



Erheblicher Schaden für den Patienten durch Kohlenhydratarme Ernährung - wo ist die Evidenz?

Ausführlicher Kommentar zum Beitrag „Krebsdiäten“ in der Zeitschrift FORUM 2014.29

Hintergrund Die Ausgabe 5 des Bandes 29 der Zeitschrift FORUM, welche von der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegeben und deshalb von vielen Onkologen gelesen wird, machte wieder einmal deutlich, dass Ernährung in der Onkologie zwar eine wichtige Rolle zu spielen scheint, es jedoch an konkreten Empfehlungen und einem Konsens über die Art der Ernährung fehlt. Dies ist insbesondere für die Patienten eine unbefriedigende Situation, welche gezielt nach unterstützenden Ernährungsmaßnahmen fragen, jedoch oft mit dem Satz „Essen Sie einfach was Ihnen schmeckt“ abgespeist werden. Laut dem Aufsatz „Krebsdiäten: Was wird den Patienten derzeit in Deutschland empfohlen und welche Evidenz haben wir?“ (Hübner, 2014) sollte sich daran auch so schnell nichts ändern. In ihm übt Frau Dr. Hübner starke Kritik an kohlenhydratarmen und ketogenen Diäten (im Folgenden: LCKDs für Low Carbohydrate Ketogenic Diets) und warnt im Abstract davor dass „... ein erheblicher Schaden für den Patienten resultieren kann“ und ihnen deshalb allgemein von solchen Diäten abgeraten werden sollte. Da diese Aussage sowohl der Einschätzung internationaler Experten, welche LCKDs bei Krebs unter „Emerging Evidence“ eingruppiert (Paoli et al., 2013), als auch den positiven Erfahrungen, die wir in unserer Klinik in der Ernährungsberatung sammeln, widerspricht habe ich mir erlaubt in einem Leserbrief an die Zeitschrift FORUM eine knappe Gegendarstellung zu liefern, insbesondere da viele Leser häufig leider nur den Abstract eines Artikels lesen und somit die Botschaft von der Gefährlichkeit einer Kohlenhydratarmen Ernährung am deutlichsten hängen bleiben könnte (Klement, 2015).

Hier präsentiere ich den ursprünglichen, ungekürzten Text dieses Leserbriefes.

Kommentar Ich behaupte, dass der Autorin einzig belegbares Argument gegen solche Arten von Diäten die Tatsache ist, dass es noch keine prospektiven kontrollierten Studien dazu gibt. Abgesehen davon dass solche Studien bisher für alle Ernährungsempfehlungen fehlen (auch die der DGE und der DKG - Stichwort „Eminence based“) - sollen wir wirklich warten bis solche Studien, deren Finanzierung und Durchführung von vornherein unrealistisch ist, vielleicht irgendwann mal durchgeführt werden und damit eventuell eine Möglichkeit verbauen, Patienten, welche ihr Ernährungsverhalten umstellen möchten, tatsächlich Gutes zu tun? Was Frau Dr. Hübner gänzlich ignoriert sind die Ergebnisse aus grundlegender Forschung auf den Gebieten der Physiologie, Molekular- und Evolutionsbiologie, Biochemie und Anthropologie, die ein anderes Bild ergeben als es die Autorin in ihrem Artikel (schwarz-) malt und mehr Grund zur Erwartung positiver Effekte von Kohlenhydratrestriktion geben [2-6]. Im Folgenden gehe ich unter Berücksichtigung dieser Daten kurz auf ein paar der im Artikel genannten Argumente ein:

Frau Dr. Hübner zieht aus den bisher veröffentlichten klinischen Daten den Schluss, LCKDs weisen keine signifikante klinische Aktivität auf. Das erstaunt auch nicht, da diese Studien allesamt an fortgeschrittenen Patienten und ohne zusätzliche Therapie durchgeführt wurden. Dennoch wurden in den einzelnen Studien stets positive Effekte beschrieben, die dazu ermutigen könnten, LCKDs als unterstützende

