2 型糖尿病与肾癌发病风险的 Meta 分析

吴坚坚,方针强,贾维胜,周 锋,陈 伟,叶 钢 (第三军医大学新桥医院泌尿外科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨 2 型糖尿病与肾癌发病风险的关系。**方法** 检索 PubMed、Medline、CNKI 及维普数据库从建库至 2014 年 7 月所有关于 2 型糖尿病与肾癌发病风险关系的队列研究;通过 STATA 软件对纳入的文献进行 Meta 分析,并以相对危险度*RR*及其 95% 可信区间*CI*计算合并值。**结果** 共纳入 8 篇队列研究。经 Meta 分析后发现:与非 2 型糖尿病人群相比,2 型糖尿病人群中肾癌的发病风险显著增加,*RR* 及 95% *CI*为 1.55(1.24,1.92),$P<0.05$。**结论** 2 型糖尿病能够增加肾癌的发病风险。

[关键词] 2 型糖尿病;肾癌;Meta 分析
[中图分类号] R587.1;R737.11 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0307-04

Meta-analysis of the relationship between type 2 diabetes and the risk of kidney cancer

WU Jian-jian, FANG Zhen-qiang, JIA Wei-sheng, ZHOU Feng, CHEN Wei, YE Gang (Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To assess the relationship between type 2 diabetes and the risk of kidney cancer. **Methods** PubMed, Medline, CNKI and VIP were used to identify studies which regarded the relationship between type 2 diabetes and risk of kidney cancer up to July 2014. The relative risks (*RR*s) and the corresponding 95% confidence interals (*CI*s) were used to estimate the association between type 2 diabetes and the risk of kidney cancer through software STATA. **Results** 8 studies were included in this analysis. Compared to the population without type 2 diabetes, there was an increased risk of kidney cancer in the type 2 diabetes patients, the pooled *RR* (95% *CI*) was 1.55 (1.24,1.92), $P<0.05$. **Conclusion** Our meta-analysis suggestes that type 2 diabetes can increase the risk of kidney cancer.

Keywords: type 2 diabetes; kidney cancer; meta-analysis

2 型糖尿病是糖尿病最主要的类型,其发病率呈逐年上升的趋势[1]。近年来,许多研究[2-4]表明 2 型糖尿病能显著增加肝癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤的发病风险。在泌尿系统的恶性肿瘤中,肾癌是继膀胱癌和前列腺癌之后的第三大恶性肿瘤。尽管肾癌的具体发病机制仍不清楚,但吸烟、肥胖、高血压等因素已被证实可促进肾癌的发生发展[5-6]。同时,吸烟、肥胖等因素与 2 型糖尿病的发生密切相关[7-8],因此我们推测 2 型糖尿病和肾癌可能具有潜在的关联。

许多流行病学研究[9-16]对 2 型糖尿与肾癌的关系进行了探讨,但其结果并不一致。曾经有 2 项研究[17-18]通过 Meta 分析已经证实糖尿病可以显著增加肾癌的发病风险,但是这 2 项研究综合了其他类型的糖尿病,并没有明确单独指出 2 型糖尿病是否为肾癌的危险因素,而且研究中纳入了病例对照研究,明显增加了选择偏倚、信息偏倚,使结果受到一定的影响。因此,为了进一步阐明 2 型糖尿病和肾癌之间的确切关系,本文以队列研究进行 Meta 分析。

doi:10.11659/jjssx.03E015032
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81200500)
[通讯作者] 叶 钢,E-mail:goodocyeah@163.com
[收稿日期] 2015-02-23 [修回日期] 2015-03-15

1 材料与方法

1.1 文献检索

电子检索 PubMed、Medline、CNKI 及维普数据库从建库至 2014 年 7 月所有关于 2 型糖尿病与肾癌发病风险关系的队列研究。英文检索关键词为“renal cell cancer”或“renal cell carcinoma”或“kidney cancer”和“diabetes mellitus” 或 “type 2 diabetes”;中文检索词为“肾癌”和“2 型糖尿病”或“糖尿病”。并通过手工检索纳入文献的参考文献,必要时联系原文献作者以获取相关数据。

