위암의 화학 예방 요법: 메트포르민

김영일, 조수정

국립암센터 위암센터

Chemoprevention of Gastric Cancer: Metformin

Young-Il Kim, Soo-Jeong Cho

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Metformin is a first-line anti-diabetic drug that has been widely used in patients with type 2 diabetes. Many population-based epidemiologic studies have shown that metformin treatment is associated with decreased risk for various cancers. Recent epidemiologic studies showed that the use of metformin was associated with a reduction in gastric cancer risk, especially in patients with type 2 diabetes who used metformin for long periods of time (>2~3 years). Currently, there are no registered clinical trials investigating the anti-cancer effect of metformin in gastric cancer; hence, further well-designed clinical trials are required. Herein, we review the literature regarding the use of metformin for the prevention of gastric cancer. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:179-184)

Key Words: Chemoprevention; Metformin; Stomach neoplasms

서론

메트포르민(metformin)은 경구혈당강하제로 제2형 당뇨병에 대한 1차 치료약으로 가장 널리 사용되고 있는 약제이다.¹ 메트포르민은 간의 당 신생을 감소시키고, 말초 조직에서 당의 흡수와 사용을 증가시킴으로써, 인슐린 감수성의 증가와 혈중 인슐린치의 감소를 가져온다. 따라서 메트포르민은 식전 및 식후 혈당을 모두 낮추는 효과가 있는 당뇨병 치료제이다.² 메트포르민의 사용에 따른 부작용은 오심과 구토, 설사, 소화불량, 복부팽만감 등의 소화기 부작용이 가장 많으며(20~30%),³ 가장 심각한 합병증은 젖산산증으로 3만 명 중 1명의 빈도로 발생하며 주로 간기능 또는 신기능 이상이 있는 환자에서 발생한다.⁴ 하지만 대부분의 부작용은 안전하며 메트포르민의 장기 사용에는 크게 문제가 되지 않는다.³

Evans 등⁵이 2005년 당뇨병 치료제로서 효과적이며, 널리 사용되고 있는 메트포르민이 당뇨병 환자에서 암 발생의 위험을 감소시킨다는 연구 결과를 보고한 이후, 여러 관찰연구들에

서 메트포르민 사용이 여러 암종의 발생 감소와 연관이 있는 것으로 보고되었다.^{6,7} 이 중 소화기 암종들과 관련하여 메트포르민의 사용은 당뇨병 환자에서 간세포암종,^{6,8} 대장암,^{6,9} 식도암,⁶ 그리고 췌장암^{6,7}의 발생 위험 감소와 연관이 있었다. 또한 다른 소화기 암종들과 마찬가지로 메트포르민의 사용은 당뇨병 환자에서 위암의 발생 감소와도 연관이 있었다.⁶ 따라서 메트포르민은 소화기 암종의 발생 감소와 연관이 있고, 안전하게 장기간 사용할 수 있어 위암 예방을 위해 사용해 볼 수 있는 후보 약제 중의 하나로 고려해 볼 수 있겠으나, 아직까지 메트포르민과 위암 예방에 대한 임상연구가 많지 않은 실정이다.

이에 본고에서는 위암 예방에 있어서의 메트포르민의 역할과 전망에 대해 검토해 보고자 한다.

본론

1. 메트포르민의 항암 기전

메트포르민의 항암 기전은 AMP-activated protein kinase (AMPK) 활성화 경로를 통한 직접 효과와 인슐린(insulin)-insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 경로를 통한 간접 효과로 구분된다(Fig. 1).^{10,11} AMPK 활성화 경로는 정상적인 혈당 유지에 필요한 세포 내 과정으로, AMPK 활성화 경로의 억제는 당뇨병 및 당뇨병과 연관된 대사 질환 진행에 중요하다.¹² AMPK 활성화 경로는 혈당 유지와 연관된 경로 외에 종양의

Received: October 10, 2017 Revised: November 8, 2017 Accepted: November 9, 2017

Corresponding author: Soo-Jeong Cho

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1604, Fax: +82-31-920-1289, E-mail: crystal522@ncc.re.kr

This study was supported by a grant from the National Research Foundation, Korea (#NRF-2016R1A2B1010377).

