Con il patrocinio di

# Dieta chetogenica nella terapia della Malattia Oncologica

Ketogenic Diet Academy

EDIZIONE 2020


**M. FADDA**

SC DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA - DIRETTORE DR.SSA A. DE FRANCESCO

AOU CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA - TORINO

mfadda@cittadellasalute.to.it – maurizio.fadda@unito.it

- APPROCCIO NUTRIZIONALE STANDARD

- APPROCCIO NUTRIZIONALE INNOVATIVO

  → Dieta Chetogenica

La dieta può agire solo sugli **EFFETTI** del tumore o delle terapie o può avere un ruolo **COADIUVANTE**?

Può avere effetti solo sul **PAZIENTE** o anche sulle **CELLULE NEOPLASTICHE**?

**Clin Nutr 2017.**

**ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.**

Arends J, Bachman P, Baracos V, et al

- Tumore come malattia cronica.
- Problema del frequente sviluppo di **malnutrizione** e **disturbi metabolici**, indotti dal tumore o dal suo trattamento.
- Raccomandazioni per i gruppi multidisciplinari responsabili dell'identificazione, della prevenzione e del trattamento degli elementi reversibili della **malnutrizione** nei pazienti adulti affetti da cancro.
- In tutti i pazienti - ad eccezione della cura per la fine della vita - i requisiti energetici e di substrato dovrebbero essere soddisfatti offrendo in modo graduale interventi nutrizionali dal *counseling* alla nutrizione parenterale. Tuttavia, i benefici e i rischi degli interventi nutrizionali devono essere **bilanciati con particolare attenzione nei pazienti con malattia avanzata.**

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

ketogenic diet cancer

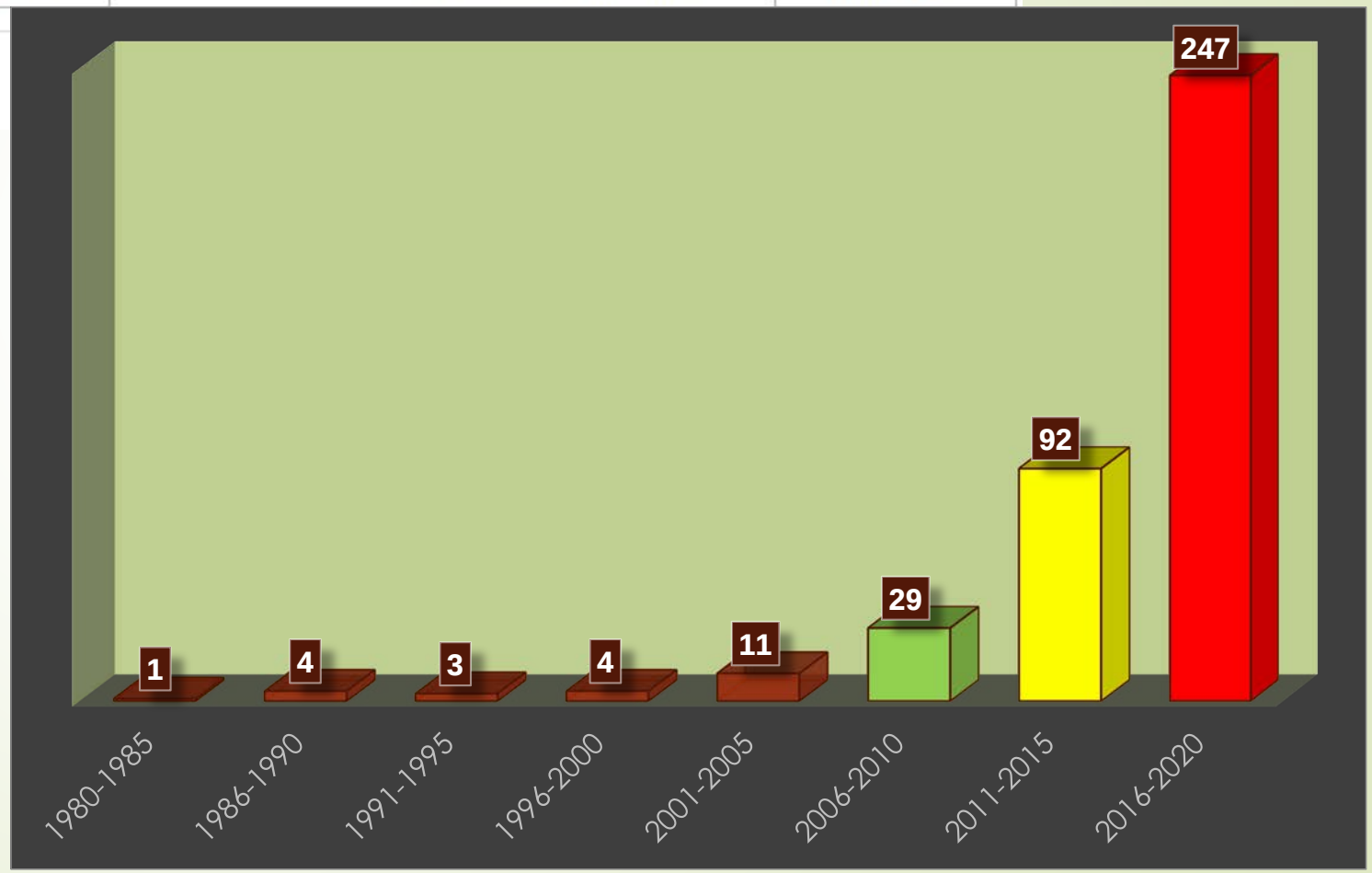
Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Publication date Display options

