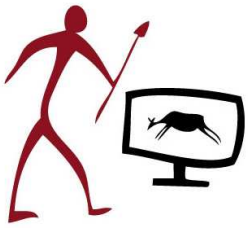


Kalorien, Kohlenhydrate und Krebs

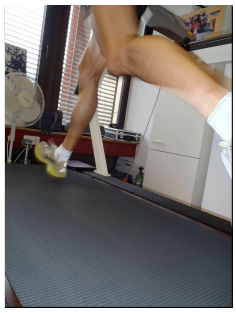
Spezialausgabe zu einem kontroversen Thema

Hintergrund Dieser Review ist im Prinzip die deutsche Übersetzung eines Artikels, den ich für das amerikanische Low Carb Magazin *Carb Smart* geschrieben habe. Er beruht im Wesentlichen auf der Übersichtsarbeit von Ulrike Kämmerer und mir, welche 2011 im Open Access Journal *Nutrition & Metabolism* erschienen ist (Klement & Kämmerer, 2011)

Review Vor mehr als 125 Jahren viel dem Wiener Studenten Ernst Freund in einigen seiner Patienten etwas Merkwürdiges auf: Die Patienten, die an Krebs litten, hatten einen „abnormalen Zuckergehalt" im Blut, der ähnlich hoch war wie bei Diabetikern, sich aber nach Entfernung des Tumors normalisierte. Ein paar Jahrzehnte später - als Professor am pathologisch-chemischen Institut der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien - konnte Freund ebenso wie andere Wissenschaftler zeigen dass Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen eine Vorliebe für Süßes besitzen in dem Sinne, dass sie rasch große Mengen von Glukose aus dem Nährmedium aufnehmen, um damit ihr schnelles Wachstum anzutreiben. Die bekanntesten Experimente dazu wurden von dem Biochemiker Otto Warburg und seinen Mitarbeitern in den 1920er Jahren am Kaiser-Wilhelm Institut für Biologie in Berlin durchgeführt. Der spätere Nobelpreisträger Warburg hatte festgestellt, dass sich Krebszellen von fast allen normalen Zellen durch die Vorliebe unterscheiden, Glukose in einer als Glykolyse bekannten Reaktionskette zu Laktat zu vergären (Warburg, 1925; Warburg, Wind & Negelein, 1926).

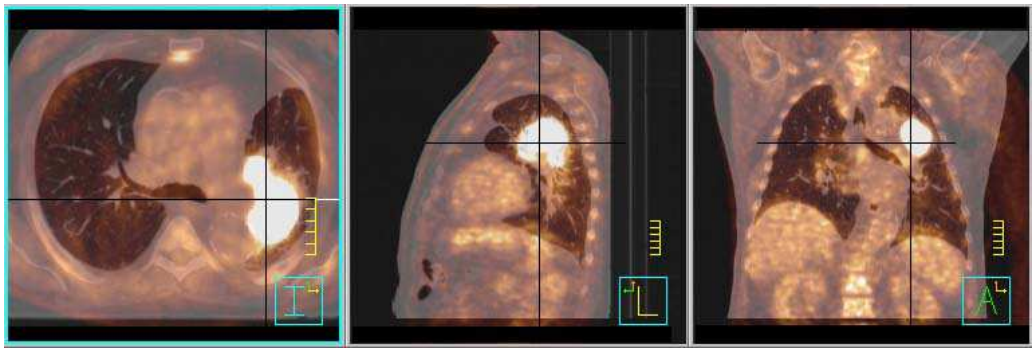
Während internsiver körperlicher Belastung hängt die Energieproduktion vermehrt von der Vergärung der Glukose zu Laktat statt. Nach der Belastung schalten die Muskelzellen wieder auf Glukoseabbau unter Sauerstoffnutzung um („Verbrennung").

Sobald ausreichend Sauerstoff vorhanden ist tendieren normale Zellen dazu, Glukose durch „Atmung" vollständig zu Wasser und CO2 zu oxidieren, was für die Zelle energetisch viel effizienter als die Fermentation ist.



