

Association of Diabetes and Metformin Use with Gastric Cancer: A Case-Control Study

Mahtab Rameshgar¹,
Adeleh Bahar²,
Mohammad Eslami Jouibari³,
Akbar Hedayatizadeh-Omran⁴,
Reyhaneh Shojaei-Asrami¹,
Reza Alizadeh-Navaei⁴

¹ Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Sari Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Sari Imam Khomeini Hospital, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Research Institutes, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 20, 2020 ; Accepted January 21, 2023)

Abstract

Background and purpose: Recently, several studies have shown type 2 diabetes to be associated with gastric cancer and metformin appears to inhibit the growth of cancer cells by inducing apoptosis. This study was conducted to investigate the relationship between metformin and gastric cancer.

Materials and methods: This case-control study included patients with gastric cancer (case group, n= 121) and a family member of patients with cancer (control group, n= 119). Diabetes history, duration and management of glucose level were recorded in a checklist and data were analyzed in SPSS applying T-test and Chi-square test. Also, logistic regression was used to calculate the odds ratio.

Results: There were significant differences between the case group and control group in terms of age, gender, place of residence, level of education, BMI, and smoking ($P<0.05$). The adjusted odds ratio for history of diabetes was 0.87 (Adjusted OR=0.87, CI95%: 0.3-2.35) which was not significant ($P=0.751$). The study showed no significant difference between the two groups in history of diabetes control drugs (including metformin) ($P>0.05$).

Conclusion: According to current study, it appears that, in north of Iran, there is no association between gastric cancer and diabetes, control drugs (including metformin), and other factors such as duration of diabetes or a family history of diabetes.

Keywords: gastric cancer, diabetes, metformin

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (217): 105-112 (Persian).

Corresponding Author: Reza Alizadeh-Navaei - Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Research Institutes, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: reza_nava@yahoo.com)

رابطه دیابت و مصرف متفورمین با سرطان معده: یک مطالعه مورد-شاهدی

مهتاب رامشگر^۱

عادل بهار^۲

محمد اسلامی جویباری^۳

اکبر هدایتی زاده عمران^۴

ریحانه شجاعی اسرمی^۱

رضا علیزاده نوایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: بر اساس مطالعات اخیر دیابت با بروز سرطان معده در ارتباط است و به نظر می‌رسد که داروی متفورمین با القای آپوپتوز از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. لذا این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین دیابت و مصرف متفورمین با سرطان معده و مقایسه آن با گروه کنترل انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شد. در طراحی آن گروه مورد (۱۲۱ نفر) بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی شهر ساری و گروه شاهد (۱۱۹ نفر) یکی از اعضای خانواده افراد مبتلا به سرطان بودند. سابقه ابتلا به دیابت و مدت آن و نحوه کنترل قند توسط چک لیست جمع آوری و اطلاعات به دست آمده با نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های T-test و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای محاسبه نسبت شانس از رگرسیون لجستیک استفاده شد.

یافته‌ها: گروه‌های مورد و شاهد از نظر سن، جنسیت، محل سکونت، سطح تحصیلات، BMI و مصرف سیگار اختلاف معنی داری داشتند ($P < 0/05$). در ارتباط با سابقه ابتلا به دیابت شانس تطبیق داده شده $0/87$ به دست آمد ($\text{Adjusted OR} = 0/87, \text{CI}95\%: 0/3-2/35$) که معنی دار نبود ($P = 0/751$) و در مورد سابقه مصرف داروهای کنترل کننده دیابت (از جمله متفورمین) اختلاف معنی داری بین افراد دیابتی گروه مورد در مقایسه با افراد دیابتی گروه شاهد، مشاهده نشد ($P > 0/05$).

استنتاج: به نظر می‌رسد که بین دیابت و داروهای کنترل کننده دیابت (از جمله متفورمین) و همچنین سایر فاکتورهای دخیل از جمله مدت زمان ابتلا به دیابت و یا سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت با ابتلا به سرطان معده در شمال ایران ارتباطی وجود ندارد.

واژه های کلیدی: سرطان معده، دیابت، متفورمین

مقدمه

سرطان معده پنجمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱). سرطان معده نوعی اختلال چندعاملی است که تعامل ژنتیک و محیط نقش مهمی در پیشرفت آن دارد.