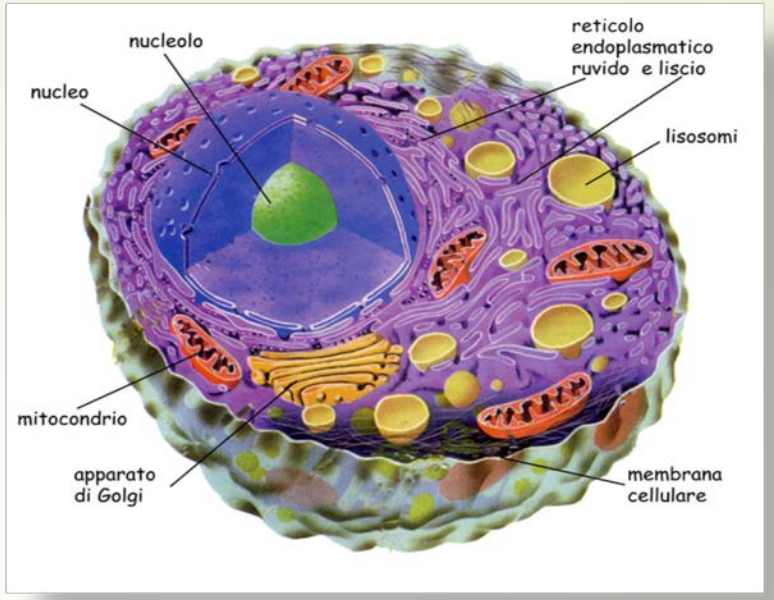
MY NCBI FILTERS

345 results



EFFETTO WARBURG
1931

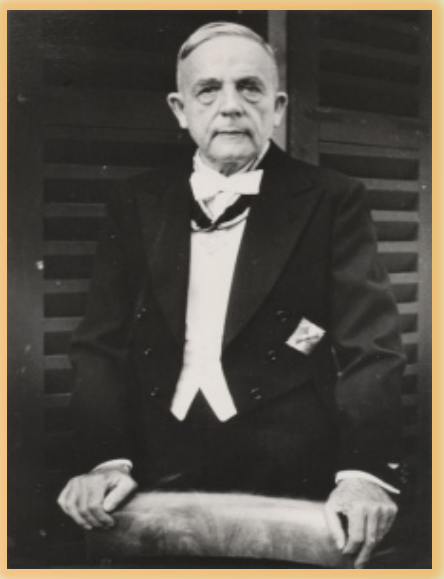
@dottssaEPolicicchio




**DIPENDENZA DAL GLUCOSIO**

**METABOLISMO DELLA CELLULA TUMORALE**

# EFFETTO WARBURG



Otto Heinrich Warburg, Premio Nobel 1931
(scoperta glicolisi aerobica delle cellule tumorali)

Cellule tumorali: **alterato metabolismo mitocondiale**

- deficit a livello della fosforilazione ossidativa
- incremento metabolismo glicolitico
- elevata produzione di lattato

*Cellule tumorali*: **prevalente glicolisi aerobica** (effetto Warburg)

- livelli di attività glicolitica fino a 200 volte superiori al tessuto sano

# *VANTAGGI EFFETTO WARBURG*

1. **PRIMO**
   Una cellula che si duplica rapidamente ha bisogno di un'elevata disponibilità di sostanze e la glicolisi è una ricca fonte di precursori essenziali per la biosintesi di acidi nucleici, fosfolipidi, colesterolo, etc + la produzione di NADPH che serve come antiossidante
2. **SECONDO**
   Protezione del tumore e della sua invasività grazie alla elevata produzione di acido lattico e alla sua espulsione nell'ambiente circostante creando un ambiente poco favorevole alle altre cellule comprese quelle del sistema immunitario
3. **TERZO**
   Permette alla cellula una maggiore sopravvivenza in caso di carenza di ossigeno

**e allora….**

… ***L'inibizione della glicolisi nelle cellule tumorali diventa un obiettivo terapeutico:***

