

Plasgura P.<sup>1</sup>, Kuta J.<sup>2</sup>, Smetanová S.<sup>3</sup>, Martinec P.<sup>4</sup>, Kocvara R.<sup>5</sup>

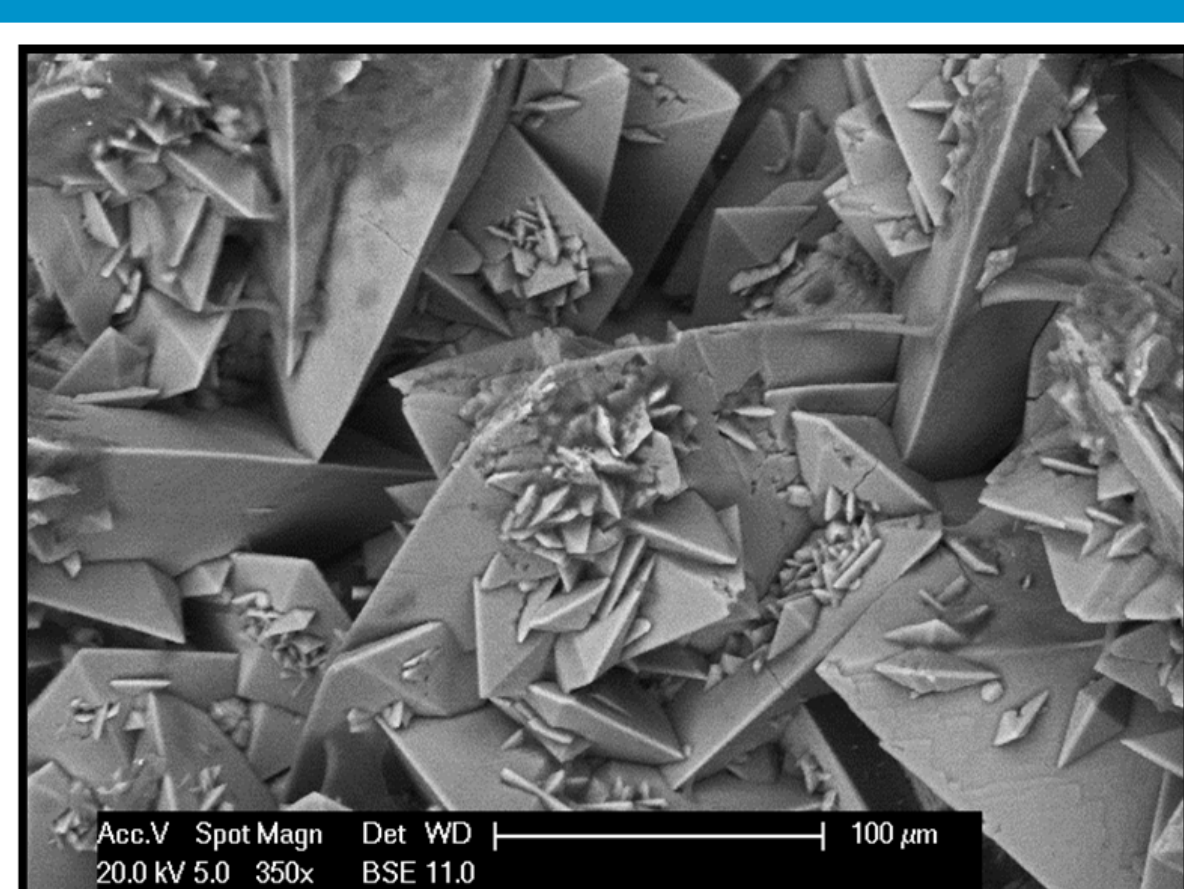
<sup>1</sup>Urologické oddělení Nemocnice Frýdek-Místek, 1. LF UK Praha

<sup>2</sup>RECETOX, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta Brno, <sup>3</sup>RECETOX, Masarykova univerzita, Brno

<sup>4</sup>Ústav geoniky AV ČR, Ostrava-Poruba, <sup>5</sup>Urologická klinika VFN a <sup>1</sup>. LF UK Praha

## ÚVOD

Kadmium je toxický stopový prvek s kancerogenním účinkem. Řadí se mezi těžké kovy. Do skupiny těžkých kovů jsou řazeny kovy se specifickou měrnou hmotností větší než 4,5 g.cm<sup>-3</sup> a jejich sloučeniny. Obvykle pochází ze znečištění životního prostředí průmyslovým a zemědělským odpadem. Je to bioakumulující prvek, který se dobře kumuluje v organismu, zejména v játrech a ledvinách. Akumulace kadmia v organismu může způsobovat závažná onemocnění (Tbl.1). V této práci jsme se zaměřili na vztah mezi kadmii a urolitiázou. Výzkum těžkých kovů a vzácných prvků v organismu, v našem případě v konkremtech močových cest, je nutno řešit z pohledu medicínského, chemickomineralogického a z pohledu životního prostředí. Zajímá nás vliv pohlaví, věku, lokality a složení konkrementu na obsah kadmia v konkremtech.



