

بررسی تأثیر متفورمین بر میزان پیشرفت سرطان سلول غیر کوچک ریه توأم با دیابت ملیتوس، مروری بر مطالعات سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷

رامین عطایی^۱، هادی اسماعیلی^{۲*}

گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۱۷

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۲۰

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان سلول غیر کوچک ریه (NSCLC) به عنوان شایع ترین نوع سرطان ریه دارای بیشترین آمار میزان مرگ ناشی از سرطان می باشد. دیابت ملیتوس از شایع ترین کو موربیدیتی های این بیماری بوده و بررسی خاصیت ضد سرطانی متفورمین، به عنوان داروی متداول ضد دیابت در بیماران مبتلا به سرطان ریه توأم با دیابت ملیتوس جهت ارائه رژیم درمانی اثربخش تر ضروری به نظر می رسد. هدف از این مطالعه ارائه جدیدترین شواهد و مکانیسم های عمل متفورمین در رابطه با اثرات ضد سرطانی آن در بیماران مبتلا به سرطان سلول غیر کوچک ریه توأم با دیابت بر اساس مطالعات سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ می باشد.

روش بررسی: این مطالعه مروری بر آن است با بهره گیری از جدیدترین مقالات الکترونیکی موجود در ژورنال های معتبر ScienceDirect, Springer, OVID و همچنین پایگاه های جستجوی اطلاعات "Web of Science, Scopus, " اثرات ضد سرطانی متفورمین به ویژه در سرطان سلول غیر کوچک ریه را مورد بررسی قرار دهد.

یافته ها: اخیراً مطالعات گسترده ای درباره ارتباط متفورمین با کاهش میزان مرگ و میر ناشی از سرطان انجام شده است. حال آنکه برخی از مطالعات ارتباط چندانی قائل نشده اند. متفورمین به عنوان یک مهارکننده mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) اثر ضد سرطانی خود را با فعال سازی مسیر AMPK (Activated Protein Kinase-Adenosine Monophosphate) اعمال می کند. متفورمین با القای فعال سازی سیستم ایمنی و در نتیجه کاهش پیام رسانی فاکتور رشد از میتوز سلول های سرطانی جلوگیری می کند. همچنین افزایش IL-2، TNF α و IFN γ ، مهار آپوپتوز لنفوسیت های TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocyte) و مهار GTPase جزو دیگر مکانیسم های متفورمین در راستای بروز اثرات ضد سرطانی می باشد. سرکوب MicroRNA222 ناشی از تجویز متفورمین منجر به افزایش میزان مولکول های p27 و p57 شده و در نتیجه چرخه سلولی در سلول های توموری مختل می شود.

نتیجه گیری: متفورمین با چندین مکانیسم متنوع ممکن است منجر به کاهش ریسک ابتلا یا افزایش بهبودی سرطان سلول غیر کوچک ریه شود. متفورمین ممکن است در بالین به عنوان داروی کمکی به همراه رادیوتراپی و شیمی درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: متفورمین، دیابت ملیتوس، سرطان سلول غیر کوچک ریه.

مقدمه:

دو نوع مهم سرطان ریه عبارتند از: سرطان سلول کوچک ریه (SCLC) و سرطان سلول غیر کوچک ریه (NSCLC) که این نوع به عنوان شایع ترین نوع سرطان ریه محسوب می شود (۵،۴). متوسط بقای بیماران مبتلا

سرطان ریه در کشورهای در حال توسعه دارای بیشترین آمار میزان مرگ ناشی از سرطان (حدود یک سوم کل سرطان ها) بوده و سالانه حدود یک میلیون نفر به دلیل این بیماری جان خود را از دست می دهند (۱-۳).

* نویسنده مسئول: ساری- دانشگاه علوم پزشکی مازندران- علوم پزشکی مازندران- تلفن: ۰۹۱۱۶۳۵۶۳۱، E-mail: h.smlly@yahoo.com

کوچک ریه و دیابت نوع ۲ انجام دادنی نشان داد متفورمین می تواند به عنوان یک داروی ضد سرطان مطرح گردد (۱۶). Lin و همکاران که مطالعه ای بر روی ۷۵۰ بیمار مبتلا به مرحله ۴ سرطان سلول غیر کوچک ریه که دیابت نوع ۲ نیز داشتند، انجام دادند مشخص گردید، متفورمین دارای اثرات ضد سرطانی حتی در مراحل نهایی سرطان می باشد (۱۷).