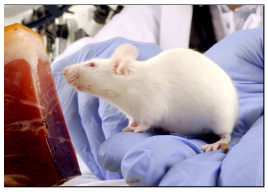
Nur bei knappem Sauerstoffangebot, wie z.B. in Muskelzellen während eines Sprints, würden solche Zellen hauptsächlich auf Fermentation umschalten um schnell Energie bereitzustellen; das Endprodukt Laktat kann jeder, der beim Sprinten schon einmal „alles gegeben hat" mit dem brennenden Gefühl in den Muskeln verbinden. Nach dem Sprint führt das schnelle und heftige Atmen zu einer vermehrten Sauerstoffzufuhr zu den Muskelzellen die in der Folge wieder auf Zellatmung umstellen. Aber Krebszellen sind anders. Sie fermentieren Glukose zu Laktat, egal wie groß das Sauerstoffangebot in der Zellumgebung ist; dieses Phänomen wird deshalb als aerobe Glykolyse oder auch als Warburg-Effekt bezeichnet (3). Der Warburg-Effekt ist die Grundlage für die Positronen-Emissions-Tomographie mit (18F)-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET), einem radioaktiven Tracer der genauso wie

Glukose in Zellen transportiert wird, dort aber nicht weiter verwertet werden kann und sich solange anreichert bis er radioaktiv zerfällt. FDG-PET wird klinisch zur Klassifikation (dem sog. "Staging") von Tumoren verwendet, denn generell gilt: je aggressiver ein Tumor, desto mehr Glukose (und damit FDG) nimmt er auf (was übrigens schon von Warburg beobachtet wurde).



Fusionsbild zwischen einem FDG-PET und Computertomographie(CT) Scan, welcher zur Bestrahlungsplanung eines Lungenkarzinom-Patienten genutzt wurde. Der Tumor in der linken Lunge (die linke Patientenseite ist in diesen Bildern rechts) ist klar durch seine hohe FDG-Aufnahme sichtbar.

Sowohl der Warburg-Effekt als auch Freund's Beobachtungen über hohe Blutzuckerspiegl bei Tumorpatienten deuten - vereinfacht ausgedrückt - auf einen Zusammenhang zwischen Zucker und Krebs hin. Weiterhin gilt es inzwischen als gesichert, dass Patienten mit metabolischem Syndrom, also Übergewicht und hohen Blutzucker- und Insulinspiegeln, ein vielfach erhöhtes Risko dafür haben, an Krebs zu erkranken bzw. an dieser Krankheit zu versterben (Vucenik et al., 2012). Sowohl die momentane Zunahme der Fettleibigkeit als auch die vermehrte klinische Anwendung der FDG-PET Bildgebung führten zu einem neuen Interesse am Stoffwechsel von Krebszellen und Krebspatienten sowie deren Zusammenhang (Dang, 2012). Dazu findet derzeit ein teilweiser Paradigmenwechsel statt, in dem Krebs nicht länger nur als genetische, sondern auch als metabolische Krankheit betrachtet wird (Seyfried & Shelton, 2010). Da die Ernährung einen wichtigen Einfluss auf den Stoffwechsel sowohl des gesamten Körpers, als auch auf zellulärer Ebene hat, erscheint es durchaus logisch zu hinterfragen, ob Ernährung einen Einfluss auf die Entstehung bzw. den Verlauf von Krebserkrankungen spielen könnte. Wiederum kann man über 100 Jahre zurückblicken und feststellen, dass sich Wissenschaftler schon damals in Fütterungsexperimenten an Nagern dieser Frage annahmen. Und wieder war es Glukose, oder allgemeiner Kohlenhydrate, die während der Verdauung zu Glukose abgebaut werden, die das Tumorwachstum zu fördern schienen. Als man Ratten mit nichts als Milchprotein und Speck fütterte, wuchsen ihre implantierten Krebsgeschwülste langsamer als die ihrer Käfiggenossen welche normales Nagerfutter bekamen (Van Ness van Alstyne & Beebe , 1913). Dieselbe Beobachtung machte man auch, als man Tiere auf Kalorien-, aber nicht notwendigerweise Kohlenhydratentzug, setzte (Tannenbaum, 1942).