Tbl.1 Nežádoucí účinky kadmia v organismu

Bioakumulace v lidském organismu (játra, ledviny)	Kumulace ve varletech až chemická kastrace
Zvyšování incidence nefrolitiázy	Chronické postižení plic (emfyzém)
Kancerogenní působení na dýchací cesty, prostatu, vaječníky	Pronikání placentou do plodu
Poškození renálních tubulů (Fanconiho sy)	Nedostatek železa v organismu
Indikování oxidačního stresu a poškození DNA	Ovlivňování metabolismu vápníku
Zpomalování růstu a působení na mineralizaci kostí	Narušení steroidogenní dráhy ovarií a produkce progesteronu a testosteronu

## METODY A VYŠETŘENÍ

Analyzovali jsme obsahy kadmia ve 119 konkremtech, které jsme získali od pacientů léčených v Ostravském regionu a v Praze v letech 2015-2018. Nejmladší pacient měl 1rok a nejstarší 80 let. Mužů bylo 77 a žen 29. Z toho bylo 37 konkrementů od dětí do 19 let věku.

U všech konkrementů bylo provedeno stanovení kadmia metodou hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS analýza) ve výzkumném ústavu Recetox při Masarykově univerzitě v Brně. Stanovení minerálního složení bylo provedeno metodou infračervené spektroskopie (IRS) na Ústavu geoniky AV ČR v Ostravě.

Pacienty jsme rozdělili do věkových kategorií 1-6, 7-19, 20-39, 40-59 a nad 60 let. Konkremty jsme rozdělili podle složení minerálů na oxaláty (OX), fosfáty (PH), uráty(UR), cystin a smíšené(MIX) konkremty. Konkrement byl zařazen do příslušné skupiny, pokud obsahoval minimálně 90 % minerálu a smíšené obsahovaly různé minerály. Je převaha oxalátů a mixu (OX 76, MIX 20, UR 10, PH 8 a cystin 3) a u bydliště silná převaha moravskoslezského kraje (MSK) (83), ostatní kraje 36 (Praha 12). Stanovili jsme závislost obsahu kadmia na mineralogickém složení, věku, pohlaví a bydlišti pacientů.

Pro vyhodnocení byla použita parametrická vícerozměrná ANOVA s Tukey-Kramer post-hoc testem (respektive Games-Howell post-hoc testem při nestejných rozptylech ve skupinách - otestováno Bartlettovým testem). Byly otestovány i možné interakce proměnných. V případě nesplnění předpokladu normální distribuce byl použit jednorozměrný neparametrický Kruskal-Wallis (s následným Nemenyiovým post-hoc testem) pro otestování vlivu mineralogického složení a věku a Mann-Whitneyův U Test pro pohlaví a kraje. Statisticky významnou hranici byla zvolena hodnota  $\alpha < 0,05\%$ .

## VÝSLEDKY

Obsahy kadmia v konkremtech našeho souboru se pohybovaly od 0,0005657 do 2,53mg/kg a jejich rozložení dle histogramu je symetrické (Fig.1. a 2). Pouze 5 hodnot koncentrace kadmia v souboru <LOD. Statistická analýza prokázala, že s věkem stoupá obsah kadmia v konkremtech a to o 2,44mg/kg proti ostatním krajům (Fig.4). Zjistili jsme vyšší hodnoty Cd v konkremtech žen u všech věkových kategorií (Fig.5). Ženy mají obsah Cd vyšší o 2,58mg/kg. Při hodnocení obsahu kadmia podle minerálního složení jsou významně nižší obsahy kadmia u urátových a cystinových konkrementů. Vícerozměrná ANOVA ukázala, že staticky významný vliv na obsahy kadmia v konkremtech mají všechny čtyři sledované faktory - věk, pohlaví, složení konkrementů i lokality (Fig.6). Statisticky významný je taky rozdíl v obsahu kadmia u kategorií 1-6 a 7-19 proti ostatním věkovým kategoriím, kdy u dětí jsou hodnoty významně nižší (Fig.7). Otestování na interakce potvrdily předchozí výsledky (Fig.8).

Fig.1. Sumární statistika obsahů Cd v souboru konkrementů

```
> summary(Cd_)
  Min.   1st Qu.   Median   Mean   3rd Qu.   Max.
0.0005657 0.0155000 0.0580000 0.1394181 0.0987500 2.5300000
> summary(log_Cd)
  Min.   1st Qu.   Median   Mean   3rd Qu.   Max.
-3.247  -1.810   -1.237  -1.388  -1.006   0.403
```