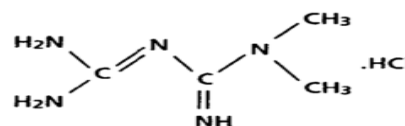
Tan و همکاران با بررسی پرونده بیماران ۵ بیمارستان که مبتلا به سرطان سلول غیر کوچک ریه و دیابت نوع ۲ بوده و خط اول شیمی درمانی بر روی آن ها در حال انجام شده بود، نشان داد که متفورمین بازده شیمی درمانی را به طور معنی داری افزایش می دهد (۱۸). در مطالعه آنالیزی نوع case-control که توسط Bodmer و همکاران بر اساس دیتابیس GPRD (General Practice Research Database) انجام گرفت ادعا گردید، مصرف متفورمین با کاهش ریسک سرطان ریه ارتباطی ندارد (۱۹).

مطالعه ای که Van De Voorde و همکاران بر روی ۱۹۶ بیمار مبتلا به سرطان مری که دیابتی نیز بودند، انجام دادند نشان داد که متفورمین در بهبودی میزان بقای ناشی از متاستاز دوردست مرتبط می باشد (۲۰). در مطالعه Mazzone و همکاران که با استفاده از سوابق پزشکی الکترونیکی کلینیک کیولند انجام گرفت، مشخص گردید استفاده از متفورمین و یا تیازولیدون ها با کاهش احتمال ابتلا به سرطان ریه در بیماران دیابتی در ارتباط است (۲۱). Tsai و همکاران با انجام مطالعه کوهورتی که از دیتا ست های یک میلیون بیمار تایوانی مبتلا به سرطان ریه و دیابت ملیتوس استفاده گردید، نتیجه گرفتند مصرف متفورمین در بیماران دیابتی میزان ریسک سرطان ریه را به صورت وابسته به دوز کاهش می دهد (۲۲). مطالعه Sayed و همکاران بر روی بیماران مبتلا به مرحله ۴ سرطان- سلول غیر کوچک ریه که دیابت نوع ۲ نیز داشتند، نشان داد مصرف توأم جمعی سیتابین/ سیس پلاتین و متفورمین میزان وقوع تهوع ناشی از شیمی درمانی را کاهش می دهد (۲۳). Kowall

به سرطان سلول غیر کوچک ریه تنها حدود ۴ تا ۵ ماه تخمین می زنند (۶). در بالین بیماران NSCLC تحت رادیوتراپی به همراه شیمی درمانی قرار می گیرند؛ هرچند پاسخ درمانی مطلوبی ایجاد نمی کند (۷).

دیابت ملیتوس یکی از کوموریدیتی های شایع در بیماران مبتلا به سرطان ریه می باشد (۸). متفورمین به عنوان یک داروی hypoglycemic نسبت به سایر بیگوانیدها عارضه کمتری داشته و در بیماران دیابتی نوع ۲ به عنوان خط اول درمانی مدنظر قرار می گیرد (۹،۱۰).

متفورمین (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) از گیاهی موسوم به یاس بنفش فرانسوی با نام علمی *Galega officinalis* استخراج شده است که این گیاه برای نخستین بار در کتب گیاه پزشکی قرن هفدهم به بعد به عنوان درمان علائمی که اکنون به دیابت معروف است، مطرح گردید (۱۱،۱۲). این دارو اگر منطبق با گایدلاین ها تجویز گردند، به دلیل اثربخشی بالا در بسیاری از شرایط بالینی و احتمال سمیت اندک، توسط بیماران به آسانی قابل تحمل است (۱۳). از آنجایی که ارتباط متفورمین با سرطان برای نخستین بار توسط Evans و همکاران گزارش گردید (۱۴)، این مطالعه مروری ساده بر آن است، به تأثیر متفورمین با NSCLC بپردازد تا به کمک آن قابلیت یا عدم قابلیت کاربرد متفورمین به صورت کمک درمانی همراه با رادیوتراپی استنتاج گردد.