Fig. 1. Possible anti-cancer mechanisms of metformin. The mammalian receptor of rapamycin (mTORC1) and its downstream signaling is inhibited by reducing the downstream effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin hormone receptor binding, increased tuberous sclerosis complex protein 2 (TSC2) phosphorylation by AMP activated protein kinase (AMPK), Ras-related GTPase (GTPase) mediated inhibition and phosphorylation of mTOR binding raptor by AMPK. Thus, metformin leads to inhibition of mRNA translation, ribosomal biogenesis and cell growth. Metformin also potentiates the immune system by increasing CD 8+ tumor infiltrating lymphocytes and memory cells. As a result, metformin enhance the immune response to cancer cells. AMP, adenosine monophosphate; PI3K, phosphoinositide 3 kinase; Akt, protein kinase B; IL-2, interleukin-2; TNF α , tumor necrosis factor- α ; IFN γ , interferon- γ ; TIL, tumor-infiltrating lymphocyte. Figure from Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget* 2016;7:40767-40780.¹¹

성장에 중요한 신호 전달 체계 경로와 중첩되어 있다.¹³ 메트포르민은 이 AMPK의 활성화 경로를 촉진시켜 단백질 합성과 당 신생을 억제하며,¹⁴ 동시에 메트포르민의 항암 효과는 이 AMPK 활성화 경로를 통하여 이루어진다.¹⁵ 메트포르민의 가장 중요한 종양 성장 억제 효과는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 신호 전달체계의 억제를 통하여 매개된다.¹⁶ mTOR 신호 체계는 암세포에서 흔하게 증가되어 있는 경로 중의 하나로, 종양의 악성화, 증식, 혈관신생을 조절한다. 메트포르민은 AMPK 활성화 경로를 촉진하여 mTOR 신호 체계를 억제하며, 따라서 종양의 성장과 증식을 억제한다.¹⁷ AMPK 활성화 경로와 연관된 메트포르민의 다른 항암 기전으로는 종양억제 유전자인 p53의 인산화(phosphorylation)를 통해 p53 기능을 활성화시키는데, 이는 종양 세포의 세포주기 차단 및 세포사멸(apoptosis)을 유도한다.¹⁸ 메트포르민의 항암 기전 중 간접 효과는 혈당 강하에 따른 혈중 인슐린 감소 및 말초 조직에서의 인슐린 감수성 증가와 연관이 있다. 고인슐린혈증의 개선으로 인슐린-IGF-1 경로의 활성화를 감소시켜, 결과적으로 인슐린-IGF-1 경로의 억제는 종양의 증식을 억제한다.^{2,15}

앞서 기술한 직접 및 간접 항암 효과 외의 메트포르민의 항

암 기전은 human epithelial growth factor-2 (HER-2) 단백질 발현 억제를 통한 종양의 증식 억제,¹⁸ vascular endothelial cell growth factor (VEGF)의 수치 감소를 통한 혈관 신생 억제,¹⁹ cyclin D1의 발현을 감소시켜 p53 활성화와 무관하게 종양의 세포주기 차단을 유도한다.²⁰ 또한 메트포르민은 종양세포의 세포사멸에 관여하는 CD8+ 종양침투 림프구(tumor-infiltrating lymphocytes)의 수를 증가시키고 기억세포(memory cell)의 생성을 촉진하여, 면역억제를 감소시킴으로써 종양세포에 대한 면역반응을 증가시킨다.^{10,11} 이와 같이 메트포르민은 다양한 기전을 통하여 암의 성장 및 증식을 억제하며, 메트포르민의 항암 기전은 위암에서도 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

2. 메트포르민과 위암 예방: 실험실 연구

메트포르민이 위암의 증식을 억제할 수 있는 실험실 연구들은 다른 암종들에 비하여 많지 않다. Kato 등²¹은 *in vitro* 실험에서 위암 세포주에 메트포르민 치료를 하였을 때 위암 세포주의 증식을 억제하는 것을 확인하였다. 추가적으로 위암 세포주의 증식 억제는 메트포르민 치료가 위암 세포주에서 cyclin D1

을 포함한 세포주기와 연관된 효소들을 억제하여 세포주기의 차단을 유도하고, epidermal growth factor receptor (EGFR)와 IGF-1 수용체의 활성화를 억제함에 의한 실험적으로 보여 주었다. Yu 등²²은 위암세포주에서 메트포르민은 직접 항암효과, 즉, AMPK 활성화 경로를 통하여 mTOR 경로를 억제하고, 또한 세포주의 침습과 이동에 관여하는 유전자들을 억제함을 보고하였다. 메트포르민은 db/db mouse에 N-methyl-N-nitrosourea로 유도한 위종양 발생 모델에서 인슐린 감소와 IGF-1 신호체계의 억제 효과를 통하여 위암과 이행성을 감소시켰다.²³ 또한 메트포르민은 고혈당 및 정상혈당 상태에서 위암 세포주의 epithelial-mesenchymal transition (EMT)을 억제하였으며, 세포주의 이동과 침습을 감소시켰다.²⁴

