

Nádory ledvin, močového měchýře a prostaty u obezity a diabetu

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: U obezity a diabetu 2. typu byly popsány vztahy k urologickým nádorům. Karcinom ledviny je výrazně častější u obezity i diabetu 2. typu. Karcinom močového měchýře nemá pravděpodobně žádné vztahy k obezitě, ale je častější u diabetiků 2. typu. Nejzajímavější a obrácené vztahy jsou naopak zjišťovány u karcinomu prostaty. Je mírně častější u obézních, ale diabetes 2. typu před jeho vznikem spíše mírně chrání. Zajímavé jsou i vztahy k fyzické aktivitě, která pravděpodobně chrání před karcinomem ledviny a prostaty a nemá vztah ke karcinomu močového měchýře. Urologické nádory nemají žádný vztah k diabetu 1. typu. Až 3,9krát vyšší riziko karcinomu ledviny pro diabetiky 2. typu jsme zjistili i u naší populace.

Klíčová slova: metabolický syndrom – diabetes mellitus 2. typu – urologické nádory – fyzická aktivita

Tumours of kidneys, urinary bladder and prostate in obesity and diabetes

Summary: Relations of obesity and type 2 diabetes to urinary tract cancer were described. Occurrence of kidney cancer is more often in both obesity and type 2 diabetes. Bladder cancer has no relation to obesity but is more common in type 2 diabetic patients. Inverted relations were found in prostatic cancer. This disease is more common in obese patients but less common in type 2 diabetes. Diabetics are partly protected to this disease. Physical activity decreases the risk of kidney and bladder cancer but has no relation to bladder cancer. Urinary tract cancers have no relation to type 1 diabetes. We have found 3.9 time higher risk of kidney cancer in Czech diabetic patients.

Key words: metabolic syndrome – diabetes mellitus type 2 – urinary tract cancer – physical activity

Úvod

Historicky umírali diabetici i obézní pacienti dříve na jiné komplikace svého onemocnění a nádorová onemocnění se u nich vyskytovala pravděpodobně méně. Dnes víme, že obezita, metabolický syndrom a diabetes 2. typu jsou provázeny zvýšeným rizikem vzniku řady nádorů, např. gynekologických či nádorů trávicího traktu [2,5,23,24].

Diabetes 1. typu není provázen téměř žádným rizikem vzniku nádorů, jak zjistil 20letým sledováním Hjalgrim [6].

Zvýšené riziko vzniku nádorů přináší obvykle společně 3 příbuzná onemocnění – diabetes 2. typu, metabolický syndrom a obezita. Riziko však není někdy stejné, i když se uvádí stejné příčiny – hyperinzulinemie, hyperlep-

tinemie či působení tzv. inzulin-like-growth-faktoru-1.

Právě u urologických nádorů se názor na vztah k obezitě a diabetu velmi vyvíjel. V rozsáhlé Stricklerově analýze [22] nebyl např. zjištěn žádný vyšší výskyt urologických nádorů u diabetu 2. typu. Stará Grafinkelova analýza [5] z roku 1985 uvádí z urologických nádorů vazbu na obezitu jen u karcinomu prostaty u obezity III. stupně, kde je riziko asi 1,3krát vyšší. Poslední práce naopak ukazují, že u diabetu 2. typu je výskyt karcinomu prostaty naopak snížen [6]. Vztah obezity a diabetu 2. typu ke 3 klasickým urologickým nádorovým onemocněním – karcinomu ledviny, prostaty a močového měchýře – tak představuje velmi zajímavé a vyvíjející se téma. Nelze vyloučit, že výskyt je ovlivňován i vyvíje-

jícími se faktory prostředí, které s obezitou a diabetem interagují.

Urologické nádory a obezita

Nejrozsáhlejší analýzu výskytu nádorů u obézních představuje nepochybně Calleovo sledování publikované v New England Journal of Medicine v roce 2003 [2]. Z rozsáhlého výčtu nádorů vázaných na obezitu uvádí tab. 1 nádory prostaty, močového měchýře a ledvin.

