

· 论 著 ·

糖尿病前期与肿瘤发病风险研究

高慧, 朱旭婷, 张磊, 姜玉, 夏庆华, 张云

上海市长宁区疾病预防控制中心慢性病防治科, 上海 200051

摘要: **目的** 探讨糖尿病前期与肿瘤发病风险的关联, 为肿瘤预防提供依据。**方法** 基于上海市长宁区心血管病高危人群早期筛查与综合干预项目, 收集2016—2019年纳入队列观察的35~75岁社区常住居民基线资料, 包括人口学信息、体格检查资料、既往疾病史和药物使用情况等。以肿瘤发病为结局变量, 于2021年5月通过长宁区肿瘤登记系统收集肿瘤发病情况。分析糖尿病前期与肿瘤发病风险之间的关联。**结果** 基线纳入9 503人资料, 年龄(57.12±10.89)岁。糖尿病前期2 167人, 占22.80%; 正常血糖7 336人, 占77.20%。男性3 713人, 占39.07%; 女性5 790人, 占60.93%。至观察期末, 肿瘤发病114例; 其中糖尿病前期居民肿瘤发病37例, 正常血糖居民肿瘤发病77例, 发生率分别为1.71%和1.05%。多因素logistic回归分析结果显示, 在调整年龄、性别、婚姻状况、文化程度、家庭年收入、吸烟、饮酒、BMI、高血压、使用降压药物、血脂异常、使用降脂药物和心血管疾病后, 糖尿病前期居民的肿瘤发病风险较正常血糖居民高($OR=1.528$, $95\%CI: 1.025\sim 2.277$), 且糖尿病前期与年龄、性别、吸烟、饮酒均无交互作用(均 $P>0.05$)。**结论** 糖尿病前期与肿瘤发病风险存在关联。

关键词: 糖尿病前期; 肿瘤; 血糖; 队列研究

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087(2023)11-0931-04

Association between prediabetes and risk of cancer

GAO Hui, ZHU Xuting, ZHANG Lei, JIANG Yu, XIA Qinghua, ZHANG Yun

Department of Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Changning District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200051, China

Abstract: Objective To examine the association between prediabetes and the risk of cancer, so as to provide insights into precision cancer prevention. **Methods** Based on the project of Early Screening and Comprehensive Interventions among Population at A High Risk of Cardiovascular Diseases in Changning District, Shanghai Municipality, baseline data were captured from permanent community residents at ages of 35 to 75 years from 2016 to 2019, including demographics, physical examinations, previous medical history and used of medications. The development of cancers was used as a outcome measure, and the follow-up was terminated by May 2021. The development of cancer was collected through the Changning Cancer Registration System, and the association between prediabetes and the risk of cancer was examined using a multivariable logistic regression model. **Results** A total of 9 503 participants were finally included, with a mean age of (57.12±10.89) years. The participants included 2 167 cases with prediabetes (22.80%) and 7 336 individuals with normal glucose (77.20%), and included 3 713 men (39.07%) and 5 790 women (60.93%). A total of 114 new cases with cancers were diagnosed until the final follow-up, including 37 cases among prediabetic patients (1.71%) and 77 cases among participants with normal blood glucose (1.05%). Multivariable logistic regression analysis showed that after adjustment for age, gender, marital status, educational level, family annual income, smoking, alcohol consumption, body mass index, hypertension, administration of antihypertensive agents, dyslipidemia, administration of lipid-lowering agents and medical history of cardio-cerebrovascular diseases, a higher risk of cancers was detected among prediabetic patients than among participants with normal blood glucose ($OR=1.528$, $95\%CI: 1.025\sim 2.277$), and prediabetes had

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.11.003

基金项目: 国家重大公共卫生项目(10000019Z195110010004)

作者简介: 高慧, 硕士, 医师, 主要从事慢性病预防与控制工作

通信作者: 张云, E-mail: qdcdczy@126.com

no significant interactions with age, gender, smoking or alcohol consumption (all $P>0.05$). **Conclusion** Prediabetes is statistically associated with the risk of cancer.