Fig.2. Rozložení logaritmických hodnot Cd v souboru na histogramu

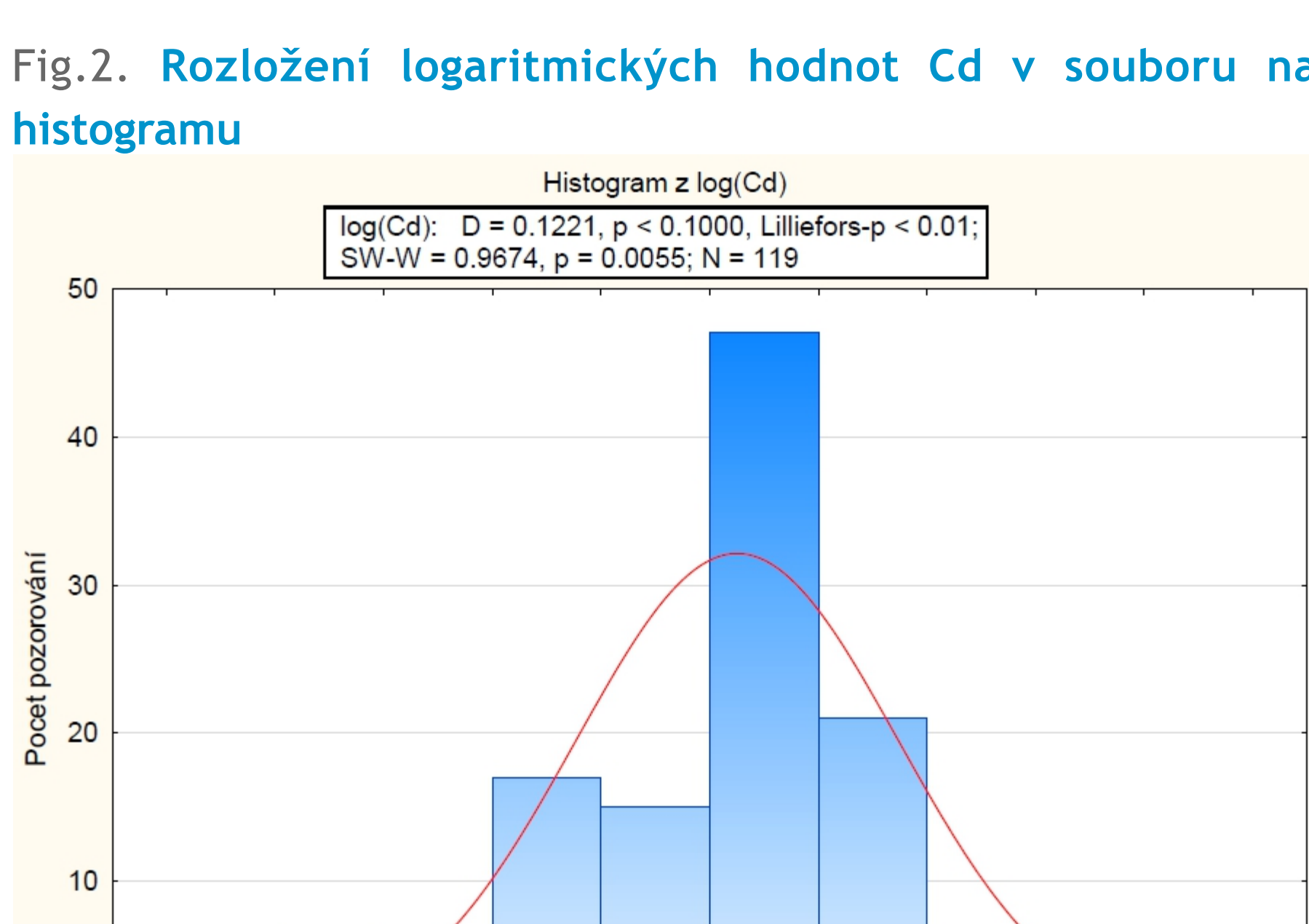


Fig.3. Závislost obsahu kadmia na věku, pohlaví, minerálním složení konkrementů a lokalitě.

