

# Metabolismus při nádorovém onemocnění

## Podvýživa onkologických pacientů Nádorová kachexie

Výživa v onkologii

magisterské studium, obor nutriční specialista

Miroslav Tomáška



# Metabolismus nádorové buňky

charakteristický pro rychle proliferující buňky,  
tedy pro rychle se dělící buňky

## ■ Aberantní bioenergetika

- přednostní utilizace glukózy
- schopnost utilizace glutaminu (kompenzační cesta)
- nízká utilizace tuků pro získání energie

## ■ Warburgův efekt

- přeměna glukózy jen po pyruvát/laktát i v prostředí s dostatkem kyslíku
  - v anglické literatuře aerobní glykolýza (neobvyklý termín)
- útlum oxidativní fosforylace

## ■ Potřeby zvýšené syntézy makromolekul

- syntéza biomasy (bílkovin, nukleových kyselin, tuků)



# Výhody glykolytického metabolismu

pro nádorovou buňku

- **Glykolýza poskytuje sice jen málo energie, ale poskytuje ji rychle**
  - což je nutné k růstu a proliferaci buňky
- **Glykolýza dodává stavební kameny pro syntézu nukleových kyselin, bílkovin a tuků**
  - pentózofosfátový zkrat/cyklus poskytuje ribózu a NADPH (pro redukční syntézy, včetně syntéz tuků)
- **Glykolýza podporuje acidifikaci prostředí v místě nádoru**
  - což usnadňuje invazi a progresi nádoru



# Nádorová buňka má vysoké požadavky na syntézu biomasy

nutnou pro rychle se množící (proliferující) buňky

- **Krebsův cyklus trikarboxylových kyselin může mít dvojí úlohu** (je amfibolický)
  - oxidativní využití glukózy
  - zdroj metabolitů pro syntetické pochody  
převažuje při útlumu oxidativního metabolismu
- **Rostoucí nádor potřebuje tvořit biomasu**
  - syntéza bílkovin, syntéza glutaminu
  - syntéza nukleových kyselin
  - syntéza mastných kyselin v nádorové buňce  
zvýšená exprese enzymů, včetně desaturace na MUFA  
FASN (Fatty Acid Synthase), SCD (stearoyl-CoA-desaturáza)



# Nádorová buňka je naprogramována na růst

schopna růst i při omezeném přívodu živin

- **Onkogenní mutace** podporují především **rychlé dělení buněk (proliferaci)**
  - na úkor efektivní produkce ATP
- **Nádorová buňka může zvýšeně exprimovat**
  - transportéry glukózy a glutaminu do nádorové buňky
  - enzymy glykolýzy
  - enzymy pentozo-fosfátového shuntu
  - enzymy syntézy mastných kyselin v buňkách nádoru
- **Porucha mitochondriálního toku elektronů**
  - útlum mitochondriální oxidace



# Nádorová buňka je ve svém metabolismu **autonomní** a velmi **plastická**

schopna získávat energii a živiny z různých zdrojů

- **Nádorová buňka může získávat živiny**
  - aktivně z cévního zásobení
  - aktivním vychytáváním z okolí buňky
  - makropinocytózou
    - pohlcení makromolekul z okolí buňky do jejího nitra
  - je schopna syntetizovat glutamin
  - je schopna aktivovat autofágii
- **Autonomie** znamená **malou závislost na přívodu živin zvenčí** (na výživě)
- **Plasticita je schopnost přizpůsobit se nedostatku živin** (náhradní metabolickou cestou)



# Autofágie

je vlastní normálním i nádorovým buňkám

- **Autofágie je opětovné využití makromolekul po jejich rozkladu uvnitř buňky**
  - poškozené makromolekuly i části organel jsou obklopeny membránou a uzavřeny do autofagosomů
  - ty fúzí s lysosomy s obsahem enzymů
  - po degradaci se molekuly dostávají do cytosolu, kde znovu vstupují do metabolismu buňky
- **Autofágie je aktivována za nepříznivých podmínek i ve zdravých buňkách**
  - nádorovým buňkám pomáhá přežít při nedostatku živin



