

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)

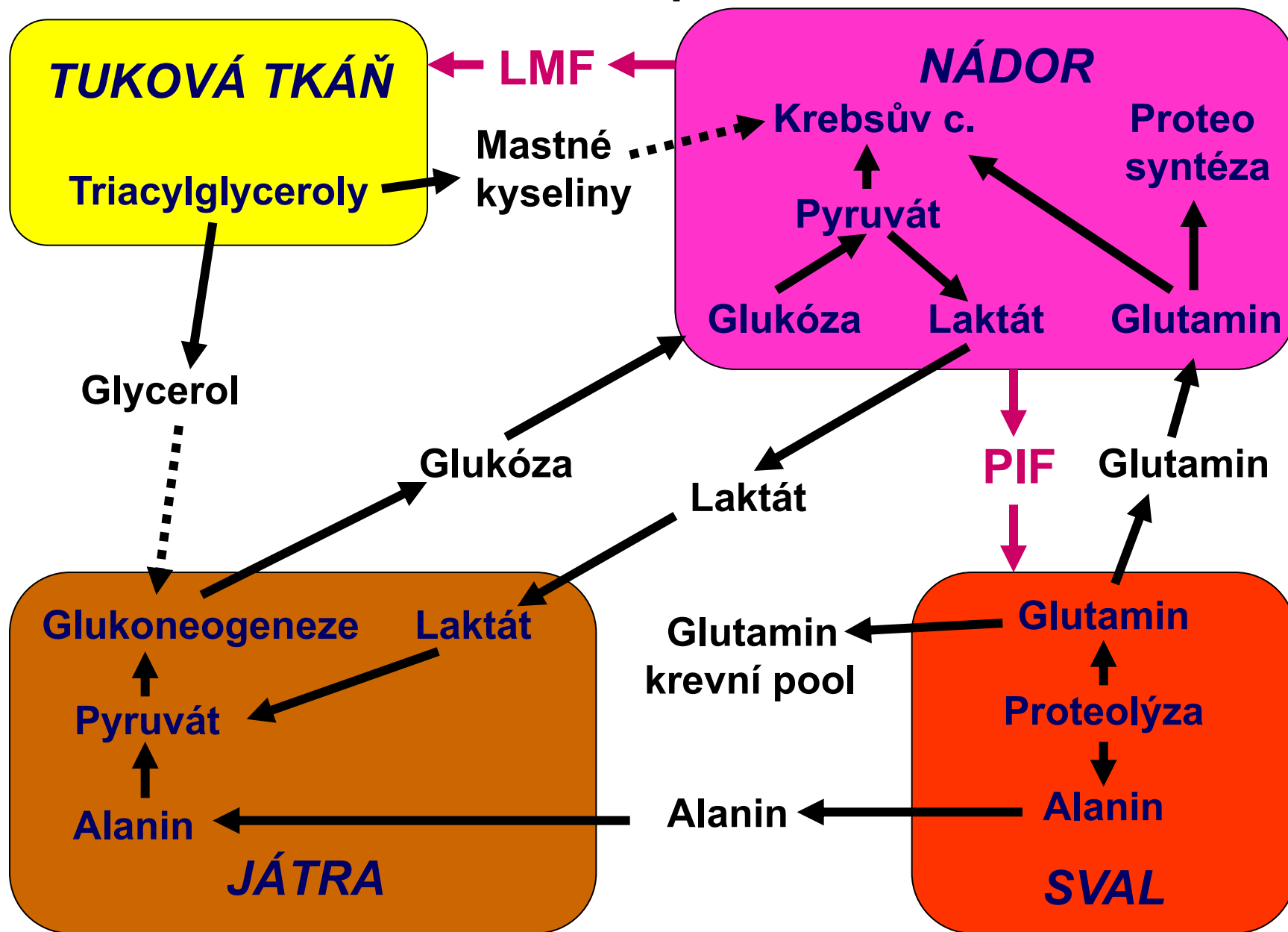
■ Tuky

- 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- α **IFN- γ**

IL-1 β **IL-8**

Protizánětlivé cytokiny

IL-4

