

上海市闵行区2型糖尿病患者空腹血糖对恶性肿瘤发病率影响的回顾性队列研究

刘 蒲¹ 李 俊² 许慧琳^{2Δ}

(¹上海市闵行区颛桥社区卫生服务中心 上海 201108; ²上海市闵行区疾病预防控制中心 上海 201101)

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者恶性肿瘤的发病风险及空腹血糖对其的影响。**方法** 采用回顾性队列研究的方法对2004—2020年间上海市恶性肿瘤登记信息与闵行区居民电子健康档案(electronic health record, EHR)系统中信息进行整合。空腹血糖分类采用4分位数表示, <7.0 mmol/L为Q1组, 7.0~7.9 mmol/L为Q2组, 8.0~9.7 mmol/L为Q3组, ≥9.8 mmol/L为Q4组。采用Cox回归模型和限制性立方样条(restricted cubic splines, RCS)函数进行分析。**结果** 共纳入70 361名研究对象, 男性占49.03%, 女性占50.97%, 建卡平均年龄(63.15 ± 10.56)岁, 人均随访时间(9.25 ± 4.38)年, 恶性肿瘤发病率为868.14/10万人年, 男性939.87/10万人年, 女性801.85/10万人年, 随着病程延长恶性肿瘤发病风险降低($P < 0.05$)。多因素分析显示, 与Q1组相比, Q3组空腹血糖对恶性肿瘤的发病率影响最明显(OR=1.44, 95%CI: 1.33~1.56)。RCS结果显示, 校正了年龄因素后, 全人群以及不同性别、病程分组随着空腹血糖均数升高, 恶性肿瘤发病均呈先上升后减缓或下降的非线性趋势, 差异有统计学意义($P_{\text{非线性}} < 0.05$)。**结论** T2DM患者恶性肿瘤发病风险较高, 空腹血糖对恶性肿瘤发病率的影响并非单纯取决于浓度的高低。

【关键词】 2型糖尿病(T2DM); 恶性肿瘤; 空腹血糖

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2024.03.007

A retrospective cohort study of patients with type 2 diabetes mellitus to explore the impact of fasting glucose on the incidence of malignant tumors in Minhang District, Shanghai

LIU Pu¹, LI Jun², XU Hui-lin^{2Δ}

(¹Community Health Service Center of Zhuanqiao District, Shanghai 201108, China;

²Center for Disease Control and Prevention of Minhang District, Shanghai 201101, China)

【Abstract】 Objective To investigate the incidence of malignant tumors in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and the effect of fasting blood glucose (FBG) on the incidence. **Methods** A record linkage was carried out between Cancer Registry System in Shanghai and the electronic health record (EHR) of residents in Minhang District during 2004–2020, then a retrospective cohort study was conducted for analysis. Fasting blood glucose classification was conducted with Q1 group (<7.0 mmol/L), Q2 group (7.0–7.9 mmol/L), Q3 group (8.0–9.7 mmol/L), and Q4 group (≥9.8 mmol/L). To quantify the hazard and effect on the risk of cancer incidence in diabetic patients, the Cox regression model and restricted cubic splines (RCS) were used. **Results** The study included 70 361 subjects in total, with a

上海市卫健委卫生行业临床研究基金青年项目(20214Y0453)

^ΔCorresponding author E-mail: iamxuhuilin@163.com

网络首发时间: 2024-05-06 10:54:22 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20240428.1708.002>

male to female ratio of 49.03% to 50.97%, an average age of (63.15 ± 10.56) years, and an average follow-up time of (9.25 ± 4.38) years. Malignant tumor incidence rate was 868.14/100 000 person years, while male 939.87/100 000 person years, female 801.85/100 000 person years, respectively. And the incidence of malignant tumor decreased with the duration of the disease ($P < 0.05$). With an OR of 1.44 (95%CI: 1.33–1.56), Q3 group had the highest influence on the incidence of malignant tumors in multivariate analysis when compared to Q1 group. After adjusted the impact of age, the RCS graphs revealed a nonlinear trend in which the incidence of malignant tumors increased initially, then slowed down or decreased with an increase in mean glucose fasting, and the difference was statistically significant ($P_{\text{nonlinear}} < 0.05$). **Conclusion** With high incidence of malignant tumors in T2DM patients, the impact of glucose fasting on the incidence of malignant tumors does not depend entirely on the concentration.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus (T2DM); malignant tumors; fasting glucose

* This work was supported by the Youth Project of Clinical Research Fund of Shanghai Municipal Health Commission (20214Y0453).