위와 같은 최근의 여러 실험실 연구를 통하여, 위암에서도 메트포르민이 직접 또는 간접 항암효과를 통하여 위암의 증식, 성장, 그리고 전이 등의 과정을 억제할 수 있음이 밝혀지고 있어 향후 임상연구로의 응용이 가능할 것으로 기대된다.

3. 메트포르민의 위암 예방과 연관된 임상 관찰연구

2005년 Evans 등⁵이 당뇨병 환자에서 메트포르민 사용과 암 발생 감소의 연관성에 대한 보고를 한 이후, 여러 역학 연구들이 보고되고 있다. 하지만 메트포르민 사용과 위암 발생과의 연관성을 분석하여 보고한 연구 결과는 많지 않으며, 현재까지 5개의 연구 결과가 보고되었다(Table 1).^{6,25-28}

Lee 등²⁵은 대만의 국민건강보험 데이터베이스를 이용하여

480,984명의 대상자를 분석하여, 당뇨병 약제 사용에 따른 전체 암 발생과 소화기에서 발생하는 5개의 암의 발생에 대한 연관성을 보고하였다. 연구 결과 메트포르민의 사용자는 전체 암 발생의 위험도가 0.12 (95% confidence interval [95% CI], 0.08~0.19)로 유의하게 암 발생이 감소하였다. 하지만 11,215명의 메트포르민 사용자와 4,197명의 당뇨병 약제를 사용하지 않은 대조군에서 메트포르민 사용에 따른 위암 발생의 연관성을 확인한 결과, 메트포르민의 위암 발생의 위험도는 1.41 (95% CI, 0.42~4.73)로 대조군과 차이를 보이지 않았다.

Ruiter 등⁶은 네덜란드의 PHARMO Record Linkage System의 데이터베이스를 이용하여 메트포르민 사용자 52,698명과 설폰요소제 사용자 32,591명을 비교하여 메트포르민 사용에 따른 당뇨병 환자에서의 전체 암 발생의 위험을 분석하였다. 메트포르민 사용자는 설폰요소제 사용자에 비하여 전체 암 발생의 위험도가 0.90 (95% CI, 0.88~0.91)으로 유의하게 낮았으며, 위암의 발생 위험은 0.83 (95% CI, 0.76~0.90)으로 감소하였다.

국민건강보험 청구 자료를 이용한 국내 연구에서는 당뇨 환자 39,989명을 인슐린 비사용자 32,978명과 인슐린 사용자 7,011명을 구분하여 메트포르민 사용에 따른 위암 발생을 분석하였다.²⁶ 인슐린 비사용자 군에서 메트포르민 사용은 위암의 발생 위험의 감소와 연관이 있었으며, 특히, 메트포르민을 3년 이상 사용한 경우 위암 발생의 위험도가 0.57 (95% CI, 0.37~0.87)로 유의하게 감소하였다. 하지만 인슐린 사용자의 경우에

Table 1. Clinical Studies Investigating the Association between Metformin Use and Gastric Cancer

Year	Country	Study type	Patients' number	Definition of met-user	Results
2011 ²⁵	Taiwan	Prospective cohort	Control 4,197, met-users 11,215	At least two prescriptions	No significant difference of gastric cancer incidence; aHR for gastric cancer incidence for met-users, 1.41 (95% CI, 0.42~4.73)
2012 ⁶	Netherlands	Retrospective cohort	Control 32,591, met-users 52,698	Any prescriptions	Significant reduction of gastric cancer incidence in the met-users; aHR for met-users, 0.83 (95% CI, 0.76~0.90)
2014 ²⁶	Korea	Retrospective cohort	Non-insulin user: control 6,288, met-users 26,690 Insulin user: control 1,156, met-users 5,855	At least 6 months' prescriptions	Significant reduction of gastric cancer incidence in the met-users; aHR for met-users during overall follow-up, 0.88 (95% CI, 0.81~0.96), aHR for those of ≥ 3 years, 0.57 (95% CI, 0.37~0.87) No difference of gastric cancer incidence
2015 ²⁷	Italia	Retrospective cohort	Control 1,080,260, met-users 63,119	Any prescriptions	Significantly reduced gastric cancer incidence in the met-users; aHR for met-users, 0.99 (95% CI, 0.986~0.994)
2016 ²⁸	Taiwan	Retrospective cohort	Control 16,217, met-users 287,971	Any prescriptions	Significantly reduced gastric cancer incidence in the met-users; aHR for met-users, 0.45 (95% CI, 0.36~0.56)

aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; met-user, metformin user.

