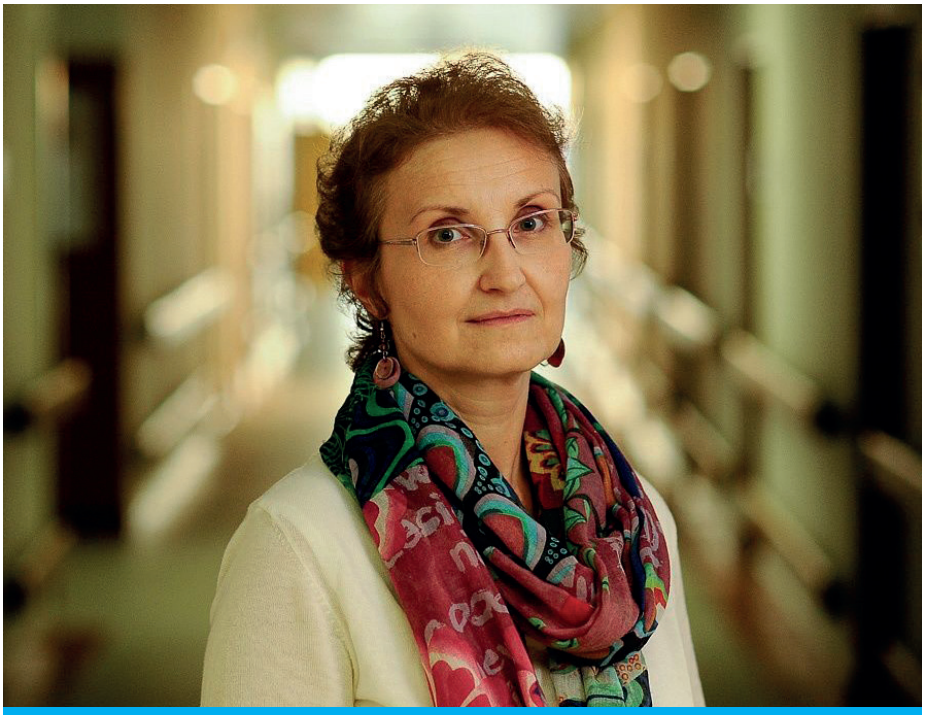
Možnosti využití ketogenní diety v onkologické výživě

Zdravá výživa je v posledních letech stále aktuálnějším tématem medicíny. Nejde jen o prevenci různých nemocí a udržení fyziologického stavu organismu, ale i o dietu jako součást terapie řady onemocnění. Do popředí se dostává výživa u onkologicky nemocných a otázky využití tzv. ketogenní diety. Těmto tématům byl věnován seminář Akademie Fyziologické regulační medicíny, pořádaný společností Edukafarm uspořádaný loni v září v Jesenici u Prahy. Na semináři k vystoupily se svými prezentacemi PharmDr. Lucie Kotlářová (InPharm Clinic) a MUDr. Ludmila Eleková (praktická lékařka z Prahy).



MUDr. Ludmila Eleková

V první části semináře se dr. Kotlářová věnovala některých otázkám výživy v onkologii. Upozornila na studie, které ukázaly, že ke vzniku onkologických onemocnění výrazně přispívá i špatný životní styl včetně chybných výživových návyků. Moderní medicínský výzkum se zabývá jak rolí výživy v onkologické prevenci, tak výživou jako součástí léčby onkologických pacientů. Základním účelem dietního režimu u těchto nemocných je včas zabránit většímu zhubnutí, stabilizovat váhu a předcházet dalšímu hubnutí, protože již rozvinutá malnutrice s velkou váhovou ztrátou se velmi obtížně léčí. Cílem je úprava deficitu jednotlivých živin a mikronutrientů (zejména proteinů a vitaminů), zlepšení snášenlivosti protinádorové léčby, možnost dokončit protinádorovou léčbu v plném rozsahu a tím zlepšit celkový výsledek léčby, zmírnění vedlejších účinků terapie, zlepšení protiinfekční i protinádorové imunity a zlepšení kvality života nemocného (tj. pocitu fyzického zdraví, psychické, sociální i rodinné pohody). Onkologičtí pacienti kteří udržují adekvátní příjem příjem stravy v průběhu léčby, mají proti špatně živeným nemocným tyto výhody: lépe se vyrovnávají s vedlejšími účinky onkologické léčby, jsou odolnější proti infekčním i jiným komplikacím, mají nižší riziko pooperačních komplikací, častěji mohou absolvovat celou protinádorovou terapii, jsou snáze schopni obnovit tkáně poškozené protinádorovou léčbou, jsou fyzicky silnější a sami se celkově cítí lépe než nemocní špatně živení.