随着社会经济水平的发展,生活方式和饮食习惯的改变,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病越来越广泛且给患者带来沉重的经济负担。全球成人糖尿病的患者数从1980年的1.08亿增至2021年的5.37亿,增长近5倍,2021年糖尿病导致约670万人死亡和9 660亿美元的医疗支出^[1-2],糖尿病迁延不愈能导致包括心血管疾病、中风、慢性肾病、糖尿病足等在内的多种疾病^[3-5]。全球癌症观察数据显示2018年我国新发肿瘤超428万,死亡2 286万余^[6],大量的研究均表明DM与多种恶性肿瘤相关,如乳腺癌、肝癌、肾癌、肺癌、直肠癌等^[7-13],2012年的一项研究^[14]提示全球超28万的肿瘤由DM所致。上海有研究^[15]提示空腹血糖变异与癌症的发病呈正相关,韩国的一项大型队列研究^[16]显示空腹血糖升高是DM患者患肿瘤的独立危险因素,且患病风险随着空腹血糖水平的增加而增加。为进一步验证空腹血糖与恶性肿瘤的关系,本研究基于上海市恶性肿瘤登记报告库以及闵行区社区糖尿病患者管理平台数据,采用回顾性队列研究的方法对2004—2020年17年的数据进行分析,探讨空腹血糖与恶性肿瘤发病的关系。

资 料 和 方 法

研究对象 从上海市闵行区居民电子健康档案(electronic health record, EHR)信息平台的糖尿病管理档案中选取管理登记时间在2004年1月至2020年8月,且糖尿病诊断时间在2004年1月1日至2019年12月,诊断年龄18~90岁的新建卡管理

的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,建档空腹血糖信息完整,肿瘤首次诊断时间在T2DM建档时间之后。

研究方法 采用身份证作为唯一标识,将闵行区EHR信息平台中导出的T2DM患者信息与上海市肿瘤登记系统中肿瘤报告信息进行匹配,获取研究对象一般情况、建档空腹血糖以及肿瘤发病等相关资料。研究结局为恶性肿瘤发生。随访时间计算方法:发生终点事件者为T2DM诊断时间至终点事件发生时间,未发生终点事件者则以2020年8月作为观察终点计算。所有资料均从信息系统中获取。根据空腹血糖偏态分布的特点分组,采用4分位数的方式,将患者分为Q1组(< 7.0 mmol/L)、Q2组($7.0 \sim 7.9$ mmol/L)、Q3组($8.0 \sim 9.7$ mmol/L)和Q4组(≥ 9.8 mmol/L)。因登记信息缺失,本研究统一将T2DM患者建档管理时间作为病程起止时间计算病程并分组。

统计学分析 利用SPSS 22.0和R 4.3.0版本进行数据的统计分析。计数资料以数值和百分比(%)表示,率的比较使用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,趋势检验采用Mental-Haenszel χ^2 检验。应用含时变协变量Cox模型分析T2DM患者恶性肿瘤发病风险的影响,应用限制立方样条(restricted cubic splines, RCS)函数检验和处理空腹血糖与结局之间可能存在的非线性关系, RCS取4个节点,同时采用分组比较的方式控制混杂因素的影响。采用Cox时依协变量验证比例风险假定。检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