는 메트포르민 사용에 따라 위암의 발생 위험은 차이가 없었다. 인슐린은 여러 관찰연구에서 여러 암종 및 암사망률을 높인다고 알려져 있기 때문에,^{29,30} 메트포르민의 위암 발생 위험 감소를 상쇄시켰을 가능성이 있다.^{26,31} 또한 인슐린 사용자가 대체로 더 심한 고혈당이나 다른 대사증후군 위험인자를 가질 가능성이 많아 비뚤림이 일어났을 가능성이 있으므로 이에 대해 추후 연구가 필요하다.

이탈리아의 Friuli, Venezia, Giulia 지역의 건강 정보 시스템의 데이터베이스를 이용한 연구에서는 제2형 당뇨병 환자 중 메트포르민을 사용한 63,119명과 당뇨병 환자가 아닌 1,080,260명의 대조군을 비교하여 전체 소화기암 발생의 위험을 분석하였다.²⁷ 메트포르민 사용자는 전체 소화기암 발생 위험이 0.99 (95% CI, 0.992~0.994)로 감소를 보였다. 위암 발생의 경우에도 통계적으로 유의하게 감소하였으나, 위험도의 감소 정도는 1% (adjusted hazard ratio, 0.99; 95% CI, 0.986~0.994)로 사소한 차이였다.

마지막으로, 최근 대만의 국민건강보험 자료를 이용한 연구에서는 메트포르민 사용자 287,971명과 메트포르민 이외의 다른 약제를 사용한 대조군 16,217명에 대해 메트포르민 사용 유무와 메트포르민 사용기간에 따른 위암 발생을 보고하였다.²⁸ 메트포르민 사용자는 위암 발생 위험이 0.45 (95% CI, 0.36~0.56)로 유의하게 감소하였으며, 메트포르민 사용 기간이 21~46개월인 경우의 위험도는 0.42 (95% CI, 0.33~0.54), 46개월 이상인 경우 0.12 (95% CI, 0.09~0.16)로 사용 기간 증가에 따라 위암의 위험도가 감소하였다.

4. 메트포르민의 위암 예방 효과와 연관된

임상연구들의 한계점

메트포르민의 사용에 따른 위암 예방의 연관성을 본 현재까지의 연구들은 모두 각 나라의 국가나 지역의 보험 또는 약제 청구 자료를 이용한 관찰연구들이다. 1개의 연구를 제외하고, 나머지 연구들은 모두 메트포르민의 사용이 위암의 발생 위험을 감소시키는 것으로 분석되었다. 하지만, 위의 연구들은 결과를 해석하는 데에 있어 여러 가지 제한점들이 있다. 첫째, 5개의 연구들 중 2개의 연구만이 1차 목적으로 메트포르민 사용에 따른 위암 발생과의 연관성을 분석한 연구이며,^{26,28} 나머지 연구들은 모두 전체 암 발생 위험을 1차 목적으로 하고 위암 발생의 위험은 부가적인 분석을 통한 결과물이었다. 둘째, 대부분의 연구에서 메트포르민의 사용자를 한 번이라도 메트포르민을 사용한 경우로 정의하였다.^{6,25,27,28} 이는 분석을 위한 대상자들이 보험 또는 약제 청구 자료에서 추출되었다는 것을 감안하였을 때, 짧은 기간 동안 메트포르민이 청구된 대상자들은 실제로는 메트포르민을 사용하지 않았을 가능성이 있다. 셋째, 대상자

들이 메트포르민을 사용한 용량에 대한 정보가 불분명하여, 위암 예방을 위한 메트포르민의 용량 및 사용 횟수를 알 수 없다. 위암의 위험도를 1차 목적으로 분석한 두 연구^{26,28}에서도 메트포르민의 장기간 사용이 위암 발생을 유의하게 감소시킨다고 하였으나, 구체적인 메트포르민의 사용 용량에 대해서는 제시하고 있지 않다. 넷째, 분석 대상자는 모두 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들로, 일반인에서 메트포르민이 위암 발생의 위험 감소와 연관이 있는지에 대해 일반화할 수 없다. 따라서 향후에 메트포르민 사용과 위암 발생의 위험을 보는 추가적인 장기간의 전향적 무작위 배정 연구들이 필요할 것으로 보인다.