Příčiny podvýživy v onkologii

K příčinám podvýživy u onkologicky nemocných patří především růst nádoru. Pokud nádor postihuje zažívací systém, může snadno narušit polykání (tím i samotný příjem stravy) nebo i využití stravy ve střevě. Ale i nádory mimo zažívací systém vyvolávají svým růstem často nechutenství a poruchy metabolismu základních živin, které pak mohou vést k hubnutí i při zachovaném příjmu stravy. Další příčinou podvýživy jsou vedlejší účinky protinádorové léčby. Téměř všechny druhy onkologické terapie mohou přechodně vyvolávat pokles příjmu stravy svými vedlejšími účinky, jako je nechutenství, nevolnost nebo celková slabost. Týká se to chemoterapie (cytostatik), radioterapie (ozařování), imunoterapie (léčby biologickými preparáty) a také operační léčby. Jinou příčinou podvýživy jsou chronické obtíže, způsobené nádorem a komplikace nádorového onemocnění. Nízký příjem stravy může být způsoben také nedostatečně tlumenou bolestí jakéhokoliv původu, stejně jako nevolností, zácpou, úzkostí nebo depresí. Také komplikace, jako jsou zejména infekce s horečkami, způsobují často přechodné poklesy příjmu stravy.

Užitečné rady pacientům

Pacientům s nádorovým onemocněním, kteří mají neúplný příjem stravy a hubnou, je vhodné dát užitečné dietní rady. Cílem je zvýšit příjem biologicky hodnotné stravy a také zvýšit její pestrost, aby byl zajištěn příjem všech potřebných živin. K těmto zásadám patří např.: zrušit všechna dietní omezení, která nejsou zcela nezbytná, zvýšit pestrost stravy, respektovat individuální kolísání stavu nemocného v průběhu dne (tedy využít k příjmu výživově nejhodnotnějších částí stravy tu část dne, kdy se nemocný cítí nejlépe). Není nutné ani vhodné

dodržovat předem daný neměnný časový rozvrh jídla, nemocný může jíst, kdykoliv pocítí chuť k jídlu. Při nechutenství je vhodné jíst pomalu, nespěchat s jídlem, jíst častěji po menších porcích (6krát denně). Je třeba respektovat přání nemocného, týkající se chuťové oblíbenosti a způsobu stravování. Důležitá je péče o hygienu dutiny ústní, vhodné je omezit kontakt nemocného s příliš intenzivními pachy jídla při jeho přípravě i servírování, nepodávat pacientova oblíbená jídla v době léčby cytostatiky a ozařování, ani v době zhoršení nevolnosti, aby se zabránilo vypěstování averze k těmto jídlům. Vhodné je nabízet atraktivní, lákavě připravená jídla, jíst v příjemném prostředí. Důležitá je spolupráce nemocného s dietní sestrou nebo dietologem a lékařem.

Složení stravy

U každého onkologického pacienta, který hubne, se stává zásadním opatřením zvýšit příjem proteinů nad hranici minimální dávky u zdravých (tj. nad 0,8 g/kg hmotnosti), u pacientů s výrazným hubnutím až na dávku 1,2-2,0 g/kg, při probíhající infekci až 1,5 g/kg hmotnosti. K doporučeným zdrojům živin patří maso, mléčné výrobky, vejce, cereálie a luštěniny, při nesnášenlivosti masa sója, tofu. Velmi důležitý je dostatek antioxidantů, převším vitaminy A (případně beta karoten), C, E, stopové prvky selén a zinek. V rostlinné stravě se vyskytuje i řada dalších prospěšných látek, jako flavonoidy, fytoestrogeny. I když jejich přesná úloha v procesu nádorového onemocnění nebyla dosud vysvětlena, byl opakovaně prokázán nižší výskyt nádorů u nemocných se zvýšenou konzumací ovoce a zeleniny. Dr. Kotlářová dále upozornila na alternativní možnosti výživy, jako je např. řada přípravků Nutridrink, kteý představuje tekutou výživu speciálně vyvinutou pro pacienty se zvýšenou potřebou energie a nedostatečným příjmem živin; slouží jako částečná nebo úplná náhrada stravy pro pacienty trpící s podvýživou související s onemocněním.