基本情况 共纳入符合条件的 T2DM 患者 70 361 名,其中男性 34 496 名(49.03%),女性 35 865 名(50.97%),性别比 1:0.96,建卡平均年龄(63.15±10.56)岁,平均随访时间为(9.25±4.38)年,人群基

本信息分布见表 1。
T2DM 人群肿瘤发病及影响分析 随访期间发生恶性肿瘤 5 652 例,发病率 868.14/10 万人年,恶性肿瘤发病与性别、年龄、病程、空腹血糖均相关,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2),其中年龄、病程、空腹血糖浓度与恶性肿瘤发病风险的趋势检验结果显示差异有统计学意义($P_{M-H}<0.001$)。

表 1 上海市闵行区 T2DM 患者基本信息分布概况
Tab 1 The characteristic distribution of T2DM patients in Minhang District, Shanghai (x̄±s or n)

Variable	Mean of fasting blood glucose (mmol/L)			
	Q1 (<7.0, n=15 698)	Q2 (7.0-7.9, n=18 401)	Q3 (8.0-9.7, n=18 282)	Q4 (≥9.8, n=17 980)
Age (y)	63.78±10.38	63.74±10.23	63.49±10.56	61.66±10.91
Gender				
Male	7 031	8 478	8 963	10 024
Female	8 667	9 923	9 319	7 956
Age categories (y)				
<60	5 160	5 974	6 285	7 448
60-69	6 012	7 294	6 997	6 447
70-79	3 457	3 890	3 628	2 978
≥80	1 069	1 261	1 372	1 077
Course of disease (y)				
<5	2 057	3 616	4 540	4 375
5-9	5 022	6 610	6 303	5 864
≥10	8 639	8 175	7 439	7 741
Average of follow-up time (y)	10.34±4.15	9.25±4.31	8.69±4.37	8.89±4.47

表 2 上海市闵行区 T2DM 患者恶性肿瘤发病风险分析
Tab 2 The analysis of malignant tumor incidence in T2DM patients in Minhang District, Shanghai (n)

Variable	Cancer case (n)	Incidence of cancer (/100 000)	HR (95%CI)	χ ²	P
Gender					
Male	2 939	939.87	1.00	21.72	<0.001
Female	2 713	801.85	0.90 (0.86-0.95)		
Age categories (y)					
<60	1 527	629.66	1.00	253.72	<0.001
60-69	2 210	938.90	1.28 (1.20-1.36)		
70-79	1 477	1 144.64	1.67 (1.55-1.79)		
≥80	438	992.89	1.49 (1.34-1.65)		
Course of disease (y)					
<5	2 238	5 075.98	1.00	1 844.25	<0.001
5-9	2 175	1 203.28	0 (0-0.11)		
≥10	1 239	290.71	0 (0)		
Mean of fasting blood glucose (mmol/L)					
Q1 (<7.0)	1 380	850.40	1.00	26.02	<0.001
Q2 (7.0-7.9)	1 531	899.97	0.88 (0.81-0.94)		
Q3 (8.0-9.7)	1 404	883.84	0.78 (0.72-0.84)		
Q4 (≥9.8)	1 337	836.68	0.80 (0.74-0.86)		

空腹血糖和恶性肿瘤发病的剂量反应关系 研究样本经Cox时依协变量检验,结果显示空腹血糖与恶性肿瘤发病的风险不符合比例风险假定,即PH假定($\chi^2=14.28, P<0.001$)。利用RCS图检验空腹血糖与恶性肿瘤发病的关系,结果显示存在非线性关联($\chi^2_{\text{非线性}}=860.75, P_{\text{非线性}}<0.001$)。校正年龄的

影响后,性别分析显示男女均呈非线性关联,差异有统计学意义(男: $\chi^2_{\text{非线性}}=485.61, P_{\text{非线性}}<0.001$;女: $\chi^2_{\text{非线性}}=396.70, P_{\text{非线性}}<0.001$)。空腹血糖对恶性肿瘤发病的影响趋势变化在一定范围内呈现快速上升的趋势(图1)。

