

RIZIKOVÉ FAKTORY VÝŽIVY U KARCINOMU LEDVIN

NUTRITIONAL RISK FACTORS FOR KIDNEY CANCER

JANOUTOVÁ G.¹, KOLLÁROVÁ H.¹, HORÁKOVÁ D.¹, ČÍZEK L.¹, REIF R.², STARCZEWSKI J.³, JANOUT V.¹

¹ ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ LF UP V OLOMOUČ

² UROLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN V OLOMOUČ

³ UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

Souhrn

Východiska: Etiologie karcinomu ledviny není známa. Přesto je v literatuře v souvislosti s parenchymovými nádory ledvin opakovaně diskutována řada rizikových faktorů včetně vlivů výživy. **Typ studie a soubor:** Mezinárodní studie případů a kontrol pod vedením IARC Lyon. Soubor tvořilo celkem 635 subjektů, z toho 300 případů karcinomu ledvin a 335 kontrolních osob z Olomouce a Českých Budějovic. V období od srpna 1999 do ledna 2003 byly vybírány nově diagnostikované a histologicky potvrzené případy karcinomu ledvin ve věku od 20 do 79 let. Kontrolní osoby byly vybírány z pacientů stejných nemocnic jako případy s podmínkou stejného pohlaví, stejného věku (± 5 let) a přibližně stejné geografické lokality. **Metody a výsledky:** Pomocí standardizovaného dotazníku byly zjišťovány údaje o výšce, hmotnosti a výživových zvyklostech. Výsledky byly hodnoceny pomocí hrubého odds ratio (OR) a dále pomocí logistické regrese. S rizikem vzniku karcinomu ledvin byla zjištěna pozitivní asociace u obezity (OR = 1,65), vysoké konzumace mléka (OR = 1,93) a sýrů (OR = 1,94). Inverzní asociace na vznik karcinomu ledvin byla naopak zjištěna u vysoké konzumace jogurtu (OR = 0,49) a kuřecího masa (OR = 0,31). U vysoké konzumace červeného masa a uzenin nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. **Závěry:** Byl potvrzen vliv obezity, pravidelného pití mléka a konzumace sýrů jako rizikového faktoru pro vznik karcinomu ledvin. Byla zjištěna inverzní asociace při vysoké konzumaci jogurtu a kuřecího masa.

Klíčová slova: karcinom ledvin, BMI, výživa, rizikové faktory, studie případů a kontrol.

Summary

Backgrounds: The etiology of kidney cancer is not known. Nevertheless, many risk factors are discussed in the literature including nutritional ones. **Design and Subjects:** An international case-control study coordinated by IARC Lyon. Sample of 635 subjects, out of which 300 kidney cancer cases and 335 controls were recruited in the Olomouc and České Budějovice regions. In the time period from August 1999 through January 2003 patients with newly diagnosed and histologically confirmed kidney cancer cases were selected in the range of 20 to 79 years of age. Hospital-based controls were selected according to same gender, age (± 5 years) and geographical locality as the cancer cases. **Methods and Results:** Standardized questionnaire was used to ascertain height, weight and nutritional habits. The assessment of results was done by odds ratio (OR) and by logistic regression. Increased risk of kidney cancer was found in obesity (OR = 1.65), high consumption of milk (OR = 1.93) and cheese (OR = 1.94). Inverse association of kidney cancer was found in high consumption of yogurt (OR = 0.49) and poultry (OR = 0.31). Statistically significant difference was not found in high consumption of red meat and processed meat. **Conclusions:** Obesity, periodic consumption of milk and cheese were confirmed as risk factors for kidney cancer. High consumption of yogurt and poultry was found to have an inverse association.

Key words: kidney cancer, body mass index, nutritional status, risk factors, case-control study.

ÚVOD

Karcinom ledvin je jedním z nejvýznamnějších nádorů pro svoji vysokou smrtnost, krátkou dobu přežívání a stoupající incidenci v některých částech světa, především v civilizovaných zemích včetně České republiky, která je na prvním místě ve světě pokud se týká nejen incidence, ale i mortality a to jak u mužů tak i u žen (1).

Nádory ledvin obecně zahrnují nádory renálního parenchymu, pánvičky ledvinné a močovodu. V této práci bude pod pojmem karcinom ledvin věnována pozornost jen nádorům renálního parenchymu, který je ze všech nádorů ledvin nejčastější a představuje asi 85 – 90%.

