может оказывать свое фармакодинамическое действие через ось кишечник-мозг-печень. В кишечнике метформин увеличивает поглощение глюкозы и концентрацию лактата. Введение метформина увеличивает пул желчных кислот в кишечнике, что может влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида 1 и уровень холестерина. Кроме того, метформин изменяет микробиом, влияя на регуляцию метаболизма, такого как гомеостаз глюкозы, липидный обмен и энергетический обмен. Эти изменения способствуют ингибированию развития и прогрессирования КРР [35].

В последнее время многочисленные работы, включая фундаментальные исследования, клинические испытания и эпидемиологические исследования, показали, что метформин может быть кандидатным препаратом в профилактике развития КРР [9]. В один из первых мета-анализов (Zhang Z. J. с соавт., 2011 г) было включено пять исследований за период «январь 1966-март 2011» (Китай, Корея, Великобритания; 4 исследования КРР и 1 исследование колоректальной аденомы), включавших 108 161 пациента с СД2. В результате анализа было

показано, что лечение метформином было связано со значительно более низким риском развития колоректального новообразования (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,79;  $P < 0.001$ ). После исключения одного исследования, в котором изучалась колоректальная аденома, остальные четыре исследования включали 107 961 пациентов с СД и 589 случаев колоректального рака. Было подтверждено, что лечение метформином было связано со значительно более низким риском развития КРР (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,84;  $P = 0.002$ ). Не было доказательств значительной гетерогенности между пятью исследованиями. Это позволило авторам сделать обнадеживающий, но осторожный вывод, что по данным обсервационных исследований, терапия метформином, по-видимому, связана со значительно более низким риском развития колоректального рака у пациентов с СД2 [55].

В большинстве последующих работ, противоопухолевые эффекты метформина выглядели вполне убедительными, но обнаруженное снижение риска КРР было не таким значительным. Так, в систематическом обзоре 2013 года (анализируемый период: январь 1966-апрель 2012) сообщалось, что по данным обсервационных (12 исследований КРР,  $n = 871365$  пациентов), но не рандомизированных клинических исследований, вероятность развития КРР у лиц, принимающих метформин была ниже на 17%, по сравнению с пациентами, которые его не принимали (ОР=0.83, 95% CI: 0.74–0.92,  $p=0.0009$ ). [56]. В мета-анализе Не ХК с соавт. (2016) было включено 20 наблюдательных исследований и одно рандомизированное клиническое исследование (в общей сложности 16 786 случаев КРК у 1 086 268 пациентов с СД2). В результате было продемонстрировано, что метформин связан с незначительным, но статистически значимым защитным эффектом: снижением риска КРР на 10% среди пациентов с СД 2 типа (ОР: 0.90, 95% CI: 0.85–0.96) [57]. Только в работе

Nie Z с соавт. (2016) (11 исследований, включая восемь когортных исследований и три исследования «случай-контроль») обнаружено снижение риска КРР при приеме метформина на 25% (объединенный RR=0,75, 95% ДИ: 0,66–0,86). Однако авторы зарегистрировали достаточно высокую гетерогенность между включенными исследованиями, что не исключает влияние на результат неких неучтенных факторов [58].

В мета-анализ 2020 года из 2258 статей было включено 8 исследований, в которых приняли участие 483 561 пациент с СД. Анализ показал, что терапия метформином связана со снижением риска развития КРР на 16% среди лиц с СД2 (OR 0.84; 95% CI 0.81–0.87,  $p < 0.01$ ). [12].

В одном из последних и крупнейших на сегодняшний день мета-анализов (Yang WT с соавт, 2020 г) изучалось 17 статей из баз данных MEDLINE, EMBASE и CENTRAL, размещенных до марта 2020 года, с общей численностью участников в 1092074 пациентов с СД. В целом полученные результаты согласуются с вышеупомянутыми данными, однако противоопухолевый эффект в этой работе выглядит несколько более скромным. Так, мета-анализ обсервационных исследований показал, что лечение метформином может значимо снизить частоту развития КРР у пациентов с СД на 12% (скорректированный OR = 0,884, 95% ДИ = 0,829–0,943), но при этом наблюдалась гетерогенность между исследованиями. Анализ подгрупп показал, что лечение метформином было достоверно связано со значительно сниженным риском развития КРР у пациентов с СД в исследованиях, проведенных в Америке и Европе (скорректированный OR = 0,852, 95% ДИ = 0,786–0,924; скорректированный OR = 0,900, 95% ДИ = 0,845–0,958, соответственно). Был сделан вывод, что пациенты с СД2, получавшие метформин, имели значительно более низкий риск развития КРР [59].