Kromě karcinomu měchýře u mužů i žen s nadváhou byla zjištěna signifikantní závislost výskytu uvedených karcinomů na obezitě.

Karcinom ledvin a obezita

Karcinom ledvin je klasickým tumorem vázaným na obezitu. Např. recentní přehledná práce Renehanova [18]

Tab. 1. Relativní riziko vzniku karcinomů prostaty, močového měchýře a ledvin u obézních [2].

Muži	Nadváha	Obezita
prostata	1,08	1,34
měchýř	1,03	1,14 nesignifikantní
ledviny	1,18	1,70
Ženy		
měchýř	1,02	1,34 nesignifikantní
ledviny	1,33	4,75

uvádí metaanalýzu 141 studií. Mezi nádory s jasnou vazbou na obezitu uvádí karcinom ledvin. U mužů riziko stoupá na 5 jednotek BMI 1,24krát a u žen 1,34krát.

Karcinom ledviny patří také mezi nádory, kde je zábrana vzestupu hmotnosti prevencí jejich vzniku [13]. Vznik onemocnění je některými autory dáván do souvislosti s nižší hladinou adiponektinu u obézních [20].

Další práce [16] zjistila ještě vyšší riziko při BMI nad 30 než jiné práce. Současně však byl zjištěn výrazný ochranný vliv fyzické aktivity před vznikem karcinomu ledviny.

Karcinom ledvin a diabetes 2. typu

Nejrozsáhlejší studií zabývající se výskytem karcinomu ledvin u diabetiků je pravděpodobně švédská studie [10] zahrnující až 25leté sledování více než 150 000 pacientů. Práce zjistila signifikantně zvýšené riziko karcinomu ledvin u diabetiků i diabetiček 2. typu (tab. 2). Celkově je riziko nižší, než bývá uváděno u obezity (viz výše). Vliv vyššího kalorického příjmu byl prokázán jen u skupiny starších pacientů.

Tab. 2. Relativní riziko výskytu karcinomu ledvin u diabetiků 2. typu podle Lindblatovy studie [10]. Sledováno 153 852 pacientů s diabetem 2. typu.

	Relativní riziko
diabetičky	1,7 (1,4–2,0)
diabetici	1,3 (1,1–1,6)

Karcinom prostaty a obezita

Kromě diskuse o možném vlivu hyperinzulinemie je u tohoto nádoru popisován i vztah k metabolickým receptorům PPAR γ . Silná PPAR γ stimulace působí totiž in vitro na buňky liposarkomu, kolorektálního karcinomu a také karcinomu prostaty a prsu [19]. Při běžném dávkování inzulinových senzitizerů nebyly tyto vztahy však zjištěny.

Metabolický syndrom má podle norské studie [11] nepochybný vztah ke karcinomu prostaty. S ohledem na dále uvedený vztah karcinomu prostaty a diabetu je k interpretaci důležité, že v této studii nebyli zahrnuti diabetici. Riziko se zvyšovalo podle počtu složek metabolického syndromu. Rovněž jiná studie provedená u Afroameričanů [1] zjistila signifikantně vyšší riziko karcinomu prostaty u hypertoniků a u osob se zvýšeným obvodem pasu. Nebylo zjištěno žádné riziko pro cukrovku (tab. 3).

Tyto výsledky odpovídají i výše citované nejstarší práci Garfinkelově [5], podle které riziko vzniku karcinomu prostaty při obezitě zejména vyššího stupně bylo nepochybné.

Jiný přehledný článek [15] vztah obezity a karcinomu prostaty mírně komplikuje. Cituje práce podporující a nepodporující vztah karcinomu prostaty a obezity přibližně v poměru 1 : 1. Podle tohoto přehledu je vztah obezity a karcinomu prostaty možná podobný jako u obezity a karcinomu mammy. U mladších obezita před karcinomem chrání a u starších ho indukuje. Při obezitě má karcinom prostaty pravděpodobně i horší prognózu.