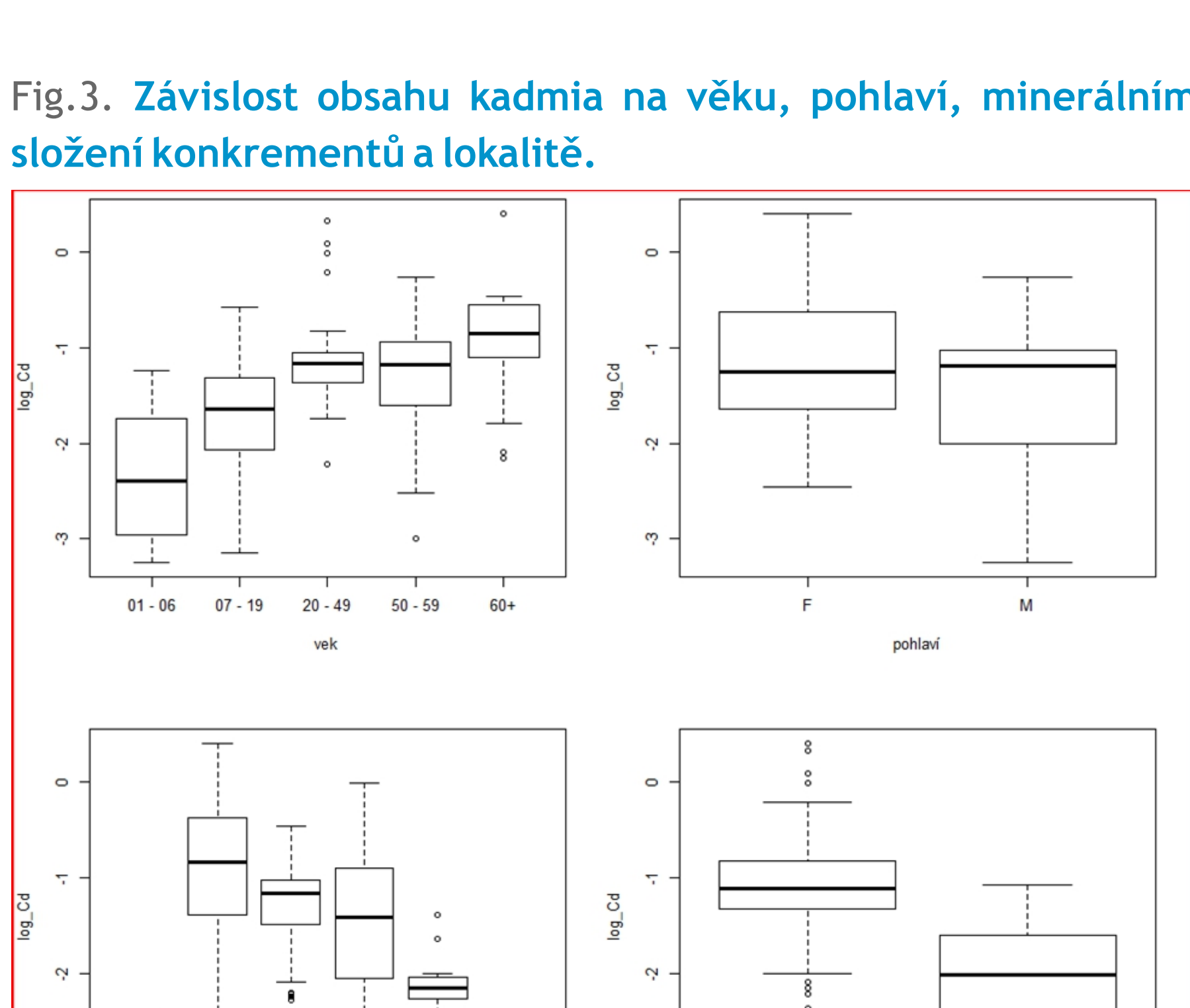


Fig.4. Vliv pohlaví a lokality na obsahy Cd v konkremtech

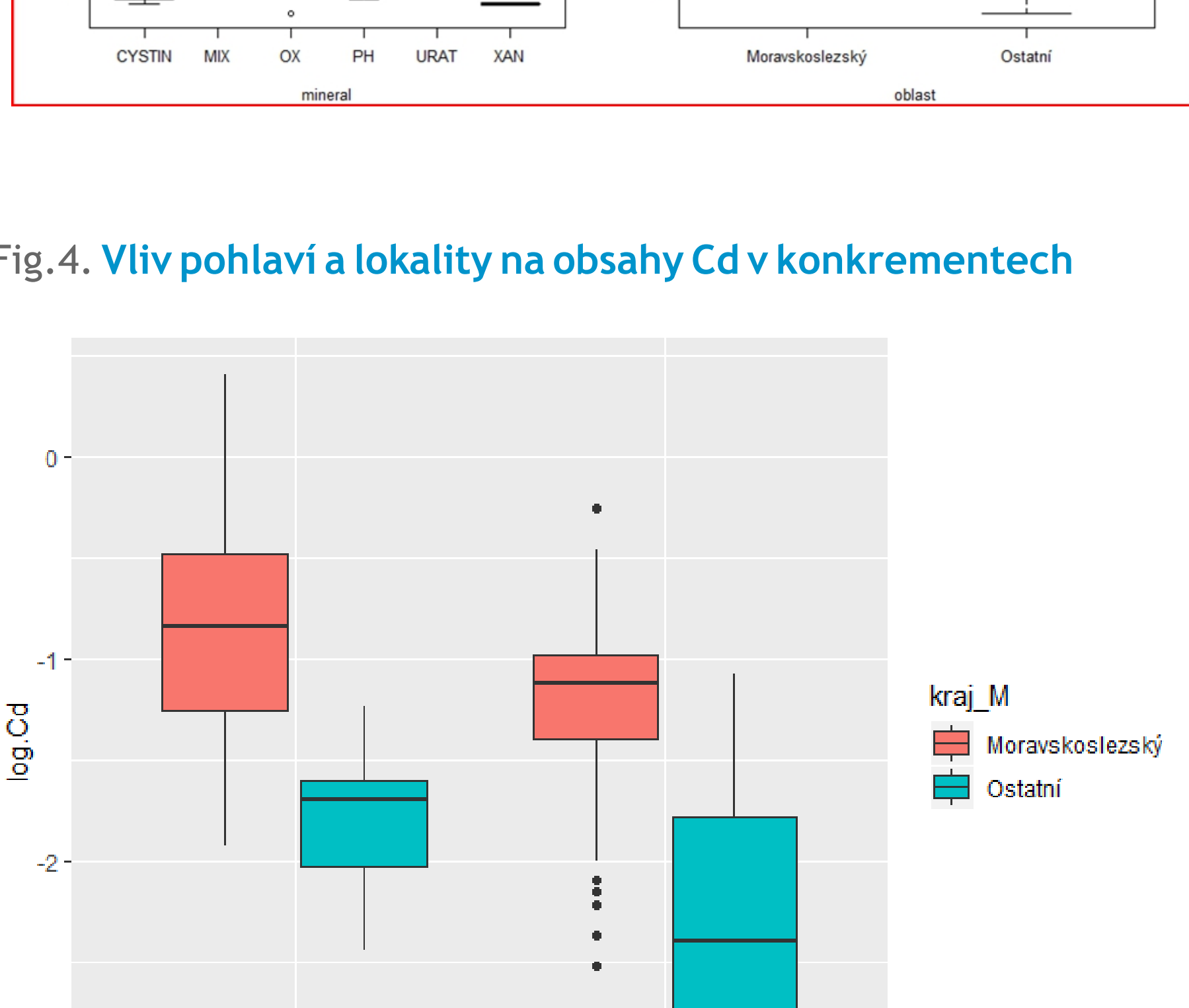


Fig.5. Obsahy kadmia v močových konkremtech žen a mužů podle věku