E-mail: reza_nava@yahoo.com

مؤلف مسئول: رضا علیزاده نوایی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، مرکز تحقیقات سرطان گوارش

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، بیمارستان امام خمینی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استادیار، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی ساری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۶/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۷/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۱۱/۱

افزایش سن، جنس، شیوه زندگی، رژیم غذایی، عوامل محیطی و عفونت هلیکوباکتریلوری از عوامل خطر شناخته شده سرطان معده است. در حالی که رژیم غذایی و سبک زندگی شناخته شده ترین عوامل هستند، انتظار می رود که با شناسایی عوامل خطر ژنتیکی و رویدادهای مولکولی، بتوان روند درمان را بهبود بخشید (۲). دیابت نوع ۲ با افزایش بروز سرطان از جمله سرطان معده همراه است. گلوکز به خودی خود ممکن است از طریق استیلایسون β -کاتین و با افزایش سیگنالینگ Wnt که از ویژگی های سرطان معده است، بر ایجاد سرطان تأثیر بگذارد. در بیماران دیابتی ممکن است بیان سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز تومور- α افزایش یابد. هم چنین این عوامل ممکن است مسیر Wnt/ β -catenin را تنظیم و فعال کنند. هایپرگلیسمی نیز ممکن است از طریق افزایش گونه های اکسیژن فعال و در نتیجه آسیب به DNA یا افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، باعث سرطان زایی شود. علاوه بر این، افزایش قند خون ممکن است عملکرد ایمنی بدن را کاهش دهد و باعث ایجاد حساسیت به عفونت هلیکوباکتریلوری (*H. pylori*) و تأخیر در ترمیم زخم در زخم معده به دنبال عفونت *H. pylori* شود. از آنجا که سلول های سرطانی در استفاده از گلوکز برای مصرف انرژی کارایی کمتری دارند و ممکن است گلوکز بیش تری از سلول های طبیعی مصرف کنند (اثر وارپورگ)، افزایش قند خون شرایط مناسب تری را برای رشد سلول های توموری فراهم می کند (۳،۴).

متفورمین یک مولکول بیگوانید است که از سال ۱۹۵۷ به عنوان اولین داروی خط اول برای درمان دیابت نوع ۲ در نظر گرفته می شود و یکی از رایج ترین داروهای تجویز شده در سراسر جهان است. متفورمین از طریق سرکوب گلوکونئوز تولید گلوکز کبدی را کاهش می دهد، جذب گلوکز را در عضلات اسکلتی بهبود می بخشد و مقاومت به انسولین را کاهش می دهد.