Ketogenní dieta: principy

V další části referátu se dr. Kotlářová věnovala možnostem uplatnění tzv. ketogenní diety (KD) u onkologických pacientů. Tato dieta je založena na vysokém obsahu tuků a výrazně omezeném podílem cukrů a dostatečným příjmem proteinů. KD má v medicíně už delší dobu své místo především v neurologii. U některých epilepsií či epileptických syndromů je doporučována již po selhání dvou nebo tří farmakoterapeutických přístupů antiepileptik. Základy KD byly položeny již ve 20. letech minulého století. Principem je, že dieta s vysokým obsahem tuků a výrazně omezeným podílem cukrů, navozuje metabolický stav obdobný hladovění, resp. půstu (právě půst se např. v léčbě epilepsie používal již ve starověku). Pokud člověk přijímá stravu s vysokým obsahem tuků, jeho tělo využívá ke tvorbě energie téměř výhradně tuky. Ty se v játrech zpracovávají na mastné kyseliny a ketolátky (aceton, 3-betahydroxybutyrát a acetoacetát). Převládajícími substráty pro syntézu ketolátek jsou mastné kyseliny (FFA), které jsou transportovány z tukové tkáně do jater a podstupují beta-oxidaci za vzniku acetyl-CoA. Při nízké hladině glukózy (jako je tomu při KD) se hromadí acetyl-CoA generovaný zvýšenou beta-oxidací a aktivita Krebsova cyklu je nízká kvůli nízkému počtu meziproduktů. V důsledku toho dvě molekuly acetyl-CoA se využívají pro syntézu ketonů přes acetoacyl-CoA a beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) s přispěním ketogenních enzymů thiolázy a HMG-CoA syntázy. HMG-CoA lyáza štěpí HMG-CoA, aby znovu generovala acetyl-CoA a vytvořil se acetoacetát, který je dále redukován na betahydroxybutyrát. Pokud jde o aplikaci KD v neurologii, je významné, že při nedostatku cukrů se stávají hlavním zdrojem energie pro mozek právě ketolátky. Na antikonvulzivním působení KD se zřejmě podílí jak zvýšená koncentrace ketolátek a nenasycených tuků a dietou navozená metabolická acidóza, stejně jako zvýšení funkce a počtu mitochondrií.

Princip tradiční KD spočívá v poměru tuku a sacharidů 4:1, plus protein. V klasické KD pochází 90 % kalorií z tuku, 8 % z bílkovin a pouze 2 % ze sacharidů. Kromě tohoto poměru makroživin se v současnosti zdůrazňují ještě další faktory, jako je například obsah typů mastných kyselin. Dietu je třeba sestavit individuálně. Ke správnému nastavení diety je třeba určit energetický příjem

Moderní medicínský výzkum se zabývá jak rolí výživy v onkologické prevenci, tak výživou jako součástí léčby onkologických pacientů.

a množství potřebných bílkovin. Energetický příjem se stanoví podle věku, váhy a celkové pohybové aktivity. Takto sestavená dieta musí být doplněna o vitaminy, minerály a stopové prvky. Použití KD mělo být pečlivě naplánováno a sledováno lékaři a kvalifikovanými dietology. Samozřejmostí je doplňování KD o chybějící mikroživiny jako jsou vitaminy a minerály. Kromě epilepsie je ketogenní dieta indikovaná i v léčbě některých metabolických onemocnění, například u deficitu glukózového transportéru typu 1 (GLUT-1) a deficitu pyruvát dehydrogenázy. Byly publikované teoretické práce, kazuistická sdělení a studie na malých souborech pacientů, referující o úspěšném použití KD u amyotrofické laterální sklerózy, Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci, autismu a některých mozkových nádorů.