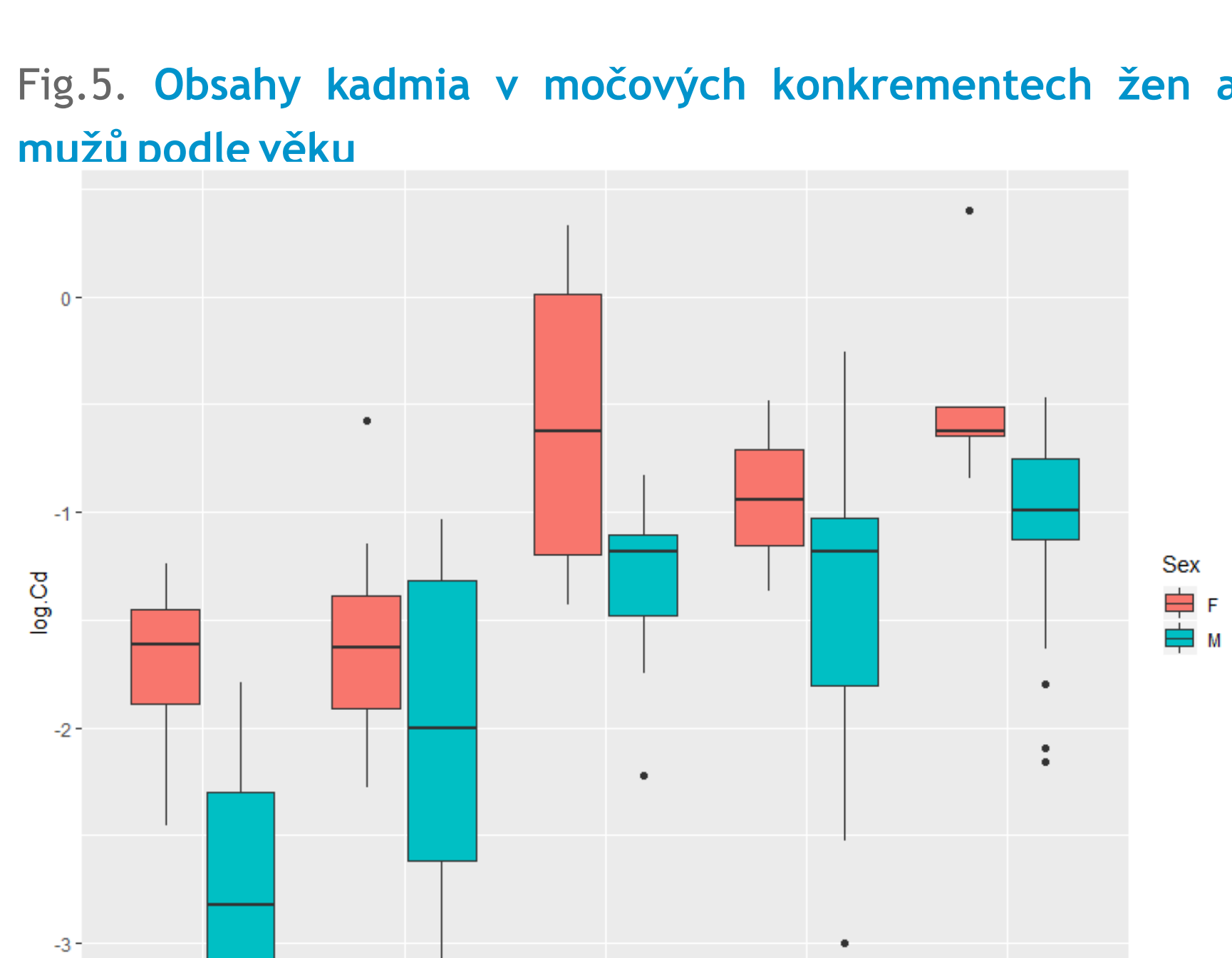


Fig.6. Vliv pohlaví, věku, složení konkrementů a lokality na obsah kadmia v konkremtech (vícerozměrná ANOVA bez interakcí)