و منجر به کاهش تولید فاکتور رشد انسولین (IGF) می شود (۷-۵). علاوه بر خاصیت ضد دیابتی متفورمین، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که بیماران دیابتی که تحت درمان با متفورمین قرار گرفته اند، نسبت به بیمارانی که با متفورمین درمان نمی شوند، به میزان قابل توجهی کم تر به سرطان مبتلا شده اند (۷). Ogunleye و همکاران اولین کسانی بودند که فرض کردند متفورمین می تواند خطر سرطان را کاهش دهد. بنابراین، آن ها یک مطالعه آزمایشی مورد-شاهدی در مورد بیماران دیابتی انجام دادند و نشان دادند که میزان بروز سرطان در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین ۳۶/۴ درصد بود، در حالی که در مورد بیماران دیابتی که تحت درمان با متفورمین نبوده اند ۳۹/۷ درصد است (۸). این که چگونه متفورمین باعث القای اثرات فوق می شود هنوز به طور دقیق مشخص نشده، اما با توجه به مطالعات موجود به نظر می رسد که متفورمین با کاهش سیکلین D1 و کینازهای وابسته به سیکلین، رشد سرطان معده را مهار می کند. هنگامی که در سلول، متفورمین در ماتریکس میتوکندری تجمع می یابد تا حدی زنجیره تنفسی میتوکندری یا NADH دهیدروژناز را مهار می کند و در نتیجه باعث کاهش سنتز ATP توسط ATP سنتاز می شود. متفورمین از طریق تحریک ترشح Calml3 توسط TAF (فیروبلست های مرتبط با تومور معده)، سرطان معده را سرکوب می کند که یک مکانیسم ضد سرطان جدید متفورمین است (۹-۱۱). با این حال بررسی برخی از مطالعات حاکی از عدم ارتباط بین مصرف متفورمین در بیماران دیابتی و سرطان معده بوده اند (۱۲،۱۳). بنابراین با توجه به اهمیت سرطان های گوارشی در منطقه شمالی ایران و از آنجایی که ارتباط سرطان معده و مصرف متفورمین در جمعیت های مختلف با تناقضاتی همراه بوده است، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین دیابت و مصرف متفورمین با سرطان معده و مقایسه آن با گروه کنترل انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی باهدف تعیین فراوانی سابقه مصرف متفورمین به علت دیابت در افراد مبتلا به سرطان معده در مقایسه با گروه کنترل، در بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان امام ساری و گروه کنترل در بازه زمانی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام شد. جهت انجام این مطالعه تائید کد اخلاقی (IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1396.3042) توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد و $P1=0/04$ و $P2=0/18$ (براساس مطالعه Gong و همکاران (۱۴) در سال ۲۰۱۲) و با استفاده از نرم افزار STATA برابر ۱۲۰ نفر در هر گروه و ۲۴۰ نفر در کل در نظر گرفته شد. معیار ورود شامل بیماران تازه تشخیص داده شده سرطان معده که جهت شیمی درمانی مراجعه کردند، بود. معیار خروج، موارد ابتلا به دیابت بعد از تشخیص سرطان و شروع مصرف متفورمین کم تر از ۶ ماه قبل از تشخیص سرطان بوده است. در طراحی این مطالعه گروه مورد، بیماران مبتلا به سرطان معده که تحت شیمی درمانی قرار داشتند و در سال‌های مورد بررسی به مرکز شیمی درمانی بیمارستان امام مراجعه کرده بودند، در نظر گرفته شد و گروه شاهد نیز یکی از اعضای خانواده افراد مبتلا به سرطان بوده است و مطالعه حاضر درمجموع روی ۲۴۰ بیمار مرد و زن اجرا شد. نمونه گیری در گروه مورد و شاهد به صورت آسان و در دسترس بود. با توجه به ماهیت بیماری سرطان معده که معمولاً در سنین بالاتر رخ می دهد امکان همسازی در این مطالعه وجود نداشت که این مساله با استفاده از روش‌های آماری که در قسمت تجزیه و تحلیل آمده است، تصحیح گردید. در این بررسی پرسشنامه‌ای طراحی شده که شامل مشخصات دموگرافیک، سابقه و مدت زمان ابتلا به دیابت و جدول داروهای کنترل کننده دیابت می باشد. کارشناس پس از معرفی خود به

شرکت کنندگان، اهداف پژوهش و مراحل انجام آن را به افراد توضیح داد. سپس شرکت کنندگان به صورت داوطلبانه و هدفمند با توجه به شرایط مورد نیاز و مؤثر متغیرهای مورد مطالعه، از نظر معیارهای ورود بررسی شدند و پرسشنامه‌ها تکمیل شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های T-test و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای محاسبه نسبت شانس از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. در توصیف نتایج داده‌های کمی از میانگین میانه و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. میزان P کم تر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۱ نفر به عنوان گروه مورد (سرطان معده) و ۱۱۹ نفر به عنوان گروه شاهد (یکی از اعضای خانواده فرد مبتلا به سرطان معده)، درمجموع ۲۴۰ نفر مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری در بازه زمانی ۹۷-۹۶ مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه ما نشان داد که در گروه مورد، از نظر سن، جنسیت، محل سکونت، سطح تحصیلات، BMI و مصرف سیگار در مقایسه با گروه شاهد، اختلاف معنی داری از جهت ابتلا به سرطان معده وجود دارد ($P<0/05$). اما از لحاظ سابقه مصرف الکل، مدت زمان ابتلا به دیابت، سابقه ابتلا به دیابت در خانواده اختلاف معنی داری بین گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد (جدول شماره ۱ و ۲).