تصویر شماره ۲: ساختار متفورمین (۹)

در مطالعه ای که توسط Wink و همکاران بر روی ۶۸۲ نفر از بیماران مبتلا به سرطان سلول غیر کوچک ریه بودند، انجام گرفت مشخص گردید مصرف متفورمین به همراه شیمی درمانی میزان بقای بیماران را افزایش داده است (۱۵). مطالعه Xu و همکاران که بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به سرطان سلول

و همکاران با بررسی دیتای ۸۲۶۳ بیمار مبتلا به دیابت، ادعا کردند متفورمین تأثیری بر میزان بروز سرطان در افراد دیابتی ندارد (۲۴).

با توجه به اینکه بیماران مبتلا به سرطان ریه علی رغم رادیوتراپی و شیمی درمانی با احتمال ۸۶٪ تا ۵ سال دوام نمی‌آورند (۲۶،۲۵) به نظر می‌رسد، بررسی خاصیت ضد سرطانی متفورمین به عنوان دارویی ارزان قیمت و در دسترس برای افراد مبتلا به سرطان ریه که مبتلا به دیابت نیز می‌باشند، حائز اهمیت باشد. حال آنکه تناقضاتی در نتایج به دست آمده در مطالعات پیشین مشاهده می‌شود.

روش بررسی:

با بهره‌گیری از منابع الکترونیکی مانند مقالات منتشر شده در دیتابیس‌های "Scopus, WOS, Pubmed, Springer" و

همچنین پایگاه‌های جستجوی اطلاعات ایرانی در سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۷ درباره بررسی تأثیر متفورمین بر میزان متاستاز سرطان ریه نوع سلول غیر کوچک در مبتلایان به دیابت ملیتوس گردآوری و مقالات منتشر شده در سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ موشکافانه تر مورد بررسی قرار گرفتند. این جستجو با استفاده از کلید واژه‌های "Metformin, Diabetes Mellitus, Non-Small-Cell Lung" و همچنین در پایگاه‌های اطلاعاتی ایرانی جستجو از طریق کلید واژه‌های "متفورمین، دیابت ملیتوس، سرطان سلول غیر کوچک ریه" مورد ارزیابی قرار گرفتند و به مرور کلی مقالات موجود در زمینه اثر ضد سرطانی متفورمین بر میزان پیشرفت سرطان سلول غیر کوچک ریه توأم با دیابت ملیتوس پرداخته شد.

جدول شماره ۱: مطالعات معتبر چاپ شده در طی سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ درباره اثرات ضد سرطانی متفورمین در بیماران مبتلا به سرطان سلول غیر کوچک ریه

نویسنده اول	نمونه	نوع مطالعه	درمان همراه	نتایج	منابع
Sayed (۲۰۱۵)	۱۵	Randomized controlled pilot study	جمی سینتاین/سیس پلاتین	کاهش میزان تهوع ناشی از شیمی درمانی در مرحله چهارم NSCLC	(۲۳)
Ahmed (۲۰۱۵)	۱۶۶	کوهورت گذشته نگر (۱۹۹۹-۲۰۱۳)	رادیو درمانی	عدم وجود تفاوت معنی دار بین گروه دریافت کننده متفورمین و گروه شاهد	(۲۷)
Chen (۲۰۱۵)	۹۰	کوهورت گذشته نگر (۲۰۰۶-۲۰۱۴)	EGFR-TKI	اثر سرژیکی متفورمین در بهبود بیماران NSCLC مبتلا به دیابت نوع ۲	(۲۸)
Fasano (۲۰۱۵)		مطالعات بالینی فاز ۲	Erlotinib		
Koeck (۲۰۱۶)		برون تنی	سالیتمایسین	مهار EMT القا شده توسط TGFβ در NSCLC؛ مهار مهاجرت سلولی ناشی از EMT	(۲۹)
Menamin (۲۰۱۶)	۵۳۳	کوهورت گذشته نگر (۱۹۹۸-۲۰۰۹)	مطالعه مروری بوده و فاقد درمان همراه می‌باشد	مشاهده شواهد اندکی از یک ارتباط پروتکتیو بین مصرف متفورمین با پیشرفت ریه	(۳۰)
Tian (۲۰۱۶)	۲۳۵۰	متا آنالیز	مطالعه مروری بوده و فاقد درمان همراه می‌باشد	متفورمین ممکن است با پیش‌آگهی خوبی در بیماران سرطانی مبتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط باشد	(۳۱)
Seabloom (۲۰۱۷)		In vivo	پیوگلیتازون	ترکیب متفورمین و پیوگلیتازون اثربخشی برابری با متفورمین به تنهایی و بیشتر از پیوگلیتازون به تنهایی دارد	(۳۲)

EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; NSCLC, non-small cell lung cancer; EMT, epithelial-to-mesenchymal transition; TGFβ, Transforming growth factor beta.