Použití ketogenní diety u onkologických onemocnění

Dr. Kotlářová se věnovala v další části semináře možnostem a perspektivám využití KD u onkologických pacientů. Publikovaná odborná literatura k tomuto problému zdůrazňuje, že řada maligních tumorů se svým metabolismem liší od zdravých buněk. V buňkách těchto tumorů pochází většina energie z glykolýzy (a to i situaci, kdy je v buňce k dispozici kyslík). Tento posun od oxidativní fosforylace (OXPHOS) k (anaerobní) glykolýze se označuje jako Warburgův efekt. Zvýšená glykolýza a snížená aktivita Krebsova cyklu a potlačená OXPHOS převládají již v časné fázi kancerogeneze a zdá se, jak ukazují dosavadní laboratorní studie, že je u velké části nádorů jedním z jejích charakteristických znaků. Pro tyto odlišnosti se někdy zdůrazňuje podíl mitochondriií (tedy organel, významných pro tvorbu buněčné energie) na kancerogenezi. KD představuje určitou příležitost k docílení metabolické změny v nádorových buňkách. Preklinický výzkum ukazuje, že KD má potenciál přispět k omezení růstu některých typů nádorů, k ochraně zdravých buněk před poškozením chemoterapií nebo ozařováním, a k podpoře účinku chemoterapie na nádorové buňky. Pokud jde o možné mechanismy tohoto působení, uvádí se např. že KD snižuje dostupnost glukózy jako paliva pro maligní buňky, závislé především na glykolýze. Kromě toho je doložené protizánětlivé působení KD, což je důležité, protože je známa úloha zánětu v kancerogenezi. Proto by představovalo správně indikované uplatnění KD v roli adjuvantní terapie možnost rozšíření palety terapeutických možností.

Ketogenní dieta v onkologii – údaje v literatuře

V přehledu literatury publikovaném v roce 2020 byl shrnut přehled studií k aplikaci KD v onkologii.[1] Zahrnuje 57 preklinických studií a 30 klinických pozorování, především kazuistik či menších studií. Pokud jde o preklinické studie, ve většině použití KD zpomalilo růst tumoru, prodloužilo míru přežití, zvrátilo proces kachexie vyvolané onkologickým onemocněním. V několika studiích KD senzibilizovala maligní buňky na klasickou chemoterapii nebo radioterapii.Preklinické studie s různými modely malignit, včetně karcinomu pankreatu, močového měchýře, endometria a mammy a akutní myeloidní leukémie, ukázaly, že KD může zvyšovat účinnost cílené terapie, zejména snižuje rezistenci na léčbu, což naznačuje, že KD by mohla být součástí multimodálního léčebného režimu ke zlepšení účinnosti klasické chemoterapie. Některé studie ovšem naznačují, že se v citlivosti na KD mohou různé typy maligních buněk lišit. Řada metabolických funkcí, jako je nedostatek OXPHOS a/nebo nízká exprese ketolytického enzymu v maligních buňkách může přispět k odhadu účinnosti případného použití KD u jedinců s onkologickým onemocněním. Některé nádory ale reagují odlišně, přestože sdílejí obdobné metabolické vlastnosti. Proto je velmi důležité vyhodnotit účinek KD v preklinických a klinických studiích pro každý konkrétní typ nádoru.

Jak naznačují výsledky preklinických studií, KD by mohla představovat komplementární terapeutický přístup pro určité typy maligních onemocnění. Pokud jde o dosud provedené klinické studie, většina prezentovaných údajů je z kazuistik nebo pilotních studií, resp. studií proveditelnosti, zaměřených na bezpečnost a snášenlivost KD. Do vydání uvedeného přehledu[1] byla publikována randomizovaná kontrolovaná studie, v které KD zlepšila metabolický stav pacientek s karcinomem ovaria. Dosavadní výsledky klinického výzkumu ukazují u pacientů většinou mírné snížení glykémie, indukci ketózy, dobrou snášenlivost KD a zlepšení kvality života. Velmi důležité je, že žádná ze studií nezaznamenala žádné závažné nežádoucí účinky nebo toxicitu související s KD. Jak je objasněno v tomto přehledu, zdá se, že KD vytváří nepříznivé metabolické prostředí pro množení buněk některých typů tumorů, a proto představuje slibné adjuvans v rámci komplexní onkologické péče. Několik klinických studií k objasnění účinku KD u onkologických pacientů probíhá; jejich výsledky budou mít zásadní význam pro další vyhodnocení uplatnění KD v klinické praxi.

