

The relationship between exposure to cadmium and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

Parisa Farahmandian¹ , Abdollah Mohammadian-Hafshejani² , Abdolmajid Fadaei³ ,
Ramezan Sadeghi^{3*} 

¹Master's student in Environmental Health Engineering, Student Research Committee, Faculty of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Modeling in Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

³Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 11 Jan 2023

Accepted: 5 Mar 2023

ePublished: 26 Jun 2023

Keywords:

- Systematic review
- Meta-analysis
- Relative risk
- Prostate cancer
- Cadmium

Abstract

Background. Prostate cancer is the second most common cancer in men and the fifth leading cause of death worldwide. Our aim in this study was to investigate the relationship between exposure to cadmium and the incidence of prostate cancer through conducting a systematic review and meta-analysis method.

Methods. The Studies that investigated the relationship between cadmium and prostate cancer were searched and retrieved from the international databases until May 2022. (χ^2) and (I^2) statistical tests were used respectively to determine the presence and size of heterogeneity; Egger's and Bagg's tests were used to determine the existence of diffusion bias; and meta-regression and sensitivity analysis were used to identify the source of heterogeneity. All analyses were performed by Stata (Version 15) statistical software.

Results. It was observed that the relative risk of prostate cancer occurrence compared to the base group, in people exposed/exposed to a dose higher than the base level was equal to 1.05(95% CI:0.94-1.17; $P=0.372$); Meanwhile, no statistically significant relationship was observed between exposure to cadmium or exposure levels exceeding the baseline and prostate cancer. According to the results of Egger's test ($P = 0.989$) and Begg's ($P= 0.787$), diffusion distortion was not observed in this study.

Conclusion. Based on the available evidence, although exposure to cadmium leads to an increase in the risk of prostate cancer, this risk increase is not statistically significant.

Practical Implications. The World Health Organization should think with a more serious approach to the relationship between environmental health and cancers.

How to cite this article: Farahmandian P, Mohammadian-Hafshejani A, Fadaei A, Sadeghi R. The relationship between exposure to cadmium and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2023;45(3):196-210. doi: 10.34172/mj.2023.025 Persian.

Extended Abstract

Background

Prostate cancer is the second most common cancer in men and the fifth cause of death

worldwide. Cadmium is one of the heavy metals whose exposure affects biological processes related to cancer. This element, like some other heavy metals,

*Corresponding author; Email: ramezansadeghi@yahoo.com

© 2023 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

can have androgenic activity, so exposure of prostate cells to cadmium leads to cell growth stimulation, increased gene expression and androgen receptor activation, which may lead to prostate cancer. Our aim in this study was to investigate the relationship between exposure to cadmium and the occurrence of prostate cancer with a systematic review and meta-analysis method.

Methods

This research was a systematic review and meta-analysis that was conducted using information and data from articles that examined the relationship between exposure to cadmium and the risk of prostate cancer until May 2022. To carry out this research, scientific databases, and databanks were searched in a systematic method to retrieve related articles. In this study, contact with cadmium was considered as exposure and the occurrence of prostate cancer as the outcome. All published articles with a case-control, cross-sectional and cohort design that investigated the relationship between exposure to cadmium and the risk of prostate cancer were considered. In this review, only articles conducted on human populations and published in the English language were considered. If the effect size of the relationship between exposure to cadmium and the risk of prostate cancer was not reported in a study or could not be calculated based on the information provided in the article, the study in question would be excluded from this review. After the search process, all the retrieved articles were sent to the reference management software package (EndNote). The information of the final studies that met the criteria of our research was collected in an electronic form and recorded in the Excel environment. The New Castle-Ottawa scale checklist was used to evaluate the quality of cross-sectional, case-control and cohort studies. Statistical tests such as Chi-squared test (χ^2) and I^2 were used to determine the presence and size of heterogeneity, and meta-regression and sensitivity analysis were used to identify the source of heterogeneity. In addition, Egger's and Begg's tests were used to determine the existence of publication bias. All

analyses were performed by Stata (version 15) statistical software.

Results

In the systematic search conducted in databases and international scientific information banks in general, 794 articles were retrieved. Considering the inclusion and exclusion criteria, finally 16 articles were included in this systematic review and meta-analysis. Of these, 11 studies were conducted with case-control design, and 5 studies were conducted with cohort design. The studied population in these studies is equal to 244,170 people.

In this study, it was observed that the relative risk of prostate cancer occurrence in people exposed/exposed to a dose higher than the base level is equal to 1.05 (95% CI: 0.94 - 1.17; p-value = 0.372). Therefore, no statistically significant relationship was observed between exposed/exposed to a dose higher than the base level and prostate cancer. In the investigation of the relationship between exposure to cadmium and the occurrence of prostate cancer, no publication bias was observed, as the results of the Egger's test was equal to (p-value = 0.989) and Begg's test was equal to (p-value = 0.787). In order to evaluate the source of heterogeneity between the results of different studies in investigating the relationship between exposure to cadmium and the occurrence of prostate cancer, a meta-regression was performed, which includes variables such as the year of the study, geographical location, sample size, study design, average age, and quality assessment score. The results of the meta-regression analysis showed that there was no significant source of heterogeneity. In this study, in addition to meta-regression, sensitivity analysis was also used to identify the source of heterogeneity. This method was used to identify the effect of each study on the final result of the analysis. In this method, the final effect was estimated by removing studies one by one in order to evaluate the reliability of meta-analysis results. However, the results of this analysis showed that the relative risk estimated in the meta-analysis was not significantly affected by the results of any one of the included studies, which somehow indicated the strength of the results of the meta-

analysis. In this study, it was observed that the relative risk of prostate cancer occurrence in people exposed/exposed to a dose higher than the base level in cohort studies was equal to 1.04 (95% CI:0.93-1.16; p-value =0.524), in case-control studies was equal to 1.10 (95% CI:0.83-1.45; p-value =0.511), in studies conducted in the American countries was equal to 1.00(95% CI:0.80-1.25; p-value =0.991), in the European countries was equal to 1.10 (95% CI:0.96-1.26; p-value =0.153), and in the Asian countries was equal to 0.57 (95% CI:0.34-0.97; p-value =0.040).

Conclusion

In this study, it was observed that the relative risk of prostate cancer occurrence in people exposed/exposed to a dose higher than the base level was equal to 1.05 (95% CI: 0.94-1.17; p-value =0.372). Therefore, no statistically significant relationship was observed between exposure to cadmium or exposure levels exceeding the baseline and prostate cancer.

ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر سرطان پروستات: مرور نظام مند و متاآنالیز

پریسا فرهمنديان^۱، عبدالله محمديان هفشجانی^۲، عبدالمجید فدایی^۳، رمضان صادقی^{۳*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی بهداشت محیط، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۲ مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۳ گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

چکیده

زمینه. سرطان پروستات دومین سرطان شایع در مردان و پنجمین علت مرگومیر در سراسر جهان است. هدف ما در این مطالعه بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات با روش مطالعاتی مرور نظام مند و متاآنالیز است.

روش کار. مطالعات منتشر شده در پایگاه های اطلاعاتی بین المللی در زمینه بررسی ارتباط بین کادمیم و سرطان پروستات تا ماه می سال ۲۰۲۲، جستجو و بازیابی شدند. از آزمون های آماری کای اسکوتر (x^2) و I^2 به ترتیب برای تعیین وجود و اندازه ناهمگنی، از آزمون های ایگر و بگ برای تعیین وجود تورش انتشار و از روش متا رگرسیون و آنالیز حساسیت جهت شناسایی منشا ناهمگنی استفاده شد. تمام تحلیل ها توسط نرم افزار آماری Stata نسخه ۱۵ انجام شد.