بحث:

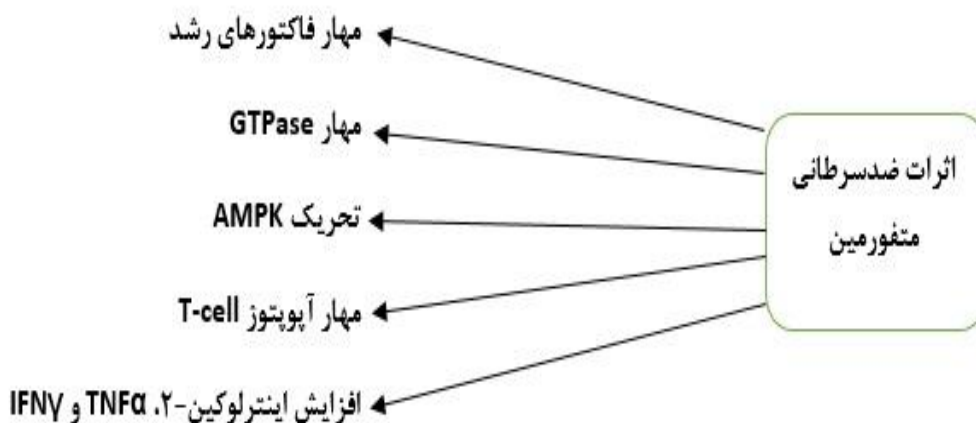
سرطانی متفورمین نقش مهمی دارد (۴۰). ممکن است متفورمین برای درمان یکسری سرطان‌هایی عمل کند که در بخشی از این مسیرهای پیام‌رسانی موتاسیون توموروژنیک خاصی رخ داده باشد (۲۷). ثانیاً سطح انسولین در حال گردش را کاهش می‌دهد؛ با این عمل فاکتور محرک رشدی که باعث بیان رسپتور انسولینی در سلول توموری خواهد شد، حذف می‌شود. این اعمال منجر به افزایش سطح اتوفاژی، آپوپتوز، توقف چرخه سلولی و کاهش میزان سنتز پروتئین، پرولیفراسیون سلولی، مهاجرت و تهاجم می‌گردد (۴۱، ۱۲). مکانیسم‌های دیگری نیز به متفورمین نسبت داده‌اند که به اختصار مرور می‌شود.

مطالعه‌ای نشان داده است که متفورمین سرطان ریه را با سرکوب MicroRNA222 مهار می‌کند (۴۲)؛ سرکوب MicroRNA222 منجر به افزایش میزان مولکول‌های p57، p27 و PTEN شده و افزایش این مولکول‌ها باعث اختلال در چرخه سلولی در سلول‌های توموری می‌شوند (۴۳). البته از آنجایی که این مطالعه به صورت *in vitro* انجام شده است، نمی‌توان درباره صحت این مکانیسم در سیستم‌های بیولوژیکی پیشگویی کرد. علاوه بر آن متفورمین فعال‌سازی سیستم ایمنی و آپوپتوز را القا کرده و پیام‌رسانی فاکتور رشد را کاهش می‌دهد (۳۸) و بدین طریق از میتوز سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. همچنین متفورمین می‌تواند تومورهای توپر را به واسطه افزایش تعداد لنفوسیت‌های TIL با CD8⁺ و حفاظت آن‌ها از آپوپتوز مهار کند (۱۶). شایان توجه است که اثر ضد سرطانی متفورمین احتمالاً وابسته به دوز می‌باشد (۲۷).