Keywords: prediabetes; cancer; blood glucose; cohort study

全球肿瘤统计报告显示, 2020年我国肿瘤新发病例超456万例, 约占全球肿瘤发病的20%, 且发病率呈上升趋势^[1-2]。既往研究表明, 2型糖尿病会显著增加肿瘤的发病风险^[3-4]。作为一种血糖水平增高但未达到临床诊断阈值的高血糖症状, 糖尿病前期在我国的患病率高达35%^[5], 但国内目前针对糖尿病前期与肿瘤发病的相关研究较少^[6]。本研究基于上海市长宁区心血管病高危人群早期筛查与综合干预项目, 分析糖尿病前期与肿瘤发病风险的关系, 为完善肿瘤预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

基线资料来源于长宁区心血管病高危人群早期筛查与综合干预项目, 肿瘤发病情况来源于长宁区肿瘤登记系统。

1.2 方法

收集2016—2019年参与调查的35~75岁、筛查前12个月在项目点居住6个月以上的常住居民基线资料, 排除肿瘤现患病例、糖尿病病例和空腹血糖资料缺失者。基线资料包括: (1) 人口学信息, 包括年龄、性别、文化程度、家庭年收入和婚姻状况等; (2) 体格检查, 包括身高、体重等; (3) 既往疾病史, 包括高血压、糖尿病、脑卒中、心肌梗死和肿瘤; (4) 药物使用情况, 包括降压、降脂和降糖药物。高血压指自述有高血压病史或降压药物使用, 或收缩压 ≥ 140 mmHg, 或舒张压 ≥ 90 mmHg^[7]。血脂异常指自报服用降血脂药物, 或总胆固醇(TC) ≥ 6.2 mmol/L, 或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L^[8]。正常血糖指空腹血糖(FPG) < 5.6 mmol/L; 糖尿病前期指FPG为5.6~ < 7.0 mmol/L^[9]。

以肿瘤发病为结局变量, 观察截止于2021年5月。诊断部位或名称应用《疾病和有关健康问题的国际统计分类(第十次修订本)》(ICD-10), 包括C33~34肺癌、C50乳腺癌、C18~20结直肠癌、C16胃癌、C22肝癌、C15食管癌和C25胰腺癌。肿瘤新发病例指通过身份信息匹配到肿瘤登记系统中有相关发病记录, 且发病时间在初筛之后。

1.3 统计分析

采用R 4.1.2软件统计分析。定量资料采用均

数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 组间比较采用 t 检验; 定性资料采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验。糖尿病前期与肿瘤发病风险的关联分析采用多因素logistic回归模型。年龄、性别、吸烟和饮酒等因素可能造成的效应修饰作用采用交互作用项分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料分析

纳入9 503人, 年龄(57.12 ± 10.89)岁。糖尿病前期2 167人, 占22.80%; 正常血糖7 336人, 占77.20%。男性3 713人, 占39.07%; 女性5 790人, 占60.93%。已婚7 854人, 占82.65%; 未婚1 649人, 占17.35%。高中及以上学历4 900人, 占51.56%; 初中及以下学历4 603人, 占48.44%。

2.2 糖尿病前期与正常血糖居民肿瘤发病比较

与正常血糖居民比较, 糖尿病前期居民的年龄较大, 文化程度、家庭年收入、TC和LDL-C较低, BMI、收缩压、舒张压较高, 吸烟、饮酒、患高血压、患心血管疾病、使用降脂和降压药物的比例较高(均 $P<0.05$)。至观察期末, 肿瘤发病114例, 其中肺癌27例, 结直肠癌19例, 乳腺癌17例, 胃癌7例, 胰腺癌4例, 肝癌3例, 食管癌1例。糖尿病前期居民的肿瘤发生率高于正常血糖居民($P<0.05$)。见表1。

2.3 糖尿病前期与肿瘤发病的关联分析

以肿瘤发病为因变量(0=否, 1=是), 参照既往文献研究^[9], 以年龄、性别、婚姻状况、文化程度、家庭年收入、吸烟、饮酒、BMI、高血压、使用降压药物、血脂异常、使用降脂药物、心血管疾病和糖尿病前期为自变量, 采用全入法进行多因素logistic回归分析。结果显示, 糖尿病前期居民的肿瘤发病风险较正常血糖居民高($OR=1.528$, $95\%CI: 1.025\sim 2.277$, $P=0.037$)。糖尿病前期与年龄($P=0.205$)、性别($P=0.335$)、吸烟($P=0.453$)、饮酒($P=0.928$)的交互作用项均无统计学意义。

