

Suplementácia mikronutrientov u onkologických pacientov

Petronela Forišek Paulová MSc.^{1,2}

¹Oddelenie paliatívnej medicíny, Nutričná poradňa, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Užívanie doplnkov stravy je u onkologických pacientov pomerne rozšírené, pričom približne 30 – 90 % onkologických pacientov suplementuje bežnú stravu mikronutrientami s antioxidantným a imunomodulačným účinkom. Z onkologického hľadiska existujú obavy, že isté typy doplnkov stravy môžu byť počas liečby kontraindikované a znižovať účinnosť chemoterapie a rádioterapie. Nedávne štúdie však potvrdzujú zlepšenie tolerancie protinádorovej liečby a zníženie rizika odkladania cyklov terapie pri suplementácii niektorých typov mikronutrientov. V každom prípade by mal byť ošetrojúci lekár informovaný o suplementácii mikronutrientov pacienta počas protinádorovej terapie a užívanie jednotlivých mikronutrientov by nemalo byť v kontraindikácii s indikovanou liečbou.

Kľúčové slová: mikronutrienty, doplnky stravy, suplementácia, onkológia, nutričná terapia

Supplementation of micronutrients in cancer patients

Dietary supplements are widely used among cancer patients, while approximately 30-90% cancer patients supplement their diets with antioxidant and immunomodulatory micronutrients. However, from oncological viewpoint, certain concerns exist regarding potential contraindications of dietary supplements during anticancer treatment and potential decrease of effectiveness of chemotherapy and radiotherapy. Recent studies however suggest enhanced tolerance of anticancer treatment and lower rate of treatment prolongings when some types of micronutrients are supplemented. In every patient's case, administering dietary supplements of any kind during anticancer treatment should be approved by patient's physician and should not be contraindicated with anticancer treatment.

Key words: micronutrients, dietary supplements, supplementation, oncology, nutrition therapy

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(3):208-212

Úvod

Nutričný stav pacienta významne ovplyvňuje úspešnosť protinádorovej liečby. Malnutrícia ovplyvňuje nielen príjem energie vo forme hlavných nutričov ako sacharidov, bielkovín a tuku, ale aj príjem jednotlivých mikronutrientov. Keďže makronutrienty sú prirodzenými nosičmi mikronutrientov, malnutrícia je jeden z dôvodov deficiencie vitamínov a minerálnych látok u onkologických pacientov (1, 2, 3). Podľa usmernení enterálnej výživy od Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus (ESPEN guidelines), sa predpokladá, že onkologickí pacienti schopní skonzumovať menej ako 60 % dennej energetickej potreby po obdobie dlhšie ako 7 – 10 dní majú nedostatočný príjem niektorých mikronutrientov (4). Treba však dodať, že celková potreba mikronutrientov sa navyšuje aj v prípade nežiaducich účinkov chemoterapie a rádioterapie. Nechutenstvo a averzia k niektorým typom jedál naďalej prispievajú k prehľbovaniu deficiencie mikronutrientov (1, 5, 6). Zabezpečenie adekvátneho príjmu imunomodulačných

a antioxidantných mikronutrientov (vitamín D, selén, karnitín) a predovšetkým vitamínu B₁, vitamínu C, kyseliny listovej a vitamínu K s obmedzenou rezervnou kapacitou je u onkologických pacientov najkritickejšie (6, 7).

Výsledky početných štúdií poukazujú na dôležitosť mikronutrientov ako súčasť nutričnej terapie, pričom dôkazy uvádzajú, že užívanie multivitaminových a multiminerálnych preparátov môže zlepšiť prognózu onkologického ochorenia. Skupinová štúdia na 1129 pacientoch s karcinómom pľúc uskutočnená v Mayo Clinic (USA) poukázala na zníženie mortality o 26 % u pacientov užívajúcich doplnky stravy obsahujúce mikronutrienty v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,01$), pričom užívanie mikronutrientov bolo asociované so zlepšením kvality života ($p < 0,01$) (8). V štúdiu na pacientoch s karcinómom ovárií viedla suplementácia antioxidantnými látkami spolu so selénom k významnému zlepšeniu parametrov imunity a zníženiu frekvencie vedľajších účinkov chemoterapie. Popri chemoterapii užívali pacienti ($n = 31$) do-