IL-10

IL-12

IL-15

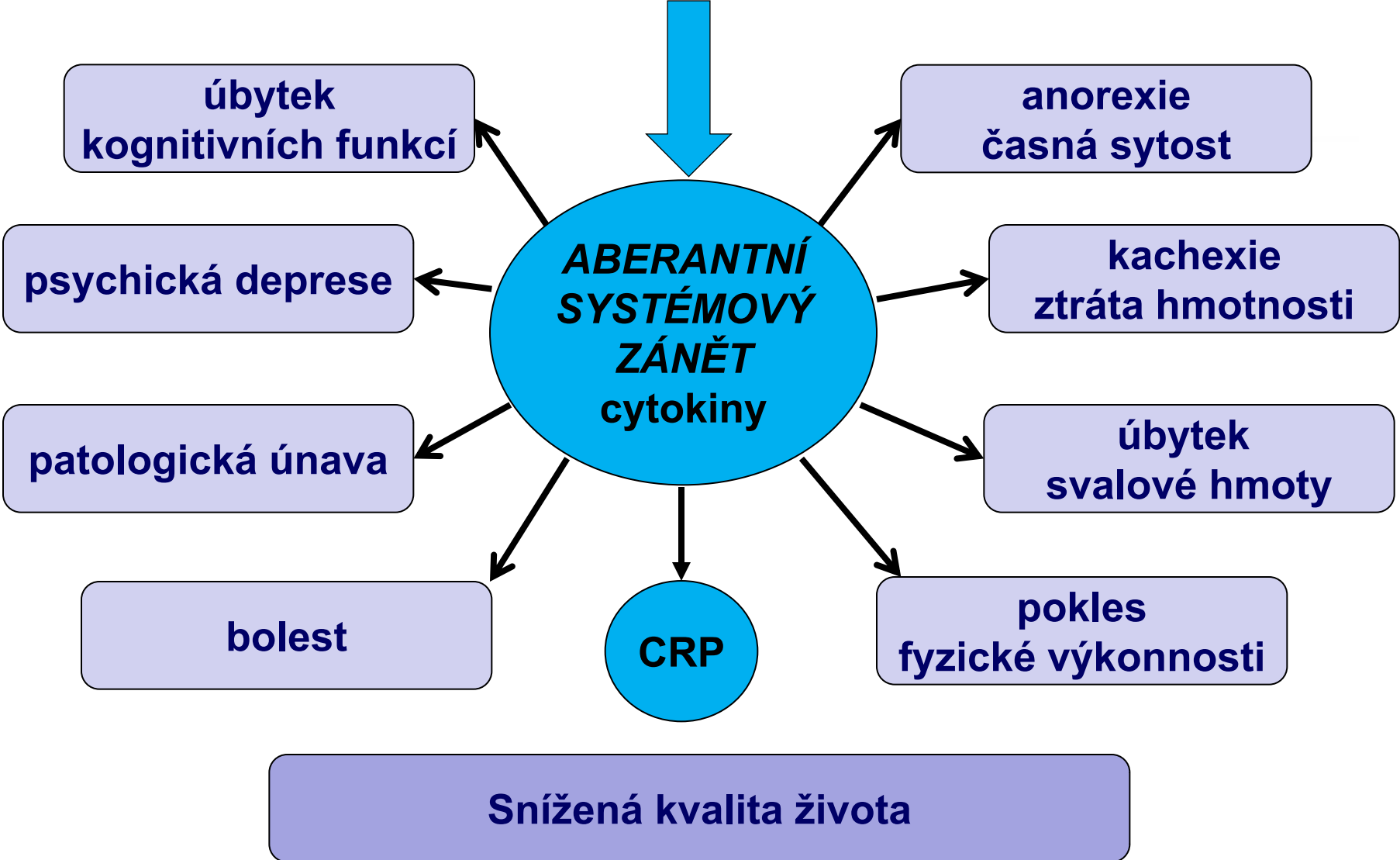
Mediátory ukončení zánětu

Resolviny

Protektiny

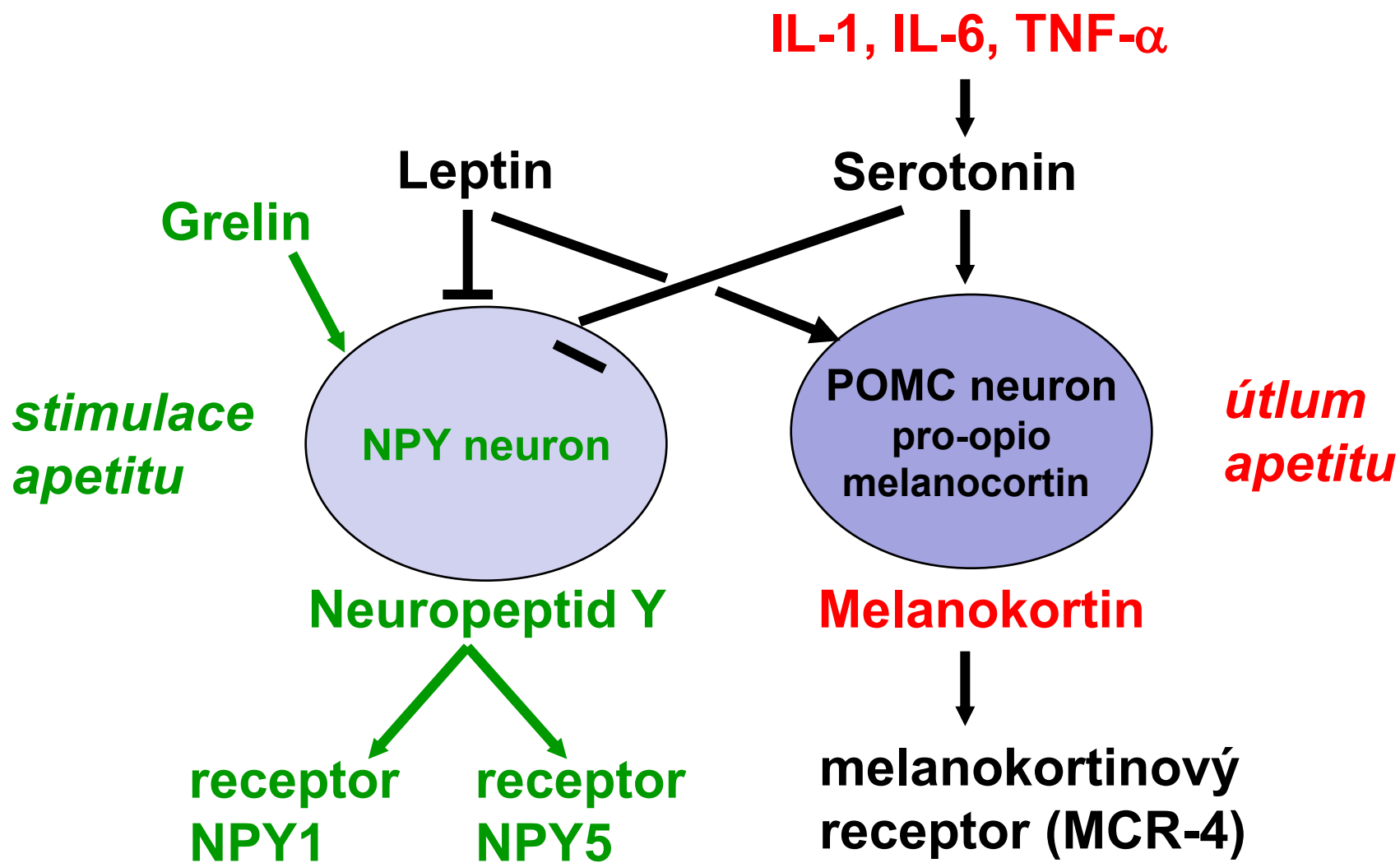
Maresiny

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

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

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, nausea/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), průjemy, 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