3 讨论

糖尿病与肿瘤发病的统计学关联此前已被证实^[3], 糖尿病前期作为一种特殊的高血糖状态, 与糖尿病之间存在众多共同的危险因素, 其本身即是糖

表 1 正常血糖与糖尿病前期居民的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between individuals with normal glucose and prediabetes

| 项目 | 正常血糖 | 糖尿病前期 | t/χ^2 值 | P 值 | 项目 | 正常血糖 | 糖尿病前期 | t/χ^2 值 | P 值 |
|-------------------|---------------|---------------|--------------|--------|--|---------------|---------------|--------------|--------|
| 年龄/岁 ^① | 56.82±11.03 | 58.11±10.30 | -4.845 | <0.001 | 使用降脂药物 | | | 7.571 | 0.006 |
| 性别 | | | 2.013 | 0.156 | 是 | 189 (2.58) | 80 (3.69) | | |
| 男 | 2 838 (38.69) | 875 (40.38) | | | 否 | 7 147 (97.42) | 2 087 (96.31) | | |
| 女 | 4 498 (61.31) | 1 292 (59.62) | | | 高血压 | | | 49.799 | <0.001 |
| 婚姻状况 | | | 0.340 | 0.560 | 是 | 2 670 (36.40) | 970 (44.76) | | |
| 未婚 | 1 282 (17.48) | 367 (16.94) | | | 否 | 4 666 (63.60) | 1 197 (55.24) | | |
| 已婚 | 6 054 (82.52) | 1 800 (83.06) | | | 使用降压药物 | | | 60.580 | <0.001 |
| 文化程度 | | | 17.882 | <0.001 | 是 | 1 354 (18.46) | 565 (26.07) | | |
| 初中及以下 | 3 467 (47.26) | 1 136 (52.42) | | | 否 | 5 982 (81.54) | 1 602 (73.93) | | |
| 高中及以上 | 3 869 (52.74) | 1 031 (47.58) | | | 心血管疾病 | | | 11.950 | 0.001 |
| 家庭年收入/元 | | | 8.749 | 0.003 | 是 | 137 (1.87) | 67 (3.09) | | |
| ≥50 000 | 3 672 (50.05) | 1 163 (53.67) | | | 否 | 7 199 (98.13) | 2 100 (96.91) | | |
| <50 000 | 3 664 (49.95) | 1 004 (46.33) | | | 肿瘤发病 | | | 6.107 | 0.013 |
| 吸烟 | | | 6.696 | 0.010 | 是 | 77 (1.05) | 37 (1.71) | | |
| 是 | 914 (12.46) | 316 (14.58) | | | 否 | 7 259 (98.95) | 2 130 (98.29) | | |
| 否 | 6 422 (87.54) | 1 851 (85.42) | | | BMI/ (kg/m ²) ^① | 23.91±3.10 | 24.44±3.16 | -7.024 | <0.001 |
| 饮酒 | | | 16.950 | <0.001 | 收缩压/mmHg ^① | 128.45±15.49 | 130.75±16.54 | -5.980 | <0.001 |
| 是 | 344 (4.69) | 150 (6.92) | | | 舒张压/mmHg ^① | 78.75±9.92 | 80.36±9.55 | -6.687 | <0.001 |
| 否 | 6 992 (95.31) | 2 017 (93.08) | | | TC/ (mmol/L) ^① | 4.30±0.94 | 4.16±0.95 | 5.798 | <0.001 |
| 血脂异常 | | | 0.239 | 0.625 | LDL-C/ (mmol/L) ^① | 2.31±0.80 | 2.22±0.79 | 4.630 | <0.001 |
| 是 | 466 (6.35) | 144 (6.65) | | | 空腹血糖/ (mmol/L) ^① | 5.22±0.48 | 6.42±0.25 | -111.997 | <0.001 |
| 否 | 6 870 (93.65) | 2 023 (93.35) | | | | | | | |

注：①表示采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用 t 检验；其他项均采用 n (%)描述，组间比较采用 χ^2 检验。

尿病和心血管疾病发病的高危指征。考虑到糖尿病前期庞大的现患群体，深入研究并精准预防其继发疾病，有助于减轻疾病负担。但国内针对糖尿病前期与肿瘤发病风险的相关研究结论并不一致^[10-11]。应焱燕等^[12]采用分层整群抽样法，对宁波当地 20 岁以上的 10 504 名常住居民调查发现，正常血糖和糖尿病前期人群的恶性肿瘤患病率并无明显差异，分别为 8.47‰ 和 7.96‰；通过匹配 2011—2018 年上海市社区糖尿病管理信息和恶性肿瘤登记系统，缪雅等^[13]发现上海糖尿病前期人群全因肿瘤发病率为 868.1/10 万人年，其中男性为 1 099.48/10 万人年，女性为 729.19/10 万人年，但糖尿病前期人群全因肿瘤发病风险与全人群相比未见明显升高。但该研究主要基于系统登记数据，无法校正混杂变量。来自 16 项前瞻性队列近 90 万研究对象的 Meta 分析^[6]表明，糖尿病前期与全因肿瘤发生风险增加显著相关，且不受糖尿病前期定义方式的影响。本研究结果与之相似，相较于正常血糖居民，糖尿病前期居民的肿瘤

