

二甲双胍用于治疗肝硬化合并糖尿病的研究进展

杨子乔¹, 任红^{2*}

¹重庆医科大学附属第二医院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院肝病研究所, 重庆

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月17日

摘要

二甲双胍(Metformin)作为治疗2型糖尿病(T2DM)的一线口服药物, 近年来已被证实能改善肝纤维化进展, 减少肝细胞癌(Hepatic cell carcinoma, HCC)、肝性脑病(Hepatic encephalopathy, HE)等严重结局的发生, 提高患者的生活质量, 延长生存周期。但对于合并肝肾综合征(Hepatorenal syndrome, HRS)、食管胃底静脉曲张破裂出血(Esophagogastric variceal bleeding, EGVB)的患者, 使用二甲双胍可能存在一定风险。因此, 针对肝硬化合并糖尿病患者, 合理的使用二甲双胍对提高患者的生存率具有较大意义。本文就二甲双胍应用于肝硬化合并糖尿病患者的风险及临床获益进行一定的总结与讨论。

关键词

二甲双胍, 糖尿病, 肝硬化, 肝细胞癌, 肝性脑病, 肝肾综合征, 食管胃底静脉曲张破裂出血

Research Progress of Metformin in the Treatment of Cirrhosis with Diabetes

Ziqiao Yang¹, Hong Ren^{2*}

¹The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Institute of Liver Disease, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

Metformin, as a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes, has been proven to improve

*通讯作者。

the progression of cirrhosis and reduce the risk of hepatocellular carcinoma hepatic encephalopathy in recent years, thus improving the life quality and survival time of patients. Nevertheless, metformin may be risky for patients with hepatorenal syndrome or esophagogastric variceal bleeding. Therefore, it is significant for patients who suffer from cirrhosis to improve the survival rate. This paper summarizes and discusses the clinical benefits and risks of metformin in patients of cirrhosis with diabetes.

Keywords

Metformin, DM, Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Esophagogastric Variceal Bleeding

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是全球最常见的慢性疾病之一,且随着物质生活水平的提高,糖尿病的发病率呈逐年上升趋势[1]。而新加坡一项大型前瞻研究对 63,275 名 45~74 岁的居民进行了平均 16.9 年的随访,随访期间共有 133 名死于肝硬化,采用 Cox 风险回归模型分析显示,糖尿病合并肝硬化相关死亡风险比(Hazard Ratio, HR)为 2.8 (95%CI, 2.04~3.83),呈显著相关,表明糖尿病是肝硬化死亡的独立危险因素[2]。其具体机制尚不明晰,可能与高血糖刺激肝星状细胞中结缔组织生长相关因子的合成,进而促进肝纤维化进程相关[3]。因此早期、合理的血糖管理应是肝硬化患者治疗的重要环节之一。

二甲双胍是一种被广泛使用的口服降糖药物,其作用机制是增加外周组织对胰岛素的敏感性,抑制糖异生和肠细胞对葡萄糖的吸收[4]。该药自上市以来长期应用于 2 型糖尿病患者的治疗中,除了胃肠道反应和罕见的乳酸酸中毒外几乎没有大面积的副反应报道,疗效与安全性得到广泛的认同,被推荐为 2 型糖尿病患者的一线治疗药物。但由于二甲双胍通过肾脏代谢的特性,对肝硬化合并肾功能不全或中重度肝功能不全者,不推荐使用[5],常选择更加安全的胰岛素作为控制血糖的药物。然而近年来,研究表明胰岛素可能有增加肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)发生的风险[6],反之,二甲双胍却能降低肝病患者 HCC 的发生率,并且对肝硬化患者的预后有所改善。因此二甲双胍在肝硬化合并糖尿病患者中的应用前景仍值得深入的挖掘。

2. 二甲双胍使用过程中存在的风险

二甲双胍在使用过程中主要有两个风险:一是肾损伤,二是乳酸酸中毒。肾损伤主要由二甲双胍药物本身代谢途径所致。对于已存在肾损害或近期存在加重肾脏负担事件的患者,禁用二甲双胍治疗已得到普遍的认可,但对于乳酸酸中毒的讨论,却仍未达成明确的共识。