در مقایسه سابقه ابتلا به دیابت از میان ۴۸ فرد مبتلا به دیابت، ۳۱ نفر (۶/۲۵ درصد) از گروه مورد و ۱۷ نفر (۳/۱۴ درصد) از گروه شاهد بودند و نسبت شانس خام به دست آمده $OR=2/06$ (۹۵ CI ۱/۰۷-۳/۹۶) بود که بعد از تطبیق سن و جنس نسبت شانس تطبیق داده شده $OR=0/87$ (۹۵ CI ۰/۳-۲/۳۵) به دست آمد. $Adjusted\ OR=0/87$ (که معنی دار نبود $P=0/751$). در مورد سابقه مصرف متفورمین بین دو گروه از نظر

جدول شماره ۴: تعداد و فراوانی از نظر سابقه مصرف سایر داروهای کنترل کننده دیابت در افراد دیابتی

متغیر	گروه مورد (n=121) تعداد (درصد)	گروه شاهد (n=119) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سابقه مصرف سولفونیل اوره ها			
دارد	(22/6)7	(5/9)1	0/230
ندارد	(77/4)24	(94/1)16	
سابقه مصرف تiazolidin ها			
دارد	(0/0)0	(11/8)2	0/121
ندارد	(100/3)1	(88/2)15	
سابقه مصرف آلفا گلوکوزیدازها			
دارد	(6/5)2	(5/9)1	1/000
ندارد	(93/5)29	(94/1)16	
سابقه مصرف مگلیتینیدها			
دارد	(3/2)1	(0/0)0	1/000
ندارد	(96/8)30	(100/0)17	
سابقه مصرف دیتیل پپتیدازها			
دارد	(3/2)1	(0/0)0	1/000
ندارد	(96/8)30	(100/0)17	
سابقه مصرف انسولین			
دارد	(6/5)2	(5/9)1	1/000
ندارد	(93/5)29	(94/1)16	

بحث

براساس نتایج مطالعه حاضر، رابطه معنی داری بین ابتلا به دیابت و شانس ابتلا به سرطان معده در جمعیت ایرانی مشاهده نشد. این در حالی است که اکثر مطالعات موجود شواهدی در مورد تأثیر مثبت دیابت بر سرطان معده را ارائه داده اند. در مطالعه مورد-شاهدی که سال ۲۰۱۳ انجام شد، مقایسه خطر سرطان معده بین بیماران دیابتی و افراد شاهد انجام شد و نتایج به دست آمده نشان داد که سابقه ابتلا به دیابت شیرین ممکن است خطر ابتلا به سرطان معده را تقریباً ۱۹ درصد افزایش دهد (۱۵). دو مطالعه متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۱۳ و ۲۰۱۷ نیز حاکی از ارتباط بین دیابت و خطر ابتلا به سرطان معده بوده است (۱۷، ۱۶). با این حال آنالیز ساب گروپ در متاآنالیز سال ۲۰۱۳ نشان داد ارتباط بین دیابت و سرطان معده در جمعیت آسیای شرقی وجود داشته و این رابطه در جمعیت غربی مشاهده نشده است (۱۷) که نشان دهنده تفاوت این رابطه در جمعیت های مختلف می باشد، به طوری که در مطالعه حاضر و ترکیب نتایج مطالعات کشورهای غربی شاهد عدم وجود ارتباط معنی دار بین سرطان و ابتلا به دیابت می باشیم.

آماري اختلاف معناداري وجود نداشت ($P=0/367$). از مجموع ۲۵ نفری که از متفورمین استفاده می کردند ۱۸ نفر (۵۸/۱ درصد) از گروه مورد و تنها ۷ نفر (۴۱/۲ درصد) از گروه شاهد بودند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار سن، مدت ابتلا به دیابت و BMI

متغیر	گروه مورد (n=121) انحراف معیار/میانگین	گروه شاهد (n=119) انحراف معیار/میانگین	سطح معنی داری
سن	66.33±10.312	62.33±11.455	0/000
مدت ابتلا به دیابت	6.55±5.995	4.75±3.655	0/438
BMI	22.1149±3.8448	26.5064±4.28726	0/000