发病风险增加。

糖尿病前期与肿瘤发病之间的潜在生理机制同糖尿病致肿瘤的机制相似^[14]。糖尿病前期作为一种未达临床阈值的高血糖状态，常伴有机体的慢性炎症及高级糖基化终产物的蓄积，二者均为重要的致癌因子^[15-16]。胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病的典型临床特征之一，在糖尿病前期时已经出现^[17]，由此导致的胰岛素代偿性增高和胰岛素样生长因子也会直接促进肿瘤细胞增殖。再者，糖尿病前期与肿瘤之间也存在共同的危险因素，如肥胖、不良饮食习惯、吸烟和饮酒等，也会间接导致二者间的关联^[18]。

本研究借助于长宁区肿瘤登记系统，前瞻性地收集研究对象的发病数据，保证了暴露和结局的先后时序关系。但是，本研究缺乏死亡、失访等截止事件的时间数据，随访时间较短，可能会降低统计效能和研究结果的可靠性；研究对象是长宁区常住居民，在研究结果的外推上可能存在局限。

综上所述，糖尿病前期与肿瘤发病之间存在关

联, 建议将糖尿病前期人群作为肿瘤高危群体, 并加强相关筛查工作。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] 裘凤黔, 杜娟, 纪云芳, 等. 2012—2016年黄浦区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 预防医学, 2021, 33 (7): 697-700.

[3] PEARSON-STUTTARD J, PAPANITRIOU N, MARKOZANNES G, et al. Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30 (6): 1218-1228.

[4] 高明妃, 胡如英, 胡崇高. 中国糖尿病死亡流行特征研究进展 [J]. 预防医学, 2022, 34 (7): 692-695.

[5] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J/OL]. BMJ, 2020, 369 [2023-09-22]. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.

[6] HUANG Y, CAI X, QIU M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis [J]. Diabetologia, 2014, 57 (11): 2261-2269.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南 (2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (1): 24-56.

[8] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (10):

833-853.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2020年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (4): 311-398.

[10] ZHU B, QU S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13 [2023-09-22]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800995>.

[11] SCHLESINGER S, NEUENSCHWANDER M, BARBARESCO J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies [J]. Diabetologia, 2022, 65 (2): 275-285.

[12] 应焱燕, 纪威, 崔军, 等. 不同糖代谢水平人群恶性肿瘤的患病情况 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (6): 1390-1392.

[13] 缪雅, 刘丽丽, 侯田志超, 等. 上海糖尿病前期人群恶性肿瘤发病风险分析 [J]. 内科理论与实践, 2022, 17 (6): 435-440.

[14] SCAPPATICCIO L, MAIORINO M I, BELLASTELLA G, et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer [J]. Endocrine, 2017, 56 (2): 231-239.

[15] SCHROTER D, HOHN A. Role of advanced glycation end products in carcinogenesis and their therapeutic implications [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (44): 5245-5251.

[16] 赵明, 习阳, 步世忠. 2型糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展 [J]. 生命科学研究, 2016, 20 (4): 365-370.

[17] 周韩, 盛德乔. 糖尿病与肿瘤关系的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49 (11): 1107-1111.

[18] 刘建刚, 张积仁. 糖尿病与癌症潜在相关性讨论 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22 (2): 470-472.

收稿日期: 2023-05-18 修回日期: 2023-09-22 本文编辑: 刘婧出

• 读者 • 作者 • 编者 •

2023年优秀论文评选活动

《预防医学》杂志深入贯彻预防为主的新时期卫生工作方针, 坚持正确出版导向和价值取向, 聚焦学术前沿和卫生健康领域重大问题, 努力打造精品学术期刊品牌, 连续保持入选中国科技核心期刊 (中国科技论文统计源期刊)、《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊, 连续5年位于预防医学与卫生学 Q1 区。2020年入选第二十七届北京国际图书博览会 (BIBF) “中国精品期刊展” “防疫抗疫” 主题精品期刊, 2021年获评第七届华东地区优秀期刊。

为繁荣学术, 响应“把论文写在祖国的大地上” 号召, 隆重推出 2023 年优秀论文评选活动, 每期评出 5~10 篇月度优秀论文, 通过《预防医学》杂志官网和微信公众号同步推送, 提高作者学术影响力。评选年度优秀论文 1 篇, 奖励 3000 元; 创新奖 10 篇, 奖励 1000 元。

《预防医学》编辑部