

Möglichkeiten und Grenzen der ketogenen Ernährung in der Krebstherapie

Autoren

Ulrike Kämmerer, Rainer Johannes Klement

Schlüsselwörter

Ketogene Diäten, Krebstherapie, Blutzuckerspiegel, β -Hydroxybutyrat, Tumorwachstum, Supportivtherapie

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-113016>

OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2017; 15: 20–24

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Eine ketogene Ernährung mit einem sehr hohen Fettanteil und einer Verknappung von Glukose zeigt tierexperimentell günstige Effekte auf Tumorwachstum und Überleben. In der humanen Krebstherapie deuten sich positive Wirkungen der ketogenen Diät in der Kombination mit Strahlen- und Chemotherapie an.



Ketogene Diäten sind fettreich und kohlenhydratreduziert mit bedarfsgerechter Eiweißversorgung. © rondakimbrow/Fotolia

Ketogene Diäten (KDs) sind sehr fettreiche (mindestens 75 % der Energie aus Fett), stark Kohlenhydrat(KH)-reduzierte (in der Regel max. 5–10 % aus KH) Ernährungsformen mit bedarfsgerechter Eiweißversorgung. KDs werden in verschiedenen Modifikationen beschrieben als „Atkins Diät“, „modifizierte Atkins Diät“, „klassische ketogene Diät“ oder auch als „LowCarb (LC)“ Diät.

Gerade die häufig verwendeten eiweißlastigen, aber relativ fettarmen „LC“-Formen stellen jedoch keine echte KD dar. Sie induzieren das Leitsymptom, die systemische Ketose, nicht zuverlässig. Eine stabile Ketose wird nur bei

niedrigen Insulinspiegeln und damit bei Nahrungskarenz oder einer sehr fettreichen und eiweiß-/kohlenhydratarmen Ernährung erreicht.

Stoffwechsel während Fasten oder Ketogener Diät

Die sehr fettreiche und eiweißbilanzierte KD liefert neben Aminosäuren sehr viele Fettsäuren. Diese werden (genau wie Fettsäuren aus dem Körperfettabbau beim Fasten) in der Leber in der Ketogenese in die physiologischen Keton-

körper umgebaut, welche an den Kreislauf abgegeben werden.

Muskelzellen und Organe stellen bei einer KD (wie auch beim Fasten) auf die Energiegewinnung aus der β -Oxidation von Fetten um bzw. können auch Ketonkörper verwerten. Nur wenige Zellen wie Erythrozyten, Nebennierenzellen und einige Zellen des ZNS sind obligatorisch auf Glukose angewiesen und können Fette oder Ketone nicht oxidieren. Vor allem im Gehirn können jedoch nach einer kurzen Anpassungsphase Ketonkörper 60–80% der benötigten Energie liefern, was den Glukosebedarf des Gehirns auf maximal 40% der Energie senkt. Dieser Glukosebedarf kann aus den geringen Glukosemengen gedeckt werden, die bei einer KD aufgenommen werden, ergänzt durch die Glukoneogenese in der Leber, bei der aus Glycerin, Laktat oder Aminosäuren Glukose gebildet und an den Körper abgegeben wird.