یافته ها. در این مطالعه مشاهده شد که خطر نسبی رخداد سرطان پروستات نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه برابر $P=0/372$; $1/17$ - $0/94$ CI: ۹۵ درصد) ۱/۰۵ است. بنابراین بین مواجهه با کادمیم و یا مواجهه با سطح بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان پروستات ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد. با توجه به نتایج آزمون ایگر $P=0/989$ و بگ $P=0/787$ در این مطالعه تورش انتشار مشاهده نشد.

نتیجه گیری. بر اساس شواهد، هر چند مواجهه با کادمیم منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات می شود، اما این افزایش خطر از نظر آماری معنادار نیست.

پیامدهای عملی. سازمان بهداشت جهانی با رویکرد جدی تری نسبت به ارتباط بهداشت محیط و سرطان ها توجه کند.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۱

پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۴

انتشار برخط: ۱۴۰۲/۴/۵

کلیدواژه ها:

- مطالعه مروری نظام مند
- متاآنالیز
- خطر نسبی
- سرطان پروستات
- کادمیم

مقدمه

میزان بروز سرطان پروستات در کشورهای مختلف بسیار متغیر بوده و نشان دهنده نقش مهم عوامل محیطی در ایجاد سرطان پروستات است. فلزات سنگین از آلاینده های متداول محیطی هستند که نقش تعدادی از این فلزات در سرطان زایی انسانی تایید شده است. برخی از فلزات با فعالیت های استروژنی و یا آندروژنی، می توانند در ایجاد سرطان نقش داشته باشند.^۲

از مهم ترین فلزات سنگین می توان به آرسنیک، باریم، کادمیم، کروم، سرب، جیوه، سلنیوم و نقره اشاره کرد. این

سرطان پروستات دومین سرطان شایع در مردان و پنجمین علت مرگومیر در سراسر جهان است. سرطان پروستات ممکن است در مراحل اولیه بدون علامت باشد. بروز سرطان پروستات و میزان مرگومیر ناشی از آن به شدت با سن مرتبط است و بیشترین بروز آن در مردان مسن (بیش از ۶۵ سال) مشاهده می شود. مردان آفریقایی - آمریکایی بالاترین میزان بروز و نوع تهاجمی تر سرطان پروستات را در مقایسه با مردان سفیدپوست دارند.^۱

* نویسنده مسؤول: ایمیل: ramezansadeghi@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

شفاف بر اساس شواهد موجود بسیار کمک‌کننده باشد. در مطالعه حاضر هدف ما این است که با استفاده از روش مرور نظام‌مند و متاآنالیز، ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات را بررسی کرده و با استفاده از نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه، یک نتیجه‌گیری مناسب در این خصوص ارائه کنیم.

روش کار

این پژوهش، یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز است که با استفاده از اطلاعات و داده‌های حاصل از مطالعات مورد - شاهدهی، مقطعی و هم‌گروهی - که ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات را طی سال‌های ۱۹۶۷ تا ماه می سال ۲۰۲۲ بررسی کرده‌اند - انجام شده است.

پایگاه‌های علمی و بانک‌های اطلاعاتی آ‌اس‌آی وب آو ساینس (ISI web of science)، کاکرین (Cochrane)، ساینس دیرکت (Science Direct)، اسکوپوس (Scopus)، پاب‌مد (PubMed) و گوگل اسکولار (Google Scholar) به روش نظام‌مند جهت بازایی مقالات مرتبط جستجو شدند. در این مطالعه تماس با کادمیم به‌عنوان مواجهه و ایجاد سرطان پروستات به‌عنوان پیامد در نظر گرفته شد. برای انجام جستجو از کلیدواژه‌های کادمیم و سرطان پروستات و مترادف‌های آنها بر اساس مش (Mesh) پاب‌مد استفاده شد. در هنگام جستجوی نظام‌مند هر پایگاه الکترونیک، از راهنما و دستورالعمل‌های مختص همان پایگاه پیروی شد.

تمام مقالات منتشر شده با طراحی مورد - شاهدهی، مقطعی و هم‌گروهی - که ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات را بررسی کرده‌اند - و تنها مقالاتی که روی جمعیت‌های انسانی انجام شده و به زبان انگلیسی چاپ شده بودند وارد مطالعه شدند.

در صورتی که اندازه اثر ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات در مطالعه‌ای گزارش نشده و یا بر اساس اطلاعات ارائه شده در مقاله، قابل محاسبه نبود، مطالعه مورد نظر از بررسی مروری حذف شد.

بعد از بازایی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی و بانک‌های علمی مختلف، تمام مقالات بازایی شده به نرم‌افزار مدیریت مرجع‌دهی اند نوت ارسال شدند. در این نرم‌افزار با استفاده از امکان تکرارگیری، مقالات تکراری شناسایی و حذف شدند. سپس با مطالعه عنوان مقالات باقی‌مانده، مطالعاتی که معیارهای ورود را نداشتند، شناسایی و حذف شدند. در مرحله بعد چکیده و متن کامل مقالات باقی‌مانده برای تصمیم‌گیری نهایی در خصوص

عناصر اغلب در مقادیر کم در محیط وجود دارند و می‌توانند برای سلامت انسان خطرناک باشند. انسان از طریق بلع، استنشاق، مواجهه شغلی و یا زندگی در نزدیکی صنایع و معادن، در معرض این فلزات قرار می‌گیرد.^۳

کادمیم یکی از فلزات سنگین بسیار سمی است. همه خاک‌ها و سنگ‌ها مانند زغال‌سنگ و کودهای معدنی، حاوی مقداری کادمیم هستند. این عنصر کاربردهای زیادی مانند تولید باتری، رنگ‌دانه‌ها، پوشش‌های فلزی و پلاستیک‌ها دارد.^۳

این عنصر با نیمه‌عمر بسیار طولانی (۱۰ تا ۳۰ سال) خطرات جدی برای سلامت انسان همراه دارد.^۴ قرار گرفتن در معرض کادمیم بر فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با سرطان تاثیر می‌گذارد.^۵ کادمیم و ترکیبات آن در سال ۱۹۹۳ توسط IARC به‌عنوان "سرطان‌زا برای انسان (گروه ۱)" طبقه‌بندی شدند.^۶

کادمیم به صورت عمده بعد از جذب از طریق سیستم گوارشی، تنفسی و پوستی، در کبد تجمع می‌یابد. در کبد، کادمیم با تشکیل کمپلکس با پروتئینی به نام متالوتیونین‌ها، از کبد وارد جریان خون شده و در کلیه، قشر مغز، بیضه، طحال، قلب، ریه‌ها، تیموس، غدد بزاقی، پروستات، پانکراس و اعصاب مرکزی تجمع می‌یابد. کادمیم در بدن به دلیل شباهت اتمی با فلزات دیگر مانند آهن، روی و کلسیم به‌راحتی از مسیرهای جذب و حمل‌ونقل این مواد معدنی ضروری، برای ورود به سلول‌ها استفاده می‌کند.^{۸،۷}

کادمیم مانند برخی دیگر از فلزات سنگین می‌تواند فعالیت آندروژنی داشته و مواجهه سلول‌های پروستات با کادمیم موجب تحریک رشد سلولی، افزایش بیان ژن و فعال‌شدن گیرنده آندروژن می‌شود و این فرایندها ممکن است منجر به سرطان پروستات شوند.^۹

ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات در مطالعات زیادی ارزیابی شده است.^{۱۰-۲۰} در برخی از مطالعات مشاهده شده است که مواجهه با کادمیم منجر به افزایش خطر ایجاد سرطان پروستات می‌شود.^{۱۲، ۱۷-۱۴، ۲۴-۱۹} در حالی که در مطالعات دیگر، مواجهه با کادمیم منجر به کاهش خطر ایجاد سرطان پروستات می‌شود.^{۱۳} با این وجود در برخی از مطالعات نیز ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد.^{۱۰، ۱۱، ۱۸، ۲۵، ۲۶} در شرایطی که نتایج مطالعات اولیه متناقض است، طرح مطالعاتی مروری نظام‌مند و متاآنالیز می‌تواند در دستیابی به یک پاسخ روشن و