جدول شماره ۲: تعداد و فراوانی نمونه ها از نظر مشخصات دموگرافیک

متغیر	گروه مورد (n=121) تعداد (درصد)	گروه شاهد (n=119) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنس			
مرد	(70/2)85	(37/8)45	0/000
زن	(29/8)36	(62/2)74	
محل سکونت			
شهر	(60/3)73	(78/2)93	0/003
روستا	(39/7)48	(21/8)26	
سطح تحصیلات			
بی سواد	(38/8)47	(42/2)5	0/000
اولیه	(53/7)65	(64/7)77	
دانشگاهی	(7/4)9	(31/1)37	
مصرف سیگار			
عدم مصرف سیگار	(75/2)91	(95/1)13	0/000
سابقه مصرف سیگار در گذشته	(13/2)16	(0/8)1	
در حال حاضر سیگاری	(11/6)14	(42/2)5	
مصرف الکل			
عدم مصرف الکل	(95/9)116	(99/2)118	0/223
سابقه مصرف الکل در گذشته	(1/7)2	(0/0)0	
در حال حاضر الکلی	(2/5)3	(0/8)1	
سابقه خوردن گی دیابت			
دارد	(27/3)33	(30/3)36	0/669
ندارد	(74/4)90	(85/7)102	

جدول شماره ۳: تعداد و فراوانی از نظر سابقه ابتلا به دیابت و سابقه مصرف متفورمین در افراد دیابتی

متغیر	گروه مورد (n=121) تعداد (درصد)	گروه شاهد (n=119) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سابقه ابتلا به دیابت			
دارد	(25/6)31	(14/3)17	0/036
ندارد	(74/4)90	(85/7)102	
سابقه مصرف متفورمین			
دارد	(58/1)18	(41/2)7	0/367
ندارد	(41/9)33	(58/8)10	

مقایسه سابقه مصرف سایر داروهای کنترل کننده دیابت (غیر متفورمین) نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد (جدول شماره ۴).

در مطالعه حاضر، سابقه مصرف متفورمین بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت و برخلاف انتظار ما در مورد نقش پیشگیرانه متفورمین و بالاتر بودن میزان مصرف در گروه شاهد، از مجموع ۲۵ نفری که از متفورمین استفاده می کردند ۱۸ نفر (۵۸/۱ درصد) از گروه مورد و تنها ۷ نفر (۴۱/۲ درصد) از گروه شاهد بودند. بنابراین مصرف متفورمین با کاهش خطر ابتلا به آدنوکارسینوم معده همراه نبود. مطالعات قبلی در مورد بررسی مصرف متفورمین در رابطه با خطر سرطان معده اندک است و اکثر این مطالعات در جمعیت دیابتی انجام شده است و مقایسه مصرف کنندگان متفورمین با افرادی که از سایر داروهای ضد دیابت استفاده می کنند، انجام شده است که در بیش تر موارد با نتایج ما مغایرت داشته است. بررسی ۴۲۲ مقاله در سال ۲۰۱۷ نشان داد که استفاده طولانی مدت از متفورمین با خطر کمتری از ابتلا به سرطان معده در مقایسه با عدم استفاده از متفورمین یا استفاده از داروهای دیگر قند خون همراه است (۱۶). این یافته با نتایج حاصل از مطالعه ما همخوانی نداشته است. در این مطالعه همه اطلاعات لازم برای برآورد تأثیر متفورمین شامل عوامل مخدوش کننده، از جمله شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه مصرف سیگار و الکل، مدت ابتلا به دیابت، هموگلوبین گلیکوزیله شده (HbA1c) و عفونت هلیکوباکتریلوری در دسترس نبود (۱۶). در مطالعه ای دیگر که در سال ۲۰۱۴ به صورت کوهورت در کشور کره انجام شده بود، میزان بروز سرطان معده در بیماران دیابتی که مصرف متفورمین داشتند به طور معنی داری کم تر از سایر بیماران دیابتی بود (۱۸). از سویی دیگر در مطالعه Chen و همکاران در سال ۲۰۱۲، تفاوت قابل توجهی در بروز سرطان معده در بین گروه های دیابتی و غیر دیابتی وجود نداشت. باین حال، نتایج نشان داد که ارتباط بین دیابت و بروز سرطان معده ممکن است در طول زمان متفاوت باشد و