# Metabolismus hlavních živin

na úrovni organismu hostitele nádoru

(metabolismus živin při nádorovém onemocnění)

## ■ Sacharidy

- přeměna Glukóza-Laktát-Glukóza (Coriho cyklus)
- zvýšená glukoneogeneze v játrech
- porucha glukózové tolerance (insulinorezistence)

## ■ Tuky

- lipolýza s mobilizací tuku z tukové tkáně
- potlačené ukládání tuku, útlum enzymu LPL  
lipoproteinová lipáza

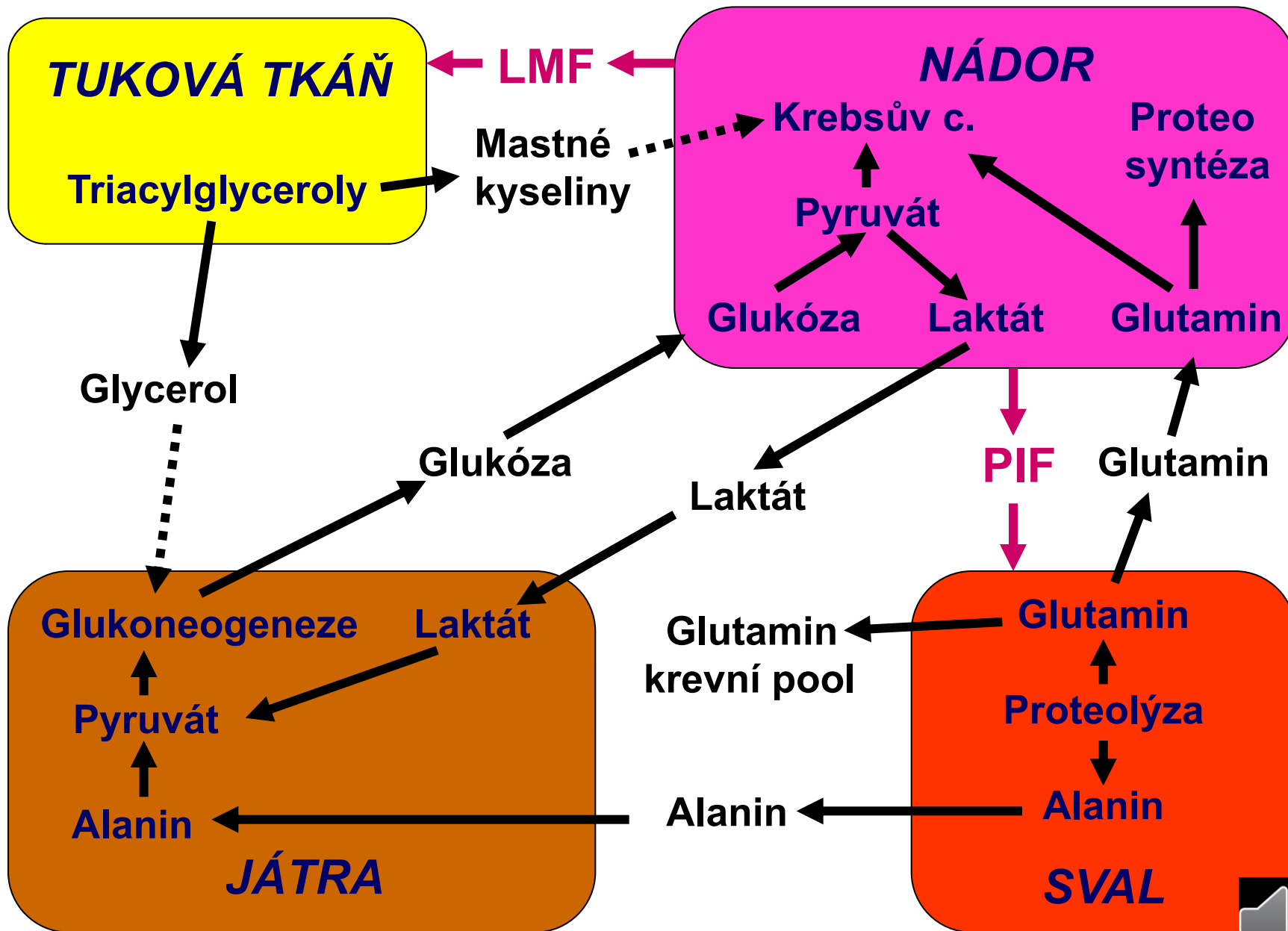
## ■ Bílkoviny

- převažující degradace svalových bílkovin
- zvýšená syntéza bílkovin akutní fáze v játrech





# Metabolismus hlavních živin při nádorovém onemocnění



LMF = Lipidy mobilizující faktor; PIF = Proteolýzu indukující faktor



# Aberantní systémový zánět

při nádorovém onemocnění

je charakteristický pro nádorovou kachexii

- **Nepřiměřený mírný přetrvávající zánět**
  - organismus jej nedokáže ukončit
- **Inzulinová rezistence (i ve svalu)**
- **Vysoké nároky na tvorbu bílkovin akutní fáze**
  - místo svalových bílkovin se tvoří především BAF
  - což je příčinou anabolické rezistence
  - vede k postupnému vyčerpání organismu
- **Nutriční podpora konvenčního složení je málo účinná**
  - potřeba výživy speciálního složení