کای اسکوتر (x^2) و I^2 به ترتیب برای تعیین وجود و اندازه ناهمگنی، از نمودار کیفی جهت نمایش گرافیکی و از آزمون‌های ایگر و بگ برای تعیین وجود تورش انتشار استفاده شد. جهت تعیین نقش متغیرهای مختلف مانند سال انجام مطالعه، موقعیت جغرافیایی، حجم نمونه مطالعه و نمره ارزیابی کیفیت مقالات، در تفاوت بین نتایج مطالعات اولیه و یا ناهمگنی بین نتایج مطالعات، از روش متا رگرسیون استفاده شد. همچنین برای بررسی تاثیر نتایج هر یک از مطالعات وارد شده به متاآنالیز بر نتیجه نهایی، از رویکرد آنالیز حساسیت استفاده شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها توسط نرم‌افزار آماری Stata نسخه ۱۵ انجام شد.

یافته‌ها

در جستجوی نظام‌مند انجام‌شده در پایگاه‌ها و بانک‌های اطلاعات علمی بین‌المللی، به طور کلی تعداد ۷۹۴ مقاله بازیابی شد. با تکرار گیری، تعداد ۴۶۷ مقاله حذف و ۳۲۷ مقاله در مطالعه باقی ماند. با بررسی تک‌تک عناوین مقالات، ۲۶۳ مقاله به دلیل مرتبط نبودن عنوان با هدف این مطالعه حذف شدند و ۶۴ مقاله مرتبط باقی ماندند. با بررسی این مقالات، تعداد ۳۸ مقاله به دلیل مرتبط نبودن متن کامل مقاله، تعداد ۳ مطالعه به دلیل مروری بودن و ۴ مقاله به دلیل عدم گزارش اندازه اثر از مطالعه خارج شدند و تعداد ۱۵ مقاله باقی ماند. ۱۹، ۱۰-۱۲، ۲۱-۲۶ در بررسی مرجع مقالات، یک مقاله مرتبط شناسایی و در تحلیل در نظر گرفته شد.^۸ بنابراین در مجموع ۱۶ مقاله وارد این مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز شد (شکل ۱).

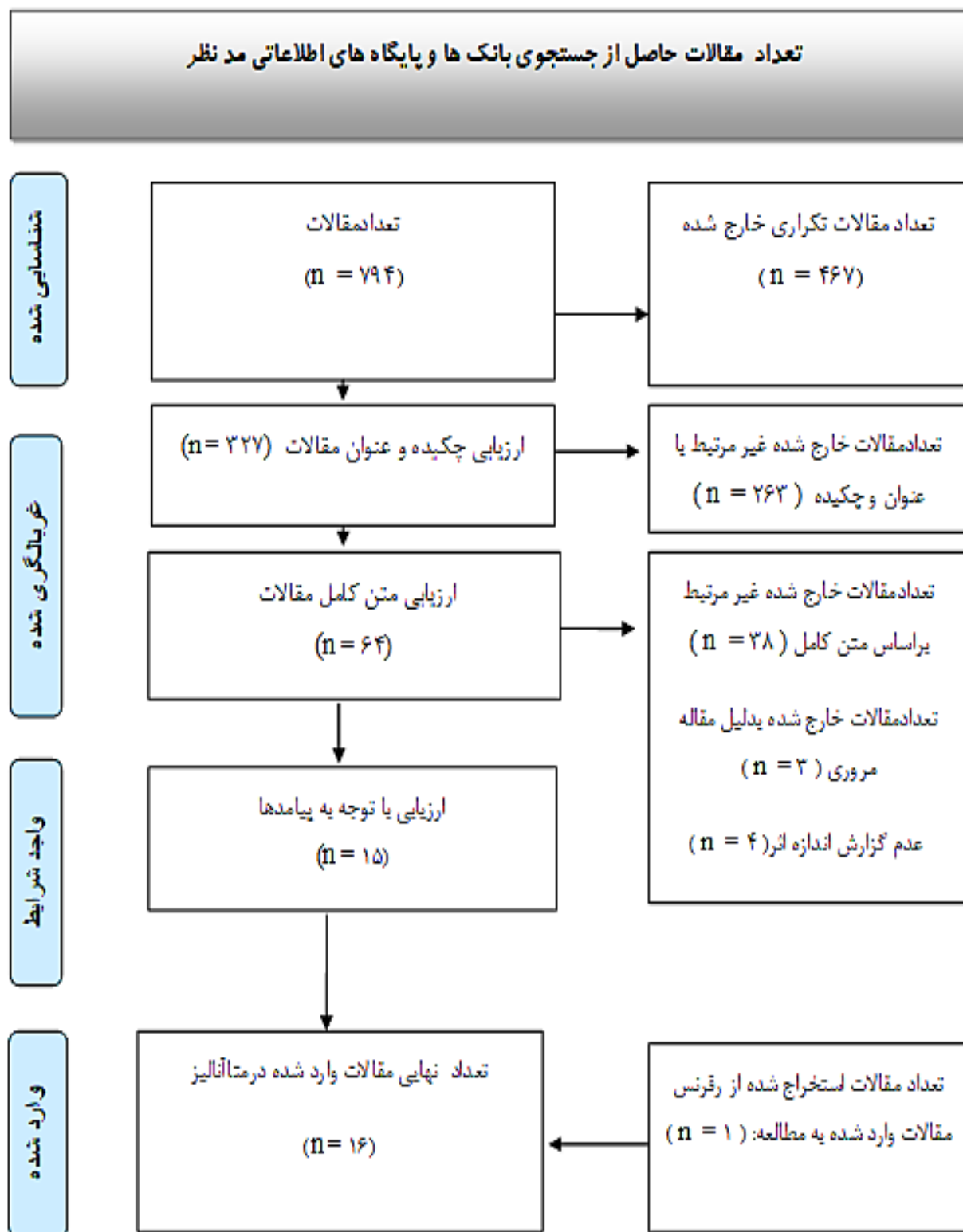
به طور کلی ۱۶ مقاله ۱۰-۱۲، ۱۹-۲۱ وارد این مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز شد که از این تعداد، ۱۱ مطالعه به صورت مورد-شاهدی^{۱۰-۱۲، ۲۱} و ۵ مطالعه کوهورت^{۲۰-۲۱} بودند. همچنین شش مطالعه در ایالات متحده آمریکا^{۱۰، ۱۳، ۱۸-۲۱}، دو مطالعه در سوئد^{۲۲}،^{۲۴} دو مطالعه در انگلستان^{۱۵، ۱۹}، یک مطالعه در دانمارک^{۲۵}، یک مطالعه در ژاپن^{۲۳}، یک مطالعه در تایوان^{۱۱}، یک مطالعه در ایتالیا^{۱۳}، یک مطالعه در کانادا^{۲۶} و یک مطالعه در هلند^{۱۴} انجام‌شده بود. جمعیت بررسی شده در این مطالعات در مجموع ۲۴۴۱۷۰ نفر است (جدول ۱ و ۲). در این مطالعه مشاهده شد که خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه برابر با $(P=0/۳۷۲)$ ؛ $1/۱۷$ - $۰/۹۴$ CI: ۹۵ درصد $۱/۰۵$ است. بنابراین بین مواجهه با کادمیم و یا دریافت سطح مواجهه بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان پروستات ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد (نمودار ۱).