اخیراً مطالعات گسترده‌ای درباره ارتباط متفورمین با کاهش میزان مرگ و میر ناشی از سرطان انجام شده است (۱۸-۱۵، ۲۳-۲۰). تا جایی که برخی از مطالعات به کاهش ۳۰ درصدی ریسک سرطان در بیماران دیابتی اشاره کرده‌اند (۲۱). پیشتر قابلیت این دارو در درمان سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گرفته بود (۳۳). سپس Wu و همکاران برای نخستین بار نشان دادند که متفورمین رشد سلول‌های سرطانی ریه را مهار کرده و هم به صورت درون‌تنی و برون‌تنی باعث القای آپوپتوز می‌شود (۲۵). حال آن‌که برخی از مطالعات ارتباط چندانی بین مصرف متفورمین با شدت پیشرفت سرطان قائل نشده‌اند (۳۴، ۲۴، ۱۹).

در برخی از مطالعات انجام گرفته به ارتباط دیابت ملیتوس با کاهش ریسک ابتلا به سرطان ریه اشاراتی کرده‌اند، در حالی که تحقیقات بسیاری این فرضیه را رد می‌کنند (۱۹). از جمله Maynard که برای نخستین بار در سال ۱۹۱۰ شرح گردید (۳۵). از زمانی که Memmott و همکاران مطالعه‌ای بر روی موش‌های A/J مبنی بر ارتباط متفورمین و پیشگیری از توموروژنز ریوی ناشی از تنباکو از طریق مهار مسیرهای mTOR انجام دادند (۳۶، ۳۷). بسیاری از مطالعات اخیر به تأثیر ضد سرطانی متفورمین در NSCLC توجه ویژه‌ای نموده‌اند.

مکانیسم مولکولی دقیق اثر ضد سرطانی متفورمین تا به امروز بیان نشده است ولی مکانیسم‌های احتمالی آن عبارت‌اند از: اولاً متفورمین با عبور از غشای سلول سرطانی به عنوان یک مهارکننده mTOR اثر ضد سرطانی خود را با فعال‌سازی مسیر AMPK و مهار کاسکید پیام‌رسانی mTOR اعمال می‌کند (۱۵، ۱۶، ۳۸، ۳۹). mTOR مولکولی است که در بروز اثرات ضد



تصویر شماره ۱: مکانیسم های احتمالی متفورمین در بروز اثرات ضد توموری (۴۴)

تغییرات اپی ژنتیکی شامل یکسری از فرآیندهایی از قبیل متیلاسیون، استیلاسیون و حتی فسفریلاسیون بر روی DNA می باشد (۵۰). اختلال مکانیسم های اپی ژنتیکی منجر به پیشرفت غیرطبیعی در ترانسفورماسیون های بدخیم می گردد. تغییرات هیستون می تواند دستیابی فاکتورها و کمپلکس های تنظیمی به کروماتین را تحت تأثیر قرار دهد (۵۱).

مطالعات اخیر به ارتباط استیلاسیون هیستون در رابطه با بسیاری شرایط پاتولوژیک و به ویژه سرطان اشاره دارند که متفورمین با تأثیر بر این فرآیند ممکن است اثر ضد کنسری این دارو را قابل توجه گرداند (۵۲، ۵۳). در همین رابطه متفورمین نیز مانند ترکیباتی نظیر کورکومین که بر فرآیند استیلاسیون هیستون تأثیر گذارند (۵۷-۵۴). ممکن است، ویژگی های ضد سرطانی با مکانیسم های مشابه را از خود بروز دهند.

نتیجه گیری:

متفورمین با چندین مکانیسم متنوع ممکن است منجر به کاهش ریسک ابتلا یا افزایش بهبودی سرطان سلول غیر کوچک ریه شود. هرچند نتایج به دست آمده به میزانی متناقض بوده است، لیکن پر واضح است، اکثر مطالعات به اثرات ضد سرطانی متفورمین صحه می گذارند. متفورمین ممکن است در بالین به عنوان

بر اساس مطالعات ایمونوهیستوشیمی و PCR، ارتباط اثرات ضد سرطانی متفورمین با تنظیم ژن MMP-2 (Matrix Metalloproteinase-2) نشان داده شده است (۳). حال آنکه بیان بیش از حد MMP-2 با بروز سرطان های نظیر NSCLC مرتبط می باشد (۴۵). در برخی از مطالعات اخیر با گزارش افزایش میزان هوموسیستین و کاهش فولات و ویتامین ب ۱۲ در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ پس از مصرف طولانی مدت متفورمین، این دارو را به عنوان یک عامل آنتی متابولیت معرفی کرده اند (۴۶، ۴۷). مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده اند متفورمین باعث مهار پرولیفراسیون سلول های سرطانی می شود (۴۸).