Etiologie karcinomu ledviny není známa. Přesto je v literatuře v souvislosti s parenchymovými nádory ledvin opa-

kovaně diskutována řada rizikových faktorů včetně vlivů výživy (2).

Tato práce je zaměřena na posouzení významu některých vybraných rizikových faktorů výživy a jejich možnou úlohu v etiologii tohoto onemocnění.

MATERIÁL A METODY

Cílem studie bylo srovnání významu vybraných rizikových faktorů výživy u nemocných s karcinomem ledvin s údaji o významu těchto rizikových faktorů v literatuře.

Nemocní byli podchyceni v rámci multicentrické studie organizované IARC v Lyonu. Ústav preventivního lékařství LF UP v Olomouci se na této studii podílel výběrem nemocných z Olomouce a z Českých Budějovic včetně kontrolních osob.

Popis souboru:

Soubor tvořilo celkem 635 subjektů, z toho 300 případů karcinomu ledvin a 335 kontrolních osob z Olomouce a Českých Budějovic, které byly vyšetřeny v rámci mezinárodní multicentrické epidemiologické studie případů a kontrol, kde jak případy tak kontroly byly vybírány v nemocničním prostředí (hospital – based). Studie byla provedena pod vedením International Agency for Research on Cancer (IARC) v Lyonu v sedmi centrech: Moskva, Bukurešť, Lodž, Praha, Olomouc, České Budějovice a Brno. V období od srpna 1999 do ledna 2003 byly vybírány nově diagnostikované a histologicky potvrzené případy karcinomu ledvin (ICD-O-2 kód C64) ve věku od 20 do 79 let. Kontrolní osoby byly vybírány z pacientů stejných nemocnic jako případy. Kontroly musely splňovat podmínku stejného pohlaví, stejného věku (± 5 let) a přibližně stejné geografické lokality. Response rate pro případy byl 98,0% a pro kontroly 99,7%. Charakteristika případů a kontrol je znázorněna na tabulce 1.

Tabulka 1. Charakteristika případů a kontrol ve studii karcinomu ledvin v Olomouci a Českých Budějovicích

	Případy		Kontroly	
	Počet	%	Počet	%
Pohlaví				
muži	184	61,3	220	65,7
ženy	116	38,7	115	34,3
Věk (roky)				
< 49	47	15,7	43	12,9
50-59	95	31,7	113	33,7
≥ 60	158	52,6	179	53,4
BMI (kg/m ²)				
< 25	69	23,0	94	28,0
≥ 25-30	135	45,0	165	49,3
≥ 30	96	32,0	76	22,7
Kuřáci	164	54,7	182	54,3
Nekuřáci	136	45,3	153	45,7

S každým případem i každou kontrolou bylo provedeno interview pomocí standardizovaného dotazníku, při kterém byly získávány informace o demografických charakteristikách, kuřáctví včetně expozice pasivnímu kouření, požívání alkoholu, výživových zvyklostech, osobní, rodinné a pracovní anamnéze včetně výskytu nádorových onemocnění v rodině a výška a váha dotyčného jedince. Údaj o hypertenzi byl považován za pozitivní, pokud se osoba na hypertenzi léčila.

Z oblastí, související s výživovým stavem a výživovými zvyklostmi, obsahoval dotazník následující otázky:

- výška a hmotnost 2 roky před stanovením diagnózy pro výpočet body mass indexu ($BMI = kg/m^2$)
- výživové zvyklosti (frekvence konzumace vybraných potravin) byly podle protokolu IARC hodnoceny do roku 1989 a jeden rok před vznikem nemoci. U většiny osob však v tomto krátkém období nedošlo k výraznějším změnám. Na dotaz „Jaké byly vaše výživové priority do období politické změny v roce 1989?“, znamená:
 - 0 - nikdy
 - 1 - méně než 1 x za měsíc
 - 2 - méně než 1 x za týden
 - 3 - 1-2 x týdně

4 - 3-5 x týdně

5 - každý den

Při hodnocení jednotlivých potravinových komponent byly srovnávány kategorie **0 - 2** jako **nízká konzumace** a kategorie **3 - 5** jako **vysoká konzumace**.