مقالاتی که در تحلیل وارد می‌شوند، بررسی شدند. اطلاعات مطالعات نهایی باقی‌مانده - که معیارهای مورد نظر پژوهش ما را داشتند - در فرم الکترونیکی جمع‌آوری و در محیط اکسل ثبت شد. این اطلاعات شامل نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار مطالعه، کشور محل انجام مطالعه، حجم نمونه مطالعه، مقدار دوز مواجهه با کادمیم، میانگین سن شرکت‌کنندگان، نوع مطالعه، منبع مواجهه، نوع نمونه مورد استفاده برای تشخیص سطح کادمیم و اندازه اثر به صورت خطر نسبی یا نسبت خطر و یا نسبت شانس بافاصله اطمینان ۹۵ درصد و فهرست متغیرهای تطبیق شده در هر مطالعه، استخراج و ثبت شد. در مطالعاتی که اندازه اثر مورد نظر گزارش نشده بود ولی اطلاعاتی برای محاسبه آن شاخص وجود داشت، با کمک جدول ۲ در ۲، اندازه اثر و فاصله اطمینان مربوطه محاسبه شد. اندازه اثر در مطالعات گوناگون به صورت نسبت شانس (OR)، نسبت خطر (HR) یا خطر نسبی (RR) گزارش شده بود، اما به دلیل کم بودن میزان بروز سرطان پروستات، در این مطالعه تمام آنها معادل خطر نسبی در نظر گرفته شدند.

نتایج مطالعات دقیق‌تر به واقعیت نزدیک‌تر است و باید با شیوه مناسبی کیفیت مقالات اندازه‌گیری شود. بنابراین برای ارزیابی کیفیت مقالات مقطعی، مورد - شاهدی و هم‌گروهی از چک‌لیست مقیاس نیوکاسل-اوتوا (New castle-Ottawa scale) به دلیل قابلیت امتیازدهی کمی، استفاده کردیم.^{۲۷}

چک‌لیست مقیاس نیوکاسل-اوتوا بر اساس رویکرد تخصیص ستاره متناسب با درجه کیفیت مطالعات غیر مداخله‌ای است. این ابزار در سه بخش شامل معیارهای انتخاب، قابل مقایسه بودن و بسته به نوع مطالعه، نتیجه (در مطالعات کوهورت) یا در معرض مواجهه قرار گرفتن (در مطالعات مورد - شاهدی)، مطالعه را بررسی می‌کند و برای هر قسمت یک سری از گزینه‌های پاسخ ارایه شده است. برای هر گزینه - به استثنای مورد مربوط به قابل مقایسه بودن که امکان تخصیص دو ستاره را فراهم می‌کند - حداکثر یک ستاره داده می‌شود. در این چک‌لیست حداکثر امتیاز قابل کسب، ۹ و حداقل ۰ است. در تقسیم‌بندی مقالات از نظر کیفیت، مطالعات با نمره بالاتر از ۶، از نظر کیفیت در رتبه خوب، نمره ۴ تا ۶ در رتبه متوسط و نمره کمتر از ۴ در رتبه ضعیف قرار می‌گیرند.^{۲۸}

در مطالعات وارد شده به متاآنالیز، در صورت وجود اختلاف اساسی در جهت و یا اندازه اثر بین مطالعات مختلف، ناهمگنی (هتروژنیستی) مشاهده شده و از آزمون‌های آماری و گرافیکی برای ارزیابی آن استفاده می‌شود. در این مطالعه از آزمون‌های آماری



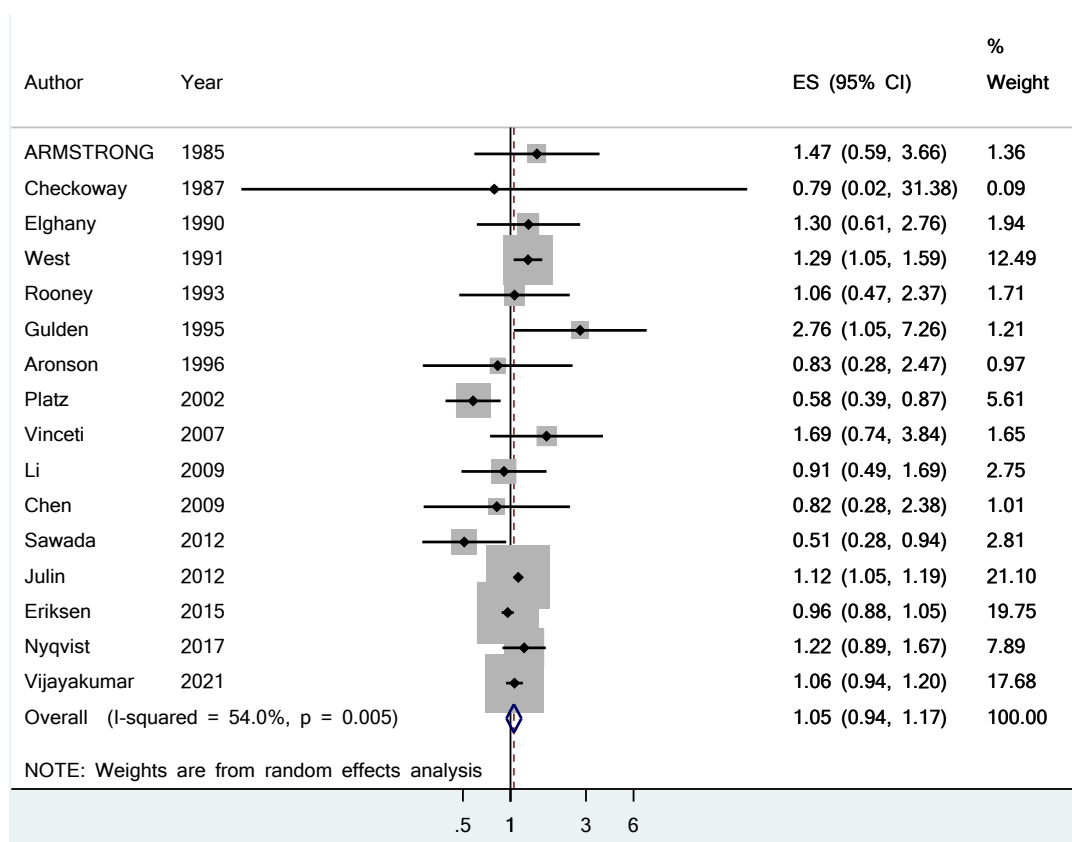
شکل ۱. فلوچارت مطالعات وارد شده در متاآنالیز جهت بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات

جدول ۱. ویژگی‌های مطالعات وارد شده در متاآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات

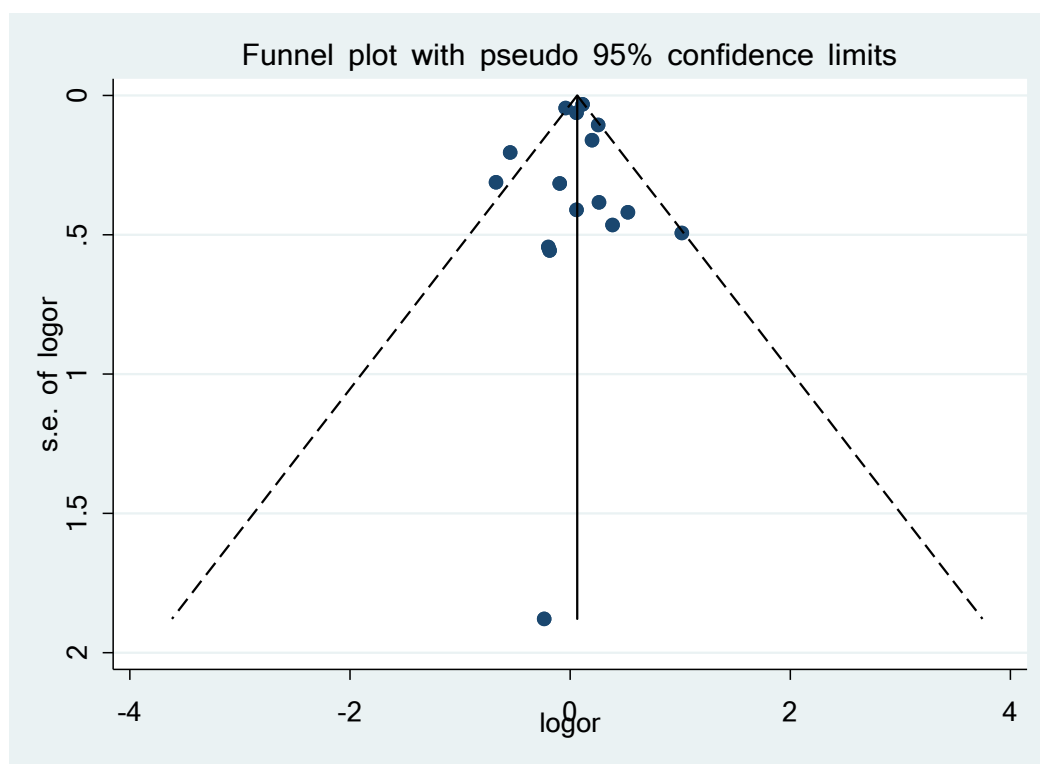
نویسنده اول	سال	کشور	حجم نمونه	میانگین سن (سال)	نوع مطالعه	نوع مواجهه	نوع نمونه	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	نمره ارزیابی کیفیت مطالعه
آرمسترانگ ^{۱۹}	۱۹۸۵	انگلستان	۱۵۴	-	مورد - شاهدی	مواجهه شغلی	قرارگرفتن در معرض کادمیم در شغل	۱/۵۵(۰/۴۹-۴/۹۳)	۷
چکووی ^{۱۸}	۱۹۸۷	ایالت متحده آمریکا	۱۰۴	۶۸/۲	مورد - شاهدی	مواجهه شغلی	قرارگرفتن در معرض کادمیم در شغل	۰/۷۹(۰/۰۱-۱۵/۷۸)	۵
الگانی ^{۱۷}	۱۹۹۰	ایالت متحده آمریکا	۳۱	۶۰	مورد - شاهدی	مواجهه شغلی	قرارگرفتن در معرض کادمیم در شغل یا صنعت	۱/۳۳(۰/۶۰-۲/۷۱)	۸
وست ^{۱۶}	۱۹۹۱	ایالات متحده آمریکا	۱۰۳۷	۶۰	مورد - شاهدی	کادمیم غذایی	دریافت کادمیم در رژیم غذایی	۱/۵۰(۱/۰۵-۲/۱۶)	۷
رونی ^{۱۵}	۱۹۹۳	انگلستان	۵۴۰	۴۸/۵	مورد - شاهدی	مواجهه‌های شغلی	قرارگرفتن در معرض شغلی کادمیم	۱/۰۶(۰/۴۶-۲/۳۰)	۶
وندربولدن ^{۱۴}	۱۹۹۵	هلند	۱۶۹۱	۷۰/۵	مورد - شاهدی	مواجهه شغلی	مواجهه‌های شغلی "مکرر"	۲/۷۶(۱/۰۵-۷/۲۷)	۶
آرونسان ^{۱۶}	۱۹۹۶	کانادا	۲۵۳۲	۵۲	مورد - شاهدی	مواجهه شغلی	مواجهه‌های شغلی انتخاب‌شده	۰/۸۳(۰/۲۸-۲/۴۸)	۹
پلاتر ^{۱۳}	۲۰۰۲	ایالات متحده آمریکا	۳۴۲	۶۲	مورد - شاهدی تودرتو	کادمیم غذایی	کادمیم ناخن پا	۰/۵۶(۰/۲۸-۱/۱۳)	۹
وینستی ^{۱۲}	۲۰۰۷	ایتالیا	۹۸	۶۳	مورد - شاهدی	مواجهه محیطی و مواجهه در طول عمر	کادمیم ناخن پا	۰/۵۰(۰/۱۱-۲/۵۰)	۸
چن ^{۱۱}	۲۰۰۹	تایوان	۵۲۸	۷۱/۷	مورد - شاهدی	غیر شغلی	کادمیم/ کراتینین ادرار	۰/۴۹(۰/۳۱-۰/۷۸)	۶
چن ^{۱۱}	۲۰۰۹	تایوان	۵۲۸	۷۱/۷	مورد - شاهدی	غیر شغلی	کادمیم خون	۱/۴۴(۰/۷۸-۲/۶۴)	۶
جون لی ^{۱۰}	۲۰۰۹	ایالات متحده آمریکا	۳۵۱	۶۶/۵	مورد - شاهدی	-	کادمیم/کراتینین ادرار	۰/۹۱(۰/۴۹-۱/۶۹)	۵
جولین ^{۲۴}	۲۰۱۲	سوئد	۳۰۸۵	۶۲	کوهورت آینده‌نگر	کادمیم غذایی	دریافت کادمیم در رژیم غذایی	۱/۱۱(۱/۰۱-۱/۲۱)	۹
ساوادا ^{۲۳}	۲۰۱۲	ژاپن	۴۷۰	۶۰	کوهورت آینده‌نگر	کادمیم غذایی	دریافت کادمیم در رژیم غذایی	۱/۰۴(۰/۸۰-۱/۳۷)	۹
اریکسن ^{۲۵}	۲۰۱۵	دانمارک	۱۵۶۷	۵۸	کوهورت آینده‌نگر	کادمیم غذایی	دریافت کادمیم در رژیم غذایی	۰/۹۶(۰/۸۵-۱/۰۸)	۹
نیکویست ^{۲۲}	۲۰۱۷	سوئد	۵۷۲	-	کوهورت آینده‌نگر	سطح آلودگی در خاک	خاک	۱/۰۵(۰/۸۷-۱/۲۷)	۵
ویجایاکومار ^{۲۱}	۲۰۲۱	ایالات متحده آمریکا	۲۳۰۵۴۰	۶۵	کوهورت گذشته‌نگر	کادمیم موجود در هوا	هوا	۱/۰۱(۰/۹۹-۱/۰۴)	۸

جدول ۲. متغیرهای تطبیق شده برای بررسی ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پروستات