Nedávno bylo zjištěno, že riziko karcinomu prostaty může zvyšovat i pravidelné užívání multivitaminových přípravků [21]. Fyzická aktivita mírně riziko karcinomu prostaty snižuje [25].

Naopak bylo zjištěno [17], že léčba statiny může před karcinomem prostaty chránit. Výskyt karcinomu prostaty je při užívání statinů o 50 % nižší (při nízkých dávkách o 24 %, při nejvyšších až o 79 %).

Karcinom prostaty a diabetes 2. typu

Vztahům diabetu 2. typu a karcinomu prostaty je věnována řada prací. Na rozdíl od prací o obezitě obvykle docházejí k závěru, že diabetes 2. typu před vznikem karcinomu prostaty chrání.

Rozsáhlá studie Velicerova [26] sledovala více než 35 000 diabetiků ve věku 50–76 let a sledovala přitom i podskupiny diabetiků léčených inzulínem a perorálními antidiabetiky (tab. 4). Ještě rozsáhlejší studie zahrnující přes 300 000 mužů se zachycením více než 11 000 případů karcinomu prostaty zjistila rovněž výrazně snížený

Tab. 3. Počet složek metabolického syndromu a signifikantní riziko karcinomu prostaty [1,11].

Složky metabolického syndromu	Publikace č.	Relativní riziko Ca prostaty
2 složky	11	1,23
3 složky	11	1,55
hypertenze	1	2,4
obvod pasu	1	1,8

Tab. 4. Riziko karcinomu prostaty u diabetiků 2. typu [3,26].

Skupina pacientů	Publikace č.	Relativní riziko
diabetici celkem	26	0,83
• z toho inzulinová léčba	26	0,49
• z toho perorální antidiabetika	26	nesignifikantní vztah
diabetici celkem	3	0,60
diabetici s pravidelnou fyzickou aktivitou	3	0,41

Tab. 5. Srovnání relativního rizika karcinomu ledviny ve srovnání s dalšími nádory u diabetiků a nediabetiků v 3 českých okresech – data z roku 1996 [12].

	Prevalence v %		
	nonDM	DM	RR
pankreas	0,027	0,18	6,66
ledviny	0,094	0,37	3,94
kolorektum	0,23	0,7	3,04
korpus (ženy)	0,14	0,32	2,19
prs (ženy)	0,38	0,75	1,97

výskyt karcinomu prostaty u diabetiků [3]. Navíc byl zjištěn i výrazný ochranný vliv fyzické aktivity.

Zajímavé jsou i některé vztahy k diabetu po zjištění karcinomu prostaty. U pacientů se zjištěným karcinomem prostaty je vyšší incidence diabetu 2. typu a kardiovaskulárních příhod v dalších letech [9].

Redukce hmotnosti mírně zlepšuje prognózu karcinomu prostaty. Pacienti s maligním onemocněním často podstupují různé dietní kúry. Žádná jiná dietní manipulace na prognózu karcinomu prostaty však vliv nemá [4].

Karcinom močového měchýře – obezita a diabetes

Jak vyplývá z výše uvedené rozsáhlé Caleovy studie (tab. 1), nevyskytuje se karcinom močového měchýře častěji u obézních mužů ani žen. Maximálně je přítomen určitý nesignifikantní trend. V japonské studii, kde byl potvrzen vztah karcinomu močového měchýře ke kouření, nebyl zjištěn žádný vztah k obezitě [14]. Analýza výsledků z Nurses Health Study a HPFS study neprokázala žádný vztah karcinomu močového měchýře k obezitě ani k fyzické aktivitě [7].

Naopak u diabetu 2. typu byly vztahy ke karcinomu močového měchýře zjištěny. Přehled prací uvádí rozsáhlá metaanalýza Larssonova [8]. Zahrnuje 16 studií a zjišťuje relativní riziko karcinomu močového měchýře pro diabetiky 1,24krát vyšší (1,08–1,42). Přitomno tedy je mírné zvýšení rizika.