plnky stravy obsahujúce kombináciu antioxidantných látok – 200 µg/L g selénu, 800 mg vitamínu C, 144 mg vitamínu E, 60 mg beta-karoténu, 18 mg vitamínu B₂ a 180 mg vitamínu B₃ rozdelených do štyroch denných dávok v priebehu troch mesiacov. Po troch mesiacoch boli u pacientov zaznamenané významne vyššie hladiny selénu (130,23 64,30 µg/L v porovnaní s 51,41 18,21 µg/L pred intervenciou) a vyššiu aktivitu glutationperoxidázového systému erytrocytov ($p < 0,0038$) v porovnaní s kontrolnou skupinou bez suplementácie. Okrem toho bol celkový počet neutrofilných granulocytov zvýšený u skupiny pacientov užívajúcich suplementy obsahujúce antioxidantné látky ($p < 0,0001$) (9).

American Institute of Cancer Research (AICR) odporúča pacientom podstupujúcich chemoterapiu a/alebo rádioterapiu, aby neužívali doplnky stravy obsahujúce multivitaminové/multiminerálne látky obsahujúce antioxidanty v dávkach prevyšujúcich odporúčanú dennú dávku mikronutrientov. Podľa odporúčaní AICR sa multivitaminové

a multiminerálové preparáty považujú za bezpečné v prípade, že denný príjem vitamínov a minerálnych látok neprekročí odporúčaný denný príjem mikronutrientov, tzv. RDA (recommended dietary allowance) (5, 10).

Vitamín D – odporúčanie pre klinickú prax

Hladina vitamínu D by mala byť sledovaná u všetkých onkologických pacientov, pričom sa odporúča adekvátna suplementácia na dennej báze (napr. 40 – 60 IU vitamínu D na kg telesnej hmotnosti/deň). Suplementácia sa odporúča najmä u pacientov so zhoršeným nutričným stavom, pacientov liečených inhibítormi aromatázy, bisfosfonátmi a chemoterapiou zahŕňajúcou antracyklíny, taxány a monoklonálne protilátky a taktiež u pacientov s poruchami pohybového aparátu, výraznou únavou, anémiou a kachexiou. Cieľová sérová hladina vitamínu D: 40 – 60 ng/mL alebo 100 – 150 nmol/L (11).

Selén – odporúčanie pre klinickú prax

Štúdie uvedené v systematickom prehľade od Gröber et al. (2016) poukazujú na zníženie toxicity chemoterapie a rádioterapie pri zvýšených sérových koncentráciách selénu, a to bez protinádorového účinku. Cieľová sérová hladina: 130 – 150 µg/L (11).

Vitamín C – odporúčanie pre klinickú prax

Spolu so selénom je vitamín C najčastejšie používaný antioxidant v komplementárnej onkológii. Orálne suplementy alebo parenterálne podanie vitamínu C môžu byť indikované u pacientov so zhoršeným nutričným stavom, pri zhoršenom hojení pooperačných rán, výraznej únave a kachexii (11). Existujú dostupné publikované štúdie, ktorých výsledky poukazujú na priaznivý vplyv infúznej terapie vitamínu C počas chemoterapie na zníženie výskytu nežiaducich účinkov a zlepšenie kvality života onkologických pacientov. Aj napriek sľubným výsledkom viacerých publikovaných preklinických a klinických štúdií s intravenóznym podaním vitamínu C zatiaľ nie sú celkové výsledky doterajšieho výskumu konzistentné,

a preto by sa vysokodávková terapia vitamínom C mala posudzovať individuálne (12, 13).