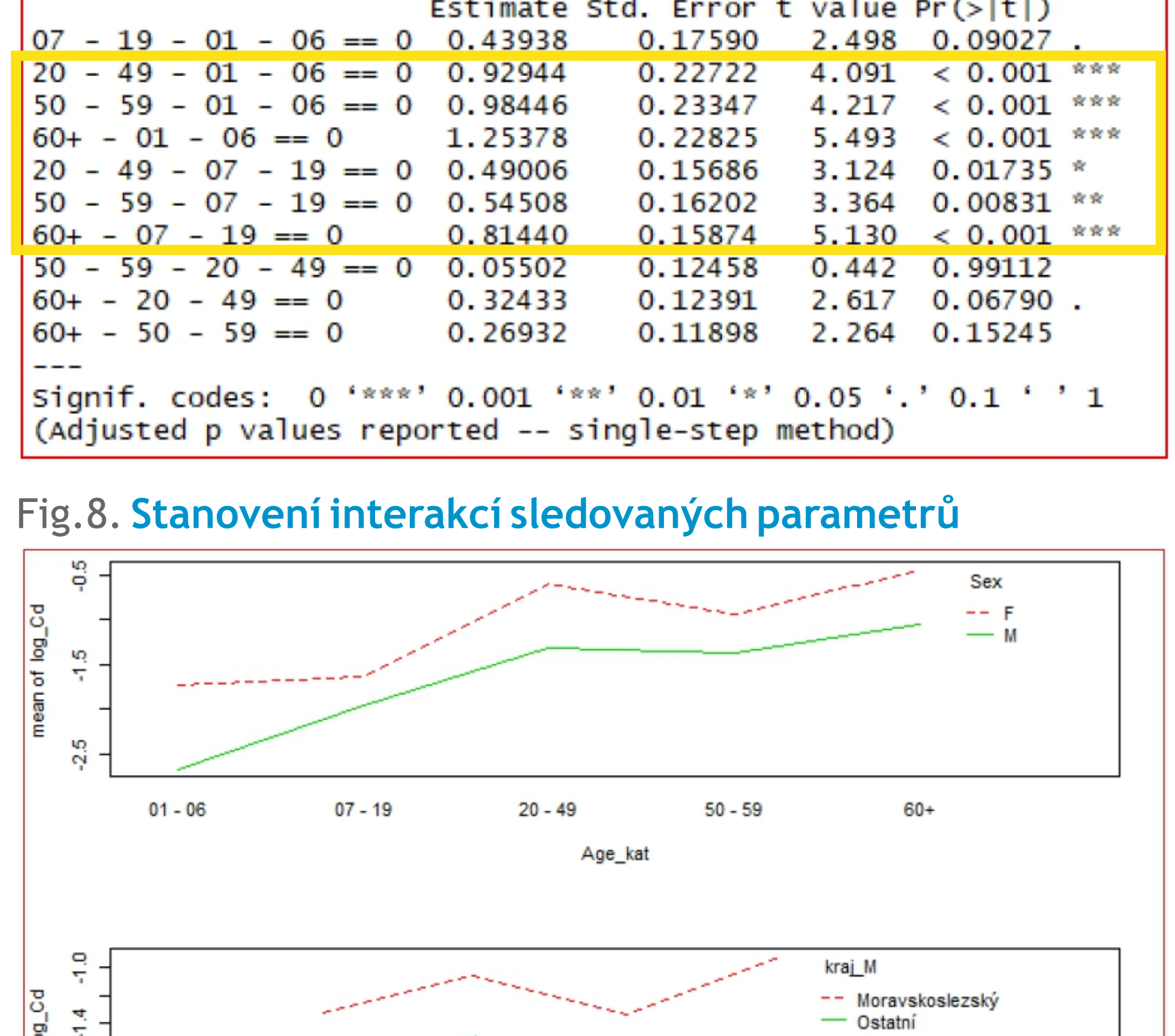
```
> model3 <- aov(log_Cd ~ Sex+kamen_typ2+Age_kat+kraj_M)
> drop1(model3, ~., test = "F")
Single term deletions

Model1:
log_Cd ~ Sex + kamen_typ2 + Age_kat + kraj_M
Df Sum of Sq  RSS   AIC F value    Pr(>F)
<none>          20.601  -186.70
Sex             1    3.5021  24.104  -170.01  18.3590  3.986e-05 ***
kamen_typ2     4   12.0517  32.653  -139.89  15.7947  3.306e-10 ***
Age_kat        4    6.6744  27.276  -161.30  8.7474  3.725e-06 ***
kraj_M         1    1.1184  21.720  -182.41  5.8630  0.01713 *
---
Signif. codes:  0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Fig.7. Obsahy kadmia podle věkových kategorií. Statisticky významný je rozdíl mezi věk. kategorií: 1-6 a 20-49 (nárůst o 8,5mg/kg)