***➔ target therapy***

***METABOLIC CANCER THERAPY***

***PROGRAMMA NUTRIZIONALE che abbia come bersaglio…***

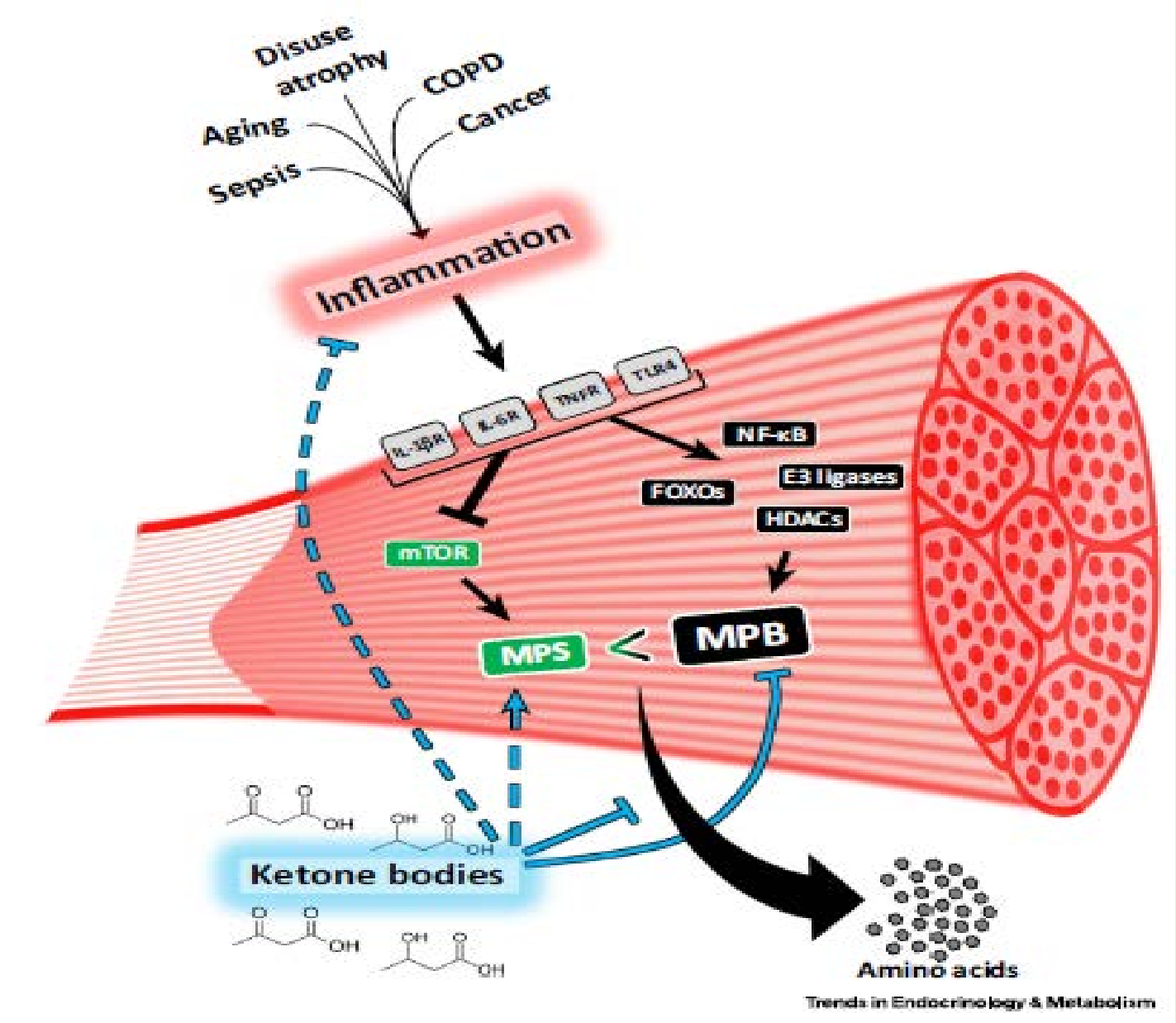
***…il metabolismo energetico delle cellule tumorali, per ridurne dimensioni e crescita***