1.2 纳入和排除标准

本研究相关文献的纳入标准:①文章为队列研究;②文章主题是 2 型糖尿病与肾癌发生风险的关系;③文章完整报道了统计指标相对危险度(relative risk,*RR*)或比值比(odds ratio,*OR*),或统计学指标可通过文章中数据计算获得;④文章以中文或英文方式全文发表。排除标准如下:①文章为病例对照研究、综述、个案报道、基础动物实验等;②文章报道内容(如暴露因素、结局事件)与本研究无关;③文章未完整的报道统计指标相对危险度或比值比,或通过文章中数据不能得出;④文章以非中文或者非英文方式发表;⑤文章以摘要、会议论文、信件等方式发表。根据纳入和排除标准,阅读文献题目和摘要,初步排除明显不符合的文献,对可能被纳入的文献均进行全文阅读。

1.3 数据采集

根据文献纳入标准有针对性地收集以下相关资料:第一作者的姓名、发表时间、研究人群、研究对象年龄范围、发病例数和研究总人数、多因素校正获得的相对危险度 *RR* 及其相应的 95% 可信区间(*CI*)。

1.4 统计分析

本研究采用 STATA 12.0 软件进行分析。以相对危险度(*RR*)及其 95% 可信区间(*CI*)评价 2 型糖尿病与肾癌发病风险之间的关系。通过 f 检验对纳入研究进行异质性检验,如果无异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$),则用固定效应模型进行分析;如果存在异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$),则采用随机效应模型进行分析;依次排除各个文献进行敏感性分析,以探讨每个纳入文献对总体结果的影响;最后,以 Begg's 检验及 Egger's 检验明确是否存在发表偏倚。在本研究中,所有统计结果 $P<0.05$,则认为有显著的统计学差异。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

根据纳入和排除标准,最初在以上数据库中检索到 2 024 篇相关文献,但是其中大部分文献被排除。最后,共有 8 篇符合本研究要求的文献被纳入[9-16]。文献检索流程如图 1。纳入的 8 篇队列研究发表时间为 2004 年至 2014 年,全部以英文形式发表。共纳入 2 型糖尿病暴露人数 1 266 969 例,肾癌发病例数 3 819 例;按研究人群统计,美国 3 篇[9,13-14],英国 2 篇[10-11],瑞典 1 篇[12],中国台湾 1 篇[15],中国大陆 1 篇[16];4 项研究区分了男女性各自的肾癌发病风险;6 项结果显示 2 型糖尿病能显著增加肾癌的发病风险,4 项结果显示 2 型糖尿病并不是肾癌的危险因素。纳入文献的基本特征见表 1。

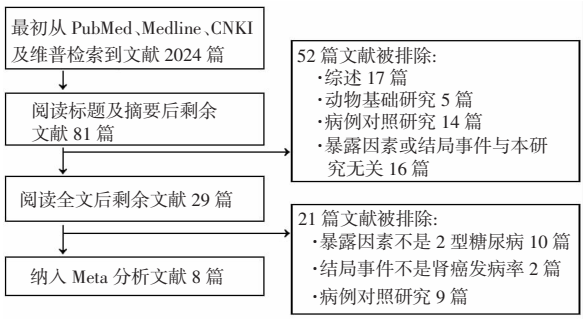


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表时间	研究人群	年龄范围	肾癌发病数/T2D 病例数	RR 及 95% *CI*
Nicodemus et al	2004	美国	55 ~ 69	124/34 637	女性:1.68[0.88,3.21]
Swerdlow et al.	2005	英国	30 ~ 49	10/5 066	1.13[0.54,2.08]
Ogunleye et al.	2009	英国	N	6/9 577	0.52[0.21,1.27]
Hemminki et al.	2010	瑞典	>39	437/125 126	2.50[2.28,2.75]
Atchison et al.	2011	美国	18 ~ 100	1 393/594 815	男性:1.09[1.03,1.16]
Joh et al.	2011	美国	30 ~ 55	330/16 819	1.60[1.19,2.17]
Zhang et al.	2012	中国大陆	N	15/7 950	男性:4.09[1.42,6.74]女性:4.00[0.80,7.20]
Lin et al.	2014	中国台湾	>20	1 504/472 979	男性:1.32[1.25,1.40]女性:1.38[1.30,1.46]