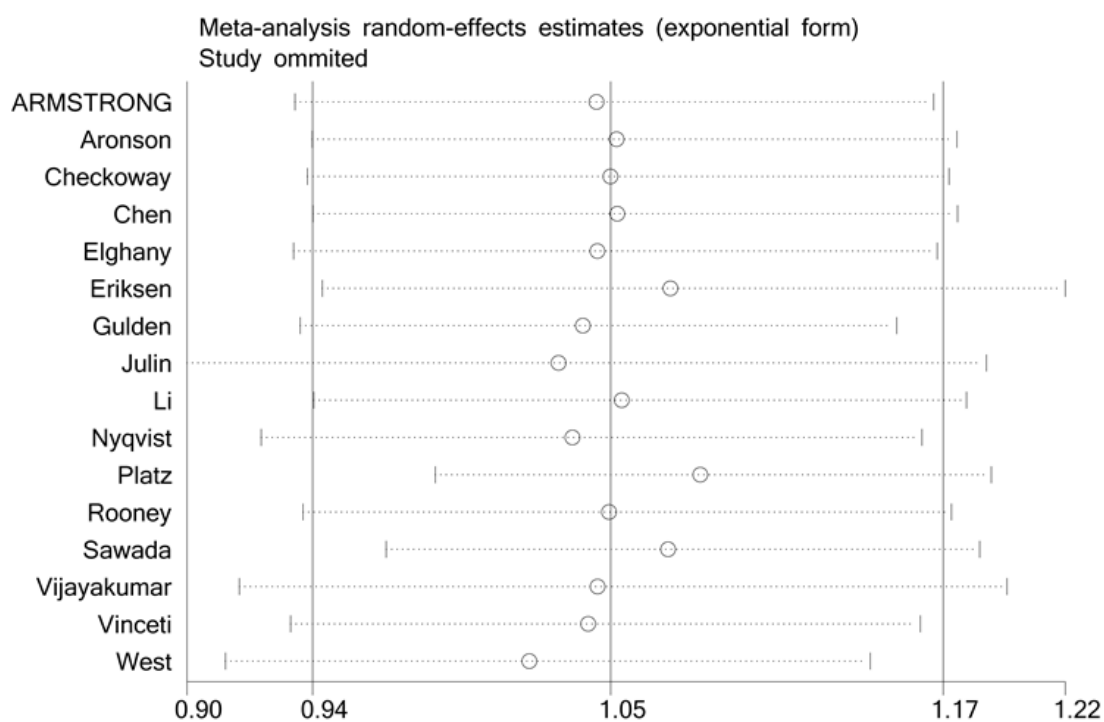
شماره	نویسنده اول	سال	متغیر تطبیق داده شده
۱	آرمسترانگ ^{۱۹}	۱۹۸۵	-
۲	چکوی ^{۱۸}	۱۹۸۷	-
۳	الگانی ^{۱۷}	۱۹۹۰	سن
۴	وست ^{۱۶}	۱۹۹۱	-
۵	رونی ^{۱۵}	۱۹۹۳	سابقه اشتغال در محل‌های پرخطر
۶	وندرگولدن ^{۱۴}	۱۹۹۵	سن
۷	آرونسان ^{۱۳}	۱۹۹۶	سن، قوم، وضعیت اقتصادی و اجتماعی، شاخص کیوتلت (Quetelet)
۸	پلاتز ^{۱۲}	۲۰۰۲	دوز کادمیم باقی‌مانده
۹	وینستی ^{۱۱}	۲۰۰۷	شاخص توده بدنی، وضعیت اجتماعی - اقتصادی، سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی سرطان پروستات، دریافت مواد مغذی غذایی، سلیوم، مس و روی
۱۰	چن ^{۱۰}	۲۰۰۹	سن، وضعیت سیگار کشیدن و موسسه پزشکی ارایه‌کننده خدمات
۱۱	جون لی ^۹	۲۰۰۹	سابقه در معرض کادمیم قرار گرفتن و مراحل سرطان پروستات
۱۲	جولین ^۸	۲۰۱۲	سن (سال)، سابقه خانوادگی سرطان پروستات، سال‌های تحصیل، شاخص توده بدن، دور کمر، معادل متابولیک (MET) ساعت در روز، وضعیت سیگار کشیدن، انرژی دریافتی (کیلوکالری)، مصرف الکل، سلیوم، لیکوپین و کلسیم
۱۳	ساوادا ^۷	۲۰۱۲	سن، منطقه، شاخص توده بدنی، وضعیت سیگار کشیدن، تعداد موارد مصرف الکل، فعالیت بدنی در اوقات فراغت، مصرف گوشت، سویا، سبزی‌ها و میوه
۱۴	اریکسن ^۶	۲۰۱۵	تحصیلات (۱۰ سال)، وضعیت سیگار کشیدن، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به باسن و فعالیت بدنی
۱۵	نیکویست ^۵	۲۰۱۷	-
۱۶	ویجایاکومار ^۴	۲۰۲۱	سن در هنگام تشخیص، شاخص‌های اجتماعی جمعیت‌شناختی در سطح شهرستان، شیوع مصرف سیگار در سطح شهرستان و شاخص کیفیت هوا در سطح شهرستان



نمودار ۱. نمودار انباشت ارتباط بین کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات



نمودار ۲. ارزیابی تورش انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات



نمودار ۳. آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات

جدول ۳. آنالیز زیرگروه‌ها در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات

متغیر	اجزا متغیر	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	P
نوع مطالعه	هم‌گروهی	۱/۰۴ (۰/۱۱-۹۳/۱۶)	۰/۵۲۴
	مورد - شاهدهی	۱/۱۰ (۰/۱۱-۸۳/۴۵)	۰/۵۱۱
	آمریکا	۱/۰۰ (۰/۱۱-۸۰/۲۵)	۰/۹۹۱
محل جغرافیایی	اروپا	۱/۱۰ (۰/۱۱-۹۶/۲۶)	۰/۱۵۳
	آسیا	۰/۵۷ (۰/۰۱-۳۴/۹۷)	۰/۰۴۰
	پایین	۱/۱۸ (۰/۱۰-۹۲/۵۲)	۰/۱۸۲
کیفیت مطالعه	متوسط	۱/۱۳ (۱/۱۰-۰۲/۲۵)	۰/۰۲۰
	خوب	۰/۸۹ (۰/۱۰-۷۴/۰۹)	۰/۲۵۸
	۱۰۰۰ نفر و کمتر	۰/۹۱ (۰/۱۰-۶۷/۲۴)	۰/۵۶۶
حجم نمونه مطالعه	بیشتر از ۱۰۰۰ نفر	۱/۰۹ (۰/۱۰-۹۹/۲۱)	۰/۰۹۴
	میانگین سنی ۶۰ سال و کمتر	۱/۰۶ (۰/۱۰-۸۸/۲۹)	۰/۵۲۹
	میانگین سنی بیش از ۶۰ سال	۱/۰۳ (۰/۱۰-۸۸/۲۲)	۰/۶۹۰
سن			

درصد) ۱/۰۰، در قاره اروپا ($P = 0/153$ ؛ $95\% \text{ CI} : 1/26 - 0/96$ ؛ درصد) ۱/۱۰ و در قاره آسیا ($P = 0/040$ ؛ $95\% \text{ CI} : 0/34 - 0/97$ ؛ درصد) ۰/۵۷ است. همچنین خطر نسبی در مطالعات با کیفیت پایین ($P = 0/182$ ؛ $95\% \text{ CI} : 1/52 - 0/92$ ؛ درصد) ۱/۱۸ مطالعات با کیفیت متوسط برابر با ($P = 0/020$ ؛ $95\% \text{ CI} : 1/25 - 0/02$ ؛ درصد) ۱/۱۳ و در مطالعات با کیفیت بالا ($P = 0/258$ ؛ $95\% \text{ CI} : 0/74 - 0/89$ ؛ درصد) ۰/۸۹ است. همچنین خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات بر اساس حجم نمونه و میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه در جدول ۳ قابل مشاهده است (جدول ۳).