Приведенные выше выводы были подтверждены результатами мета-анализа 58 исследований, показавших, что использование метформина значительно снижает частоту колоректальной аденомы (RR 0.77, CI 0.67–0.88,  $p < 0.001$ ) и КРР (RR 0.76, CI 0.69–0.84,  $p < 0.001$ ), улучшая общую и КРР-специфическую выживаемость пациентов [60].

Следует отметить, что в мета-анализе, посвященном также противоопухолевым эффектам метформина в отношении колоректальной аденомы (Hou YC с соавт. 2017), включающем семь исследований с участием 7178 пациентов, было показано, что метформин также снижает риск КРР на 27% (OR, 0,73; 95% ДИ, 0,58–0,90), значительно снижает риск прогрессирующей аденомы (OR, 0,52; 95% ДИ, 0,38–0,72) [61].

Хотя существуют важные доказательства того, что метформин может играть химиопрофилакти-

ческую роль при КРР, данные о возможных эффектах препарата после операции и других методов лечения КРР гораздо менее убедительны. Результаты ряда исследований, оценивающих эффекты метформина по влиянию на выживаемость больных с КРР, выглядят весьма обнадеживающими. В первом мета-анализе, посвященном оценке выживаемости пациентов с СД2 и КРР, включавшем 23 255 участников из шести когортных исследований, показано, что терапия метформином снизила риск общей смертности на 44% и риск КРР-ассоциированной смерти на 34% [62]. Последующие мета-анализы в целом подтверждают эти результаты [63, 64, 65, 66]. Тем не менее, вероятно, следует согласиться с мнением Berkovic MC с соавт. (2021), что исследования, включенные во многие мета-анализы, очень неоднородны в отношении их дизайна и критериев включения в отношении стадий КРР, типа операций и характера химиотерапии [10].

Учитывая, что на исходы выживания влияет множество факторов, таких как тип рака, дифференцировка, стадия и лечение, для адекватного применения метформина в качестве адъювантного противоопухолевого агента необходимо учитывать характеристики пациента (резистентность к инсулину, диабет, состав тела, хронические заболевания, связанные с воспалением, возможно, пол, возраст), которые могут служить прогностическими биомаркерами противоопухолевых эффектов препарата, а также специфический опухолевый онкогенный путь, который может влиять на прямые и косвенные противоопухолевые эффекты метформина [9, 67]. Отдельной оценки заслуживает исследование эффективного режима назначения метформина (суточная доза, длительность приема, комбинированное применение с препаратами, потенцирующими эффект и пр.).

Основываясь на существующих на сегодняшний день данных, метформин – эффективный противодиабетический препарат с важными плеiotропными эффектами и множественными молекулярными мишенями, с существенным противоопухолевым потенциалом при КРР. Существует большой клинический опыт применения метформина, что делает его очень привлекательным средством для профилактики и лечения рака у пациентов с СД2. В то же время, накопленные данные свидетельствуют о профилактической роли метформина в развитии КРР, но данные о его роли при ранней диагностированном КРР в дополнение к хирургии и химиотерапии все еще неубедительны. Пока неизвестно насколько целесообразно назначать метформин пациентам без СД2 для профилактики или лечения КРР. Требуется дополнительные доказательства на основе проспективных рандомизированных контролируемых исследований.

## Литература | References

1. Cimmerman Ya. S. Colorectal cancer: state-of-the-art. *RJGHC*. 2012. Vol. 22 no. 4, pp.5–16. (In Russian)

Циммерман Я. С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. *Российский журнал*

*гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012. 22;4: С. 5–16.

2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. the global cancer incidence and mortality in 2018:

- GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
3. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;325(7):669–685. doi:10.1001/jama.2021.0106.
  4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году [The state of oncological care to the population of Russia in 2019], 2020. (In Russian) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf)  
Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году, 2020. [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf)
  5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
  6. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A., et al. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12409. doi: 10.3390/ijms222212409.
  7. Giouleme O., Diamantidis M. D., Katsaros M. G. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17:444–448. doi: 10.3748/wjg.v17.i4.444
  8. Hua F., Yu J.J., Hu Z.W. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett*. 2016;374:54–61. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.006.
  9. Kamarudin M.N.A., Sarker M.M.R., Zhou J.R., Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):491. doi:10.1186/s13046-019-1495-2.
  10. Berkovic M.C., Mikulic D., Bilic-Curcic I., Mrzljak A. How far along are we in revealing the connection between metformin and colorectal cancer?. *World J Gastroenterol*. 2021;27(14):1362–1368. doi:10.3748/wjg.v27.i14.1362.
  11. Ashamalla M., Youssef I., Yacoub M., et al. Obesity, Diabetes and Gastrointestinal Malignancy: The role of Metformin and other Anti-diabetic Therapy. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*. 2018;5(2):008–14. doi: 10.17352/2455-8583.000032
  12. Hevroni G., Skwiersky S., Zhyvotovska A., McFarlane S.I. Metformin use and the Risk of Gastrointestinal Malignancies in Diabetic Populations: A Meta-Analysis. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2020.6(1): 035–041. doi:10.17352/ijcem.000052.
  13. Lazarova D., Bordonaro M. Multifactorial causation of early onset colorectal cancer. *J Cancer*. 2021 Sep 24;12(22):6825–6834. doi:10.7150/jca.63676.
  14. Bordonaro M., Lazarova D. Hypothesis: Obesity Is Associated with a Lower Mutation Threshold in Colon Cancer. *J Cancer*. 2015 Jul 15;6(9):825–31. doi: 10.7150/jca.12352.
  15. Bailey C.E., Hu C.Y., You Y.N., et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surg*. 2015 Jan;150(1):17–22. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1756.
  16. Sung H., Siegel R.L., Rosenberg P.S., Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health*. 2019 Mar;4(3): e137–e147. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6.
  17. Caudle A.S., Kim H.J., Tepper J.E., et al. Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol*. 2008;15:1931–1936. doi: 10.1245/s10434-008-9873-6.
  18. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G., et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J. Clin. Oncol*. 2003;21:433–440. doi: 10.1200/JCO.2003.07.125.
  19. Zhu B., Wu X., Wu B., et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS ONE*. 2017;12: e0176068. doi: 10.1371/journal.pone.0176068.
  20. Salani B., Del Rio A., Marini C., et al. Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(6): R461–71. doi: 10.1530/ERC-14-0284.
  21. Zhu B., Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800995. doi:10.3389/fendo.2022.800995.
  22. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
  23. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
  24. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN dimethylamine guanyl guanidine (N.N.D.G.) *Maroc Med*. 1957. 36:1295–1296.
  25. Foretz M., Guigas B., Bertrand L., et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014 Dec 2;20(6):953–66. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.
  26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*. 1998. 352:854–865.
  27. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740–51. doi: 10.7326/M15-2650.
  28. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015 Jul;75(10):1071–94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.
  29. Vieira I.H., Barros L.M., Baptista C.F., et al. Recommendations for Practical Use of Metformin, a Central Pharmacological Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2022 Jan;40(1):97–107. doi: 10.2337/cd21-0043.
  30. Друк И.В., Ряполова Е.А. Metformin: obnoveInnye rekomendacii i plejotropnyj potencial [Metformin: updated recommendations and pleiotropic potential] *Terapiya – Therapy*, 2016. no 4, pp. 79–64. (In Russ.)  
Друк И. В., Ряполова Е. А. Метформин: обновленные рекомендации и плейотропный потенциал. *Терапия*. 2016. № 4, С. 44–51.
  31. Друк И.В. [Metformin in the treatment of type II diabetes mellitus: a bestseller, not read to the end]. *Lechashchij vrach – The attending physician*, 2011. no 5, pp 79–84. (In Russ.)  
Друк И. В. Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца. *Лечащий врач*. 2011. № 5. С. 79–84.
  32. Flory J., Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926–1927. doi: 10.1001/jama.2019.3805.

