

V roce 2022 přibylo v ČR 3 033 nových případů RCC (což je nejméně od roku 2011) a 907 pacientů s renálním karcinomem zemřelo (4). Trend stabilizované incidence a mírně klesající mortality koreluje s vývojem v jiných vyspělých zemích. Kumulativní riziko vzniku RCC u obyvatele ČR je 2,83 % (2). Příčina vysoké incidence RCC v ČR ve srovnání s jinými (zejména okolními evropskými) zeměmi nebyla zatím spolehlivě vysvětlena (5). Studie srovnávající molekulární charakteristiky světlobuňčného RCC v ČR a USA neprokázala významné rozdíly – genové profily se z velké části překrývají a nádory vykazují stejné abnormality, nejčastěji zvýšenou expresi cílových genů HIF (hypoxia-inducible factor) kaskády (6).

Pokud nebereme v úvahu hereditární syndromy spojené s RCC, jsou za tři hlavní rizikové faktory vzniku RCC považovány kouření, obezita a hypertenze (7). Tyto tři faktory mohou být odpovědné až za 50 % všech RCC (8). Dvojnásobně až trojnásobně vyšší riziko vzniku RCC je dále u pacientů s chronickým renálním selháním ve stadiu tzv. ESRD (end-stage renal disease) na pravidelné dialyzační léčbě (9). O množství jiných faktorů (dieta, medikace, profesionální expozice potenciálním karcinogenům) se spíše spekuluje a data nejsou jednoznačná (10). I proto jsou dle doporučení Evropské urologické asociace neúčinnějšími preventivními opatřeními zvýšení tělesné aktivity, zanechání kouření a redukce tělesné hmotnosti u obézních pacientů (7). Cílem tohoto sdělení je přehledná informace o tzv. metabolických rizikových faktorech pro vznik RCC.

Metabolický syndrom a jeho vztah k malignitám

Metabolický syndrom je soubor rizikových faktorů kardiiovaskulárního onemocnění a diabetu 2. typu, které představují zvýšený krevní tlak, dyslipidemie (elevace triglyceridů [TG] a snížená hladina HDL [high density lipoprotein] cholesterolu), zvýšená hodnota lačné glykemie a centrální obezita (11). Pokud jsou přítomny současně 3 z 5 uvedených faktorů, mluvíme o metabolickém syndromu (Tab. 2).

Vztah mezi metabolickým syndromem a rakovinou je předmětem dlouholetého výzkumu a asociace byla prokázána u mnoha zhoubných nádorů, jako jsou kolorektální karcinom, karcinom endometria, prsu, jater, žluč-

Tab. 2. Kritéria pro klinickou diagnózu metabolického syndromu. Upraveno podle Albertiho a kol. (11)

Kritérium	Hraniční hodnota	Poznámka
Abdominální obezita	Odvod pasu u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm	Hodnoty pro různé populace se liší, uvedeny hodnoty pro evropskou populaci
Zvýšená hladina triglyceridů nebo léčba hypertriglyceridemie	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	
Nízká hladina HDL cholesterolu nebo léčba dyslipidemie	< 1 mmol/l (40 mg/dl) u mužů, < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u žen	
Zvýšený krevní tlak nebo léčba hypertenze	Systolický tlak ≥ 130 mmHg a/nebo diastolický tlak ≥ 85 mmHg	
Zvýšená hodnota lačné glykemie nebo léčba hyperglykemie	≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)	Většina pacientů s diabetem 2. typu má metabolický syndrom

HDL – high-density lipoprotein

niku, žaludku a rovněž u urologických malignit (12). Prevalence metabolického syndromu je u pacientů s RCC několikanásobně vyšší než u zdravé populace a pokud se počet přítomných faktorů zvýší ze 3 na 5, riziko vzniku RCC oproti normální populaci stoupá ze 4 až na 6násobek (13). Vzhledem k tomu, že jednotlivé komponenty metabolického syndromu jsou samy o sobě rizikovými faktory zhoubných nádorů (a to např. i u pacienta s normální hodnotou body mass indexu – BMI), mluvíme v případě výskytu některé ze součástí metabolického syndromu (aniž by bylo splněno kritérium 3 z 5) o tzv. metabolické dysfunkci (14). Definovat tuto dysfunkci lze pomocí biomarkerů viscerální tukové tkáně, inzulinové rezistence, zánětu či jaterní funkce, např. leptin, adiponektin a jejich poměr, ALP (alkalická fosfatáza), GGT (gama-glutamyltransferáza), ALT (alaninaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza), inzulin, glykovaný hemoglobin (HbA1c), C-peptid, CRP (C-reaktivní protein), pankreatický polypeptid (PP), gastrický inhibiční polypeptid (GIP), bilirubin, celková bílkovina nebo albumin, různé studie však využívají pro stanovení tzv. fenotypu metabolického zdraví různá kritéria. Poměrně jednoduchým nástrojem pro vyhodnocení metabolického syndromu, a zejména agresivity nádoru u pacientů s RCC, je tzv. kardiometabolický index (CMI), který je součinem poměrů TG k HDL cholesterolu a obvodu pasu k tělesné výšce (TG/HDL × obvod pasu/výška). Byla prokázána korelace vyššího CMI s velikostí nádoru i s vyšším nukleárním gradingem (15). Ovlivnění dyslipidemie pomocí statinů redukuje *in vitro* nádorový růst, invazi, angiogenezi i plicní metastázy RCC, slibné výsledky ale novější práce nepotvrdily, užívání statinů jako chemoprevence tedy doporučit nelze (16).

Vliv obezity a inzulinové rezistence

Obezita je rizikovým faktorem mnoha nádorů, kauzální asociaci lze na základě dostatečných důkazů prokázat minimálně u 13 malignit včetně RCC (17). Souvislost obezity a rizika RCC byla prokázána i při analýze pacientů ve známém screeningové studii PLCO – Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (18). Vznik RCC je obvykle následkem dlouhodobého příjmu stravy s vysokým obsahem tuků. Relativní riziko vzniku RCC se s 5 kg hmotnosti navíc zvyšuje u mužů o 25 % a u žen o 35 % (19). Biologické mechanismy, které jsou odpovědné za spojitost mezi obezitou a vznikem RCC, zahrnují:

1. hyperinzulinemii; inzulinovou rezistenci a abnormální signalizaci IGF-1 (insulin-like growth factor) a adipokinů,
2. hormonální poruchy spojené s biosyntézou a signalizací pohlavních hormonů (zvýšená hladina estrogenů),
3. subklinický zánět a oxidační stres,
4. narušení střevní mikroflóry a vliv toxických metabolitů (2, 19).

IGF signální dráha obsahuje dva základní růstové faktory, IGF-1 a IGF-2. Buňky RCC ve zvýšené míře exprimují receptor pro IGF-1. Zvýšené hladiny IGF-1 stimulují progresi buněčného cyklu a inhibují apoptózu (20). Navíc zvýšená hladina inzulinu a IGF-1 stimuluje jednu ze základních onkogenních drah PI3K/Akt/mTOR (fosfatidylinositol-3-kináza/proteinkináza B/savčí cíl rapamycinu). Spolu s působením adipokinů a dalších cytokinů (leptin, IL-6 [interleukin 6] nebo TNF-α [tumor necrosis factor alpha]) přispívá k angioneogenezi a příznivé prostředí pro nádorový růst dále udržuje zánět mírného stupně, který je výsledkem inzulinové