***Qualcosa che possa «affamare» il tumore e renderlo più sensibile alle terapie mediche***

**Table 1.** Mechanisms for antitumor effects of the ketogenic diet

| Physiological change | Mechanisms for antitumor effect |
|---|---|
| Blood glucose ↓ (in particular, when combined with calorie restriction) | Tumor cells are metabolically inflexible and depend on steady glucose supply. Glucose restriction sensitizes tumor cells to radiotherapy and chemotherapy |
| Insulin ↓ | Lower insulin levels lead to a downregulation of oncogenic signaling pathways downstream of the insulin receptor: PI3K-Akt-mTOR ↓, RAS-RAF-MAPK ↓ |
| Fatty acids ↑, ketone bodies ↑ | Inhibition of glycolysis through fatty acids and ketone bodies (Randle cycle) is problematic for tumor cells with dysfunctional mitochondria that rely on glycolysis for energy and antioxidant production |
| β-hydroxybutyrate ↑ | β-hydroxybutyrate is an endogenous histone deacetylase inhibitor with the potential to epigenetically alter protein expression in tumors towards a less aggressive phenotype |
| Decanoic acid ↑ (if MCT oil is part of the ketogenic diet) | Decanoic acid is a PPARγ agonist and inhibits AMPA glutamate receptors, which are overexpressed by human glioblastoma cells |

- Non-flessibilità metabolica delle cellule tumorali vs maggiore flessibilità di quelle sane
- Dipendenza della cellule tumorali dal glucosio (Effetto Warburg) la cui assenza le rende più sensibili alle terapie mediche
- Inibizione delle cascate recettoriali insulino mediate responsabili della regolazione metabolica delle cellule tumorali
- Aumento dello stress ossidativo sulle cellule oncologiche
- Effetti a livello pleiotropico e dell’espressione recettoriale




Anticatabolic Effects of Ketone Bodies in Skeletal Muscle
Koutnic AP et al. Trends in Endocrinology & Metabolism 2019

*Seyfried et al, Elsakka et al. ……*
provided a theoretical framework:

REVIEW

The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment

Rainer Johannes Klement

## *PRESS-PULSE THERAPEUTIC STRATEGY*

ketogenic diets act as ***press disturbances*** that chronically stress tumor cells, but only when combined with acute ***pulse disturbances*** could the full therapeutic potential be exploited.

⇒ ***chronic press disturbances with acute or intermittent 'pulse' disturbances.***

Three classes of pulse disturbances have been proposed and/or studied in the literature:

1. *insults producing oxidative stress (radiotherapy, chemotherapy, or hyperbaric oxygen*
2. *Hypoglycemia, glycolysis inhibition*
3. *ketones as an alternative energy source*

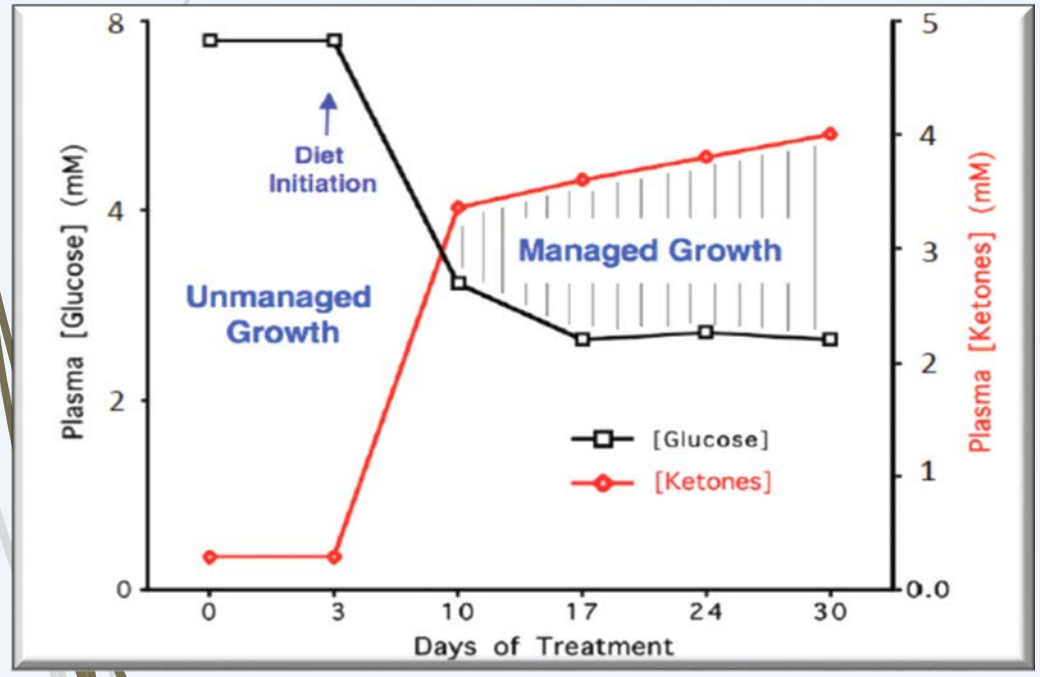
(normal tissues would be protected against energy stress under hypoglycemic conditions)

JJ Meidenbauer, PMukherjee, TN Seyfried

***Nutr Metab (Lond)- 2015. Published online 2015 Mar 11***

# The glucose ketone index

Importanza della **relazione**
**tra livelli circolanti di glucosio e chetoni** (β-idrossibutirrato)