Statistické zpracování

Výsledky v rámci studie případů a kontrol byly hodnoceny pomocí hrubého odds ratio (OR) a dále pomocí logistické regrese přizpůsobením k potenciálním proměnným, které by mohly výsledek ovlivňovat (věk, pohlaví, BMI, mléko, jogurt, sýr, červené maso, kuřecí maso, uzeniny). Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA a EPI INFO.

VÝSLEDKY

Obezita

Obezita je výrazně spojena s výživou a to jak s celkovým energetickým příjmem, tak i s výživovými zvyklostmi pokud jde o její skladbu.

Bylo provedeno srovnání obézních osob, které vykazovaly $BMI \geq 30$ s osobami, které měly normální váhu s $BMI < 25$. Hrubé odds ratio (OR) bylo 1,72 (95%CI 1,09-2,72), které ukazuje mírný vliv obezity na vznik karcinomu ledvin. Při samostatném posouzení mužů a žen bylo dosaženo přibližně stejného výsledku, OR u mužů 1,66 (95%CI 0,92-2,98) a u žen 1,76 (95%CI 0,83-3,73), pouze interval spolehlivosti byl pod hranici významnosti (tabulka 2).

Tabulka 2. Vliv nadváhy a obezity na vznik karcinomu ledvin

		Karcinom ledvin		Hrubé OR (95% CI)	p
		ano	ne		
BMI celkem (kg/m ²)	<25	69	94	1+	
	≥25<30	135	165	1,11 (0,74-1,67)	0,5807
	≥30	96	76	1,72* (1,09-2,72)	0,0136
BMI muži (kg/m ²)	<25	43	56	1+	
	≥30	61	47	1,69 (0,94-3,04)	0,0607
BMI ženy (kg/m ²)	<25	26	38	1+	
	≥30	35	29	1,76 (0,83-3,78)	0,1112

1+ základní kategorie

* statistický významný vztah na hladině významnosti 5%

Když bylo provedeno hodnocení vlivu obezity pomocí logistické regrese přizpůsobením k ostatním faktorům, které se na vzniku karcinomu ledvin mohou podílet, bylo zjištěno OR 1,65 (95%CI 1,03-2,63), tedy pozitivní asociace (tabulka 4).

Při srovnání osob s nadváhou s osobami s normální váhou nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Potraviny

Mléko

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací mléka (viz metodika).

Hrubé odds ratio (OR) bylo 1,67 (95%CI 1,19-2,33), které ukazuje mírné riziko pití mléka na vznik karcinomu ledvin (tabulka 3).

Když bylo provedeno hodnocení vlivu pití mléka pomocí logistické regrese přizpůsobením k ostatním faktorům, bylo zjištěno OR 1,93 (95%CI 1,35-2,76), pozitivní asociace byla ještě zvýrazněna (tabulka 4).

Jogurt

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací jogurtu. Hrubé odds ratio (OR) bylo 0,56 (95% CI: 0,40-0,77), které ukazuje výrazný protektivní účinek konzumace jogurtu na vznik karcinomu ledvin (tabulka 3).

Tabulka 3. Vliv hodnocených potravin na vznik karcinomu ledvin při srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací

Potraviny	Frekvence konzumace	Karcinom ledvin		Hrubé OR (95% CI)	p
		ano	ne		
Mléko	vysoká	201	184	1,67*	0,0019
	nízká	99	151	(1,19-2,33)	
Jogurt	vysoká	134	198	0,56*	0,0003
	nízká	166	137	(0,40-0,77)	
Sýr	vysoká	252	264	1,41	0,0940
	nízká	48	71	(0,92-2,16)	
Červené maso	vysoká	278	305	1,24	0,4568
	nízká	22	30	(0,68-2,29)	
Kuřecí maso	vysoká	152	259	0,30*	0,0000
	nízká	148	76	(0,21-0,43)	
Uzeniny	vysoká	268	280	1,65*	0,0354
	nízká	32	55	(1,01-2,69)	

* statistický významný vztah na hladině významnosti 5%

Když bylo provedeno hodnocení vlivu konzumace jogurtu pomocí logistické regrese přizpůsobením k ostatním faktorům, bylo zjištěno OR 0,49 (95%CI 0,33-0,74), protektivní účinek se ještě mírně zvýšil (tabulka 4).