البته مطالعات پیشین دارای اشکالاتی نیز بوده اند: از قبیل اینکه متأسفانه برخی از مطالعات از نظر سابقه مصرف سیگار کنترل نشده اند (۲۷)؛ مصرف سیگار ریسک فاکتور مهمی در شیوع سرطان ریه به حساب می آید. از آنجایی که متفورمین با بیماری های کلیوی و کبدی منع مصرف دارد، ضروری است که بیماران از این نظر نیز مورد کنترل قرار می گرفتند. میزان مرگ و میر ناشی از اسیدوز متابولیک در بیماران مصرف کننده متفورمین ۵۰٪ می باشد (۴۹)؛ بنابراین در طی مطالعات این عارضه متفورمین را باید پوشش داد. بیماران مورد مطالعه می بایست از لحاظ ارثی و فارماکوژنومیکی غربال می شدند (۲۷).

تشکر و قدردانی:

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی هادی اسماعیلی دانشجوی دکترای عمومی داروسازی به شماره ۱۳۳ سال ۱۳۹۵ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت مالی از این تحقیق، تشکر و قدردانی می گردد.

داروی کمکی به همراه رادیوتراپی و شیمی درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

پیشنهاد می شود در مطالعات آتی به بررسی تأثیر این داروی آنتی دیابتیک بر میزان شدت متاستاز سرطان ریوی پرداخته شود. به علاوه ضروری است، کاربرد ضد سرطانی متفورمین در افراد غیر دیابتی مبتلا به NSCLC نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

منابع:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2): 87-108.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92-8.
3. Chen YQ, Chen G. Combined therapeutic effect and molecular mechanisms of metformin and cisplatin in human lung cancer xenografts in nude mice. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11(2): 324-30.
4. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013; 11(1): 78-98.
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(5): 584-94.
6. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 1988; 6(4): 633-41.
7. Wang J, Xia S, Zhu Z. Synergistic effect of phenformin in non-small cell lung cancer (NSCLC) ionizing radiation treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 71(2): 513-8.
8. Yendamuri S. Metformin and lung cancer. *J Clin Sci Res*. 2014;3:26-32.
9. Hariharan M, Rajan S, Srinivasan R. Structure of metformin hydrochloride. *Acta Crystallogr C*. 1989; 45(6): 911-3.
10. Zhang ZJ, Bi Y, Li S, Zhang Q, Zhao G, Guo Y, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014; 180(1): 11-4.
11. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 1989; 12(8): 553-64.
12. Lei Y, Yi Y, Liu Y, Liu X, Keller ET, Qian CN, et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer*. 2017; 36(1): 17.
13. Thomas I, Gregg B. Metformin; a review of its history and future: From lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(1): 10-6.
14. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005; 330(7503): 1304-5.
15. Wink KC, Belderbos JS, Dieleman EM, Rossi M, Rasch CR, Damhuis RA, et al. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016; 118(3): 453-9.
16. Xu T, Liang G, Yang L, Zhang F. Prognosis of small cell lung cancer patients with diabetes treated with metformin. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(10): 819-24.
17. Lin JJ, Gallagher EJ, Sigel K, Mhango G, Galsky MD, Smith CB, et al. Survival of patients with stage IV lung cancer with diabetes treated with metformin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(4): 448-54.