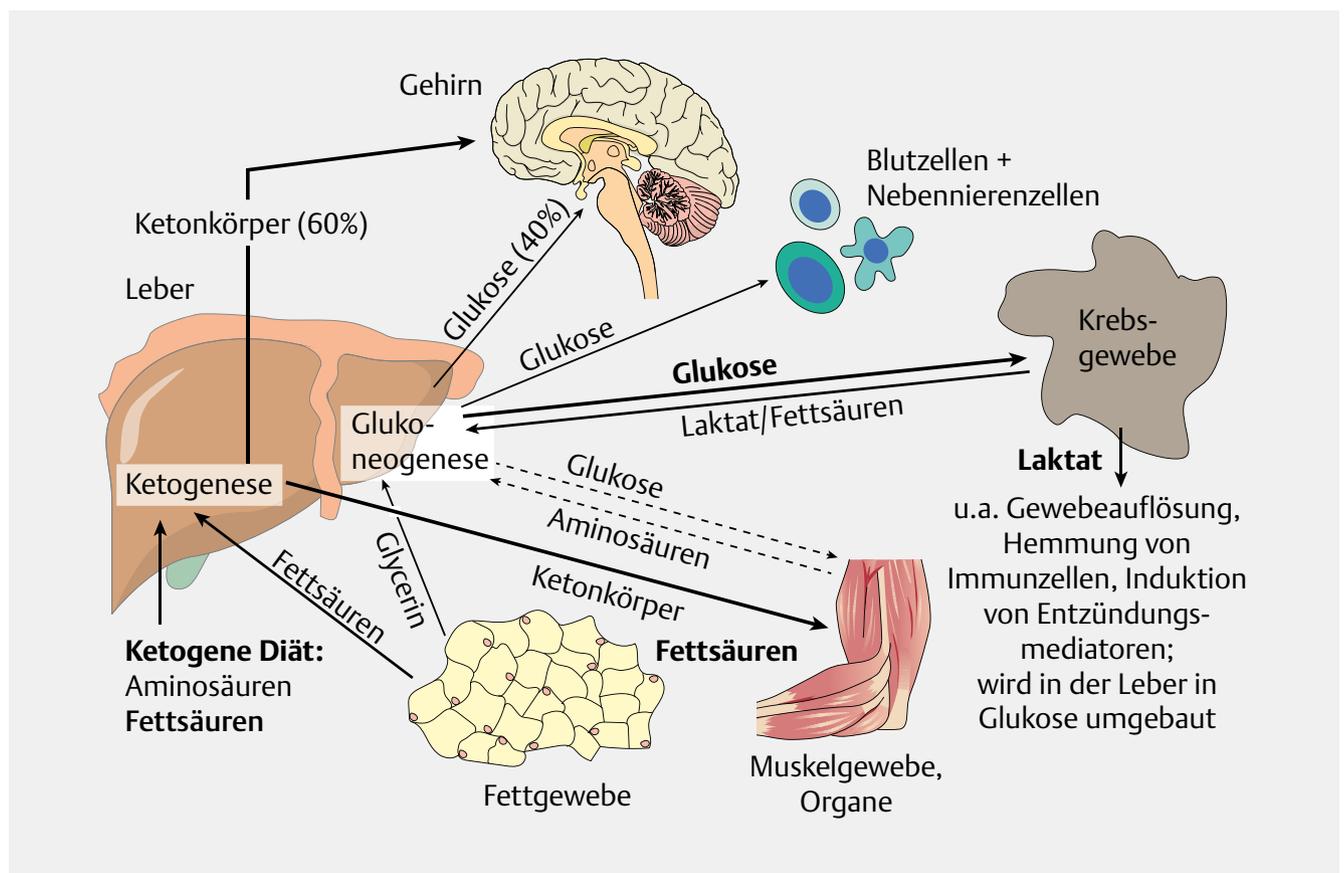
Krebsgewebe benötigt v. a. Glukose zum Wachsen und setzt oxidierbare Substrate wie Fette und Ketonkörper nur gering um bzw. bildet sogar in Summe mehr Fettsäuren als aufgenommen werden (► **Abb. 1**).

Die **systemische Ketose** ist durch das Auftreten von erhöhten Spiegeln der physiologischen Ketonkörper Acetoacetat

(AcAc) und β -Hydroxybutyrat (3-OHB) gekennzeichnet. 3-OHB wird im Verhältnis von 1:1 bis 3:1 zu AcAc gebildet und in der Ketose steigen die Serumspiegel (nüchtern, ca. 0,1–0,2 mM) auf 1–6 mM an. Bei einer **physiologischen Ketose** bleiben der Blutzucker auf Nüchternniveau, Blut-pH und die Elektrolyte im Normbereich und die Betroffenen fit und wach. Dies sind wesentliche Unterschiede zur potenziell lebensbedrohlichen Ketoazidose, die bei relativem oder absolutem Insulinmangel z. B. bei Diabetikern und auch Alkoholikern auftreten kann. Eine **Ketoazidose** ist laboranalytisch gekennzeichnet durch eine arterielle Azidose (pH < 7,35), einen negativen Base Excess, sehr hohe Blutzuckerwerte (> 250 mg / dl) sowie durch ein somnolentes bis komaartiges Erscheinungsbild des Betroffenen.