目前的观点认为,二甲双胍导致乳酸酸中毒主要有两方面的机制,即细胞内氧化还原电位向无氧代谢方向转移,增加乳酸生成;以及抑制肝脏中乳糖转化,从而降低乳酸的清除率[7]。虽然存在肝病患者使用二甲双胍导致乳酸酸中毒的个案报道,但迄今为止尚无大型队列研究明确指出二甲双胍导致乳酸酸中毒的风险。一篇对 194 项实验的系统性回顾及荟萃分析显示[8],二甲双胍的使用并没有导致乳酸酸中毒的风险增高,甚至二甲双胍组的患者的乳酸水平相较于对照组也无显著差异。仅在治疗存在肝、肾及

心功能损伤的患者, 尤其是急性加重时, 乳酸酸中毒的风险有所升高[9]。来自 Lalau 的研究显示[10], 急性肾衰竭患者使用二甲双胍后出现乳酸酸中毒的风险是慢性肾衰竭患者的 3 倍, 但血浆二甲双胍浓度水平的测定显示, 高二甲双胍浓度组患者的血乳酸水平较低二甲双胍浓度组没有明显差异, 这或许表明乳酸酸中毒的发生与急性病本身关系更为密切, 而与二甲双胍无明确关联。这提示我们对于非急症患者而言, 二甲双胍的安全性视乎比预期中更佳。

3. 二甲双胍可能延缓肝纤维化进程

肝纤维化是一种由多种病因引起的慢性肝损伤导致的结缔组织在肝脏中过度沉积的病理状态。细胞外基质(ECM)的沉积使肝脏的生理结构遭到破坏, 器官重塑, 并最终导致肝功能的衰竭。其中肝星状细胞(HSCs)在肝纤维化进程中起到了关键作用[11]。二甲双胍通过调节包括 TGF- β 1、MAPK、Wnt、mTOR 和 PI3K/AKF 在内的信号通路, 激活腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK), 直接或间接抑制 ECM 重构, 继而发挥抗纤维化的作用[12]。

不足的是, 虽然有不少动物实验表明, 二甲双胍可以延缓肝纤维化的进程[13], 但是截止目前为止, 仍缺乏大型临床研究, 证实二甲双胍在人体中的抗肝纤维化作用, 仅有部分研究表明二甲双胍可以减少年龄相关性卵巢纤维化[14]。且上述研究的对象多为 NAFLD 患者, 对其他病因引起的肝损伤, 如病毒性肝损伤、药物性肝损伤、中毒性肝损伤等方面的研究相对匮乏, 证据不够充分, 需要大型临床研究来论证。

4. 二甲双胍对肝硬化预后的影响

4.1. 肝癌

肝癌是肝硬化常见的结局, 也是导致肝硬化患者死亡常见的原因之一。而肝硬化合并糖尿病患者的 HCC 发生率更是非糖尿病患者的 2~4 倍。其中在接受胰岛素治疗的糖尿病患者中, 高空腹胰岛素水平的患者较低空腹胰岛素水平患者的 HCC 风险高出了 2.36 倍[6], 因此肝硬化患者的血糖管理成为了改善预后的重点之一。二甲双胍自 2005 年被发现能降低 HCC 发生风险以来[15], 对其抗肿瘤机制的研究已进行多年且逐渐丰富[16], 而 AMPK 则在其中扮演了关键的角色。二甲双胍通过各种信号通路激活 AMPK, 参与肿瘤细胞的生长、自噬和凋亡, 除此之外, 二甲双胍还可抑制血管的生成及上皮间质转化, 达到抑制肿瘤生长、转移的目的。

在临床方面, 二甲双胍降低 HCC 发生风险的作用也得到了不少实验的证明。无论是对于已经进展为肝硬化的代偿期或失代偿期患者[17], 还是存在肝炎、肝纤维化, 但尚未进展为肝硬化的患者而言, 使用二甲双胍控制血糖均能有效的降低 HCC 的发生率。美国一项大型回顾性队列研究[18]对患有非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和糖尿病的退伍军人进行了平均 10.3 年的随访, 结果显示, 与未使用降糖药物治疗相比, 使用二甲双胍治疗的患者 HCC 发生率降低了 22%, 但联合二甲双胍及胰岛素治疗时, 其 HCC 的风险反而增加为 1.5~1.7 倍。这可能与高胰岛素激活胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 和下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径, 促进肿瘤细胞增殖及蛋白质合成有关[19]。故在进行肝硬化病人的血糖管理时, 若无肝肾功能异常及其他禁忌, 在非胰岛素治疗控制血糖尚可的情况下, 或许可以尽量避免长期使用胰岛素, 尝试使用二甲双胍作为长期降糖药物以改善患者预后。