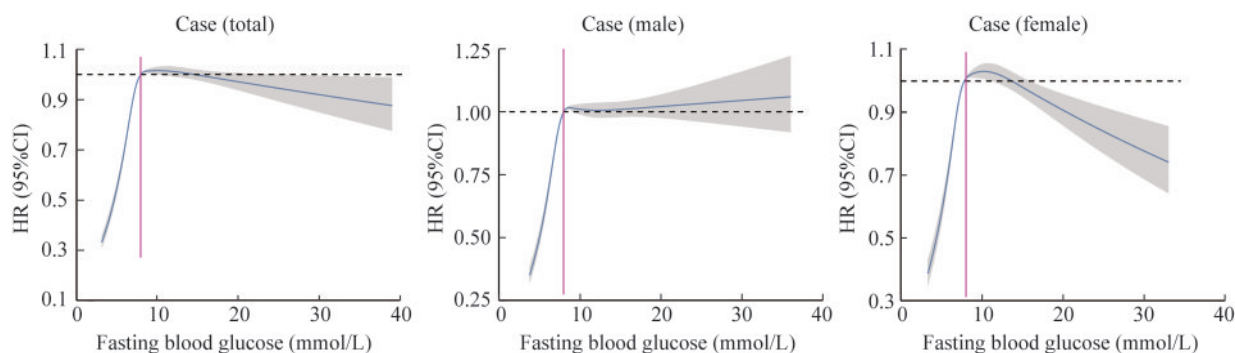


图1 T2DM全人群和不同性别人群空腹血糖与恶性肿瘤的发病风险趋势图

Fig 1 Risk between fasting blood glucose and malignant tumors in the population and different gender groups of T2DM patients

按病程分组比较,校正年龄的影响后,结果显示不同病程分组间空腹血糖与恶性肿瘤的发病风险均存在非线性相关(<5年组: $\chi^2_{\text{非线性}}=9.40, P_{\text{非线性}}<0.01$;5~10年组: $\chi^2_{\text{非线性}}=66.87, P_{\text{非线性}}<0.001$;≥10

年组: $\chi^2_{\text{非线性}}=116.10, P_{\text{非线性}}<0.001$)。<5年和5~10年组均呈先快后慢的上升趋势,≥10年组呈现先升后降的趋势(图2)。

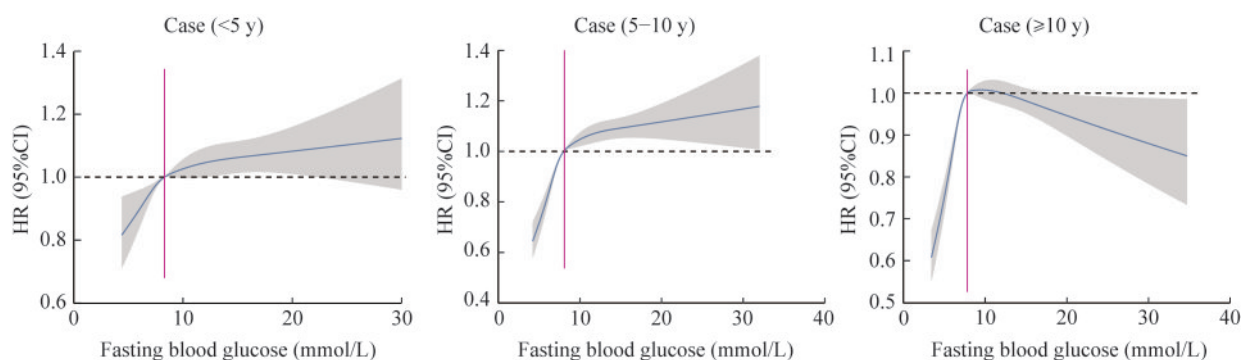


图2 T2DM患者不同病程分组空腹血糖与恶性肿瘤的发病风险趋势图

Fig 2 Risk between fasting blood glucose and malignant tumors in different course groups of T2DM patients