Ketogene Diäten in der Onkologie

KDs haben eine unterstützende Wirkung bei Krebserkrankungen. Ihr hoher Fettanteil trägt dem geänderten Stoffwechsel der Patienten Rechnung. Dieser ist durch eine gesteigerte Fettoxidationsrate bei gleichzeitiger peripherer Insulinresistenz gekennzeichnet [1]. Der reduzierte KH-Anteil hält den Blutzucker und v. a. den Wachstumsfaktor Insulin niedrig.



► **Abb. 1** Stoffwechsel während ketogener Diät bzw. Fastens.

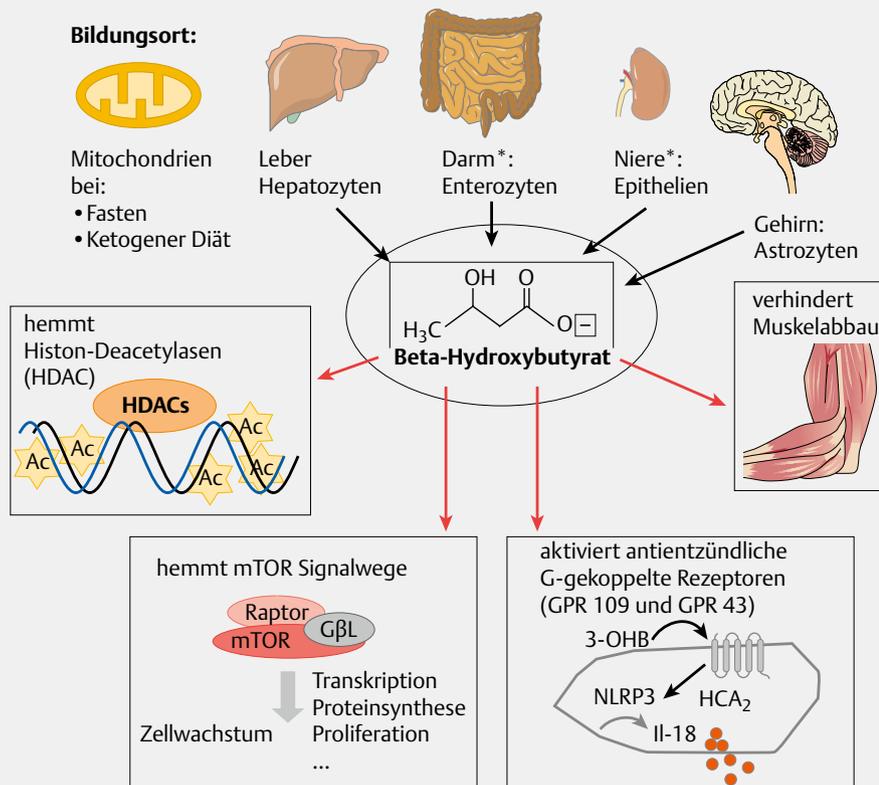
Ein „Aushungern von Krebs“ durch Zuckerentzug, wie fälschlich oft postuliert wird, ist auch mit einer KD nicht möglich – der Blutzucker bleibt auf Nüchternniveau stabil. Durch ein Verknappen von Glukose, dem entscheidenden Ausgangssubstrat des anabolen Stoffwechsels zum Aufbau neuer Tumorzellen, lässt sich v. a. in schlecht durchbluteten Tumorarealen eine Wachstumsverlangsamung erwarten und tierexperimentell bestätigen [2, 3].

Der physiologisch überwiegend gebildete Ketonkörper β -Hydroxybutyrat wird v. a. in den Mitochondrien der Leber gebildet, aber auch im Darm, in den Nieren und im Gehirn können Zellen direkt die Ketogenese betreiben. Gerade für 3-OHB zeigen Daten aus der Grundlagenforschung der letzten Jahre auch pharmakologische Komponenten, durch die verschiedene wachstumshemmende Effekte auf Tumorzellen ausgeübt werden. So kann 3-OHB wichtige, das Tumorzellwachstum stimulierende Signalproteine wie mTOR und c-Myc hemmen [4] und hat sich auch als HDAC (Histoneacetylase)-Inhibitor erwiesen [2]. Hierbei handelt es sich um wichtige Zielmoleküle, die aktuelle „targeted therapies“ mit verschiedensten modernen Medikamenten hemmen – mit durchaus nachgewiesenen klinischen Effekten. Beschrieben sind auch die Aktivierung antientzündlicher G-Protein-gekoppelter Re-

zeptoren (v. a. auf Makrophagen) und eine hemmende Wirkung auf Gene des Muskelabbaus und damit eine muskelerhaltende Wirkung (► **Abb. 2**).