```
Fit: aov(formula = log_Cd ~ Sex + kamen_typ2 + Age_kat + kraj_M)
Linear Hypotheses:
20 - 19 - 01 - 06 == 0  0.43938  0.17590  2.498  0.09027 *
20 - 49 - 01 - 06 == 0  0.92944  0.22722  4.091  < 0.001 ***
50 - 59 - 01 - 06 == 0  0.98446  0.23347  4.217  < 0.001 ***
60+ - 01 - 06 == 0      1.25378  0.22825  5.493  < 0.001 ***
20 - 49 - 07 - 19 == 0  0.49006  0.15686  3.124  0.01735 **
50 - 59 - 07 - 19 == 0  0.54508  0.16202  3.364  0.00831 **
60+ - 07 - 19 == 0     0.81440  0.15874  5.130  < 0.001 ***
50 - 59 - 20 - 49 == 0  0.05502  0.12458  0.442  0.91112
60+ - 20 - 49 == 0     0.32433  0.12391  2.617  0.06790 .
60+ - 50 - 59 == 0     0.26932  0.11898  2.264  0.15245
---
Signif. codes:  0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- single-step method)
```

Fig.8. Stanovení interakcí sledovaných parametrů



## DISKUSE

V urologii je problematika působení těžkých kovů na okraj zájmu, i když je známo, že těžké kovy mohou mít vztah k incidenci urolitiázy a souvislost s karcinomem prostaty. Kadmium je sedmým nejtoxičtějším těžkým kovem podle žebříčku ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Kadmium a jeho sloučeniny jsou podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny klasifikovány jako karcinogen skupiny 1 pro člověka. Toxicita kadmia závisí na absorbované dávce, způsobu expozice a době expozice. Přestože je Cd smrtelně toxický, používá se v bateriích a při galvanickém pokovování. Kromě toho je to součást barvy na plastové výrobky a křídové pastely, akrylové barvy a akvarelové pigmenty. V zemědělství způsobují některá hnojiva obsahující Cd zvýšení koncentrace Cd v půdě. Zemědělská půda poblíž průmyslových oblastí je kontaminována. Hlavním zdrojem expozice Cd je vdechování, příjem potravy a kouření. Kadmium může způsobit akutní i chronickou intoxikaci. Vstřebává se převážně plicemi a vylučuje se ledvinami.

Práce Hyun Soo Kim(1) z roku 2015 se mimo jiné zabývala patogenetickým působením těžkých kovů včetně kadmia v lidském organismu s ohledem na jejich kancerogenní účinky. V této přehledné práci použili analýzu molekulárních pochodů k pochopení toxicity a karcinogenních účinků těchto kovů. Analýza ukázala, že uvedené kovy indukují oxidační stres, poškození DNA a procesy buněčné smrti. Oxidační stres po expozici Cd urychluje transkripční aktivitu genu kódujícího metalthionein (MT). Metalthionein je všudypřítomný protein ve většině tělesných orgánů. Může tvořit komplex s kovovými prvky, jako je kadmium. Když dojde k chronické expozici Cd, nachází se komplexní forma Cd a MT zvaná Cd-MT, zejména v ledvinách. Hromadí se v tubulech procesem zpětného vychytávání a způsobuje konformační změnu renálních tubulárních buněk a degradaci funkce glomerulárních buněk. Tyto funkční změny narušují metabolismus vápníku a zvyšují zátěž vápníku v ledvinách, což vede k nárůstu ledvinových kamenů a zhoubnému bujení. Navíc narušení metabolismu vápníku způsobuje poškození kostí.

Někteří autoři se zaměřují na objasnění vlivu kadmia u incidence nefrolitiázy. Incidence nefrolitiázy je zvýšená při chronické expozici Cd nebo vysokých dávkách Cd. V našem souboru například pacienti s nejvyššími obsahy kadmia v konkrementu mají recidivující nebo mnohočetnou urolitiázu. Práce autorů z Thajska prokazují na 1085 účastnících studie, že zvýšené riziko urolitiázy může být způsobeno zvýšeným vylučováním kadmia močí. S tím je spojeno i chronické onemocnění ledvin. Studie byla prováděna na respondentech z oblastí kontaminovaných kadmii. (2) Autoři z Číny provedli metaanalýzu prací, zabývajících se vztahem mezi zátěží kadmii v pracovním prostředí a stravou k riziku vzniku urolitiázy do roku 2017. Bylo zhodnoceno 6 studií s 88045 účastníky v různých částech světa. Metaanalýzou se došlo k závěru, že zvýšené riziko urolitiázy je spojeno s vyšší expozicí kadmia, a to u zvýšené expozice v pracovním prostředí, ale méně u dietní