بحث

مطالعاتی که ارتباط بین تماس با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات را مطالعه و ارزیابی کردند، نتایج ناهمسو و ناهمگنی را ارائه داده‌اند. در این شرایط یکی از بهترین روش‌ها برای رسیدن به یک پاسخ روشن و شفاف در مورد یک سوال علمی یا سنجش یک فرضیه، استفاده از مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز است. بر این اساس، هدف ما از انجام این مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز، بررسی ارتباط مواجهه با کادمیم و خطر ایجاد سرطان پروستات است. در این مطالعه مشاهده شد که خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه ($P = 0/372$ ؛ $1/17 - 0/94$ ؛ درصد) ۱/۰۵ است. بنابراین بین مواجهه با کادمیم و دریافت سطح مواجهه بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان پروستات ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد. کادمیم یک عنصر فلزی است که اثرات سمی بالایی دارد و نیمه‌عمر حذفی آن بین ۱۰ تا ۳۰ سال است و در بدن انسان به‌ویژه در کلیه‌ها تجمع می‌یابد.^{۳۹} پس از جذب کادمیم، در بدن به پروتئینی به نام متالوتیونین

در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات تورش انتشار مشاهده نشد و نتایج آزمون ایگر برابر با ($P = 0/989$) و آزمون بگ برابر با ($P = 0/787$) است. همچنین نمودار قیفی جهت بررسی سوگیری انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات در نمودار ۲ قابل مشاهده است. جهت ارزیابی منبع ایجاد ناهمگنی بین نتایج مطالعات مختلف در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات، یک متا رگرسیون انجام شد که شامل متغیرهایی مانند سال انجام مطالعه، موقعیت جغرافیایی، حجم نمونه مطالعه، طراحی مطالعه، میانگین سنی و نمره ارزیابی کیفیت مقالات بود. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل متا رگرسیون نشان داد که هیچ منبع قابل توجهی از ناهمگنی وجود ندارد ($P > 0/05$). در این مطالعه جهت شناسایی منبع ناهمگنی، علاوه بر متا رگرسیون، از رویکرد آنالیز حساسیت نیز استفاده شد. این روش با هدف شناسایی تاثیر هر مطالعه بر نتیجه نهایی تحلیل، استفاده می‌شود. در این روش با حذف یک‌به‌یک مطالعات، تاثیر نهایی برآورد می‌شود، تا میزان پایایی نتایج متاآنالیز ارزیابی شود. با این حال، نتایج این تحلیل نشان داد که خطر نسبی برآورد شده در متاآنالیز، به طور قابل توجهی تحت تاثیر نتایج هیچ‌کدام از مطالعات وارد شده قرار ندارد که نشان‌دهنده استحکام نتایج متاآنالیز است (نمودار ۳).

در این مطالعه مشاهده شد که خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه در مطالعات هم‌گروهی ($P = 0/524$ ؛ $1/16 - 0/93$ ؛ درصد) ۱/۰۴، در مطالعات مورد شاهدهی ($P = 0/511$ ؛ $1/45 - 0/83$ ؛ درصد) ۱/۱۰، در مطالعات انجام شده در قاره آمریکا ($P = 0/991$ ؛ $1/25 - 0/80$ ؛ درصد) ۱/۰۳

سرطان پروستات در افراد مواجهه یافته با سطوح بالای کادمیم در مقایسه با افراد مواجهه یافته با سطوح کم، $CI: 0/91 - 1/64$ (۹۵ درصد) $1/22$ است که البته این افزایش خطر از نظر آماری معنادار نیست. به صورت مشابهی در یک مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز که در سال ۲۰۱۶ ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات را بررسی کرده است نیز ارتباط آماری معناداری بین مواجهه و پیامد مورد بررسی مشاهده نشد و نسبت شانس ایجاد سرطان پروستات برای سطوح بالای مواجهه نسبت به گروه پایه $CI: 0/48 - 1/55$ (۹۵ درصد) $0/86$ بود. بنابراین نتایج این مطالعه نیز با نتایج حاصل از مطالعه ما همخوانی دارد.

در این مطالعه سعی شده است که به صورت مرور نظام مند و متاآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ایجاد سرطان پروستات بر اساس نتایج شواهد علمی که تا کنون منتشر شده است، ارزیابی شود. هرچند در این مطالعه سعی شده است بیشترین حساسیت در مراحل مختلف انجام مطالعه لحاظ گردد، با این وجود باید در تفسیر نتایج آن احتیاط کرد. زیرا در برخی از مطالعات گروه مرجع در محاسبه خطر نسبی، گروه بدون مواجهه و در برخی از مطالعات گروهی بوده است که در چارک اول از سطوح مواجهه قرار داشته‌اند. همچنین در هر مطالعه تقسیم سطح مواجهه به گروه پایه و یا گروه مواجهه بالا بر اساس دامنه مقادیر مواجهه در همان مطالعه انجام شده است، بنابراین در مطالعات مختلف اندازه متوسط مواجهه در گروه پایه و یا گروه مواجهه بالا، یکسان نیست. یک مشکل در این مطالعه این است که در برخی از مقالات اندازه اثر مورد نظر گزارش نشده بود. در این موارد سعی شد بر اساس سایر اطلاعات ارایه شده در متن مقاله اندازه اثر مربوطه محاسبه و در متاآنالیز نهایی لحاظ شود، باین وجود اندازه اثری که ما محاسبه کردیم یک اندازه اثر خام است که انجام متاآنالیز روی اندازه‌های اثر خام و تطبیق شده با یکدیگر، از نظر آماری بدون مشکل نیست. چون در برخی از مطالعات سعی شده است که اثر متغیرهای مخدوش‌کننده در تحلیل در نظر گرفته شود، در حالی که در مطالعات دیگر در نظر گرفته نشده است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز می‌توان بیان کرد که افزایش سطح مواجهه با کادمیم هر چند به طور مختصر منجر به افزایش خطر ایجاد سرطان پروستات می‌شود، اما این افزایش از نظر آماری معنادار نیست. با این حال برای به دست آوردن نتایج قابل اعتمادتر، نیاز است مطالعات هم‌گروهی با طراحی و حجم نمونه مناسب در این زمینه انجام شود تا بتوان

متصل می‌شود و به صورت عمده در کلیه‌ها، کبد و سایر اندام‌ها مانند پروستات و بیضه‌ها ذخیره می‌شود. کادمیم به دلیل نیمه عمر طولانی بیولوژیکی (۱۰-۳۰ سال) مدت زمان زیادی در بدن انسان حضور داشته و منجر به دگرگونی نئوپلاستیک از طریق مسیرهای متعدد می‌شود. بنابراین، دریافت کادمیم می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به سرطان باشد.^{۳۰}

به طور خلاصه مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین سرطان پروستات و مواجهه با کادمیم - یکی از عوامل موثر در سرطان پروستات - را به طور قطعی و روشن نشان نمی‌دهند.^{۳۱} در مطالعاتی که مواجهه شغلی با کادمیم و سرطان پروستات را بررسی کردند، بسیاری اما نه همه، دریافتند مواجهه با کادمیم به خصوص در سطوح بالا، یکی از عوامل موثر در ایجاد سرطان پروستات است.^{۳۲، ۳۳} مطالعاتی وجود دارند که به طور کلی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و سرطان پروستات را غیر معنادار گزارش کرده‌اند.^{۳۴} یک مطالعه مورد شاهدهی که توسط واندر گالدن و همکاران انجام شده است، ارتباط بین کادمیم شغلی و سرطان پروستات را با نسبت شانس $2/76(1/05-7/27)$ گزارش کرده است که نشان می‌دهد مردانی که در مواجهه با کادمیم شغلی بوده‌اند احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات داشتند.^{۱۴}

همچنین در مطالعه‌ای که توسط وست و همکاران برای بررسی کادمیم در رژیم غذایی و ابتلا سرطان پروستات انجام گرفته، با به دست آوردن اثر کلی $1/05(0/04-2/10)$ ، نشان دادند کادمیم می‌تواند عامل ایجاد سرطان پروستات در مردان باشد و این ارتباط را به صورت معنادار نشان دادند.^{۱۶}

در مطالعه مورد شاهدهی دیگری که توسط جون لی و همکاران انجام شده است، ارتباط آماری معناداری بین متغیر مواجهه و پیامد گزارش نکرده‌اند، به صورتی که خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات به ازای مواجهه با $0/534$ میکروگرم بر گرم کادمیم، $0/91$ ($1/69 - 0/49$ CI) (۹۵ درصد) بود.^{۱۰} همچنین در مقاله ای که توسط پلاتز و همکاران انجام شده است خطر نسبی ایجاد سرطان پروستات در اثر مواجهه با کادمیم را با سنجش سطح کادمیم در ناخن یا بیماران مبتلا، $0/56(0/28-1/13)$ نشان دادند که بیان می‌کند کادمیم نقشی در بروز سرطان پروستات در مردانی که از رژیم غذایی حاوی کادمیم استفاده می‌کنند، ندارد.^{۱۳}

در مطالعه مرور نظام مند و متاآنالیز جوکان و همکاران، مشاهده شده است که قرار گرفتن جمعیت عمومی در معرض سطوح بالای کادمیم منجر به افزایش خطر ایجاد سرطان پروستات در مردان می‌شود، به صورتی که نسبت شانس ایجاد

بر پایه آنها به یک قضاوت منطقی به همراه پشتوانه علمی مناسب دست یافت.