18. Tan BX, Yao WX, Ge J, Peng XC, Du XB, Zhang R, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer*. 2011; 117(22): 5103-11.
19. Bodmer M, Becker C, Jick SS, Meier CR. Metformin does not alter the risk of lung cancer: a case-control analysis. *Lung Cancer*. 2012; 78(2): 133-7.
20. Van De Voorde L, Janssen L, Larue R, Houben R, Buijsen J, Sosef M, et al. Can metformin improve 'the tomorrow' of patients treated for oesophageal cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(10): 1333-9.
21. Mazzone PJ, Rai H, Beukemann M, Xu M, Jain A, Sasidhar M. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer in diabetics. *BMC Cancer*. 2012; 12: 410.
22. Tsai MJ, Yang CJ, Kung YT, Sheu CC, Shen YT, Chang PY, et al. Metformin decreases lung cancer risk in diabetic patients in a dose-dependent manner. *Lung Cancer*. 2014; 86(2): 137-43.
23. Sayed R, Saad AS, El Wakeel L, Elkholy E, Badary O. Metformin addition to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: An open label randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(15): 6621-6.
24. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(8): 865-74.
25. Wu N, Gu C, Gu H, Hu H, Han Y, Li Q. Metformin induces apoptosis of lung cancer cells through activating JNK/ p38 MAPK pathway and GADD153. *Neoplasma*. 2011; 58(6): 482-90.
26. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1): 43-66.
27. Ahmed I, Ferro A, Cohler A, Langenfeld J, Surakanti SG, Aisner J, et al. Impact of metformin use on survival in locally-advanced, inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation. *J Thorac Dis*. 2015; 7(3): 346-55.
28. Chen H, Yao W, Chu Q, Han R, Wang Y, Sun J, et al. Synergistic effects of metformin in combination with EGFR-TKI in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and type 2 diabetes. *Cancer Lett*. 2015; 369(1): 97-102.
29. Koeck S, Amann A, Huber JM, Gamerith G, Hilbe W, Zwierzina H. The impact of metformin and salinomycin on transforming growth factor beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncol Lett*. 2016; 11(4): 2946-52.
30. Mc Menamin UC, Cardwell CR, Hughes CM, Murray LM. Low-dose aspirin and survival from lung cancer: A population-based cohort study. *BMC cancer*. 2015; 15: 911.
31. Tian RH, Zhang YG, Wu Z, Liu X, Yang JW, Ji HL. Effects of metformin on survival outcomes of lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(6): 641-9.
32. Seabloom DE, Galbraith AR, Haynes AM, Antonides JD, Wuertz BR, Miller WA, et al. Fixed-Dose combinations of pioglitazone and metformin for lung cancer prevention. *Cancer Prev Res*. 2017; 10(2): 116-23.
33. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: A therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(6): 1695-700.
34. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009; 32(9): 1620-5.
35. Maynard GD. A statistical study in cancer death-rates. *Biometrika*. 1910; 7(3): 276-304.
36. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, Fox SD, Dennis PA. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res*. 2010; 3(9): 1066-76.
37. Antonoff MB, D'Cunha J. Teaching an old drug new tricks: Metformin as a targeted therapy for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 22(3): 195-6.
38. Zhu N, Zhang Y, Gong YI, He J, Chen X. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2015; 3(2): 235-41.
39. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metabol*. 2016; 23(6): 1060-5.