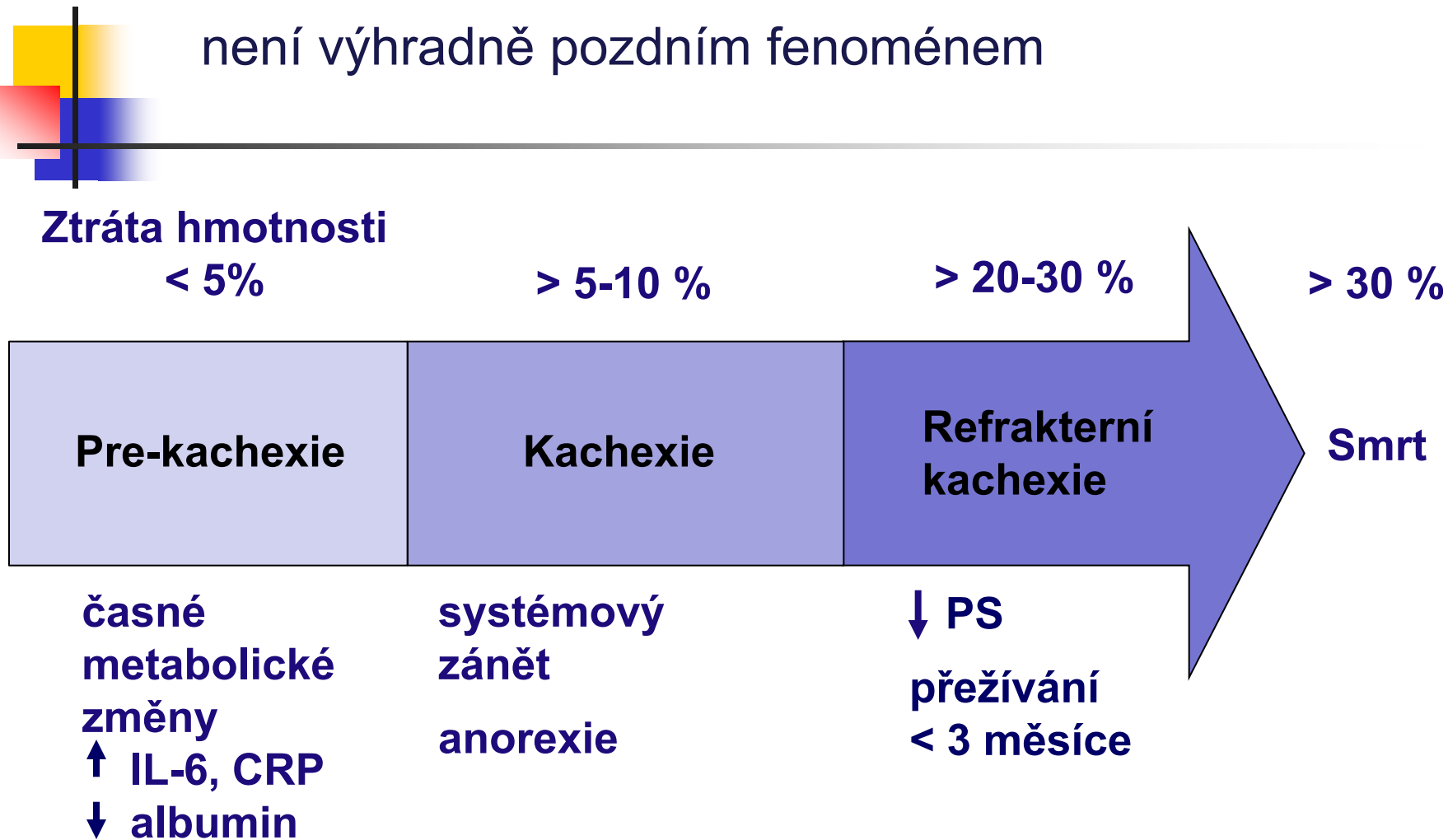
Klinické syndromy podvýživy

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