Maßnahme zusammen mit Standardtherapien in Betracht zu ziehen (Klement & Champ, 2014). Was aus diesen Studien jedenfalls hervorgeht ist die gute Toleranz selbst unter weit fortgeschrittenen Patienten, was der Warnung im Abstract klar widerspricht. Die experimentellen Arbeiten, die darauf hindeuten dass Kohlenhydratreduktion nur bei gleichzeitiger Kalorienrestriktion Wirkung zeigt, stammen allesamt aus der Arbeitsgruppe von Thomas Seyfried (Seyfried et al., 2003; Zhou et al., 2007). Bei den dort verwendeten Mäusen erhöht eine ketogene Diät den Blutzuckerspiegel sobald sie ad libitum gefüttert wird. In der Mehrzahl der Mausstudien dagegen war dies nicht der Fall und die tumorhemmenden Effekte waren nicht von der Kalorienbeschränkung abhängig (für eine Übersicht bis 2011 siehe Klement & Kämmerer, 2011). Bei Glioblastom-Patienten führte eine LCKD selbst unter gleichzeitiger Steroideinnahme zu signifikant niedrigeren Blutzuckerspiegeln als eine Standardernährung (Champ et al., 2014), was angesichts der negativen Korrelation zwischen Blutzuckerspiegel und Überlebenszeit bei solchen Patienten (Derr et al., 2009) ein positives Ergebnis darstellt.

Weiterhin behauptet die Autorin, dass Tumorzellen nach einiger Zeit in der Lage wären „ihren Stoffwechsel zu adaptieren und unter anderem Laktat und Ketonkörper zu metabolisieren“. In den Fachdatenbanken gibt es keine Studie, die eine solche Adaption gezeigt hat. Zwar existieren Tumorzellen, welche zu oxidativer Energiegewinnung auch aus Laktat in der Lage sind (Semenza, 2008), doch scheint der Mehrzahl der Tumorzellen die für die Energiebereitstellung aus Ketonen notwendigen Enzyme zu fehlen (Tisdale & Brennan, 1983; Skinner et al., 2009; Maurer et al., 2011; Chang et al., 2013). Zudem kann diese Art der Energiegewinnung für die therapieresistenten hypoxischen Tumorzellen aufgrund des mangelnden Sauerstoffs kaum eine Rolle spielen (Otto et al., 2014). Dass Ketonkörper das Tumorwachstum beschleunigen und die Entwicklung zu Tumorstammzellen fördern sollen wird durch Dr. Hübners

Referenzen nicht belegt: Die Arbeit von Kalaany & Sabatini (2009) beschreibt ein Tumormodell in welchem eine chronische Aktivierung des PI3K-Signalwegs zur Resistenz gegenüber Wachstumshemmung durch Kalorienrestriktion führt; die Wörter „Glucose“, „Lactate“ oder „Ketone bodies“ kommen darin nicht einmal vor. Stafford et al. (2010) zeigen genau das Gegenteil, nämlich dass eine LCKD zur genetischen „Normalisierung“ von Tumorzellen führt. Yun et al. (2009) zeigen für Kolonkarzinom-Zellen, dass Glukoseentzug die meisten Tumorzellen abtötet, jedoch ein kleiner Anteil durch die Erlangung neuer Mutationen, die eine Hochregulierung des GLUT1 Transporters zur Folge haben, überlebt. Ähnliche Effekte sind auch von Strahlen- und Chemotherapie bekannt und belegen eigentlich nur den starken Selektionsdruck dem Tumorzellen unterworfen sind sobald ihnen Glukose entzogen wird. Schließlich wird die Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Michael Lisanti zitiert, wonach Laktat und Ketonkörper das Tumorwachstum fördern und zur „Stemness“ beitragen (Martinez-Outschoorn et al., 2011). In diesen und ähnlichen Arbeiten aus der Lisanti-Gruppe wurden bisher nur sehr wenige genetisch manipulierte Zelllinien unter Bedingungen untersucht, die nicht die in vivo Bedingungen im Menschen widerspiegeln. Insbesondere wurde nie gezeigt dass eine LCKD das Tumorwachstum fördern und den Tumor aggressiver machen würde. In diesem Zusammenhang sei noch kurz erwähnt dass Ketonkörper endogene Histondeacetylase-Inhibitoren darstellen, deren antientzündlichen und Tumorunterdrückenden Eigenschaften erst seit einigen Jahren intensiver erforscht werden (Shimazu et al., 2013; Newman & Verdin, 2014; Shukla et al., 2014).