2.2 Meta 分析结果

我们对纳入的 8 篇文献进行 Meta 分析。异质性检验提示 $I^2=96.2\%$, $P<0.05$,说明各研究间存在异质性,故采用随机效应模型对 2 型糖尿病与肾癌发病风险的关系进行分析,通过软件得出合并值 *RR* 及 95% *CI* 为 1.55(1.24,1.92), $P<0.05$,差异有统计学意义。说明与非 2 型糖尿病人群相比,2 型糖尿病人群中肾癌的发病风险显著提高,2 型糖尿病是肾癌的危险因素,分析结果见图 2。

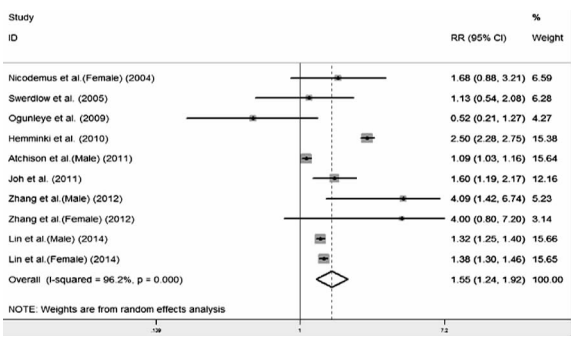


图 2 2 型糖尿病与肾癌发病关系的 Meta 分析结果

根据不同性别进行亚组分析。如图 3 所示,纳入的 8 篇文献中,各有 3 篇文献分别给出了 2 型糖尿病与肾癌发病风险在男性和女性人群中的关系。通过软件分析得出,在女性人群中,2 型糖尿病能显著增加肾癌的发病风险,*RR* 及 95% *CI* 为 1.66(1.07,2.56), $P<0.05$;在男性人群中,仍然发现 2 型糖尿病是肾癌的危险因素,*RR* 及 95% *CI* 为 1.30(1.05,1.61), $P<0.05$。

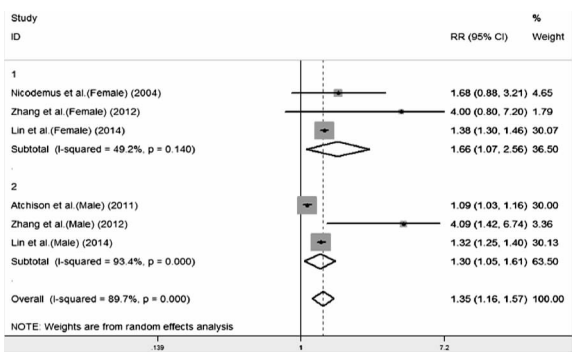


图 3 男性及女性人群中 2 型糖尿病与肾癌发病风险的关系

2.3 敏感性分析

为了探讨各个纳入文献对总体结果的影响,我们进行了敏

感性分析。依次排除各个纳入文献,剩余研究的合并值与总体结果相比变化不大,均提示 2 型糖尿病是肾癌的发病风险,说明结果较为可靠。敏感性分析结果见图 4。

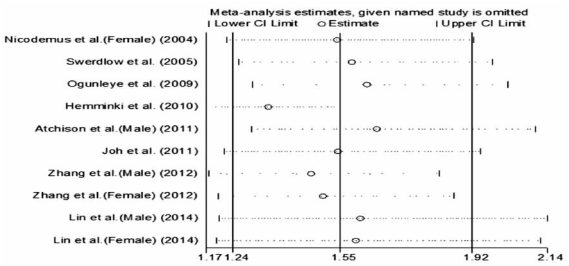


图 4 敏感性分析森林图

2.4 发表偏倚

我们以 Begg's 及 Egger's 检验明确是否存在发表偏倚。如图 5 所示,所纳入文献基本对称分布于区域内。同时,Begg's 检验($P=0.858$)及 Egger's 检验($P=0.409$)提示无显著统计学差异,即本研究受发表偏倚影响的可能性较小。