40. Mackay HJ, Eisenhauer EA, Kamel-Reid S, Tsao M, Clarke B, Karakasis K, et al. Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer. *Cancer*. 2014; 120(4): 603-10.
41. Ziapour P, Ataee R, Shadifar M, Vaillancourt C, Ahmadi A, Jafari-Sabet M, et al. New intracellular and molecular aspects in pathophysiology of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011; 4(2): 43-52.
42. Wang Y, Dai W, Chu X, Yang B, Zhao M, Sun Y. Metformin inhibits lung cancer cells proliferation through repressing microRNA-222. *Biotechnol Lett*. 2013; 35(12): 2013-9.
43. Chun-Zhi Z, Lei H, An-Ling Z, Yan-Chao F, Xiao Y, Guang-Xiu W, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN. *BMC Cancer*. 2010; 10: 367.
44. Chae YK, Arya A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S, et al. Repurposing metformin for cancer treatment: Current clinical studies. *Oncotarget*. 2016; 7(26): 40767-80.
45. Rollin J, Regina S, Vourc'h P, Iochmann S, Blechet C, Reverdiou P, et al. Influence of MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms on gene expression and clinical outcome of non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2007; 56(2): 273-80.
46. Aarsand AK, Carlsen SM. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med*. 1998; 244(2): 169-74.
47. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han KD, Park YM, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(7): 965-72.
48. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Menendez JA. Metformin and cancer: Doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell cycle*. 2010; 9(6): 1057-64.
49. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334(9): 574-9.
50. Gluzak MA, Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene*. 2007; 26(37): 5420-32.
51. Kondo Y, Shen L, Issa JP. Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Mol Cell Biol*. 2003; 23(1): 206-15.
52. Esmaeeli H. A Review of the Effects of Curcumin on Histone Acetyltransferase activity in the prevention of cardiac hypertrophy. *J Babol Univ Med Sci*. 2017; 19(1): 27-35.
53. Cuyas E, Fernandez-Arroyo S, Joven J, Menendez JA. Metformin targets histone acetylation in cancer-prone epithelial cells. *Cell cycle*. 2016; 15(24): 3355-61.
54. Hajihoseini M, Ataee R, Ataie A, Shoja A, Nasri-Nasrabadi N. Evaluation of curcumin effect in diabetes and diabetic atherosclerosis. *J Babol Univ Med Sci*. 2013; 22(6): 55-9.
55. Ataee R, Ahmadi AA, Shadifar M, Ataie A, Vaillancourt C, Jafari-Sabet M, et al. Apoptosis is induced by curcumin in synergism with 5FU in human colorectal cancer cell line. *Sci-Afric J Sci Issues Res Essays*. 2014; 2(4): 147-50.
56. Ataee R, Ataie A, Shadifar M, Nasri N, Haggghi H, Hayati E. Synergic effect of curcumin and melatonin on proliferation and apoptosis of HT29 colorectal cancer cell line. *Res Pharm Sci*. 2012; 7(5): 117.
57. Asouri M, Ataee R, Ahmadi AA, Amini A, Moshaei MR. Antioxidant and free radical scavenging activities of curcumin. *Asian J Chem*. 2013; 25(13): 7593.

The effect of metformin on the progression of non-small cell lung cancer with diabetes mellitus: A review of studies between 2015 and 2017

Ataee R¹, Esmaeeli H^{2*}

¹Pharmacology and Toxicology Dept., Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran; ²Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran.

Received: 21/Aug/2017

Accepted: 9/10/2017

Background and aims: Non-small cell lung cancer (NSCLC), the most common type of lung cancers, has the highest mortality rate among cancers. Diabetes mellitus is one of the most common comorbidity in NSCLC. It seems necessary to study an effective new therapeutic regimen due to the anticarcinogenicity effects of metformin, as a common antidiabetic drug, for the treatment of NSCLC in patients with diabetes mellitus simultaneously. The aim of this study was to provide the latest evidences and mechanisms of action of metformin in relation to the anticancer effects in patients with NSCLC and diabetes, based on studies in 2015-2017.

Methods: This review study investigated anticancer effects of metformin specially non-small cell lung cancer by utilizing the latest electronic articles in Journals in databases "Science Direct, Springer, and OVID" as well as information search databases "Web of Science, and Scopus".

Results: Recently, numerous studies about the relationship between metformin and reduced mortality rate of cancers performed, while some studies did not show any relationship. Metformin, as a mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitor, exerts its anticancer effects by activation of the AMPK pathway. Also, Metformin can prevent cancer cell mitosis by inducing activation of the immune system and decreased signaling of the growth factors. It also increases IL-2, TNF α and IFN γ , inhibition of TIL (Tumor-Infiltrating Lymphocyte) apoptosis and inhibition of GTPase. Suppression of MicroRNA222 due to metformin administration leads to increase p27 and p57 and as a result it impairs cell cycle of tumor cells.

Conclusion: Metformin by several different mechanism may lead to a reduction in risk or increasing of NSCLC improvement. In clinical, Metformin could use as an adjuvant with radiotherapy and chemotherapy.

Key words: Metformin, Diabetes Mellitus, Non-Small-Cell Lung.

Cite this article as: Ataee R, Esmaeeli H. The effect of metformin on the progression of non-small cell lung cancer with diabetes mellitus: A review of studies between 2015 and 2017. J Shahrekord Univ Med Sci. 2018; 20(5): 129-137.

***Corresponding author:**

Science and Technology Dept., Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran.
Tel: 0098911635631, E-mail: h.smly@yahoo.com