# Mediátory systémového zánětu

při nádorové kachexii

## Prozánětlivé cytokiny

**IL-6**

**TNF- $\alpha$**     **IFN- $\gamma$**

**IL-1 $\beta$**     **IL-8**

## Protizánětlivé cytokiny

**IL-4**

**IL-10**

**IL-12**

**IL-15**

## Mediátory ukončení zánětu

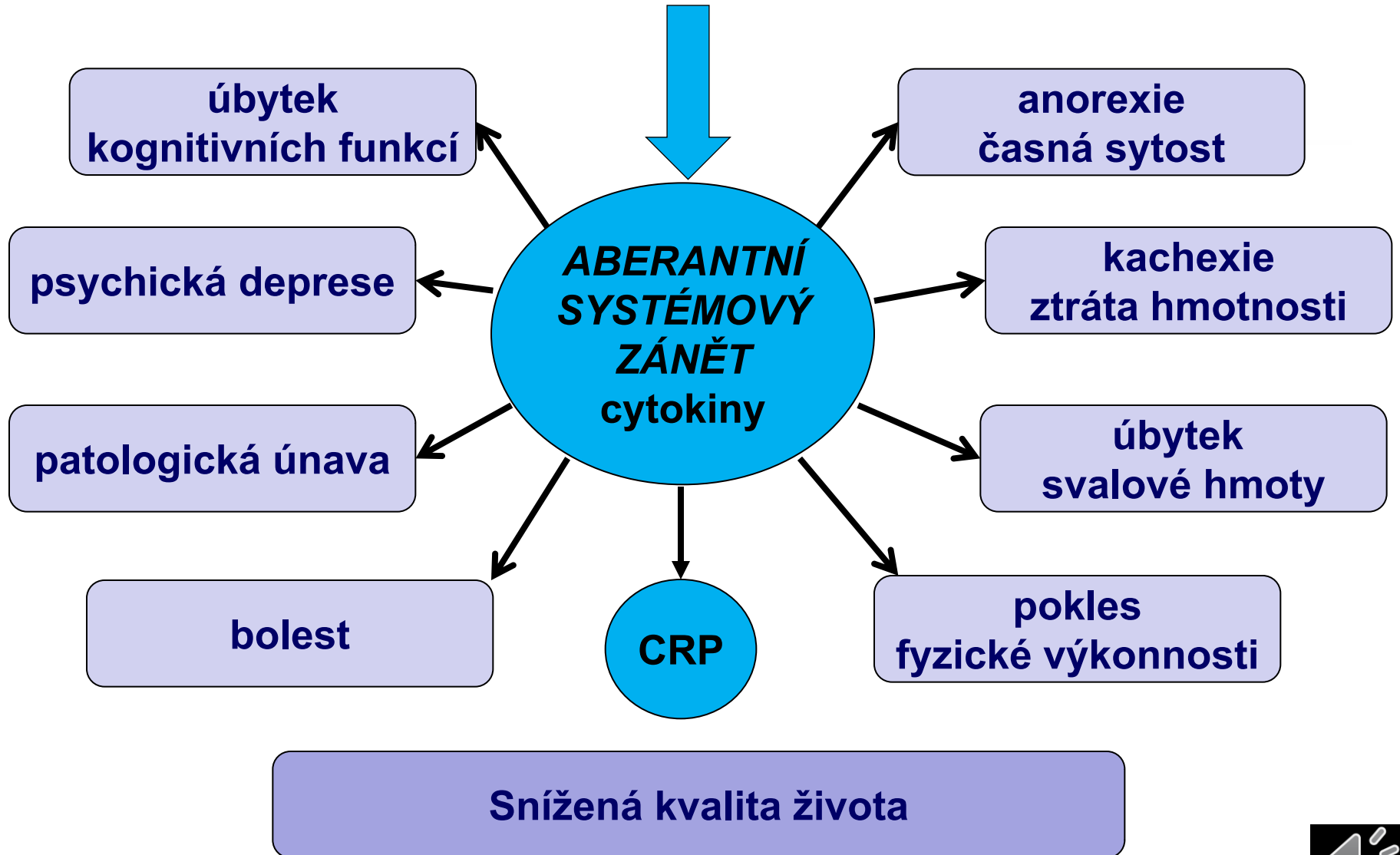
**Resolviny**

**Protektiny**

**Maresiny**

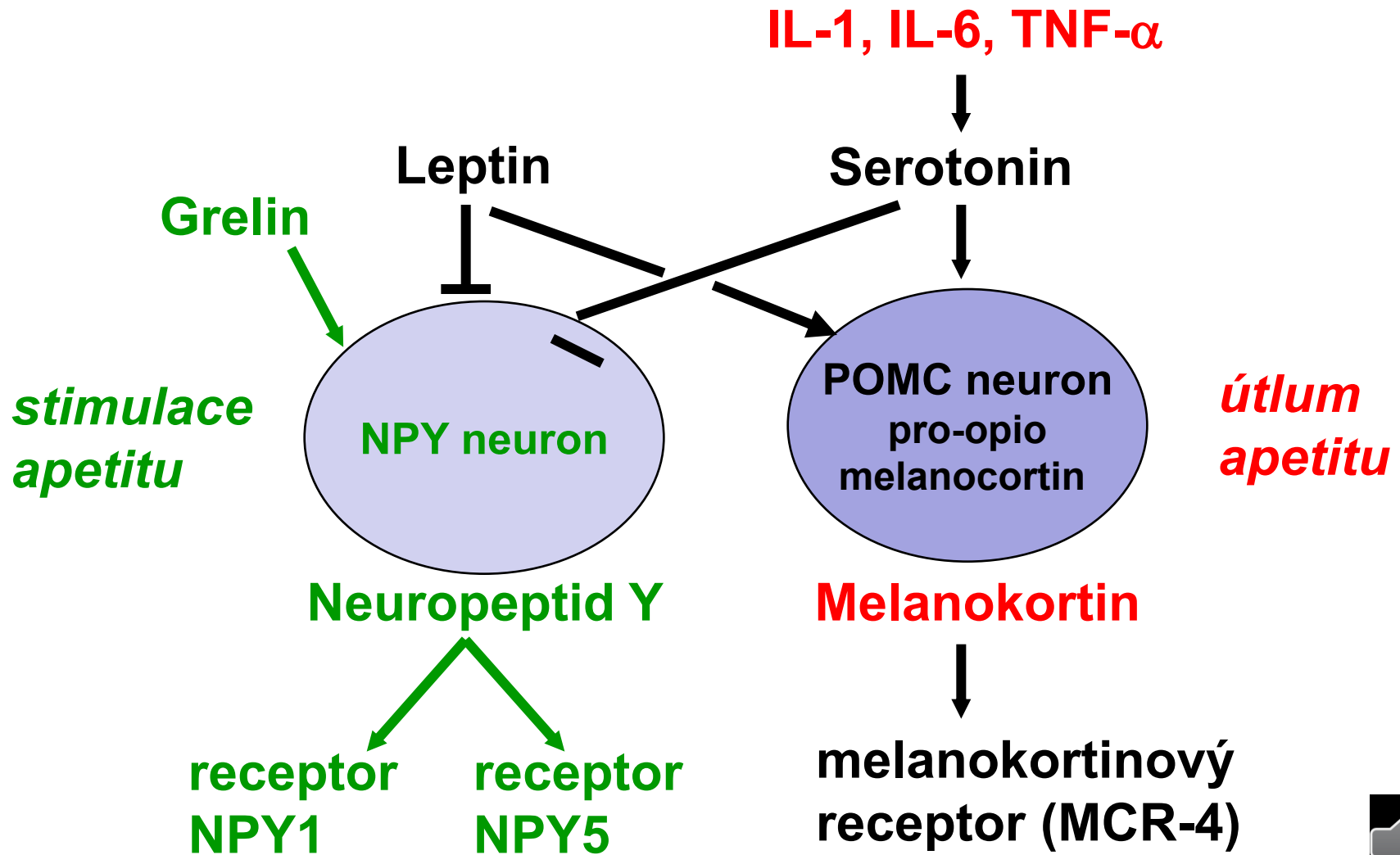


# NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ



# Patofyziologie nádorové anorexie

centrální řízení apetitu v nucleus arcuatus hypothalami



# Glasgow Prognostic Score

GPS, testováno v mnoha klinických studiích  
CRP > 10 mg/l při nepřítomnosti infekce