Vlastní výsledky

Při sledování výskytu kolorektálního karcinomu u diabetiků [12] jsme sledovali výskyt u diabetiků a nediabetiků ve 3 českých okresech. Data umožňovala i sledování výskytu některých dalších nádorů. Signifikantní výsledky jsou uvedeny v tab. 5. Z výsledků vyplývá, že riziko karcinomu ledviny je u našich diabetiků 3,9krát vyšší než u nediabetiků. Riziko je srovnatelné s rizikem kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu. Vyšší výskyt jiných nádorů urologické lokalizace jsme v této studii nezjistili.

Závěr

Obezita a diabetes mají nepochybně vztahy k urologickým nádorům. Karcinom ledviny je výrazně častější u obezity i diabetu 2. typu. Karcinom močového měchýře nemá pravděpo-

dobně žádné vztahy k obezitě, ale je častější u diabetiků 2. typu. Nejzajímavější a obrácené vztahy jsou naopak zjišťovány u karcinomu prostaty. Je mírně častější u obézních, ale diabetes 2. typu před jeho vznikem mírně chrání. Zajímavé jsou i vztahy k fyzické aktivitě, která pravděpodobně chrání před karcinomem ledviny a prostaty a nemá vztah ke karcinomu močového měchýře.

Většina uvedených skutečností byla zjištěna na rozsáhlých souborech, a proto je vhodné přihlížet k těmto fenoménům při prevenci, diagnostice i screeningu urologických nádorů.

Literatura

1. Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV et al. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer* 2007; 109: 875–881.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638.
3. Calton BA, Chang SC, Wright ME et al. History of diabetes mellitus and subsequent prostate cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 493–503.
4. Demark-Wahnefried W, Moyad MA. Dietary intervention in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 168–174.
5. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1034–1036.
6. Hjalgrim H, Frisch M, Ekbom A et al. Cancer and diabetes – a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients. *J Intern Med* 1997; 241: 471–475.
7. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ et al. Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. *Int J Cancer* 2007; 120: 140–146.
8. Larsson SC, Orsini N, Brismar K et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 2819–2823.
9. Lin AM, Small EJ. Prostate cancer update: 2006. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 229–233.
10. Lindblad P, Chow WH, Chan J et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42: 107–112.

11. Lund Håheim L, Wisløff TF, Holme I et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 769–774.
12. Matoulek M, Svačina Š, Topolčan O et al. Metabolický syndrom a nádory. In: Perušičová J (ed). *Diabetes mellitus – léčba a komplikace. Symposium 6*. Praha: Galén 2001: 84–88.
13. Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer. *Semin Urol Oncol* 2001; 19: 270–279.
14. Nakata S, Sato J, Ohtake N et al. Epidemiological study of risk factors for bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 1995; 41: 969–977.
15. O'Malley RL, Taneja SS. Obesity and prostate cancer. *Can J Urol* 2006; 13(Suppl 2): 11–14.
16. Pan SY, DesMeules M, Morrison H et al. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2453–2460.
17. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1819–1825.
18. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.
19. Schiel R, Beltschikow W, Steiner T et al. Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 169–175.
20. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A et al. Obesity and Cancer Oncology Group. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2007; 120: 1573–1578.
21. Stevens VL, McCullough ML, Diver WR et al. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 643–650.
22. Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 263–274.
23. Svačina Š, Matoulek M, Svobodová S et al. Nádory trávicího traktu a diabetes. *Vnitř Lék* 2004; 50: 386–391.
24. Svačina Š et al. *Metabolický syndrom*. Praha: Triton 2006.
25. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: S94–S100.
26. Velicer CM, Dublin S, White E. Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 46–51.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.vfn.cz
e-mail: svacinass@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 2. 3. 2008

www.urologickelisty.cz