Innerhalb der letzten Jahre bestätigte eine Vielzahl an Studien, dass sowohl Kalorienentzug als auch eine ketogene Diät das Erscheinen von Tumoren und deren Wachstum verzögern können (Klement & Kämmerer, 2011).

Eine ketogene Diät ist charakterisiert durch einen sehr niedrigen Kohlenhydrat-, im Gegenzug aber hohen Fettgehalt, was bewirkt, dass der Blutzucker- und Insulinspiegel so niedrig bleiben, dass eine vermehrte Bildung von Ketonkörpern aus Fettsäuren angeregt wird. Ketonkörper sind energiereiche Substrate, die gut von der Muskulatur und den meisten anderen Organen verwertet werden können und dem Gehirn einen Großteil der benötigten Glukose ersetzen können. Dieser Zustand der „Ketose" ist identisch zu dem während längerem Fasten. In der Tat beruhen die Effekte des Fastens auf Hormone, Blutzuckerspiegel, Mineral- sowie Wasserhaushalt auf Fehlen von Kohlenhydraten und ähneln deshalb denjenigen einer ketogenen Diät (Klein & Wolfe, 1992; Westman et al., 2003).

Um die wachstumshemmenden Effekte einer ketogenen Diät auf Krebszellen zu erklären, wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen. Der naheliegendste betrifft die Absenkung des Blutzuckerspiegels. Zumindest im Labor gezüchtete Krebszellen sterben in der Tat schnell ab sobald man ihnen den Zucker entzieht. Allerdings gestaltet sich die Sache im lebenden Organismus etwas komplizierter. Selbst bei absolutem Fehlen von Kohlenhydraten in der Nahrung sinkt der Blutzuckerspiegel nicht auf null, sondern wird auf einem stabilen niedrigen Niveau gehalten. Deshalb kann man Krebs nicht „aushungern", umso weniger als Krebszellen ihre normalen Gegenstücke häufig in Bezug auf effiziente Glukoseaufnahme weit übertreffen. In manchen Studien mussten Mäuse zusätzlich unterkalorisch ernährt werden, um ihren Blutzuckerspiegel zu senken und das Tumorwachstum zu verzögern; in anderen Studien wuchsen Tumore auch dann langsamer, wenn die ketogene Diät keine Absenkung des Blutzuckers herbeiführte. Betrachtet man jedoch das erhöhte Krebserkrankungsrisiko von Diabetikern sowie die verkürzte Lebenserwartung von Krebspatienten mit hohen Blutzuckerspiegeln, so erscheint es wahrscheinlich, dass andere indirekte Effekte von viel Glukose im Blut eine Rolle spielen. Es ist z.B. bekannt, dass hohe Blutzuckerkonzentrationen eine leichte Entzündungsreaktion auslösen, und Entzündungen haben einen starken Einfluss auf die Entstehung und das Wachstum von Tumoren (Coussens & Werb, 2002). Deshalb scheint ein Zusammenhang zwischen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegeln und einer chronischen „schwelenden" Entzündung, welche das Krebswachstum begünstigt, naheliegend. Es ist außerdem bekannt dass ein Blutzuckeranstieg die Freisetzung von Insulin aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse nach sich zieht. Insulin bindet an spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche, um eine Signalkette auszulösen, die nicht nur metabolische Konsequenzen wie die Erhöhung des Glukose- und Erniedrigung des Fettstoffwechsels zur Folge hat, sondern auch bestimmt wie bestimmte Gene abgelesen werden. In Insulin-sensitiven Zellen erhöht dieses Hormon die Glukoseaufnahme und -speicherung sowie die Glykolyse. Insulin ist aber auch ein starkes Signal für die Zelle um Überleben, Wachstum und Vermehrung anzuregen. Man muss sich vorstellen, dass die DNA jeder Zelle an einem Tag Hunderttausende von Schäden durch normale metabolische Prozesse oder andere Einflüsse wie Sonnenstrahlung erleidet. Normalerweise werden diese sogenannten Läsionen vor der nächsten Zellteilung repariert; manchmal jedoch scheitert die Reparatur, und eine genetische Mutation entsteht. Zellen mit zu vielen solcher Mutationen in ihrem Genom begehen normalerweise Selbstmord oder versinken in permanentem Tiefschlaf. Mit viel Pech aber führen DNA Schäden und Mutationen zu vermehrter Zellteilung und ein Tumor entsteht. Zu den Faktoren, die dieses Pech begünstigen, zählen Entzündungen, aber auch hohe Kon-