Omega-3 polynenasýtené mastné kyseliny (PUFA)

Priaznivý vplyv omega-3 PUFA a predovšetkým kyselina eikosapentaenová (EPA) a kyselina dokosahexaenová (DHA) na nádorové ochorenia je podložený početnými animálnymi štúdiami a dnes už aj radom klinických štúdií na onkologických pacientoch. Inkorporácia EPA a DHA do bunkových membrán vedie k merateľným zmenám v zložení lipidovej vrstvy membrán rôznych buniek. Na základe preklinických štúdií sa pri nádorovom ochorení odporúča užívať omega-3 PUFA pre ich protizápalové, antiproliferačné, antiangiogénne účinky. Cytotoxická liečba je často sprevádzaná zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov a lipidových mediátorov spolu so zhoršenou celulárnou imunitou. Adjuvantné podanie omega-3 PUFA ešte v čase pred začatím chemoterapie alebo súčasne s terapiou môže zmierniť zápalovú odpoveď a prispieť k zlepšeniu tolerance cytotoxického liečby. Suplementácia rybieho oleja s obsahom EPA a DHA môže mať potenciálny protizápalový účinok, zmierniť prejavy patologickej únavy a zlepšovať niektoré parametre kvality života. Suplementácia môže znížiť toxicitu chemoterapie a prispieť tak k podaniu plnej neredukovanej dávky protinádorovej liečby (14).

Karnitín

Onkologické ochorenia sú charakteristické zvýšeným rizikom nedostatku karnitínu. Protinádorová liečba často interferuje s absorpciou, syntézou aj vylučovaním a môže tak podporovať rozvoj sekundárneho deficitu karnitínu (15). Výraznejšie riziko majú pacienti s obmedzeným príjmom stravy a pacienti obmedzujúci konzumáciu mäsa. Pri nádorovej kachexii dochádza k poklesu endogénnej syntézy karnitínu, pričom nízka dostupnosť karnitínu obmedzuje využiteľnosť mastných kyselín pre získanie energie a ďalej podporuje progresiu kachexie. Deficit karnitínu je spojený s poklesom obsahu karnitínu vo svalovej hmote a patologickou únavou.

V klinickej štúdii na 50 pacientoch s karcinómom pľúc a tráviaceho traktu bol výskyt deficitu karnitínu 18 %, pričom významne koreloval so zvýšením hodnot CRP (16). V menej početnej štúdii na 12 pacientoch s metastázujúcim typom ochorenia (karcinóm ovária, prsníka, hlavy a krku) užívali pacienti počas chemoterapie 6 g karnitínu v troch denných dávkach v priebehu jedného mesiaca. Autori štúdie preukázali zmiernenie patologickej únavy, zlepšenie ukazovateľov kvality života a nárast netukovej telesnej hmoty (17). Suplementácia pri onkologickom ochorení, a to najmä pri malnutricii s úbytkom svalovej hmoty môže potenciálne zlepšiť využitie energie vo svalovom tkanive. Dávky karnitínu používané vo vedeckých štúdiách v množstve 2 – 6 g/deň sú až 1 000-krát vyššie než dávky bežne prijímané v strave. Karnitín je však netoxická prírodná látka a u pacientov nebola pozorovaná toxicita ani pri dávkovaní v množstve 6 g /deň. Vzhľadom na prevažne renálne vylučovanie v nezmenenej forme sa však odporúča zvýšená opatrnosť u pacientov s poruchami renálnej funkcie, ak nie sú dialyzovaní (14). Karnitín môže byť nápomocný aj pri prevencii a liečbe chemoterapiou indukovanej periférnej neutropatie (11). Suplementácia karnitínu môže zlepšiť energetický metabolizmus kostrového svalstva a myokardu, prispieť k udržaniu svalovej hmoty a zlepšiť tak svalovú funkciu a výkonnostný stav pacienta, aj keď výsledky klinických štúdií zatiaľ nie sú jednoznačné (14).