**Skóre ve škále 0-2 body**

**CRP > 10 mg/l  
Albumin < 35 g/l**

**mGPS, modifikované skóre**

**podmínkou je CRP>10 mg/l (druhý bod jen při současném alb<35)**

**GPS je markr systémového zánětu  
Odráží přítomnost nádorové kachexie  
GPS 1-2 signalizuje nepříznivou prognózu**



# Výskyt podvýživy při nádorovém onemocnění

závisí na typu nádoru, jeho lokalizaci a pokročilosti

<b>Výskyt v době diagnózy většinou dle vstupní ztráty hmotnosti &gt; 5 %</b>	<b>Výskyt podvýživy %</b>
<b>Karcinom prsu, prostaty</b>	<b>30</b>
<b>Lokalizovaný lymfom</b>	<b>30</b>
<b>Lymfom s postižením střeva / břišní oblasti</b>	<b>50</b>
<b>Karcinom tlustého střeva</b>	<b>30-50</b>
<b>Karcinom plic</b>	<b>30-50</b>
<b>Nádory hltanu, hrtanu, dutiny ústní</b>	<b>30-50</b>
<b>Karcinom pankreatu, jícnu, žaludku</b>	<b>60-80</b>



# Faktory vysokého výskytu podvýživy

v průběhu léčby nádorového onemocnění

- **Nutričně riziková diagnóza**
  - zejména nádory postihující zažívací trakt a polykání
- **Pokročilé nádorové onemocnění**
  - zejména generalizované se vzdálenými metastázami
  - ale také lokálně pokročilá onemocnění
- **Závažné vedlejší účinky onkologické léčby**
  - mukozitida zažívacího traktu, průjmy, nauzea/zvracení
  - komplikace po operaci, špatné hojení a infekce
- **Relaps nádoru nebo progresse onemocnění**
  - nutnost silnější (záchranné) chemoterapie vyšší linie