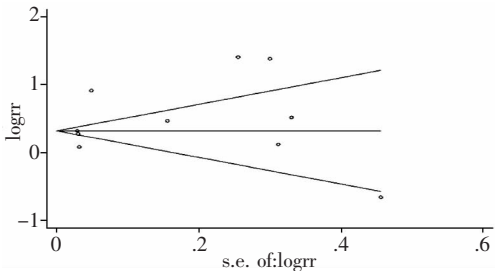


图 5 发表偏倚漏斗图

3 讨论

本研究通过对纳入的 8 项队列研究进行 Meta 分析提示,2 型糖尿病能显著增加肾癌的发病风险,与非 2 型糖尿病人群相比,患 2 型糖尿病人群肾癌的发病风险增加了 55%。

尽管已有较多的研究[19-21]对糖尿病与肾癌发病风险的关系进行了探讨,但是这些研究并没有单独阐明 2 型糖尿病与肾癌的发病关系。1985 年 O'Mara 等[22]进行的一项病例对照研究发现,2 型糖尿病能增加肾癌的发病风险,但研究只纳入了女性人群,并没有对总体 2 型糖尿病人群进行研究,具有一定的选择偏倚和信息偏倚。后续一些队列研究[9-11]并没有明确 2 型糖尿病是肾癌的危险因素,但是 2010 年的一项队列研究[12]表明 2 型糖尿病人群中肾癌发病率是正常人群的 2.5 倍。相似的,最近的 2 项队列研究[15-16]提示 2 型糖尿病能显著提高肾癌的发病风险。众多研究不一致的结论给研究者们带来了困惑,为了进一步阐明 2 型糖尿病与肾癌发病风险的关系,本研究对纳入文献进行合并,结果发现 2 型糖尿病和肾癌的发病风险有着密切联系,前者可能是促进后者发生发展的重要因素。

迄今为止,有关 2 型糖尿病增加肾癌发病风险的具体机制还不完全明确,目前认为其与胰岛素抵抗、高血糖以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平增高等因素有关[23]。主要原因有:①胰岛素不仅可以促进恶性细胞的扩散及转移,而且能够刺激 IGF-1 的产生,从而促进有丝分裂,减少细胞凋亡,增加肿瘤发生的概率[24-25];②高血糖可通过调节胆固醇代谢、Ras 系统、及激活蛋白激酶系统引起致癌作用[26-27];③2 型糖尿病可以通过促进炎症细胞因子产生和提高氧化应激而发生致癌作用[13];④早期 2 型糖尿病会导致肾脏肥大,这可能也是 2 型糖尿病导致肾癌的另一重要环节[19]。

与其他同类研究相比,本研究具有明显的优势。我们采用 Meta 分析的方法首次单独阐明了 2 型糖尿病和肾癌发病风险关系,本研究中所有纳入文献均为队列研究,明显减少了研究人群的选择性偏倚,而且本研究通过 Meta 分析法合并后,样本量显著增大,明显提高了结论的说服力。虽然本研究确定了 2 型糖尿病和肾癌发病风险的关系,但是还是有几点不足需要说明:①大部分的研究都是来自西方国家,这些国家的高脂肪、高热量的饮食习惯可能会增加 2 型糖尿病和肾癌的发病风险[28]。②不同的肾癌病理类型及分级可能会影响结果的解释。有研究[17]表明,糖尿病对肾癌总体危险度的影响明显高于对肾透明细胞癌的影响。③使用降糖药物可能会影响 2 型糖尿病和肾癌之间的关联,例如胰岛素的使用可能会增加多种肿瘤的发病风险[29],二甲双胍的使用可能会降低患前列腺癌的风险[30]。④本研究存在明显的异质性,如研究人群、肾癌的病理类型以及其他一些未校正的因素存在于各研究之间。