Antioxidačné látky

Onkologický pacient má často už pred začatím liečby zníženú kapacitu antioxidačnej ochrany, a to obzvlášť pri nádorovej kachexii. Keďže chemoterapeutická liečba zvyšuje tvorbu ROS (reactive oxygen species), narastá oxidačný stres a následne toxicita, čo môže ovplyvniť podanie neredukovanej dávky chemoterapie. Na druhej strane je však tvorba ROS jedným z mechanizmov efektu niektorých cytotoxických liekov. Antioxidačné látky podávané spolu s chemoterapiou, ktorá využíva potenciál oxidačného stresu, by mohli teoreticky narušiť protinádorový účinok cytotoxic-

kých liekov. Vedecké dôkazy však pochádzajú len z experimentálnych animálnych štúdií, zatiaľ čo v humánnej medicíne tieto dôkazy zatiaľ absentujú (14).

Antioxidačná suplementácia pri chemoterapii

Účinnosť antioxidačných látok podávaných počas chemoterapie hodnotili systematické prehľady 19 randomizovaných štúdií (1 554 pacientov) s pokročilým alebo relabujúcim nádorovým ochorením. Jednotlivé práce hodnotili vplyv kombinácie antioxidačných látok (intravenózne glutatión, perorálne vitamíny A, C, E, beta-karotén, selén a melatonín) podávaných súčasne s chemoterapiou na účinnosť onkologickej liečby. Žiadna z týchto štúdií nepreukázala zníženie účinnosti chemoterapie aj napriek tomu, že bol podaný aspoň jeden cytotoxický liek využívajúci mechanizmus tvorby ROS. Všetkých 17 štúdií preukázalo signifikantnú alebo nesignifikantnú výhodu v prežívaní alebo liečebnej odpovedi v skupine a s antioxidačnou suplementáciou. Autori uvádzajú, že indukcia tvorby ROS pravdepodobne nie je hlavným mechanizmom účinku chemoterapie a že neoxidatívny mechanizmus účinku týchto liečiv zostáva zachovaný aj pri súčasnom podaní antioxidačných látok. Z prehľadu 33 randomizovaných štúdií (2 446 pacientov) vyplýva, že antioxidačná suplementácia v čase podania chemoterapie môže znížiť jej toxicitu (18). Avšak väčšina štúdií bola malého rozsahu so značnou heterogenitou v súbore pacientov. Pre definitívny záver v súvislosti s efektom suplementácie antioxidačnými látkami budú potrebné ďalšie veľké randomizované klinické štúdie.

Suplementácia vitamínov

Priaznivý účinok suplementácie vitamínov vo farmakologickej podobe možno očakávať u pacientov s preukázaným alebo pravdepodobným deficitom. Deficit vitamínov je pravdepodobný najmä u pacientov s dlhotrvajúcim obmedzeným príjmom stravy, s obmedzeným príjmom ovocia a zeleniny, pri výraznej nežiaducej redukcii telesnej hmotnosti a malnutrícii. Riziko nedostatku mikronutrientov nastáva aj pri stresovom metabolizme, a to pri infekč-

Tabuľka 1. Referenčné hodnoty perorálneho príjmu vitamínov (DACH, 2016) (14)

Vitamín	Názov látky	Jednotky	Muži	Ženy
Vitamín C	kyselina askorbová	mg/deň	110	95
Vitamín B ₁	tiamín	mg/deň	1,2	1,0
Vitamín B ₂	riboflavín	mg/deň	1,3	1,0
Vitamín B ₃	niacín, vitamín PP	mg/deň	15	11
Vitamín B ₅	kyselina pantothenová	mg/deň	6	6
Vitamín B ₆	pyridoxín	mg/deň	1,5	1,2
Vitamín B ₇	biotín, vitamín H	µg/deň	30 – 60	30 – 60
Vitamín B ₉	kyselina listová, folát	µg/deň	300	300
Vitamín B ₁₂	kyanokobalamín	µg/deň	3	3
Vitamín A	retinol	µg/deň	1 000	800
Vitamín D	cholecalciferol	µg/deň	20	20
Vitamín E	tokoferol	mg/deň	13	12
Vitamín K	menadion	µg/deň	80	65

ných komplikáciách a po komplikovaných chirurgických výkonoch. Rizikovou skupinou sú najmä seniori, konzumenti alkoholu a pacienti podstupujúci liečbu chemoterapiou.