33. Griffin S.J., Leaver J.K., Irving G.J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620–1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9.
34. ClinicalTrials.gov. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT). 2019; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02915198; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198> Access: 05.05.2021.
35. Lv Z., Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 16;11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191.
36. Traci E. LaMoia, Gerald I. Shulman. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021 Jan 28;42(1):77–96. doi: 10.1210/edrv/bnaa023.
37. Zhou G., Myers R., Li Y., et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108(8):1167–74. doi: 10.1172/JCI13505.
38. Demidova T. Y., Drozdova I. N. [Metformin: New Benefits Provided by Evidence-Based Medicine]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*, 2015. No 28, pp. 32–36. (In Russian)  
Демидова Т. Ю., Дроздова И. Н. Метформин: новые преимущества в свете доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 28. С. 32–36.
39. Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 2020 Jul;34:101517. doi: 10.1016/j.redox.2020.101517.
40. Vasamsetti S.B., Karnewar S., Kanugula A. K., et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes*. 2015 Jun;64(6):2028–41. doi: 10.2337/db14-1225.
41. Cameron A. R., Morrison V. L., Levin D., et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016 Aug 19;119(5): 652–665. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445.
42. Frantsiyants E. M., Surikova E. I., Kaplieva I. V., et al. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):34–42. (In Russ.) doi:10.14341/probl12741.  
Франциянц Е. М., Сурикова Е. И., Каплиева И. В. и соавт. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста. *Проблемы Эндокринологии*, 2021;67(5), С. 34–42. doi:10.14341/probl12741.
43. Chen K., Li Y., Guo Z., et al. Metformin: current clinical applications in nondiabetic patients with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020 Feb 18;12(4):3993–4009. doi: 10.18632/aging.102787.
44. Heckman-Stoddard B.M., DeCensi A., Sahasrabudhe V. V., Ford L. G. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia*. 2017;60(9):1639–1647. doi:10.1007/s00125-017-4372-6
45. Aljada A., Mousa S. A. Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacol Ther*. 2012;133:108–115.
46. Zaharenko L. Pharmacogenetics of efficiency and tolerance of the peroral antidiabetic drug metformin. 2015. Doctoral thesis. University of Latvia: Riga.; 177 p. Available: [https://dspace.lu.lv/dspace/bitstream/handle/7/31319/298-51284-Zaharenko\\_Linda\\_lt05006.pdf](https://dspace.lu.lv/dspace/bitstream/handle/7/31319/298-51284-Zaharenko_Linda_lt05006.pdf) Accessed: 05.05.2021
47. Zhang J. J., Zhang Q. S., Li Z. Q., et al. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am J Transl Res*. 2019 Nov 15;11(11):6965–6976.
48. Saber M. M., Galal M. A., Ain-Shoka A. A., Shouman S. A. Combination of metformin and 5-aminosalicylic acid cooperates to decrease proliferation and induce apoptosis in colorectal cancer cell lines. *BMC Cancer*. 2016 Feb 19;16:126. doi: 10.1186/s12885-016-2157-9.
49. Anisimov V. N., Popovich I. G., Egormin P. A., et al. [Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: results of preclinical studies]. *Voprosy onkologii – questions of oncology*, 2016. Vol 62, no 2, pp. 234–244. (In Russ.)  
Анисимов В. Н., Попович И. Г., Егормин П. А. и соавт. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний. *Вопросы онкологии*. 2016. Т. 62 № 2, С. 234–244.
50. Vancura A., Bu P., Bhagwat M., et al. Metformin as an Anticancer Agent. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39(10):867–878. doi:10.1016/j.tips.2018.07.006
51. Kalender A., Selvaraj A., Kim S. Y., et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab*. 2010 May 5;11(5):390–401. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.014.
52. Hosono K., Endo H., Takahashi H., et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;(3):1077–1083. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0186.
53. Blandino G., Valerio M., Ciocce M., et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. *Nat Commun*. 2012. 3:865. doi: 10.1038/ncomms1859. PMID: 22643892.
54. Elgendy M., Ciro M., Hosseini A., et al. Combination of hypoglycemia and metformin impairs tumor metabolic plasticity and growth by modulating the PP2A-GSK3beta-MCL-1 Axis. *Cancer Cell*. 2019. 35:798–815 doi: 10.1016/j.ccell.2019.03.007.
55. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Kan H., et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2323–2328. doi:10.2337/dc11-0512.
56. Franciosi M., Lucisano G., Lapice E., et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8): e71583. doi: 10.1371/journal.pone.0071583.
57. He X.K., Su T. T., Si J. M., Sun L. M. Metformin Is Associated With Slightly Reduced Risk of Colorectal Cancer and Moderate Survival Benefits in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(7): e2749. doi: 10.1097/MD.0000000000002749.
58. Nie Z., Zhu H., Gu M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis. *Pharm Biol*. 2016 Nov;54(11):2636–2642. doi: 10.1080/13880209.2016.1176057.
59. Yang W.T., Yang H. J., Zhou J. G., Liu J. L. Relationship between metformin therapy and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Nov;35(11):2117–2131. doi: 10.1007/s00384-020-03704-w.
60. Ng C.W., Jiang A. A., Toh E. M.S., et al. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Colorectal Dis*. 2020. 35, 1501–1512. doi: 10.1007/s00384-020-03676-x.

61. Hou Y.C., Hu Q., Huang J., et al. Metformin therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(5):8843–8853. doi:10.18632/oncotarget.1363.
62. Mei Z.B., Zhang Z.J., Liu C. Y., et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3): e91818. doi: 10.1371/journal.pone.0091818.
63. Meng F., Song L., Wang W. Metformin Improves Overall Survival of Colorectal Cancer Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5063239. doi: 10.1155/2017/5063239.
64. Du L., Wang M., Kang Y., et al. Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8(16):26448–26459. doi:10.18632/oncotarget.14688.
65. Cheng Y., Chen Y., Zhou C., et al. For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020 Feb;44(1):73–81. doi: 10.1016/j.clinre.2019.06.009.
66. Wang Y., Xiao J., Zhao Y., et al. Effect of metformin on the mortality of colorectal cancer patients with T2DM: meta-analysis of sex differences. *Int J Colorectal Dis*. 2020 May;35(5):827–835. doi: 10.1007/s00384–020–03539–5.
67. Cunha Júnior A. D., Bragagnoli A. C., Costa F. O., Carvalheira J. B.C. Repurposing metformin for the treatment of gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2021 May 7;27(17):1883–1904. doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1883.