Dr. Kotlářová upozornila i na možné vedlejší účinky KD. Ke krátkodobým patří např. nausea, obstipace, anorexie, acidóza, k dlouhodobým např. porucha lipidového metabolismu, jaterní steatóza, hypoproteinémie, deficit některých minerálů. Ke kontraindikacím KD patří některé vrozené metabolické vady, urolitiáza, onemocnění jater, gatroezofageální reflux, kardiomyopatie, léčba inhibitory SGLT2. V závěru uvedla konkrétní příklady ketogenního jídelníčku.

Terapeutické aspekty nutrice

V další části semináře vystoupila dr. Eleková. Věnovala se terapeutickým aspektům nutrice, včetně otázek protizánětlivě zaměřené výživy, jejího vlivu na stav imunity, a využití KD. Shrnula, co všechno přináší člověku jídlo: makroživiny (bílkoviny, tuky, sacharidy) i mikroživiny (vitamíny, minerály, antioxidanty):, dále stavební materiál na obnovu buněk, enzymů, protilátek, komunikačních molekul, je zdrojem energie, kofaktorů enzymatických reakcí. Hormonální reakce na jídlo ovlivňuje metabolismus živin. Potrava určitým způsobem ovlivňuje i epigenetiku. Může být však i zdrojem alergenů, toxinů a infekce. Se stravou souvisí řada nemocí, například metabolický syndrom, diabetes, nemoci zažívacího traktu včetně jater a slinivky, kardiovaskulární nemoci (rostlinné oleje, glukóza, toxiny), poruchy imunity (nedostatek vitaminů, bílkovin, mikronutrientů), neurodegenerativní choroby (glykace, toxiny, nedostatek kvalitních tuků) a další.

Škodlivost vysokého příjmu sacharidů

Strava s vysokým obsahem sacharidů je podle dr. Elekové škodlivá. Uvedla příklad studie, v které byla podávána strava se zvýšeným obsahem sacharidů, což vedlo je zvýšení zánětlivých markerů (interleukin 6), a k aterogenním změnám (snížení HDL a zvýšení LDL částic v krvi). Uvedla, že podle studie PURE vysoký příjem sacharidů zvyšoval celkovou mortalitu, na rozdíl od zvýšeného příjmu tuků, který ji (a kardiovaskulární mortalitu) snižuje. Jídla bohatá na omega-6 rostlinné oleje po požití akutně poškozují cévní endotel. Uvedla zásady protizánětlivě působící stravy: nezvyšuje

oxidativní stres, nesmí obsahovat alergeny, toxiny, dráždit imunitní systém, nesmí vést k inzulínové resistenci, musí zajistit optimální přísun živin, musí zajistit palivo s souladu s přirozeným nastavením organismu. Toto metabolické nastavení pramení z dávné minulosti člověka: statisíce let se člověk živil jako sběrač a lovec, jedl hlavně bílkoviny a tuky, hladověl, sacharidy byly vzácné, inzulínový mechanismus pracoval v nízkých hladinách. Jsme nastaveni na šetření energií, pohyb a při jeho nedostatku vytváření zásob. Obilí a luštěniny jíme několik tisíc let, ale průmyslově zpracované potraviny jíme přibližně sto let, nejsme na ně adaptováni. Jako příklad škodlivé technologie uvedla rafinaci cukru a hybridizaci pšenice, která zvýšila obsah lepku; výskyt protilátek proti lepku v populaci výrazně zvýšil. Dále umělé tuky, aditiva, glutamát, používání pesticidů v zemědělství a nedostatek mikroživin ve stravě, to vše patří ke škodlivým faktorům soudobé potravy.