V prípade pravdepodobného nedostatku niektorých vitamínov sa odporúča suplementácia multivitaminových preparátov vo fyziologických dávkach odpovedajúcich dennej potrebe podľa ESPEN guidelines 2016. Takáto suplementácia sa považuje za prospešnú a bezpečnú. Súčasne však treba varovať pred paušálnym podávaním vysokých dávok mikronutrientov, ak nebol preukázaný klinický deficit vitamínov. Naopak, pri preukázanom deficite je nevyhnutné prechodné podanie vyšších dávok mikronutrientov. Vedecké dôkazy pre účinnosť paušálneho podávania vitamínov vo zvýšených dávkach pri už prítomnom nádorovom ochorení neexistujú a riziko toxicity je reálne (14).

Denná potreba mikronutrientov (podľa DACH)

Potreba mikronutrientov je vyjadrená podľa Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (European Food Safety Authority – EFSA). V nemecky hovoriacich krajinách sú vydávané spoločné referenčné hodnoty pre príjem živín podľa odborných spoločností nemeckých, rakúskych a švajčiarskych krajín (D-A-CH). Druhé aktualizované vydanie referenčných hodnôt z roku 2016 pre príjem vitamínov zo stravy a eneterálnej výživy uvádza tabuľka 1.

Minerálne látky vo výžive onkologického pacienta

Medzi minerálne látky alebo elektrolyty radíme sodík, draslík, vápnik, horčík a fosfor. Potreba minerálnych látok sa pri nádorovom ochorení výrazne nelíši od potreby pacientov s nenádorovými ochoreniami. Referenčné hodnoty pre príjem minerálnych látok odpovedajúcich dennej potrebe zdravých jedincov uvádza tabuľka 2.

Stopové prvky vo výžive onkologického pacienta

Z nutričného hľadiska je nevyhnutný exogénny príjem 9 stopových prvkov, ktorými sú zinok, selén, železo, meď, jód, fluór, mangán, chróm a molybdén. Dlhotrvalý nedostatok príjmu stopových prvkov vo výžive pacientov vedie k rozvoju ich deficitu, poruchám metabolizmu a v pokročilej fáze k vzniku klinických príznakov. V klinickej praxi môže ísť celkom často o subklinický nedostatok sprevádzaný nešpecifickými príznakmi, akými sú znížená výkonnosť a fyzická slabosť pacienta. Deficit stopových prvkov, a to predovšetkým železa, zinku a selénu sa môže podieľať na celkovom klinickom obraze (tabuľka 3).

Záver

Pri všeobecnej znalosti nutričného rizika mnohých onkologických pacientov je základom pre dostatočný príjem mikronutrientov nutrične adekvátna a pestrá strava obsahujúca všetky hlavné zdroje vitamínov, minerálnych látok a stopových prvkov. Prítomnosť

Tabuľka 2. Referenčné hodnoty denného príjmu minerálnych látok (DACH, 2016) (14)

Látka	Označenie	Jednotky	Muži	Ženy
Sodík	Na	mg/deň	1 500	1 500
Draslík	K	mg/deň	4 000	4 000
Vápnik	Ca	mg/deň	1 000	1 000
Horčík	Mg	mg/deň	350	300
Fosfor	P	mg/deň	700	700

Tabuľka 3. Referenčné hodnoty príjmu stopových prvkov v enterálnej výžive (DACH, 2016) (14)