Bei der Übertragung von Daten aus Zellkultur oder Mäusen auf den Menschen ist jedoch äußerste Vorsicht geboten. Mäuse besitzen im Vergleich zum Menschen neben einer stark unterschiedlichen Insulin- und Blutzuckerregulation [5] einen etwa 7-fach erhöhten Ruheenergiestoffwechsel und reagieren deshalb wesentlich schneller und drastischer auf jede Form von Kalorien- oder Makronährstoffentzug [6]. Entsprechend konnten im Gegensatz zu den Tiermodellen klinische Studien bisher keine lebensverlängernden Effekte einer ausschließlichen ketogenen Ernährung zeigen [7–9], was auch an der zu kurzen Nachbeobachtungszeit der bisherigen Studien liegt. Manche Daten deuten auf eine leichte Hemmung des Tumorglukosestoffwechsels durch eine fettreiche und kohlenhydratarme Ernährung hin [10–12]. Es erscheint nach derzeitigem Wissensstand dennoch unwahrscheinlich, mit einer KD alleine das Tumorzellwachstum sicher aufhalten oder sogar zu einer Komplettremission führen zu können.

Weitaus vielversprechender ist ein supportiver Ansatz, in dem eine KD mit anderen, v. a. oxidativen Therapien wie



► **Abb. 2** Pharmakologische Komponenten von β -Hydroxybutyrat.

Strahlen- und Chemotherapie, kombiniert wird [13]. Schon eine leichte Hemmung der Glykolyse würde für die Tumorzelle eine Reduktion ihrer antioxidativen Abwehr bedeuten, was sie sensibler gegenüber freien (Sauerstoff-)Radikalen macht, die z. B. durch die Radiolyse von Wasser während der Bestrahlung entstehen.

Eine Wirkungsverstärkung von Strahlen-, Chemo- und antiangiogener Therapie durch KDs wurde in mehreren Tiermodellen belegt und deutet sich auch in klinischen Daten von Glioblastompatienten an [9]. Bei den ersten 5 in der Strahlentherapie Schweinfurt mit kurativer Strahlentherapie und KD behandelten Tumorpatienten [14] zeigt sich auch nach gut 2 Jahren noch kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv, wobei der mögliche Beitrag der KD zu diesem Ergebnis spekulativ bleibt. Ein unmittelbarer Nutzen der ketogenen Ernährung war jedoch in einer Verbesserung der Lebensqualität und dem Erhalt fettfreier Masse während der Therapie gegeben. Letzterer Aspekt wird derzeit in der KETOCOMP-Studie weiter untersucht und zeigte sich auch in der ersten Auswertung der KOLIBRI-Studie.

Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich durch ein kurzzeitiges (24–48h) Fasten vor einem Chemotherapie-Zyklus, um Nebenwirkungen zu vermindern, bei gleichzeitigem Erhalt oder sogar Verstärkung der Anti-Tumor-Wirkung [15]. Durch die Reduktion von Glukose und Insulin bei gleichzeitiger Erhöhung der Ketonkörper soll eine sog. differenzielle Stressresistenz erzeugt werden, die gesunde Zellen, jedoch nicht Tumorzellen, vor zelltoxischen Angriffen schützt. In bisher 2 klinischen Studien konnten in der Tat positive Effekte des Fastens vor der Chemotherapie erreicht werden [16, 17]. Eine Interpretation dieser Daten legt eine Rolle der Ketonkörper nahe und würde somit auch für eine KD als „fastenimitierende Diät“ sprechen, falls kurzzeitiges Fasten kontraindiziert ist [18]. Herauszuheben ist auch hier wieder das Konzept, eine ketogene Ernährungsintervention mit einer zytotoxischen Therapie zu kombinieren.