4.2. 肝性脑病

肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)是由严重的急性或慢性肝功能障碍或门-体分流所致的、以代谢紊乱为基础的神经/精神系统异常综合征, 是肝硬化的主要并发症之一, 严重的影响到了患者的生活质量及生存率。目前学界通常认为其发病主要与氨中毒密切相关, 除此之外, 炎症因子的释放以及氧化应

激也可能与 HE 的发生相关[20]。一项体外研究表明[21], 二甲双胍能有效的抑制谷氨酰胺酶的活性(约 20%), 以此减少氨的产生, 同时二甲双胍还能调节炎症因子的表达[22], 通过多种途径减少肝性脑病的发生风险。在 Javier Ampuero 的研究中[21], 其除了进行体外实验评估二甲双胍对谷氨酰胺酶的抑制作用外, 还纳入 82 例肝硬化合并 2 型糖尿病患者回顾性的进行了对照分析, 在随访的 43 个月中, 使用二甲双胍的患者肝硬化的发病率为 4.9%, 而对照组的患者有 41.5% 发生的肝性脑病事件, 结果表明二甲双胍能明显降低肝硬化合并糖尿病患者发生肝性脑病的风险。但该项研究受限于回顾性研究的弊端, 在生化数据上存在部分缺失, 患者使用二甲双胍的计量存在差异, 且样本数量不足, 故结果可能存在较大偏倚。总之, 对于非急性期肝性脑病患者使用二甲双胍风险较低, 虽收益未得到充分证明, 但不存在使用的绝对禁忌。

4.3. 肝肾综合征

肝肾综合征(Hepatorenal Syndrome, HRS)指发生在肝病状态下的功能性肾损伤, 尤其是存在肝硬化腹水时。随着病理生理学的深入, 目前认为 HRS 在功能性肾损伤的基础上, 也会进展为结构性肾损伤[23], 其机制主要与门静脉压力升高引起的动脉循环紊乱有关。这意味着肝肾综合征存在潜在的可逆性, 在使用血管收缩剂治疗后或者解除门脉高压后, 肝硬化患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)水平可以恢复至正常水平。近期有研究表明[24], 肝硬化所致的多种炎症因子的释放、细菌位移也可能是 HRS 发病的重要机制之一, 而二甲双胍潜在的抗炎[22]、抗纤维化作用及通过控制血糖减少高血糖状态对肾血管的损伤, 也许对 HRS 的逆转有一定的效果。另一方面, 二甲双胍主要通过小肠吸收入血, 由于其性质稳定, 不与血浆蛋白结合, 故最终以原型由肾脏代谢排除体外。正是这一特性, 使二甲双胍对肝肾功能几乎无直接损害, 对于肝硬化患者, 尤其是存在肝功能损伤的患者来说, 相较于格列奈类及磺脲类降糖药物, 二甲双胍更具有安全性。反之, 由于二甲双胍几乎完全通过肾脏代谢, 在正常治疗计量下, 仍有增加肾脏负担, 导致肾功能恶化, 甚至是诱发肝肾综合征的风险。尤其是在肾功能急性恶化的时期, 使用二甲双胍甚至有诱发乳酸酸中毒的风险。所以, 相较于其潜在的抗炎、抗纤维化机制所带来的收益, 目前可见的加重肾脏负担的风险更值得重视。在明确存在肾功能不全($GFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$)时, 应禁用二甲双胍[5], 将之调整为胰岛素这类对肝肾功能损伤更低的降糖药物, 在肾功能恢复, 并排除二甲双胍导致的药物性肾病后, 再考虑继续使用二甲双胍控制血糖。