zentrationen von Wachstumsfaktoren wie Insulin (Djiogue et al., 2013). Deshalb könnten hohe Insulinkonzentrationen in der Umgebung einer prä-malignen Zelle den Unterschied zwischen Überleben und Tod ausmachen. Dieser Mechanismus wurde schon öfter als Ursache des erhöhten Krebsrisikos bei Diabetikern in Erwägung gezogen. Die Häufigkeiten und der Kohlenhydratgehalt der typischen Mahlzeiten in der westlichen Ernährung haben zur Folge, dass die Insulinspiegel der meisten Personen, welche sich so ernähren, über einen Großteil des Tages erhöht sind; damit wird prinzipiell eine wachstumsfreundliche Umgebung für Tumorzellen herbeigeführt. Insulin stimuliert außerdem die Freisetzung des sogenannten Insulin-Like Growth Factor (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor, IGF)-1, der ein weiterer starker Antrieb für Zellwachstum und Überleben ist (Djiogue et al., 2013). IGF-1 wird auch von Fettzellen gebildet und ist in Personen mit metabolischem Syndrom erhöht. Solche Personen können ihren IGF-1 Spiegel durch Gewichtverlust und Blutzuckerreduktion wieder normalisieren. Insulin und IGF-1 sind wie ein Gaspedal, welches das Auto auf hoher Geschwindigkeit hält. Zudem besitzen viele Tumorzellen genetische Mutationen in Molekülen welche auch zur Insulin-/IGF-1-Signalkette gehören und durch permanente Signalverstärkung dafür sorgen, dass das Auto immer Vollgas fährt.

Die Molekularbiologie hat mittlerweile entschlüsselt, wie Kohlenhydratrestriktion diesen Signalmolekülen durch ein Enzym namens Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) entgegenwirkt. Für eine Zelle ist AMPK ein Energiesensor und wird aktiviert sobald die internen Energiespeicher schwinden oder falls die externe Umgebung signalisiert, dass schlechte Zeiten bevorstehen und es jetzt besser für die Zelle wäre Energie zu sparen. Kohlenhydratrestriktion ist so ein Signal (Yamada, 2008), genauso wie z.B. intensive körperliche Anstrengung. Wieder ähneln sich die ketogene Diät und Fasten in der Hinsicht, dass beide AMPK aktivieren und so die Signalwege negativ beeinflussen, welche Tumorzellen zu Teilung und Überleben anregen (Champ et al., 2013).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass eine Minderung der Insulin- und IGF-1-vermittelten Signale, Aktivierung von AMPK sowie eine Verringerung der Blutglukosespiegel zur Erklärung des verringerten Tumorwachstums in Mäusen herangezogen werden könnten, obwohl ein direkter Effekt von letzterem im Menschen unwahrscheinlich erscheint. Generell ist eine gemeinsame Interpretation der Mausstudien und Übertragung auf den Menschen schwierig, v.a. aufgrund der verschiedenen verwendeten Mauszüchtungen, unterschiedlichen Diätzusammensetzungen (v.a. in Bezug auf Fettqualität) und dem viel höheren Ruheenergieumsatz von Mäusen, der eine moderate Kalorieneinsparung von 30-40% einem totalen Fasten im Menschen entsprechen lässt. Einige der Mausstudien fanden weiterhin, dass die Konzentration der Ketonkörper im Blut das Ansprechen des Tumors auf die ketogene Diät vorhersagte. Ist es möglich, dass Ketonkörper direkte tumorhemmende Eigenschaften besitzen? In der Tat deuten einige Zellkulturexperimente genau das an.