**ZONA DI GESTIONE METABOLICA**
all'interno della quale
↑stress per cellule tumorali e
↓ stress per cellule normali
I livelli previsti per la gestione del tumore nell'uomo sono:
3.1-3.8mmol (**55-65mg /dl) di glucosio**
e **2.5-4.0 mmol di chetoni.**

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾

Home > Search Results > Study Record Detail

Trial record **5 of 13** for: Ketogenic Dieting

◂ Previous Study | Return to List | Next Study ▸

**Strict Classic Ketogenic Diet as a Therapy for Recurrent or Progressive and Refractory Brain Tumors in Children**

RDA to insure adequate growth. Fine tuning of ketogenic diet therapy is based on serum beta-hydroxybutyrate levels (target levels of 3.5-6.5 mmol/L), tolerance of the diet, and response to treatment.

β-hydroxybutyrate ↑

β-hydroxybutyrate is an endogenous histone deacetylase inhibitor with the potential to epigenetically alter protein expression in tumors towards a less aggressive phenotype

# β-Idrossi Butirrato

- The ketone body bHB has traditionally been thought of as simply a metabolic substrate that replaces glucose during the KD, fasting or exercise; however, the effects of increased ketones go beyond simple considerations of energy availability

- In vitro investigations demonstrated that bHB is able to recapitulate, in part, the in vivo effects of the full KD *(Skinner et al., 2009; Rossi et al., 2015).*

- This suggests that the ketone bodies themselves possess antitumor effects, and that perhaps the effects of the KD are mediated, at least in part, by the ketone bodies. Additional evidence for this comes from data showing that the use of ketone supplementation can enhance the effects of the KD and may even be effective in some diseases when used alone. (Veech, 2004, 2014; Kashiwaya et al., 2013; Poff et al., 2014; Shukla et al., 2014; Newport et al., 2015; Youm et al., 2015).

- Though the mechanisms are still under investigation, it is known that bHB is an endogenous Class I and IIa histone deacetylase (HDAC) inhibitor (Shimazu et al., 2013).

*Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and b-Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy*
*Woolf E. et al 2017*

*«Is no a priori reason to believe that a well formulated ketogenic diet or nutritional ketosis are in any way unsafe».*