# Příčiny podvýživy

při nádorovém onemocnění (proč je podvýživa tak častá)

## ■ Symptomy omezující příjem stravy

- *nutrition impact symptoms*
- nechutenství, nevolnost/zvracení, porucha průchodnosti střeva, bolesti (břicha), průjem, dušnost, velká únava

## ■ Porucha metabolismu

- nedostatečné využití přijaté stravy/živin

## ■ Vedlejší účinky protinádorové léčby

- vždy aktivně zjišťovat, jak pacient snáší léčbu

## ■ Psychické a sociální faktory

- hubnutí může začít až sdělením diagnózy
- pomoc rodiny při léčbě nádoru má zásadní význam



# Klinické syndromy podvýživy

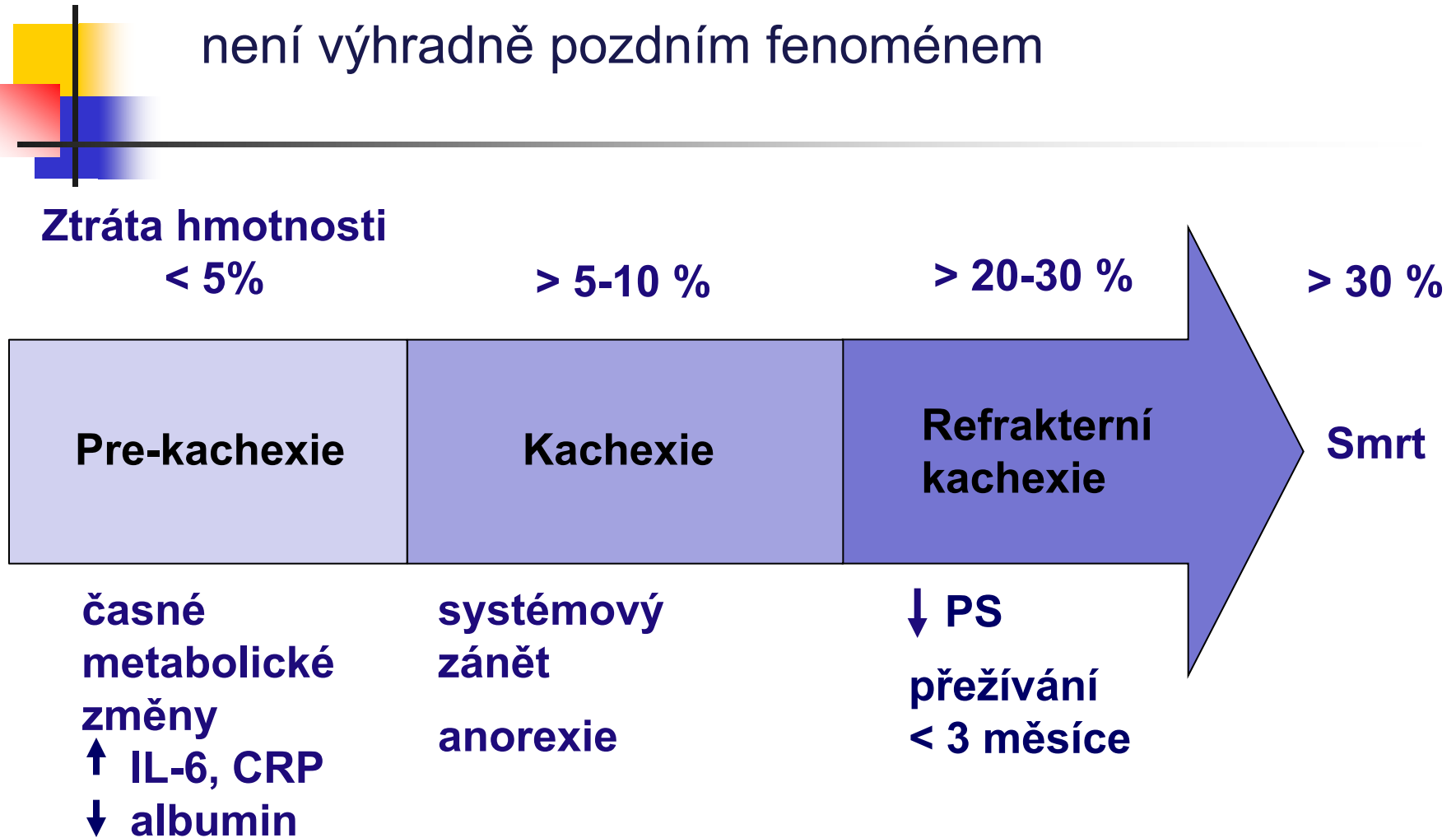
při nádorovém onemocnění, které se částečně překrývají