讨 论

上海是我国最早开展城市人群肿瘤登记报告工作的地区,1963年即在全市正式开展恶性肿瘤新病例报告工作,至今已经积累了近50年的肿瘤登记数据及相关统计信息^[17],根据《上海市社区糖尿病防治指南》工作要求,2004年起上海市闵行区试点开展社区糖尿病患者的登记和随访管理工作^[18]。本研究采用回顾性队列研究的方式将上海市恶性肿瘤登记信息与闵行区EHR系统中的社区T2DM

患者管理信息进行整合,开展一项随访时间长、随访结局完整的数据分析,为制定科学合理的防控策略提供参考。

研究收集2004—2020年17年间闵行区70 361名患者的糖尿病登记信息以及登记管理以后肿瘤的发病信息,队列平均随访时间9.25年,整个研究样本量大,随访时间长,且数据完整、准确,具有较好的代表性。一项长达30年的随访研究^[19]表明,糖尿病患者恶性肿瘤发病率7.18/千人年,T2DM患者癌症风险比血糖正常人群升高3.34倍,一项基于医院为研究现场的前瞻性队列研究^[20]显示男女糖尿

病患者恶性肿瘤发病率均在1 000/10万人年。本研究表明T2DM患者全人群恶性肿瘤发病率为868.14/10万人年,与以上结论基本一致。关于T2DM致癌的讨论比较多:长期高血糖状态导致毛细血管基底膜增厚、通透性下降、细胞线粒体上的呼吸酶受损、有氧代谢发生障碍、无氧酵解增强,进而为肿瘤细胞的增殖提供了丰富的营养^[21-22]。同时,胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症在恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用。胰岛素抵抗导致的持续性高胰岛素血症可使胰岛素控制的糖代谢作用发生紊乱,进而增强胰岛素的抗凋亡和促有丝分裂作用,促使肿瘤的发生和发展^[23-24]。研究发现,随着病程的延长其恶性肿瘤的结局效应逐渐降低,提示在新诊断的糖尿病患者中糖尿病与恶性肿瘤高度相关,国内外多项研究均得出类似的结论^[20,25-27]。除因T2DM诊断带来的健康关注导致肿瘤早期检出增加外,早期T2DM中的高胰岛素血症在促进恶性肿瘤发展方面可能比高血糖起着更大的作用,即当内源性胰岛素分泌由于 β 细胞功能的消失而逐渐耗尽时,恶性肿瘤的风险逐渐降低^[28]。

进一步就空腹血糖浓度对恶性肿瘤的影响进行分析,证实空腹血糖与恶性肿瘤发病的风险不符合比例风险假定,因此采用RCS图进行比较分析,结果显示全人群以及性别、病程分组,均出现快速升高、后减缓或降低的非线性趋势,结果不受年龄影响。提示受试T2DM患者早期血糖浓度对恶性肿瘤发病的作用快速上升,且上升趋势随着浓度升高逐渐减缓,但整体维持在较高水平。随着病程延长,T2DM患者的恶性肿瘤发病率与血糖浓度的关系出现先升后降的趋势,提示血糖敏感状态的患者应该高度关注恶性肿瘤。当然,不排除因年龄增加等导致的死亡增加。对此,应加强T2DM患者的宣教与科普,减少患者误认为血糖浓度越高健康危害越严重,以便进行科学的自我血糖管理,促进人群健康。

鉴于糖尿病患者的日益增多,应对其潜在的健康危害给予重视,除降低血管病变外,癌症的健康风险也应被关注。对此,建议开发并推广行之有效的宣传策略、简便易行的控糖措施,经济适宜的检测措施。