Tabulka 4. Logistická regrese - karcinom ledvin a rizikové faktory

Rizikový faktor	OR	95% CI	p
BMI	<25	1+	
	≥25<30	1,06	0,800
	≥30	1,65*	0,036
Mléko	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	1,93*	0,000
Jogurt	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	0,49*	0,001
Sýr	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	1,94*	0,005
Červené maso	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	1,25	0,490
Kuřecí maso	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	0,31*	0,000
Uzeniny	nízká konzumace	1+	
	vysoká konzumace	1,48	0,134

1+ základní kategorie

* statistický významný vztah na hladině významnosti 5%

Sýr

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací sýrů. Hrubé odds ratio (OR) bylo 1,41 (95% CI: 0,92-2,16), které ukazuje mírné riziko konzumace sýrů na vznik karcinomu ledvin (tabulka 4). Tato závislost je však na hranici statistické významnosti.

Když bylo provedeno hodnocení vlivu konzumace sýrů pomocí logistické regrese přizpůsobením k ostatním faktorům, bylo zjištěno OR 1,94 (95%CI 1,22-3,10), pozitivní asociace byla potvrzena (tabulka 4).

Maso červené

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací červeného masa. Hrubé odds ratio (OR) bylo 1,24 (95% CI: 0,68-2,29), které sice ukazuje mírné riziko konzumace červeného masa na vznik karcinomu ledvin (tabulka 4), tato závislost však nebyla statisticky významná.

V logistické regresi (tabulka 4) nebyla také závislost konzumace červeného masa na vznik karcinomu ledvin potvrzena (OR = 1,25; 95% CI: 0,66-2,39).

Maso kuřecí

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací kuřecího masa. Hrubé odds ratio (OR) bylo 0,3 (95% CI: 0,21-0,43), které ukazuje výrazný ochranný vliv konzumace kuřecího masa na vznik karcinomu ledvin (tabulka 3).

Když bylo provedeno hodnocení vlivu konzumace kuřecího masa pomocí logistické regrese přizpůsobením k ostatním faktorům, bylo zjištěno OR 0,31 (95%CI 0,21-0,45), protektivní účinek zůstal zachován. (tabulka 4).

Uzeniny

Bylo provedeno srovnání osob s vysokou a nízkou konzumací uzenin. Hrubé odds ratio (OR) bylo 1,65 (95% CI: 1,01-2,69), které ukazuje mírné riziko konzumace uzenin na vznik karcinomu ledvin (tabulka 3).

Tento vztah však v logistické regresi (tabulka 4) nebyl potvrzen (OR = 1,48; 95% CI: 0,86 -2,49).

DISKUSE

V předložené práci jsou zhodnoceny vybrané potravinové komponenty a obezita ve vztahu ke vzniku karcinomu ledvin u osob, které byly vyšetřovány v rámci mezinárodní multicentrické studie.

Obezita může predisponovat ke karcinomu ledvin zvýšením hladin endogenních estrogenů, které indukují vývoj renálního karcinomu u křečků (3). V kancerogenezi se může také uplatnit zvýšení biologické využitelnosti volného insulin-like růstového faktoru (4). Mírné zvýšení rizika vzniku karcinomu ledvin u obézních osob v této studii (OR = 1,65) koresponduje s literárními údaji, kde jak kohortové studie, tak i studie případů a kontrol zjistili zvýšené riziko u obou pohlaví. V některých studiích v USA (5) a Dánsku (6) bylo zjištěno vyšší riziko pro ženy než pro muže, naznačující úlohu rozdílného rozložení tuku a hormonálních hladin. Tato skutečnost v naší studii nebyla potvrzena. V nedávné metaanalýze 11 studií bylo zjištěno, že zvýšení BMI o jednotku je provázáno zvýšením rizika karcinomu ledvin o 6 – 7% (7). Většina studií provedených v Evropě, USA, Austrálii a Číně se shoduje v nálezů asi dvojnásobného zvýšení rizika karcinomu ledvin u obézních mužů i žen ve srovnání s osobami s normální váhou, což odpovídá i výsledku, který byl dosažen v naší studii.