- **Proteino-energetická malnutrice (PEM)**
- **Nádorová malnutrice**
  - *Disease Related Malnutrition (DRM)*
- **Nádorová kachexie**
  - není chápána jen jako pokročilá hubenost
  - může být diagnostikována v časně fázi (prekachexie)
- **Sarkopenie**
  - nejde jen o snížené množství svalstva, ale i funkce
  - sarkopenická obezita



# Nádorová kachexie

není výhradně pozdním fenoménem



# Diagnóza nádorové kachexie

zatím stále není vyhovující pro klinickou praxi

- **Nedostatečná spolehlivost zjištění malé ztráty hmotnosti kolem 5 %**
  - nepřesné vážení, zkreslující faktory vážení
- **Ztráta hmotnosti není totéž, co kachexie**
  - kachexie není v praxi zřetelně odlišena od hladovění
- **Porucha metabolismu ani svalová hmota nejsou spolehlivě vyšetřovány**
- **Diagnóza kachexie zatím nezahrnuje žádný laboratorní parametr přítomnosti zánětu**
  - tedy ani persistující elevaci CRP



# Dnešní možnosti diagnózy

nádorové kachexie v běžné praxi

## Nechtěná pokračující ztráta hmotnosti

jen pokud je provázena některými z okolností

- **Persistující „nádorová“ elevace CRP >10 mg/l**
  - při nepřítomnosti infekce (bez teplot, opakovaně)
  - aberantní systémový zánět
- **Progresivní ztráta svalové hmoty**
  - je často v popředí, může být i při normálním CRP
- **Hubnutí při zachovaném příjmu stravy**
- **Nádorová anorexie (způsobená cytokiny)**
  - časově korespondující s progresí nádoru
- **Pokračující zhoršování výkonnostního stavu**



# Klasifikace kachexie do stádií

není dostačující pro rozhodování o léčbě

- **Prekachexie není jasně definována**
  - přitom právě v této fázi by komplexní terapie mohla být účinnější
- **Kachexie není odstupňována, například na lehkou, střední a těžkou**
- **Refrakterní stádium nemá jasné hranice nutričních parametrů**
  - spíše je dáno progresí a nevléčitelností nádoru
  - mohlo by být určováno nenávratným (refrakterním) úbytkem svalové hmoty



# Proteino-energetická malnutrice

je širší pojem ve srovnání s nádorovou kachexií  
odpovídá pojmu nádorová malnutrice

- **Diagnóza „PEM“ je vhodnější tam, kde není jisté, že jde o nádorovou kachexii**
  - vyjadřuje podvýživu při onemocnění
  - lépe umožňuje klasifikaci lehká – střední - těžká
- **Pojem „malnutrice“ vyjadřuje také snížený příjem živin (prosté hladovění)**
  - což se u onkologických pacientů může také podílet
- **Pojem „proteinová“ zahrnuje poruchu metabolismu**
  - zvýšené nároky na bílkoviny, anabolická rezistence