综上所述,本研究结果提示 2 型糖尿病能够增加肾癌的发病风险。这一结论可以为肾癌的预防和治疗提供科学依据,提倡广大人群健康饮食、适当锻炼,积极预防控制 2 型糖尿病的发生发展,对降低肾癌的发病具有重要意义。

[参考文献]

[1] Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, et al. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996 ~ 2003: estimates from a Swedish population-based study[J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1178 - 1186.

[2] Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, et al. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 1058.

[3] McAuliffe JC, Christein JD. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. Surg Clin North Am, 2013, 93(3): 619 - 627.

[4] Bowker SL, Richardson K, Marra CA, et al. Risk of breast cancer after onset of type 2 diabetes: evidence of detection bias in postmenopausal women[J]. Diabetes Care, 2011, 34(12): 2542 – 2544.

[5] Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies[J]. Int J Cancer, 2005, 114(1): 101 – 108.

[6] Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men[J]. N Engl J Med, 2000, 343(18): 1305 – 1311.

[7] Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2007, 298(22): 2654 – 2664.

[8] Abdullah A, Peeters A, de Courten M, et al. The Magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 89(3): 309 – 319.

[9] Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women[J]. Int J Cancer, 2004, 108(1): 115 – 121.

[10] Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study[J]. Br J Cancer, 2005, 92(11): 2070 – 2075.

[11] Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, et al. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes[J]. Br J Cancer, 2009, 101(7): 1199 – 1201.

[12] Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes[J]. Oncologist, 2010, 15(6): 548 – 555.

[13] Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, et al. Risk of cancer in a large cohort of U. S. veterans with diabetes[J]. Int J Cancer, 2011, 128(3): 635 – 643.

[14] Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1552 – 1556.

[15] Lin CC, Chiang JH, Li CI, et al. Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 381.

[16] Zhang PH, Chen ZW, Lv D, et al. Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in China[J]. BMC Public Health, 2012, 12: 567.

[17] Bao C, Yang X, Xu W, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(4): 357 – 364.

[18] Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. Diabetologia, 2011, 54(5): 1013 – 1018.

[19] Attner B, Landin-Olsson M, Lithman T, et al. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden[J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(5): 769 – 777.

[20] Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Kidney cancer and diabetes mellitus: a population-based case-control study in Taiwan[J]. Ann Acad Med Singapore, 2013, 42(3): 120 – 124.

[21] Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study[J]. J Urol, 2013, 190(5): 1657 – 1661.

[22] O'Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study[J]. J Chronic Dis, 1985, 38(5): 435 – 441.

[23] Bach LA, Rechler MM. Insulin-like growth factors and diabetes[J]. Diabetes Metab Rev, 1992, 8(3): 229 – 257.

[24] Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, et al. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(9): 2298 – 2306.

[25] Zhou JR, Blackburn GL, Walker WA. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(3): s817 – s819.

[26] Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(3): s823 – s835.

[27] Yang X, So WY, Ma RC, et al. Diabetes and cancer: the mechanistic implications of epidemiological analyses from the Hong Kong DiabetesRegistry[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(5): 379 – 387.

[28] Ishii Y, Ohta T, Sasase T, et al. A high-fat diet inhibits the progression of diabetes mellitus in type 2 diabetic rats[J]. Nutr Res, 2010, 30(7): 483 – 491.

[29] Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer-systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Curr Drug Saf, 2013, 8(5): 333 – 348.

[30] Anwar MA, Kheir WA, Eid S, et al. Colorectal and Prostate Cancer Risk in Diabetes: Metformin, an Actor behind the Scene[J]. J Cancer, 2014, 5(9): 736 – 744.

(编辑:周小林)