Konzumace mléka a mléčných výrobků patří mezi potraviny, které jsou uváděny v souvislosti s rizikem karcinomu ledvin. U pití mléka bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku karcinomu ledvin (OR = 1,93) stejně jako v řadě studií případů a kontrol (8, 9, 10, 11) a jedné kohortové studii (12) uváděných v literatuře. Poslední studie případů a kontrol z Itálie (13) udává riziko konzumace mléka a jogurtu v hodnotě OR = 1,27. V některých studiích však bylo mléko hodnoceno společně s ostatními mléčnými produkty. To moh-

lo vést k podcenění dosaženého výsledku, protože v naší studii bylo zjištěno, že pravidelná konzumace jogurtu, hodnocená samostatně, může naopak snižovat riziko karcinomu ledvin s hodnotou $OR = 0,49$. Také pravidelná konzumace sýrů byla v naší studii spojena se zvýšeným rizikem ($OR = 1,94$).

Pokud se jedná o konzumaci masa a masných výrobků, nebylo v naší studii prokázáno zvýšené riziko pro konzumaci červeného masa, tak jak to uvádějí některé studie v literatuře (5, 9, 14). Některé jiné studie však toto zvýšené riziko nenašly (8, 10, 15). V naší studii rovněž nebylo zjištěno zvýšené riziko pro konzumaci uzenin a některé studie uvádějí dokonce protektivní účinek při $OR = 0,64$ (13). V naší studii byl dále prokázán poměrně významný protektivní účinek při pravidelné konzumaci kuřecího masa na vznik karcinomu ledvin v hodnotě $OR = 0,31$, stejně jako v poslední publikaci z Itálie (13), kde bylo zjištěno $OR = 0,74$.

ZÁVĚR

Z výsledků předložené studie je možno formulovat něko-

lik závěrů k úloze některých výživových faktorů ve vztahu ke vzniku karcinomu ledvin:

- byl potvrzen vliv obezity jako rizikového faktoru v souladu s většinou studií uváděných v literatuře;
- byl potvrzen vliv pravidelného pití mléka a konzumace sýrů jako rizikového faktoru také v souladu s řadou studií, uváděných v literatuře;
- byla zjištěna inverzní asociace při vysoké konzumaci jogurtu, což zatím v dostupné literatuře nebylo uvedeno;
- byla zjištěna inverzní asociace při vysoké konzumaci kuřecího masa v souladu s nálezy nedávné studie v Itálii.

Celkově je možno uzavřít, že v současné době, kdy je o etiologii karcinomu ledvin a o jeho rizikových faktorech relativně málo známo, představují některé výživové komponenty spolu s obezitou významné faktory, které se mohou podílet jak na zvýšení tak i na snížení rizika vzniku tohoto onemocnění.

Práce byla podpořena grantem č. IARC ECE/99/26.

Literatura

1. Masarykův onkologický ústav Brno, Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Online]; URL: <http://www.svod.cz/>
2. Janout V, Janoutová G. Epidemiology and risk factors of kidney cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2004, 148:95-101.
3. Liehr JG. Hormone – associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen = induced kidney carcinogenesis in hamsters. Environ Health Perspect 1997, 105:565-569.
4. Muscat JE. The epidemiology of renal cell cancer. In Bukowski RM, Nocick AC editors: Renal cell carcinoma. Totowa (NJ): Human Press, 2000, p. 3-14.
5. McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ et al. A population-based case-control study of renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1984, 72:275-284.
6. Møller A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark III. Role of weight, physical activity and reproductive factors. Int J Cancer 1994, 56:66-71.
7. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001, 91:421-430.

8. McCredie M, Ford JM, Stewart JH. Risk factors for cancer of the renal parenchyma. Int J Cancer 1988, 42:13-16.
9. Maclure M, Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. Epidemiology 1990, 1:430-440.
10. Talamini R, Baron AE, Barra S, et al. A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy. Cancer Causes Control 1990, 1:125-131.
11. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, et al. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. Cancer Causes Control 1993, 4:101-10.
12. Hirayama T. Life-style and mortality. Basel: Karger, 1990.
13. Bravi F, Bosetti C, Scotti L, et al. Food groups and renal cell carcinoma: A case-control study from Italy. Int J Cancer 2006, Oct 20; (Epub ahead of print).
14. McLaughlin JK, Gao YT, Gao RN, et al. Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. Int J Cancer 1992, 52:562-565.
15. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, et al. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986, 77:351-356.

Korespondenční adresa:

Ing. Gabriela Janoutová, Ph.D.
Ústav preventivního lékařství LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
Tel.: 585 632 655, fax: 585 632 668
E-mail: janoutov@tunw.upol.cz

Došlo: 30. 11. 2006
Přijato: 6. 2. 2007