# Proteino-energetická malnutrice

projevy obou krajních typů malnutrice jsou přítomny u pacienta současně

**PEM je způsobena různou kombinací  
nedostatečného příjmu živin  
a poruchy jejich využití při porušeném metabolismu**

**Nedostatečný  
příjem stravy  
převažuje  
+  
mírná porucha  
metabolismu  
a využití živin**

**Nedostatečný  
příjem stravy  
+  
porucha  
metabolismu**

**Porucha  
metabolismu  
převažuje  
+  
příjem stravy  
jen mírně  
snížený nebo  
i normální**





# Klasifikace sarkopenie

do tří stádií podle EWGSOP

*European Working Group on Sarcopenia in Older People*

1

## Presarkopenie

snížený objem svalové hmoty,  
ale ještě je zachována funkce svalové hmoty

2

## Sarkopenie

snížený objem svalstva  
+ nízká rychlost chůze

nebo

## Sarkopenie

snížený objem svalstva  
+ snížená svalová síla

3

## Těžká sarkopenie

snížený objem svalové hmoty  
+ nízká rychlost chůze + současně i snížená svalová síla



# Sarkopenická obezita

je dnes častou skrytou formou malnutrice

- **Snížený objem svalstva u obézního pacienta**
  - často je také snížena kvalita svalové hmoty
  - infiltrace svalstva tukem (myosteatóza)
- **Průkaz sarkopenie při obezitě je obtížný a malnutrice zůstává často nedignostikována**
  - lze nepřímo usuzovat při rychlé ztrátě hmotnosti
  - nebo při velmi nízké hladině kreatininu v séru
  - nízký index kreatinin-výška  $< 80\%$  (kreatinin v moči)
- **Prognostická závažnost je často výrazná**
  - riziko komplikací a špatného celkového výsledku léčby



# Index kreatinin/výška

hodnota < 80 % podporuje dg. sarkopenie při obezitě

hodnota < 60 % odpovídá těžké depleci svalové hmoty

- **Měří se vylučování kreatininu v moči/24 h**
  - výsledek je v mmol Krea/24 h
  - spolehlivost je jen při normální funkci ledvin
- **Srovnání s očekávanou hodnotou u osoby stejné výšky s ideální hmotností (BMI 22)**
  - muži vylučují kreatinin v množství **0,2 mmol/kg/24 h**
  - ženy s normální svalovou hmotou **0,15 mmol/kg/24 h**
- **Příklad: muž výšky 173 cm**
  - IBW 66 kg x 0,2 mmol/24h = 13,2 mmol
  - pokud pacient výšky 173 cm vyloučí <10,5 mmol Krea, bylo by to < 80 % očekávané hodnoty



# Odpady kreatininu v moči

Ize orientačně posoudit i bez výpočtu indexu krea/výška

- **Normální rozmezí kreatininu v moči/24 h**
  - rozmezí **8-16 mmol/24 h** (jedná se o milimoly)
  - vyšší hodnoty při větší výšce a obecně u mužů
  - nižší hodnoty mají ženy a jedincí nízké postavy
- **Nízké odpady kreatininu v moči svědčí pro sníženou svalovou hmotu pouze za podmínky**
  - přesného sběru moče/24 h (nesmí chybět žádná porce)
  - normální funkce ledvin (podle kreatininu v séru)
- **Pro sníženou svalovou hmotu svědčí také nízká hladina kreatininu v séru**
  - muži < 60  $\mu\text{mol/l}$ , ženy < 45  $\mu\text{mol/l}$  (jde o mikromoly)



# Očekávaný odpad kreatininu v moči

v mmol/24 hodin podle tělesné výšky

Výška postavy	Muži <i>mmol/24 h</i>	Ženy <i>mmol/24 h</i>
150 cm		7,5
160 cm	11,7	8,4
170 cm	13,0	9,5
180 cm	14,5	10,7
190 cm	16,2	

**Při střední výšce postavy svědčí pro sarkopenii hodnoty**  
**Muži 175 cm < 11 mmol/24h**      **Ženy 173 cm < 8 mmol/24h**





---

**Konec přednášky**