4.4. 食管胃底静脉曲张

食管胃底静脉曲张破裂出血(Esophagogastric Variceal Bleeding, EGVB)是肝硬化患者常见的急性死亡原因之一, 即使在急诊止血成功后, 其 6 周死亡率仍有 10%~20% [25]。目前临床上仅有 β -受体阻滞剂可以用于缓解肝硬化患者的门脉高压, 从而减少 EGVB 的发生率, 降低再出血及死亡风险。曾有一项动物实验表明[26], 二甲双胍能增强肝细胞对一氧化氮(NO)的生物利用度, 从而降低肝血管阻力与门静脉压力, 降低肝硬化患者 EGBV 风险。同时二甲双胍可能还与 β -受体阻滞剂存在协同效应, 共同改善门脉高压的情况。而近年一项台湾的大型队列研究表明[27], 代偿期肝硬化合并糖尿病患者长期服用二甲双胍可能会导致门静脉压力升高, 从而增加 EGVB 的发生风险。其机制可能与二甲双胍抑制线粒体内 ATP 的合成, 导致线粒体功能障碍, 从而诱发肝功能进一步受损、门脉压力进一步升高相关。但该研究为回顾性研究, 在纳入患者信息时缺乏生化数据的支持, 无法计算 Child-Pugh 和 MELD 评分模型来分类肝硬化的严重程度, 存在较大的偏倚。故尚需大型前瞻性研究验证其结论。就目前而言, 二甲双胍对门脉高压的改善作用尚不明确, 且可能存在加重风险, 故对于失代偿期存在 EGVB 风险的患者, 可能需酌情使用二甲双胍来控制血糖。尤其是对于急性出血的患者, 由失血所致的组织缺氧已使乳酸生成增加, 使用二甲

双胍会进一步加重乳酸的堆积, 应立即停用, 并监测血气分析, 待贫血纠正且血 pH 及乳酸降低并维持在正常水平后, 再评估是否恢复二甲双胍的使用。

5. 结语

二甲双胍作为一种早期研制的口服降糖药物, 通过临床应用过程中不断的发现与总结以及对其机制的深入研究, 逐渐开始在新的领域崭露头角, 特别是在肿瘤领域取得了长足的进展。多项免疫检查点的发现为二甲双胍在辅助治疗肿瘤方面的作用提供了理论依据[28], 且在肺癌、结肠癌的辅助治疗上取得了一定的效果[29]。在肝病领域, 近年来也有越来越多的研究表明二甲双胍能减少 HCC 发病率, 且对肝硬化失代偿患者各种并发症也可能存在潜在的收益。并且由于其对肝功能的损害小, 比通过肝脏代谢的降糖药物更适合于肝病人群。可惜的是, 由于其存在对肾功能的损害及导致乳酸酸中毒的风险, 在对肝硬化患者的使用中常受到诸多限制。总之, 对于代偿期肝硬化合并糖尿病患者而言, 若无禁忌早期应用二甲双胍控制血糖或许是值得推广的方案。而对于失代偿期的肝硬化患者, 则需谨慎用药。期待未来有更多的大型临床研究能证明二甲双胍在肝病患者中使用的安全性及新疗效。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Goh, G., Pan, A., Chow, W., *et al.* (2017) Association between Diabetes Mellitus and Cirrhosis Mortality: The Singapore Chinese Health Study. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **37**, 251-258. <https://doi.org/10.1111/liv.13241>
- [3] Kisseleva, T. and Brenner, D. (2007) Role of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis and the Reversal of Fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **22**, S73-S78. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x>
- [4] Maruthur, N., Tseng, E., Hutfless, S., *et al.* (2016) Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **164**, 740-751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>
- [5] Gangopadhyay, K. and Singh, P. (2017) Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **21**, 341-354. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_512_16
- [6] Singh, S., Singh, P., Singh, A., *et al.* (2013) Anti-Diabetic Medications and the Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, **108**, 881-891; quiz 892. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.5>
- [7] Brackett, C. (2010) Clarifying Metformin's Role and Risks in Liver Dysfunction. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, **50**, 407-410. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2010.08090>
- [8] Salpeter, S., Greyber, E., Pasternak, G., *et al.* (2003) Risk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis with Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Internal Medicine*, **163**, 2594-2602. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.21.2594>
- [9] Khan, R., Foster, G. and Chowdhury, T. (2012) Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease. *Postgraduate Medicine*, **124**, 130-137. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2574>
- [10] Lalau, J. and Race, J. (1999) Lactic Acidosis in Metformin-Treated Patients. Prognostic Value of Arterial Lactate Levels and Plasma Metformin Concentrations. *Drug Safety*, **20**, 377-384. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920040-00006>
- [11] Lee, U. and Friedman, S. (2011) Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **25**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.005>
- [12] Wu, M., Xu, H., Liu, J., *et al.* (2021) Metformin and Fibrosis: A Review of Existing Evidence and Mechanisms. *Journal of Diabetes Research*, **2021**, Article ID: 6673525. <https://doi.org/10.1155/2021/6673525>
- [13] Fan, K., Wu, K., Lin, L., *et al.* (2017) Metformin Mitigates Carbon Tetrachloride-Induced TGF- β 1/Smad3 Signaling and Liver Fibrosis in Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **90**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.079>