مشارکت پدیدآورندگان

پریسا فرهمنديان پرورش فکر اولیه، تهیه پیش‌نویس، جمع‌آوری داده‌ها و نگارش متن اولیه اثر، عبدالله محمدیان هفشجانی پرورش فکر اولیه، ایده‌پردازی، تحلیل و تفسیر داده‌ها، نگارش و بازبینی نقادانه متن و جمع‌بندی نتایج، عبدالمجید فدایی نقد و بررسی و رمضان صادقی پرورش فکر اولیه، ایده‌پردازی، بازبینی نقادانه متن اثر و مسئولیت اثر را عهده داشتند. همچنین همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید کردند.

منابع مالی

این مقاله حاصل پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد خانم پریسا فرهمنديان، دانشجوی رشته مهندسی بهداشت محیط دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بوده و توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد حمایت مالی شده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

این مقاله مرور نظام‌مند و متاآنالیز بوده و داده‌های مطالعات استخراج شده در پایگاه‌های داده قابل‌دسترسی هستند.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد خانم پریسا فرهمنديان، دانشجوی رشته مهندسی بهداشت محیط دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد رهگیری ۶۳۵۹ و کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1401.114 مصوب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد استخراج و منتشر شده است.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World journal of oncology. 2019;10(2):63. doi:10.14740/wjon1191
2. Vella V, Malaguarnera R, Lappano R, Maggiolini M, Belfiore A. Recent views of heavy metals as possible risk factors and potential preventive and therapeutic agents in prostate cancer. Molecular and Cellular Endocrinology. 2017;457:57-72. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.020
3. Martin S, Griswold W. Human health effects of heavy metals. Environmental Science and Technology briefs for citizens. 2009;15:1-6.
4. Joshi S. Potential risks of cadmium toxicity from cocoa based products: a review. International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research. 2021;7:5650-3. doi: 10.24327/23956429.ijcmpr2021 03982
5. Tanwar VS, Zhang X, Jagannathan L, Jose CC, Cuddapah S. Cadmium exposure upregulates SNAIL through miR-30 repression in human lung epithelial cells. Toxicology and applied pharmacology. 2019;373:1-9. doi: 10.1016/j.taap.2019.04.011
6. Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B. 2003;6(3):227-56. doi: 10.1080/10937400306465
7. Sarkar A, Ravindran G, Krishnamurthy V. A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. Int J Biotechnol Res. 2013;3(1):17-36.
8. Zimta AA, Schitcu V, Gurzau E, Stavaru C, Manda G, Szedlacsek S, et al. Biological and molecular modifications induced by cadmium and arsenic during breast and prostate cancer development. Environmental research. 2019;178:108700. doi: 10.1016/j.envres.2019.108700.
9. Martin MB, Voeller HJ, Gelmann EP, Lu J, Stoica EG, Hebert EJ, et al. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. Endocrinology. 2002;143:263-75. doi: 10.1210/endo.143.1.8581
10. Li J, Bostick RM, Ward KC. Cadmium, sexually transmitted disease, and risk for prostate cancer. Open Epidemiol J. 2009;2:14-9. doi: 10.2174/187429710090 2010014

11. Chen YC, Pu YS, Wu HC, Wu TT, Lai MK, Yang CY, et al. Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. *BMC cancer*. 2009;9(1):1-7. doi: 10.1186/1471-2407-9-429
12. Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C, Trerotoli P, Bonvicini F, Ferrari A, et al. Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. *Science of the Total Environment*. 2007;373(1):77-81 . doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.11.005
13. Platz EA, Helzlsouer KJ, Hoffman SC, Morris JS, Baskett CK, Comstock GW. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *The Prostate*. 2002;52(4):288-96. doi: 10.1002/pros.10115
14. Van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *The Prostate*. 1995;27(5):250-7. doi: 10.1002/pros.2990270504
15. Rooney C, Beral V, Maconochie N, Fraser P, Davies G. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. *British Medical Journal*. 1993;307(6916):1391-7. doi: 10.1136/bmj.307.6916.1391
16. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes & Control*. 1991;2(2):85-94. doi: 10.1007/bf00053126
17. Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology*. 1990;107-15. doi: 10.1097/00001648-199003000-00005
18. Checkoway H, Diferdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *The Prostate*. 1987;10(1):79-88 . doi: 10.1002/pros.2990100111
19. Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Occupational and Environmental Medicine*. 1985;42(8):540-5. doi: 10.1136/oem.42.8.540
20. Kjellström T, Friberg L, Rahnster B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environmental health perspectives*. 1979;28:199-204. doi: 10.1289/ehp.28-1637490
21. Vijayakumar V, Abern MR, Jagai JS, Kajdacsy-Balla A. Observational study of the association between air cadmium exposure and prostate cancer aggressiveness at diagnosis among a nationwide retrospective cohort of 230,540 patients in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8333. doi: 10.3390/ijerph18168333
22. Nyqvist F, Helmfriid I, Augustsson A, Wingren G. Increased cancer incidence in the local population around metal-contaminated glassworks sites. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2017;59(5):e84-90. doi: 10.1097/jom.0000000000001003
23. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, et al. Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology*. 2012:368-76. doi: 10.1097/ede.0b013e31824d063c
24. Julin B, Wolk A, Johansson JE, Andersson SO, Andrén O, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *British journal of cancer*. 2012;107(5):895-900. doi: 10.1038/bjc.2012.311
25. Eriksen KT, Halkjær J, Meliker JR, McElroy JA, Sørensen M, Tjønneland A, et al. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC cancer*. 2015;15(1):1-7. doi: 10.1186/s12885-015-1153-9
26. Aronson KJ, Siemiatycki J, Dewar R, Gerin M. Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *American journal of epidemiology*. 1996;143(4):363-73. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117207
27. Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology*. 2014;14:1-5. doi: 10.1186/1471-2288-14-45
28. Vukovic A, Sewell P, Benson TM. Impact of in situ radome lightning diverter strips on antenna performance. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. 2020;68(11):7287-96. doi: 10.1002/acr.24008
29. Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *The lancet oncology*. 2006;7(2):119-26. doi: 10.1016/s1470-2045(06)70545-9
30. Cho YA, Kim J, Woo HD, Kang M. Dietary cadmium intake and the risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS*

- One. 2013;8(9):e75087. doi: 10.1371/journal.pone.0075087
31. Rapisarda V, Miozzi E, Loreto C, Matera S, Fenga C, Avola R, et al. Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2018;23(9):1687-700. doi: 10.2741/4667
32. Chen C, Xun P, Nishijo M, Carter S, He K. Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-7. doi: 10.1038/srep25814
33. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2708. doi: 10.1097/MD.0000000000002708.
34. Eriksen KT, Halkjær J, Meliker JR, McElroy JA, Sørensen M, Tjønneland A, et al. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC cancer*. 2015;15(1):1-7. doi: 10.1186/s12885-015-1153-9.