expozice kadmii (OR = 1,56, 95% CI = 1,13-2,14 u zvýšené expozice Cd v zaměstnání proti OR = 1,13, 95% CI = 0,87-1,47 u dietní expozice Cd) (3). Autoři z Thajska provedli populační studii u 6748 mužů a žen, u kterých zjišťovali vztah mezi expozicí kadmii a onemocněním urolitiázou v oblastech kontaminovaných kadmii. Zjistili, že se stoupající hladinou Cd v moči stoupá taky prevalence urolitiázy u obou pohlaví. Vícenásobná logistická regresní analýza potvrdila pozitivní asociaci mezi hladinou kadmia v moči a prevalencí urolitiázy a exkrece kalcia se významně zvyšuje s exkrecí kadmia. (6) Naše předchozí práce taky potvrzuje zvýšený obsah kadmia v konkremtech u pacientů s hyperkalciurií.

Jsou však taky práce, které nepotvrzují jednoznačný vliv na incidenci nebo prevalenci urolitiázy. Švédští autoři provedli randomizovanou studii se zaměřením na vztah mezi dietní expozicí Cd a incidencí nefrolitiázy. Během 12 let sledování bylo zjištěno 707 případů nefrolitiázy u mužů a 290 u žen. Autoři zjistili, že zvýšená dietní expozice Cd není spojena se zvýšenou incidencí urolitiázy u obou pohlaví ve sledované populaci. (5) Práce ovšem hodnotila pouze dietní expozici kadmii. Belgičtí a holandské autoři se ve své práci v roce 2016 zaměřili na vztah mezi expozicí Cd a Pb a incidencí nefrolitiázy v populační studii u 1302 sledovaných. Zjistili, že zvýšená expozice Pb je rizikovým faktorem pro nefrolitiázu u populace (p = 0,015), ale u kadmia se to neprokázalo. (6).

## Z Á V Ě R

Naše práce ukazuje, že obsah kadmia v močových konkremtech může být indikátorem akumulace kadmia v organismu. Bioakumulativní vztah kadmia potvrzují vyšší obsahy v konkremtech u dospělých než u dětí. Vliv životního prostředí se projevuje vyššími obsahy kadmia v konkremtech z moravskoslezského kraje, kde imise kadmia patří k nejvyšším v ČR. Příčina vyšších hodnot kadmia u žen není jasná a bude vyžadovat další studium. Problematika kadmia a dalších těžkých kovů je multioborová. Monitorování expozice a pravděpodobný zásah ke snížení další expozice těžkým kovům v životním prostředí a u lidí se může stát významným krokem k prevenci onemocnění, které tyto kovy při akumulaci v organismu způsobují.

Literatura  
1) Hyun Soo Kim, Yeo Jin Kim, and Young Rok Seo. An Overview of Carcinogenic Heavy Metal: Molecular Toxicity Mechanism and Prevention, J Cancer Prev. 2015 Dec; 20(4): 232-240.  
2) Kaewnate Y1, Niyontam S, Tangvarasittichai O, Veemmark S, Pingsamrit S, Pongmuangkaew P, Vangvasitichai S. Association of elevated urinary cadmium with urinary stone, hypercalcaemia and renal tubular dysfunction in the population of cadmium-contaminated area. Bull Environ Health. 2012 Dec;89(6):1120-4.  
3) Guo ZL1, Wang JY1, Gong LL2, Gan S3, Gu CM3, Wang S53. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. Guo ZL1, Wang JY1, Gong LL2, Gan S3, Gu CM3, Wang S53, Medicine (Baltimore). 2018 Jan, 97(1): e9460  
4) Swaddiwudhipong W1, Mahasakpan P, Limpatanachote P, Krintranon S. An association between urinary cadmium and urinary stone disease in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: a population study. Environ Res. 2011 May;111(4):579-83.  
5) Thomas LD1, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and kidney stone incidence: a population-based prospective cohort study of men & women. Environ Int. 2013 Sep; 59:148-51.  
6) Hara A1, Yang WY1, Petit T1, Zhang ZY1, Gu YM1, Wei FF1, Jacobs L1, Odili AN2, Thijs L1, Nawrot TS3, Staessen JA4. Incidence of nephrolithiasis in relation to environmental exposure to lead and cadmium in a population study. Environ Res. 2016 Feb; 145:1-8.  
7) Monisha Jaishankar, Tenzin Tseten, Naresh Anbatagan, Blessy B. Mathew, Krishnamurthy N. Beeregowda. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals, Interdiscip Toxicol. 2014 Jun; 7(2): 60-72.

WWW.NEMFM.CZ

Příspěvková organizace Moravskoslezského kraje

PGOLF@SEZNAM.CZ