Prvok	Označenie	Jednotky	Muži	Ženy
Zinok	Zn	mg/deň	10	7
Selén	Se	µg/deň	70	60
Železo	Fe	mg/deň	10	10
Fluór	F	mg/deň	3,8	3,1
Jód	I	µg/deň	180	180
Meď	Cu	mg/deň	1,0 – 1,5	1,0 – 1,5
Mangán	Mn	mg/deň	2 – 5	2 – 5
Chróóm	Cr	µg/deň	30 – 100	30 – 100
Molybdén	Mo	µg/deň	50 – 100	50 – 100

malnutričné pacientov so sebou nesie značné riziko deficitu mikronutrientov, čo vo zvýšenej miere platí pre vitamíny rozpustné vo vode, keďže sú ich zásoby v organizme obmedzené (vitamín C a vitamíny skupiny B), a preto sa ich deficit môže prejaviť pomerne rýchlo v priebehu niekoľkých dní. S ohľadom na obmedzenú pestrosť stravy a rôzne diétne obmedzenia onkologických pacientov je užívanie multivitamínových a multiminerálnych doplnkov vo fyziologických dávkach podľa DACH 2016 považované za prínosné a bezpečné, pričom sa to týka pacientov podstupujúcich chemoterapiu aj rádioterapiu (ESPEN guidelines, 2016). Paušálna suplementácia vitamínov a stopových prvkov vo zvýšených dáv-

kach a niektorých mikronutrientov vo vysokých dávkach sa však neodporúča a nemala by sa podávať (14).

Vyhlasenie ku konfliktu záujmov:
Autorka nemá potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Gröber U, Mücke R, Adamietz IA, et al. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie-Update 2013. *Der Onkol.* 2013;19:136-143.
- Gröber U, Hübner J, Holzhauer P, Kleeberg UR. Antioxidanzien und andere Mikronährstoffe in der komplementären Onkologie. *Der Onkol.* 2010;16:73-79.
- Fedeles BI, Freudenthal BD, Yau E, et al. Intrinsic mutagenic properties of 5-chlorocytosine: A mechanistic connection between chronic inflammation and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015;112:E4571-E4580.
- Holzhauer P, Gröber U. Checkliste: Komplementäre Onkologie; Hippokrates Verlag: Stuttgart, Germany, 2010.

- Ströhle A, Zänker K, Hahn A. Nutrition in oncology: The case of micronutrients (review). *Oncol. Rep.* 2010;24:815-828.
- Russell ST, Tisdale MJ. The role of glucocorticoids in the induction of zinc-alpha2-glycoprotein expression in adipose tissue in cancer cachexia. *Br. J. Cancer.* 2005;92:876-881.
- Churilla TM, Brereton HD, Klem M, et al. Vitamin D deficiency is widespread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: A community oncology experience. *Nutr. Cancer.* 2012;64:521-525.
- Jatoi A, Williams B, Nichols F, et al. Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer patients? Results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Lung Cancer.* 2005;49:77-84.
- Sieja K, Talerzyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2004;93:320-327.
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA. Cancer J. Clin.* 2012;62:243-274.
- Gröber U, et al. Micronutrients in Oncological Intervention, *Nutrients.* 2016;8:163. doi:10.3390/nu8030163
- Cantley L. Yun J. Intravenous high-dose vitamin C in cancer therapy, National Cancer Institute, 2020, dostupné online: <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/ras/ras-central/blog/2020/yun-cantley-vitamin-c>
- Magri A, Germano G, Lorenzato A, et al. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy, *Sci. Transl. Med.* 2020;532:12.
- Tomáška M. Výživa onkologických pacientů, Mladá fronta publishing, 2018; ISBN 978-80-204-4064-8
- Sayed-Ahmed MM. Role of carnitine in cancer chemotherapy-induced multiple organ toxicity. *Saudi Pharm. J.* 2010;18:195-206.
- Sakai K, Matsuoka H, Ohtake Y, et al. Incidence of carnitine deficiency in patients with cancer pan: A pilot study. *Mol. Clin. Oncol.* 2017;6(3):331-333.
- Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition.* 2006;22:136-145.
- Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int. J. Cancer.* 2008;123:1227-1239.

Peteronela Forišek Paulová, MSc.

Oddelenie paliatívnej medicíny,
Nutričná poradňa, NOÚ
Klenová 1, 831 01 Bratislava
petronela.forisek@nou.sk