Schließlich sind die beschriebenen Nebenwirkungen einer ketogenen Diät eher selten und durch entsprechende Lebensmittelauswahl vermeidbar (Manninen, 2004). Die Evidenz zeigt eindeutig dass kohlenhydratarme und ketogene Diäten solchen, bei denen der Fett- und/oder Kaloriengehalt beschränkt wird, zumindest gleich-

wertig, meist aber überlegen sind was die Effekte auf inflammatorische und Herz-Kreislaufisikoparameter sowie Blutzucker- und Insulinkontrolle betrifft (Feinman et al., 2015). Vor allem letzterer Punkt sollte Anlass zum Nachdenken geben, denn Hyperinsulinaemie und Hyperglykaemie gelten als prognostische Faktoren für eine schlechtere Prognose von Tumorpatienten (Fine & Feinman, 2014). Zusammen mit der Tatsache, dass Kohlenhydratarmut während der 2-3 Millionen Jahre menschlicher Entwicklung eher die Regel als die Ausnahme war, stellt sich die Frage nach der Beweisschuld somit wohl eher für die Verfechter fettreduzierter und damit zwangsläufig kohlenhydratreicher Ernährungsformen.

Literatur

- Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 117(1):125-131 (2014)
- Chang HT, Olson LK, Schwartz KA. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet therapy. *Nutr Metab*, 10:47 (2013)
- Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*, 27:1082-1086 (2009)
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary Carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management. Critical review and evidence base. *Nutrition*, 31(1):1-13 (2015)
- Fine EJ, Feinman RD. Insulin, carbohydrate restriction, metabolic syndrome and cancer. *Exp Rev Endocrin Metab* [Epub ahead of print] (2014)
- Hübner J. Krebsdiäten: Was wird Patienten derzeit in Deutschland empfohlen und welche Evidenz haben wir? *FORUM*, 29(5):400-404 (2014)
- Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*, 458(7239):725-731 (2009)
- Klement RJ. Erheblicher Schaden für den Patienten durch Kohlenhydratarmer Ernährung: Wo ist die Evidenz? *FORUM*, 30(1):8-9 (2015)
- Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab*, 8:75 (2011)
- Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev*, 33:217-229 (2014)
- Manninen AH. High-Protein Weight Loss Diets and Purported Adverse Effects: Where is the Evidence? *J Int Soc Sport Nutr*, 1:45 (2004)
- Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*, 11:315 (2011)

- Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, Tsirigos A, Lin Z, Pavlides S, et al. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness", driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*, 10 (8):1271-1286 (2011)
- Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*, 25 (1):42-52 (2014)
- Otto C, Klingelhöffer C, Biggermann L, Melkus G, Mörchel P, Jürgens C, et al. Analysis of the Metabolism of Ketone Bodies and Lactate by Gastrointestinal Tumor Cells in vitro. *Aktuel Ernährungsmed*, 39:51-59 (2014)
- Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*, 67(8):789-796 (2013)
- Semenza GL. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. *J Clin Invest*, 118:3835-3837 (2008)
- Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, McGowan R, Mukherjee P. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br J Cancer*, 89:1375-1382 (2003)
- Seyfried TN, Flores RE, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*, 35(3):515-527 (2014)
- Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339(6116):211-214 (2013)
- Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika N V, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab*, 2:18 (2014)
- Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Anne RP, Monti DA, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Futur Oncol*, 9:959-976 (2013)
- Skinner R, Trujillo A, Ma X, Beierle EA. Ketone bodies inhibit the viability of human neuroblastoma cells. *J Pediatr Surg*, 44:212-216 (2009)
- Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab*, 7:74 (2010)
- Tisdale MJ, Brennan RA. Loss of acetoacetate coenzyme A transferase activity in tumours of peripheral tissues. *Brit J Cancer*, 47:293-297 (1983)
- Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*, 325(5947):1555-1559 (2009)
- Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab*, 4:5 (2007)