Výhody nízkosacharidové diety

Dr. Eleková upozornila na škodlivost vysokého příjmu tzv. rychlých sacharidů, které vedou k „přestřelení" produkce inzulínu a k následné hypoglykemii. Inzulín je tzv. signál nadbytku, blokuje uvolnění mastných kyselin, blokuje glukoneogenetzi, blokuje produkci ketonů; mozek spustí stresovou reakci, zvašuje se kortizol, adrenalin, glukoneogenze a následně se glykemie zvedne. Vzniká závislost na sacharidech. Glukózu nelze dostatečně skladovat (maximálně asi 300 gramů) – musí se spálit nebo změnit na tuk (triglyceridy), vzniká obezita.

Výhodná je podle dr. Elekové strava s nízkým obsahem sacharidů; cílem by měla být metabolická flexibilta, která zahrnuje tyto složky: schopnost přepínat mezi různými palivy, nezávislost na vnějším přísunu sacharidů, schopnost využívat energetické (tukové) zásoby, snížený hlad, dlouhé hodiny bez pomyšlení na jídlo, schopnost podat fyzický a mentální výkon i na lačno. Dalším výsledkem nízkosacharidové diety je nepřítomnost hypoglykémií, žádné chutě na sladké, fyziologická regulace hladu a sytosti (není potřeba silná vůle), snadné hubnutí/udržení hmotnosti, snížená produkce volných radikálů a v důsledku toho i pomalejší stárnutí. Dr. Eleková se věnovala i otázce „paliva" při různých typech zátěže. Při aerobní zátěži může být palivem glukóza, tuky nebo ketony (kritéria aerobní aktivity: maximální pulsová frekvence 180 minus počet let věku, snadno se „udýchá", vydrží se při této aktivitě hodiny). Pro anaerobní aktivitu je charakteristická vysoká intenzita (např. sprint, namáhavá práce, zvedání těžkých břemen, boj), palivem je glukóza (anaerobní glykolýza), nebo ketony. Ketony mohou v metabolismu nahradit glukózu. „Ketoadaptovaní" sportovci i při vyšší intenzitě námahy spalují více tuků a méně glukózy než neadaptovaní.

Ketolátky jako palivo

V další části přednášky se dr. Eleková vrátila k výše zmíněnému tématu ketogenní diety (KD je vlastně specifická metoda nízkosacharidové diety) a zdůraznila její výhody. Na otázku „proč jsou ketolátky lepším palivem než glukóza" odpověděla: zajišťují stálý příjem, v tuku máme stovky tisíc až milióny kalorií, zásoby až na několik měsíců. Nezpůsobují oxidativní stres, snižují míru zánětu, poskytují víc energie, resp. jsou efektivnějším palivem, ketogenní dieta imituje výhody hladovění bez jeho nevýhod. Ketolátky působí protizánětlivě: ketóza snižuje prozánětlivé cytokiny v mozku i krvi. Souvislost mezi metabolickými a epigenetickými změnami: ketony působí přízivě, způsobují prospěšné změny v genech, souvisejících s odolností vůči oxidativnímu stresu. Při KD dochází podle dr. Elekové i ke snížení křečové pohotovosti a excitability. Pro využívání KD doporučuje dodržovat některá pravidla: dodávat dostatek tuku (častá chyba je ubrat razantně na sacharidech, ale nedodat tuk), adekvátně solit (inzulín vede k zadržování sodíku a vody, při snížení jeho hladiny po redukci sacharidů se sodík víc vylučuje), dále je třeba dbát na dostatek tekutin, jíst dle hladu a dosyta a mít dostatek pohybu (v přelaďovací fázi spíše lehce, aerobně kvůli stimulaci spalování tuků, po adaptaci i silově, pro udržení objemu svalů). Jako příklad využití nízkosacharidové diety (založené na pravidlech, která se blížila KD) uvedla dr. Eleková studie s diabetiky 2. typu, u kterých se díky těmto dietním opatřením zlepšily metabolické parametry a snížilo kardiovaskulární riziko. Uvedla dále pozitivní dopady nízkosacharidového typu diety například na energetický metabolimus včetně počtu a funkce mitochondrií, na kvalitu střevní mikrobioty, a její protizánětlivý efekt. ■

Literatura

1. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer - where do we stand? Molecular Metabolism 2020;33:102-121.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.