خطر ابتلا به سرطان معده، ۵ سال پس از تشخیص دیابت بیش تر بود (۱۹). اما در مطالعه حاضر بین مدت زمان ابتلا به دیابت و سرطان معده ارتباطی وجود نداشت. براساس نتایج مطالعه حاضر، به نظر می رسد که ابتلا به دیابت و سابقه مصرف داروهای کنترل کننده دیابت از جمله متفورمین و همچنین سایر فاکتورهای دخیل از جمله مدت زمان ابتلا به دیابت و یا سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت با سرطان معده ارتباطی نداشته باشد و دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشته اند، بنابراین مکانیسم های جانبی دیگری ممکن است دخیل باشد. نگرانی ها و محدودیت هایی که در مطالعه حاضر وجود دارد: اول این پژوهش یک مطالعه مشاهده ای بود و ما قادر به توضیح مکانیسم سرطان زایی دیابت و عملکرد ضد توموری متفورمین نبودیم؛ دوم، بانک اطلاعاتی شامل شدت درگیری دیابت نبود و همچنین وضعیت ابتلا به هلیکوباکتریلوری و HbA1c به عنوان عوامل مداخله گر در تحلیل داده ها در نظر گرفته نشده است. علاوه بر این، برای ارزیابی این که آیا بیماران مبتلا به سرطان معده غیر دیابتی از مصرف متفورمین سود می برند یا خیر، یک کارآزمایی آینده نگر و تصادفی مورد نیاز است؛ بنابراین انجام مطالعاتی به صورت کوهورت و استفاده از مقیاس های کمی مشابه (HbA1c) جهت بررسی های دقیق تر پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر برگرفته از طرح پایان نامه تحقیقاتی دکتری حرفه ای مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران است. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و مسئولین مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام خمینی ساری و افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Seto WK, Wong IC, et al. Metformin use and gastric cancer risk in diabetic patients after *Helicobacter pylori* eradication. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(5): 484-489.
2. Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Douros A. RE: Metformin Use and Gastric Cancer Risk in Diabetic Patients After *Helicobacter pylori* Eradication. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(10): 1107-1108.
3. Fiorillo C, Rosa F, Quero G, Menghi R, Doglietto GB, Alfieri S. Postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after gastric surgery for cancer: perioperative outcomes. *Gastric Cancer* 2017; 20(3): 536-542.
4. Ikeda F, Kiyohara Y. *Helicobacter pylori* infection and Hyperglycemia/Diabetes are associated with an increased risk of Gastric Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42(5): 529-533.
5. Kim JW, Cheong J-H, Hyung WJ, Choi S-H, Noh SH. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2012; 18(1): 49-54.
6. Lee J, Lee SH, Hur KY, Woo SY, Kim SW, Kang WK. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* 2012; 12(1): 596.
7. Tseng C-H, Tseng F-H. Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 170-1711.
8. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, Evans JM. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *Br J Cancer* 2009; 101(7): 1199-1201.
9. Chen G, Feng W, Zhang S, Bian K, Yang Y, Fang C, et al. Metformin inhibits gastric cancer via the inhibition of HIF1 α /PKM2 signaling. *Am J Cancer Res* 2015; 5(4): 142-1434.
10. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16(1): 77-87.
11. Chen G, Yu C, Tang Z, Liu S, An F, Zhu J, et al. Metformin suppresses gastric cancer progression through calmodulin-like protein 3 secreted from tumor-associated fibroblasts. *Oncol Rep* 2019; 41(1): 405-414.
12. Valent F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(8): 1056-1061.
13. de Jong RG, Burden AM, de Kort S, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, Janssen PK, et al. No Decreased Risk of Gastrointestinal Cancers in Users of Metformin in The Netherlands; A Time-Varying Analysis of Metformin Exposure. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017; 10(5): 290-297.
14. Gong Y, Yang YS, Zhang XM, Su M, Wang J, Han JD, Guo MZ. ABO blood type, diabetes and risk of gastrointestinal cancer in northern China. *World J Gastroenterol* 2012; 18(6): 563-569.
15. Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(6): 936-945.
16. Miao ZF, Xu H, Xu YY, Wang ZN, Zhao TT, Song YX, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8(27): 44881-44892.

17. Shimoyama S. Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19(40):6902-6910.
18. Kim YI, Kim S, Cho SJ, Park JH, Choi IJ, Lee YJ, et al. Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(8): 854-863.
19. Chen Y-L, Cheng K-C, Lai S-W, Tsai I-J, Lin C-C, Sung F-C, et al. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer* 2013; 16(3): 380-396.