- [14] McCloskey, C., Cook, D., Kelly, B., *et al.* (2020) Metformin Abrogates Age-Associated Ovarian Fibrosis. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **26**, 632-642. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0603>
- [15] Evans, J., Donnelly, L., Emslie-Smith, A., *et al.* (2005) Metformin and Reduced Risk of Cancer in Diabetic Patients. *BMJ (Clinical Research ed)*, **330**, 1304-1305. <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>
- [16] Lei, Y., Yi, Y., Liu, Y., *et al.* (2017) Metformin Targets Multiple Signaling Pathways in Cancer. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, 17. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0184-9>
- [17] Zhang, X., Harmsen, W., Mettler, T., *et al.* (2014) Continuation of Metformin Use after a Diagnosis of Cirrhosis Significantly Improves Survival of Patients with Diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **60**, 2008-2016. <https://doi.org/10.1002/hep.27199>
- [18] Kramer, J., Natarajan, Y., Dai, J., *et al.* (2022) Effect of Diabetes Medications and Glycemic Control on Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **75**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1002/hep.32244>
- [19] Hua, F., Yu, J. and Hu, Z. (2016) Diabetes and Cancer, Common Threads and Missing Links. *Cancer Letters*, **374**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.006>
- [20] Kosenko, E., Tikhonova, L., Alilova, G., *et al.* (2022) Is NMDA-Receptor-Mediated Oxidative Stress in Mitochondria of Peripheral Tissues the Essential Factor in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy? *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 827. <https://doi.org/10.3390/jcm11030827>
- [21] Ampuero, J., Ranchal, I., Nuñez, D., *et al.* (2012) Metformin Inhibits Glutaminase Activity and Protects against Hepatic Encephalopathy. *PLOS ONE*, **7**, e49279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049279>
- [22] Alhaider, A., Korashy, H., Sayed-Ahmed, M., *et al.* (2011) Metformin Attenuates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats through Modulation of Oxidative Stress Genes Expression. *Chemico-Biological Interactions*, **192**, 233-242. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.03.014>
- [23] Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M., *et al.* (2019) News in Pathophysiology, Definition and Classification of Hepatorenal Syndrome: A Step beyond the International Club of Ascites (ICA) Consensus Document. *Journal of Hepatology*, **71**, 811-822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- [24] Ginès, P., Solà, E., Angeli, P., *et al.* (2018) Hepatorenal Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 23. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>
- [25] De Franchis, R. (2015) Expanding Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **63**, 743-752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
- [26] Tripathi, D., Erice, E., Lafoz, E., *et al.* (2015) Metformin Reduces Hepatic Resistance and Portal Pressure in Cirrhotic Rats. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, **309**, G301-309. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00010.2015>
- [27] Yen, F., Huang, Y., Hou, M., *et al.* (2022) Metformin Use and Cirrhotic Decompensation in Patients with Type 2 Diabetes and Liver Cirrhosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 311-322. <https://doi.org/10.1111/bcp.14970>
- [28] Eikawa, S., Nishida, M., Mizukami, S., *et al.* (2015) Immune-Mediated Antitumor Effect by Type 2 Diabetes Drug, Metformin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 1809-1814. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417636112>
- [29] Henderson, D., Frieson, D., Zuber, J., *et al.* (2017) Metformin Has Positive Therapeutic Effects in Colon Cancer and Lung Cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*, **354**, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.006>