作者贡献声明 刘蒲 数据统计和分析,论文

撰写。李俊 数据收集。许慧琳 研究设计,数据分析,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] RISK FACTOR COLLABORATIONNCD. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1513-1530.
- [2] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 9th edition 2019. [EB/OL]. (2019-11-14) [2023-07-12]. <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
- [3] GENUTH S, EASTMAN R, KAHN R, *et al.* Implications of the United kingdom prospective diabetes study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: S28-S32.
- [4] SINGH GM, DANAEI G, FARZADFAR F, *et al.* The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e65174.
- [5] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Clinical guidelines for type 2 diabetes [EB/OL]. (2008-05-28) [2023-07-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg66>.
- [6] CAO M, LI H, SUN D, CHEN W. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5): 205-210.
- [7] KIM YJ, OH CM, PARK SK, *et al.* Fasting blood glucose and risk of incident pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0274195.
- [8] TSILIDIS KK, KASIMIS JC, LOPEZ DS, *et al.* Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies [J]. *BMJ*, 2015, 350: g7607.
- [9] TRAN TT, LEE J, GUNATHILAKE M, *et al.* Influence of fasting glucose level on gastric cancer incidence in a prospective cohort study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(1): 254-261.
- [10] HAN H, ZHANG T, JIN Z, *et al.* Blood glucose concentration and risk of liver cancer: systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50164-50173.
- [11] ARGIRION I, WEINSTEIN SJ, MÄNNISTÖ S, *et al.* Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(10): 1519-1524.
- [12] SHI J, XIONG L, LI J, *et al.* A linear dose-response

- relationship between fasting plasma glucose and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17591.
- [13] KHATEEB J, FUCHS E, KHAMAISI M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship [J]. *Rev Diabet Stud*, 2019, 15: 1-15.
- [14] PEARSON-STUTTARD J, ZHOU B, KONTIS V, *et al*. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(2): 95-104.
- [15] CUI XR, LI J, YANG YT, *et al*. Long-term fasting glucose variability and risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective population-based cohort study in Shanghai [J]. *J Diabetes*, 2022, 14(11): 727-738.
- [16] JEE SH, OHRR H, SULL JW, *et al*. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women [J]. *JAMA*, 2005, 293(2): 194-202.
- [17] 张薇, 鲍萍萍, 项永兵. 上海市肿瘤登记工作的历史、发展和现状 [J]. *上海预防医学*, 2019, 31(9): 717-723.
- [18] 李锐, 杨群娣, 施亮, 等. 上海市社区糖尿病患者管理模式及方法初探 [J]. *药品评价*, 2008, 5(4): 185-187.
- [19] HE S, WANG J, SHEN X, *et al*. Cancer and its predictors in Chinese adults with newly diagnosed diabetes and impaired glucose tolerance (IGT): a 30-year follow-up of the Da Qing IGT and Diabetes Study [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(1): 102-108.
- [20] 陈伦文, 周阳, 闫国栋, 等. 2型糖尿病的恶性肿瘤风险: 一项基于人群的前瞻性研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(26): 3238-3245.
- [21] HAHN T, BARTH S, HOFMANN W, *et al*. Hyperglycemia regulates the glucose-transport system of clonal choriocarcinoma cells in vitro. A potential molecular mechanism contributing to the adjunct effect of glucose in tumor therapy [J]. *Int J Cancer*, 1998, 78(3): 353-360.
- [22] HAN L, MA Q, LI J, *et al*. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27074.
- [23] BELFIORE A, FRASCA F, PANDINI G, *et al*. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(6): 586-623.
- [24] YU H, ROHAN T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(18): 1472-1489.
- [25] LEGA IC, WILTON AS, AUSTIN PC, *et al*. The temporal relationship between diabetes and cancer: a population-based study [J]. *Cancer*, 2016, 122(17): 2731-2738.
- [26] JOHNSON JA, BOWKER SL, RICHARDSON K, *et al*. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias [J]. *Diabetologia*, 2011, 54: 2263-2271.
- [27] CARSTENSEN B, WITTE DR, FRIIS S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 948-958.
- [28] HU Y, ZHANG X, MA Y, *et al*. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: a prospective study in two US cohorts [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(4): 381-389.

(收稿日期: 2023-07-20; 编辑: 王蔚)