Die Arbeitsgruppe um Dr. Eugene Fine, Professor für klinische Nuklearmedizin am Albert-Einstein-College in New York (links im Bild neben mir), zeigte dass Ketonkörper die Glykolyse in mehreren Brust- und Darmkrebszelllinien behinderten, deren Energiegewinnung damit stark einschränkt wurde (Fine et al., 2009). Scheinbar fehlen Tumorzellen im Gegensatz zu normalen Zellen die notwendigen Enzyme um effektiv Ketonkörper zu verbrennen, so dass sie Energieverluste kaum ausgleichen können sobald die Glykolyse nachlässt. Kürzlich veröffentlichten Fine und seine Kollegen die Ergebnisse einer kleinen klinischen Studie, in der Patienten mit fortgeschrittenen,

schon metastasierten Karzinomen sich einer vierwöchigen ketogenen Diät unterzogen (Fine et al., 2012). Mittels FDG-PET Bildgebung konnten sie zeigen, dass höhere Ketonkörperkonzentrationen die Aussicht auf ein stagnierendes Tumorwachstum verbesserten.

Leider wurden bislang nur wenige weitere solcher Pilotstudien am Menschen durchgeführt, aber die verfügbaren Daten scheinen vielversprechend und rechtfertigen die weitere Forschung an dem Thema. In einzelnen Patienten mit sehr schlechter Prognose ist das teilweise bzw. vollständige Verschwinden des sichtbaren Tumors dokumentiert worden (Nebeling & Lerner, 1995; Zuccoli et al. , 2010). An der Universitätsklinik Würzburg initiierte die Molekularbiologin Prof. Dr. Ulrike Kämmerer bereits 2007 eine Studie, um die Durchführbarkeit einer ketogenen Diät in sehr weit fortgeschrittenen Patienten zu testen, für die keine weitere Standardtherapie in Frage kam (Schmidt et al., 2011). Obwohl manche der Patienten noch während des Studienzeitraums ihrer Krankheit zum Opfer fielen, erreichten andere eine Stabilisierung ihres Zustandes, und die Lebensqualität verbesserte sich bei vielen. Was Lebensqualität angeht, könnten ketogene Diäten von besonderem Nutzen sein, da Ketonkörper für ihre Muskelschützenden Eigenschaften bekannt sind, die evolutionär gesehen eine Anpassung an längere Hungerperioden darstellen. Besonders Patienten mit Tumoren der Eingeweide sind hochgradig Kachexiegefährdet, ein Zustand in dem der Patient Muskeln und Fettgewebe verliert und weniger Appetit hat. Kachexie ist eng verknüpft mit einem den ganzen Körper betreffenden Entzündungsgeschehen, so dass das Vermeiden zusätzlicher entzündungsfördernder Reize wie hohe Blutzuckerspitzen wahrscheinlich Sinn macht. Außerdem fördert eine hohe Fettzufuhr die Ketonkörperproduktion und die Energieversorgung in gesunden Geweben wie der Muskulatur - Energie, die die meisten Tumore nicht effektiv nutzen können, da die Zellatmung bei ihnen nur eingeschränkt funktioniert (Seyfried & Shelton, 2010).