5. 메트포르민의 위암 예방 연구에 대한 전망

임상연구 레지스트리 사이트인 clinicaltrials.gov에 2017년 9월까지 등재되어 있는 암 환자를 대상으로 한 메트포르민 임상연구는 173개였다. 암 종류별로는 유방암이 가장 많고, 전립선암, 대장암의 순서였다(Fig. 2).

유방암에서는 주로 보조항암치료를 받거나 수술 치료를 받은 환자에서의 메트포르민의 투여 효과와 전이성 유방암으로 항암 치료를 받는 환자에서의 메트포르민의 효과에 대한 다양한 연구들이 진행되고 있다. 소화기 암 중에서는 대장암에서 메트포르민 임상연구가 가장 많이 등재되어 있고, 간세포암에서도 연구가 진행 중이다. 위암에서는 대규모 관찰연구에서 메트포르민이 위암의 위험 감소와 연관이 있으며, 특히 2~3년 이상의 장기간의 메트포르민 사용자에서 위암 위험 감소 효과가 큰 것으로 보고되었다. 하지만 위와 같은 청구 자료들을 이용한 연구

Fig. 2. Status of registered clinical trials investigating the anti-cancer effect of metformin according to the cancer type.

들 외에, 아직까지 메트포르민의 위암 예방에 대한 2상 또는 3상 임상연구는 없는 실정이다. 따라서 향후 위암에 대해서도 당뇨병 환자 외에 다양한 환자들을 대상으로 잘 계획된 임상연구들이 필요할 것으로 생각된다.

결론

메트포르민은 여러 관찰연구에서 당뇨병 환자에서의 위암의 발생 위험을 감소시켰으며, 특히 장기간 사용한 경우 위암 발생의 감소 효과가 크게 나타났다. 하지만 아직까지 위암 예방을 위한 메트포르민의 효과에 대한 전향적 임상연구는 없는 실정으로, 향후 다양한 대상 환자들을 포함한 임상연구들이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z. [Epub ahead of print]
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2012;35:731-737.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002967.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-1305.
- Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35:119-124.
- van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012;55:654-665.
- Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:46-52.
- 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;32:1620-1625.
- Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113:675-685.
- Chae YK, Arya A, Malecek MK, et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget* 2016;7:40767-40780.
- Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab* 2009;9:407-416.
- Vijg J, Campisi J. Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature* 2008;454:1065-1071.
- Matthaei S, Greten H. Evidence that metformin ameliorates cellular insulin-resistance by potentiating insulin-induced translocation of glucose transporters to the plasma membrane. *Diabetes Metab* 1991;17:150-158.
- Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010;46:2369-2380.
- Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269-10273.
- Pietrocola F, Kroemer G. Metformin: a metabolic modulator. *Oncotarget* 2017;8:9017-9020.
- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2: 896-917.
- Ersoy C, Kiyici S, Budak F, et al. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:56-60.
- Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene* 2008;27: 3576-3586.
- Kato K, Gong J, Iwama H, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012;11:549-560.
- Yu G, Fang W, Xia T, et al. Metformin potentiates rapamycin and cisplatin in gastric cancer in mice. *Oncotarget* 2015;6:12748-12762.
- Zhuang S, Jian Y, Sun Y. Metformin inhibits N-Methyl-N-nitrosourea induced gastric tumorigenesis in db/db mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125:392-399.
- Valaee S, Yaghoobi MM, Shamsara M. Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PLoS One* 2017;12:e0174486.
- Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011;11:20.
- Kim YI, Kim SY, Cho SJ, 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; 39:854-863.
- Valent F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2015;29:1056-1061.
- Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients

- with type 2 diabetes mellitus. *Aging* (Albany NY) 2016;8:1636-1649.
29. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-258.
30. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-1777.
31. Kim YI, Cho SJ. Commentary: metformin use is associated with reduced gastric cancer risk-authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1239-1240.