Fazit und Umsetzung

In einer Zeit, in der sich zunehmend herausstellt, dass die gängigen Ernährungsempfehlungen nicht durch wissenschaftliche Daten, sondern durch kommerzielle Interessen bestimmt wurden [19], sollte man neuen Ansätzen unvoreingenommen die Chance einer empirischen Überprüfung bieten, auch wenn sie deutlich von den bisherigen Empfehlungen abweichen. Die ketogene Ernährung ist aus theoretischer Sicht für die Krebsbehandlung interessant und zeigt in den meisten Tierstudien günstige Effekte auf Tumorwachstum und Überleben. Die bisherigen Daten beim Menschen zeigen, dass ihre Stärke v. a. in der Kombination mit Standardtherapien zu sehen ist. Bisher konnte keine Studie negative Effekte einer KD auf den Allgemeinzustand der Patienten oder ihrer Erkrankung feststellen, sodass der ketogenen Ernährung während der

Krebstherapie eine Chance gegeben werden sollte. Dies gilt v. a. begleitend zu kurativen Ansätzen. Allerdings können sich auch bei palliativer Behandlungsintention positive Effekte auf die Körperzusammensetzung oder Lebensqualität zeigen. Voraussetzung für eine wirksame KD ist neben der Motivation der Betroffenen eine fachkundige Ernährungsberatung und Betreuung durch Ärzte oder Heilpraktiker.

Als Fazit sollte die ketogene Ernährung statt einer „Krebsdiät“ eher als „Supportivtherapie“ angesehen werden, die in den nächsten Jahren sicherlich weiter erforscht wird.

Über die Autoren



Prof. Dr. Ulrike Kämmerer studierte Biologie und promovierte an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach einer Postdoczeit in Tübingen folgte die Habilitation an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Würzburg über Immunregulationsmechanismen in der Schwangerschaft. Aktuelle Schwerpunkte ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit sind Immunologie, Tumorstoffwechsel und Studien zur Erforschung der ketogenen Diät.



Dr. Rainer J. Klement studierte Physik in Heidelberg und promovierte am Max-Planck-Institut für Astronomie, wo er anschließend 2 Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig war. Danach beschäftigte er sich in der Strahlentherapie an der Universität Würzburg mit Fragen der Strahlenbiologie und des Tumorstoffwechsels sowie deren Beeinflussung durch diätetische Maßnahmen. Seit 2013 forscht Dr. Klement in der Strahlentherapie Schweinfurt und leitet dort eine Studie zur ketogenen Ernährung.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Ulrike Kämmerer
Universitätsklinikum Würzburg
Frauenklinik
Josef-Schneider Str. 4
97080 Würzburg
E-Mail: u.kaemmerer@uni-wuerzburg.de

Dr. Rainer Johannes Klement
Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Gustav-Adolf-Str. 6-8
97422 Schweinfurt

Literatur

- [1] Barber MD, McMillan DC, Preston T et al. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000; 98(4): 389–399
- [2] Shukla SK, Gebregiorgis T, Purohit V et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab* 2014; 2: 18
- [3] Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kämmerer U. Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0155050
- [4] Rojas-Morales P, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. β -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? *Cell Signal* 2016; 28: 917–923
- [5] Chandrasekera PC, Pippin JJ. Of Rodents and Men: Species-Specific Glucose Regulation and Type 2 Diabetes Research. *ALTEX* 2013; 31: 157–176
- [6] Mahoney LB, Denny CA, Seyfried TN. Calorie restriction in C57BL/6J mice mimics therapeutic fasting in humans. *Lipids Health Dis* 2006; 5: 13
- [7] Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab* 2011; 8: 54
- [8] Rieger J, Bähr O, Maurer GD et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 2014; 44: 1843–1852
- [9] Schwartz K, Chang HT, Nikolai M et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab* 2015; 3: 3
- [10] Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by human tumours. *Clin Nutr* 2004; 23: 417–421
- [11] Fine EJ, Segal-isaacson CJ, Feinman RD et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: A pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition* 2012; 28: 1028–1035
- [12] Schroeder U, Himpe B, Pries R et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65: 843–849
- [13] Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: Exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 217–229
- [14] Klement RJ, Sweeney R. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes* 2016; 9: 143
- [15] Brandhorst S, Harputlugil E, Mitchell JR, Longo VD. Protective effects of short-term dietary restriction in surgical stress and chemotherapy. *Ageing Res Rev* 2017 Feb 20. pii: S1568–1637(17)30033–8. [Epub ahead of print]
- [16] de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 652
- [17] Dorff TB, Groshen S, Garcia A et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2016; 16: 360
- [18] Klement RJ. Fasten als Nebenwirkungsmanagement? *InFo Onkol* 2016; 19: 22–24
- [19] Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. *JAMA Intern Med* 2016; 176(11): 1680–1685