Obwohl manche Wissenschaftler wie Thomas Seyfried, Biologieprofessor am Boston College, ketogene Diäten in einer kalorienreduzierten Form vorschlagen, um den Blutzucker noch effektiver zu senken und die Ketonkörper in die Höhe zu treiben, spräche der zu erwartende Gewichtsverlust in einigen Fällen gegen diese Diät. Auf der anderen Seite könnten bei dicken Patienten, deren Übergewicht ihre Prognose verschlechtert, kalorienreduzierte ketogene Diäten überlegen sein. Dies gilt insbesondere bei hormonabhängigen Karzinomen wie Brust- oder Prostatakrebs. Auf jeden Fall fördern selbst "All you can Eat" ketogene Diäten bei Übergewichtigen den Fettabbau, und das sogar mehr als Low-Fat Diäten mit Kalorieneinsparung. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Low-Carb Diäten mehrere Entzündungsparameter im Blut günstig beeinflussen, so dass Kohlenhydrateinsparung eventuell sogar die Krebsentstehung und Entwicklung hin zum sichtbaren Tumor negativ beeinflussen könnte (Klement & Kämmerer, 2011).

In den USA laufen zur Zeit mehrere klinische Studien, die Patienten zur supportiven Therapie mittels ketogener Diät oder Kalorienrestriktion aufnehmen. Auch in Deutschland startete gerade eine neue Studie mit dem Ziel, eine ketogene Diät bei Brustkrebspatientinnen mit einer moderat kohlenhydratbeschränkten Diät (der LOGI-Diät nach Nicolai Worm) und einer Diät nach DGE-Empfehlungen zu vergleicht. In der sog. KOLIBRI Studie, die in Bad Kissingen stattfindet, sollen unter anderem Einflüsse der Ernährung auf Körperzusammensetzung und Lebensqualität untersucht werden. Es bleibt zu hoffen, dass diese Interventionen die bisherigen vielversprechenden Ergebnisse bestätigen und auch bei den Onkologen Gehör finden warden, die immer noch daran glauben, dass Fett ein ungesunder Nahrungsbestandteil ist, der unmöglich bei der Bekämpfung dieser furchtbaren Krankheit helfen kann.

Literatur

Champ CE, Baserga R, Mishra M V, et al. Nutrient restriction and radiation therapy for cancer treatment: when less is more. *Oncologist*, 18:97-103 (2013).

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 420:860-867 (2002).

Dang C V. Links between metabolism and cancer. *Genes & Development*, 26:877-90 (2012).

Djiogue S, Kamdje AHN, Vecchio L, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer*, 20:R1-R17 (2013).

Fine EJ, Miller A, Quadros E V, et al. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer Cell Int*, 9:14 (2009).

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*, 28:1028-1035 (2012).

Klein S, Wolfe RR. Carbohydrate restriction regulates the adaptive response to fasting. *Am J Physiol*, 262:E631-E636 (1992).

Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab*, 8:75 (2011).

Koppenol WH, Bounds PL, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*, 11:325-337 (2011).

Nebeling LC LE. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in pediatric patients with cancer. *J Am Diet Assoc*, 95:693-697 (1995).

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*, 8:54 (2011).

Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab*, 7:7 (2010).

Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. II. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res*, 460-467 (1942).

Van Ness van Alstyne E, Beebe SP. Diet studies in transplantable tumors. I. The effect of non-carbohydrate diet upon the growth of transplantable sarcoma in rats. *J Med Res*, 217-232 (1913).

Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci*, 1271:37-43 (2012).

Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Klinische Wochenschrift*, 534-536 (1925).

Warburg O, Wind F, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren im Körper. *Klinische Wochenschrift*, 828-832 (1926).

Westman EC, Mavropoulos J, Yancy WS, et al. A Review of Low-carbohydrate Ketogenic Diets. *Curr Atheroscler Rep*, 5:476-483 (2003).

Yamada KA. Calorie restriction and glucose regulation. *Epilepsia*, 49:1528-1167 (2008).

Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab*, 7:33 (2010).