**Klement 2018**

**The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment**

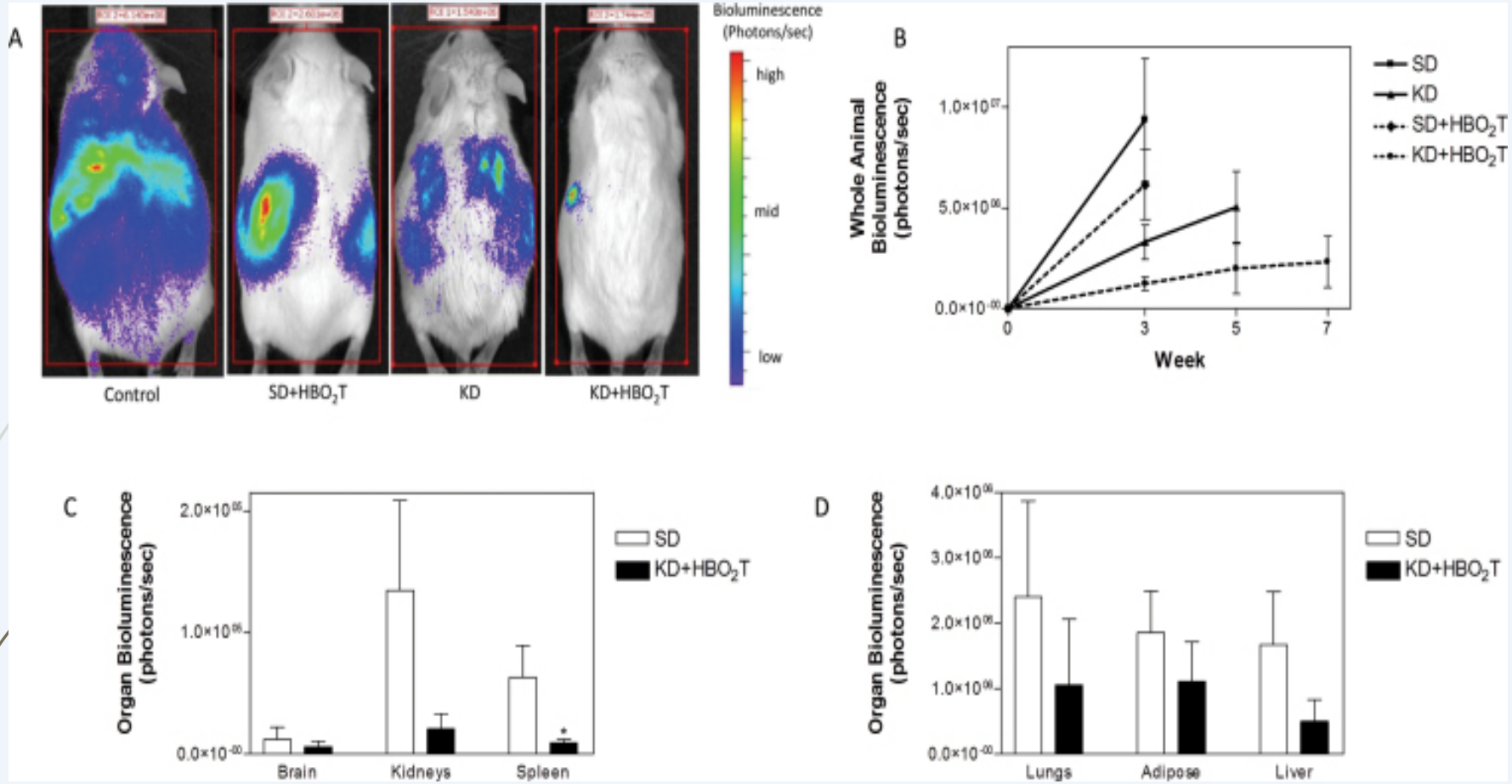
*Published online* **2015 (Jun 10)**

**Non-Toxic Metabolic Management of Metastatic Cancer in VM Mice: Novel Combination of KETOGENIC DIET, KETONE SUPPLEMENTATION, and HYPERBARIC OXYGEN THERAPY**

M. Poff, N. Ward, T. N. Seyfried, P. Arnold, and D. P. D'Agostino

VALUTARE L'EFFICACIA ANTI-CANCRO DI UNA NUOVA **COMBINAZIONE** DI **TERAPIE METABOLICHE (KD), INTEGRAZIONE DI KETONI E L'OSSIGENO IPERBARICO** in un modello di cancro aggressivo metastatico dei topi che ripropone il **fenotipo metastatico dei tumori umani invasivi**

- **Individualmente**, queste terapie inibiscono la proliferazione e la vitalità delle cellule tumorali **(in vitro),** rallentano la progressione di malattia **(in vivo)**
- Quando **combinate** producono un potente **effetto anti-cancro inibendo la metastatizzazione e raddoppiando la sopravvivenza**




## Nelle cellule tumorali

- La **KD** ↓ glucosio per la produzione di E con la glicolisi e ↓ anche i livelli di NADPH
  (protezione antiossidante attraverso la via pentoso-fosfato)
- **HBO2T** ↑ i ROS, mentre i chetoni proteggono le cellule normali da danni ROS e dalla potenziale tossicità del'ossigeno sul sistema nervoso centrale

**Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis.**

*Klement RJ et al. .*

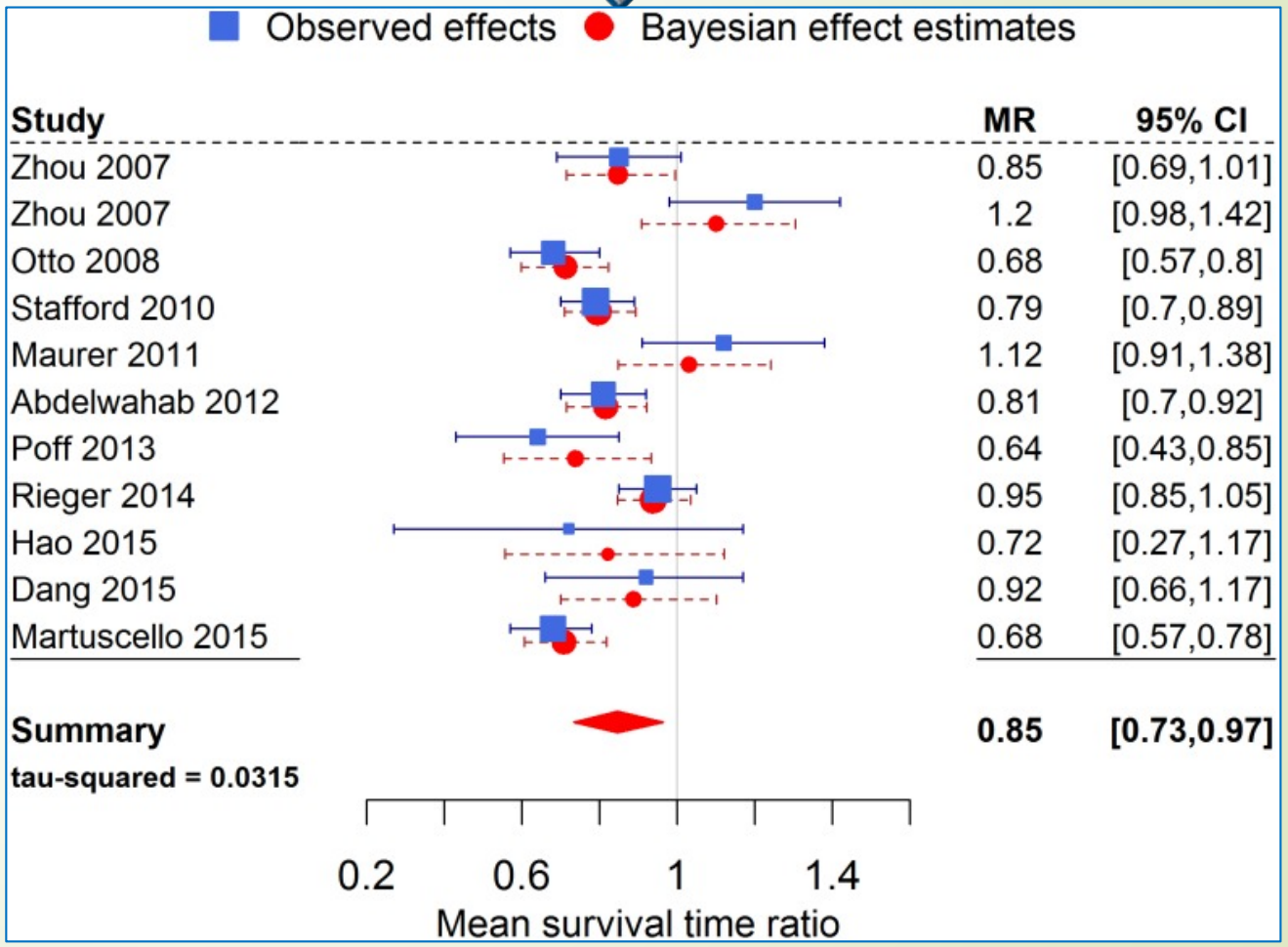
**Published online 2016 May 9**

**Review e meta-analisi: effetti antitumorali della KD nei topi → MAGGIORE SOPRAVVIVENZA rispetto alla dieta standard:**

I principali regolatori di questo effetto possono essere la **localizzazione** del tumore (es. cervello, sottocutaneo) e il **momento** dell'inizio della terapia:

↓

Forte correlazione da approfondire tra **TIMING** della KD e **LOCALIZZAZIONE** del tumore



International Journal of Hyperthermia Apr 2019

# Feasibility study of metabolically supported chemotherapy with weekly carboplatin/paclitaxel combined with ketogenic diet, hyperthermia and hyperbaric oxygen therapy in metastatic nonsmall cell lung cancer

*Mehmet Salih Iyikesici*

**STUDIO RETROSPETTIVO** su 44 pazienti con K polmone al IV grado metastatico (NSCLC)
TERAPIA MULTIPLA: CT, ipertermia e ossigeno iperbarico + dieta chetogenica
8 CICLI per ciascun paziente di 3 settimane l'uno;
**KD durante ogni ciclo** e **digiuno prima del ciclo per 12 ore (dietary record)**

42 pz hanno completato il ciclo (2 sono morti):

- 61,4% MIGLIORAMENTO
- 15,9% STABILE
- 22,7 % PROGRESSIONE

**targeting multiplo** aumenta i percorsi di attacco
e **aumenta la vulnerabilità cellulare**
con **possibili significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza**

Overall Survival (OS) = 42,9 mesi
Progression-free-Survival (PFS) = 41.0 mesi
Non sono stati riscontrati problemi a causa del digiuno o delle terapie

Complementary Medicine Research
Practice | Methods | Perspectives

Research Article / Originalarbeit

Complement Med Res
DOI: 10.1159/000502135

Received: September 11, 2018
Accepted: July 15, 2019
Published online: September 17, 2019

# Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer

Mehmet Salih Iyikesici

- ***Overall survival 15,9 mesi***

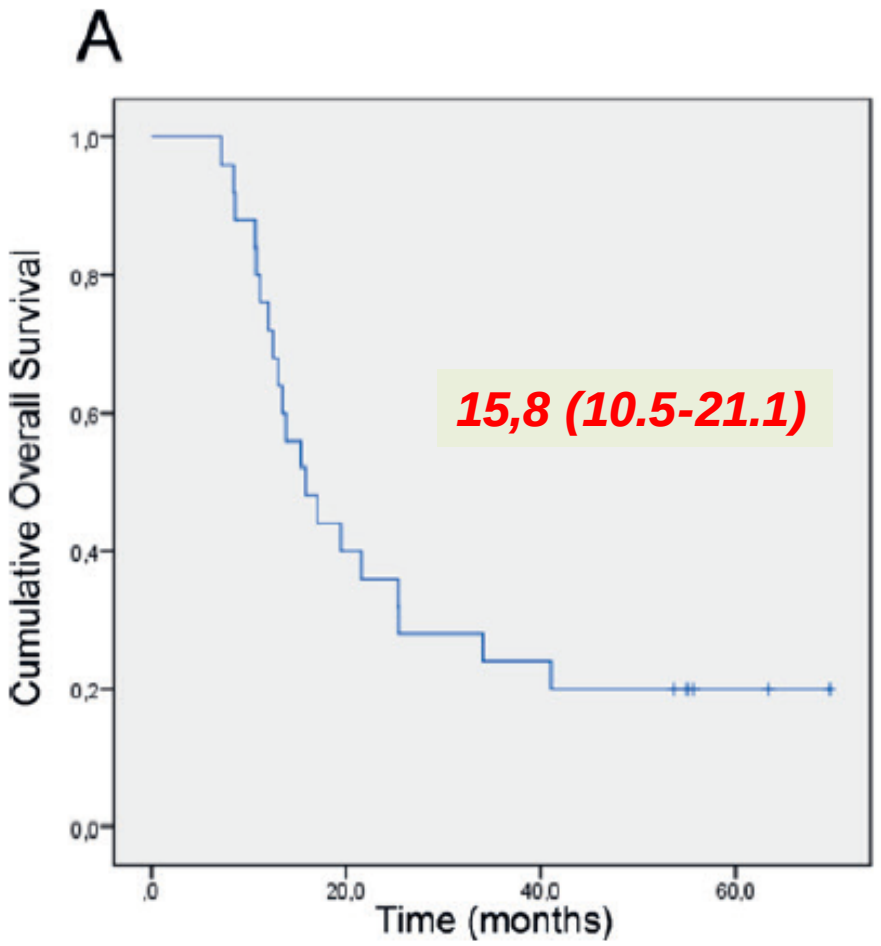
Complementary Medicine Research
Practice | Methods | Perspectives

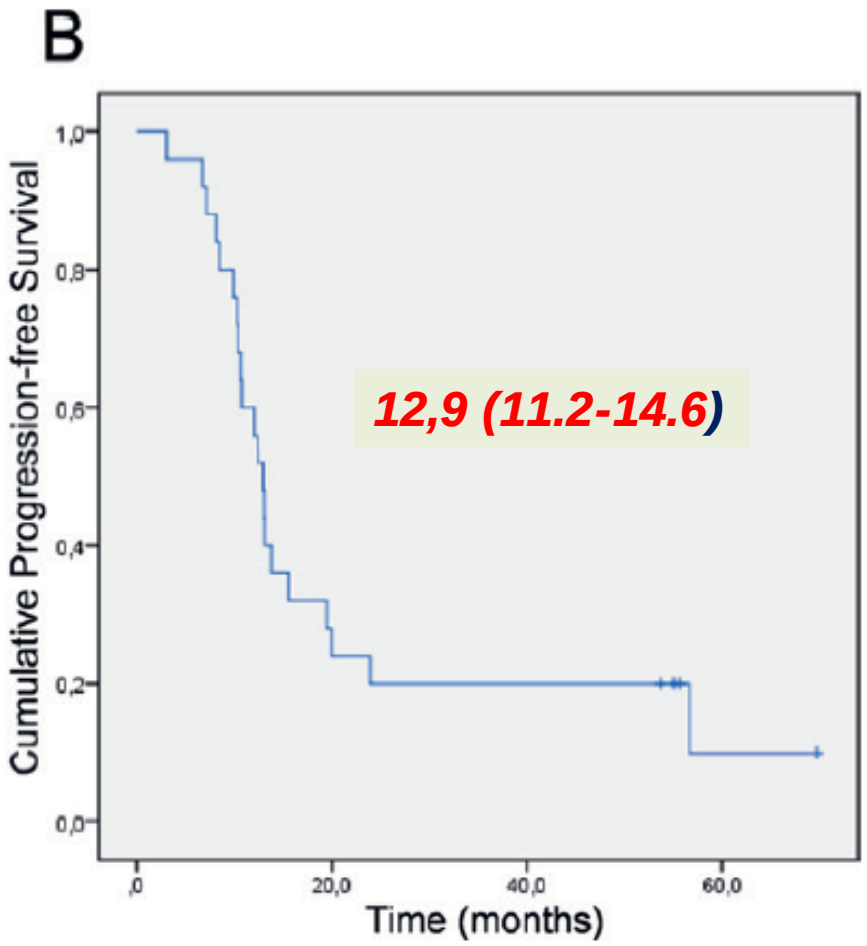
Research Article / Originalarbeit

Complement Med Res
DOI: 10.1159/000502135

Received: September 11, 2018
Accepted: July 15, 2019
Published online: September 17, 2019

# Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer



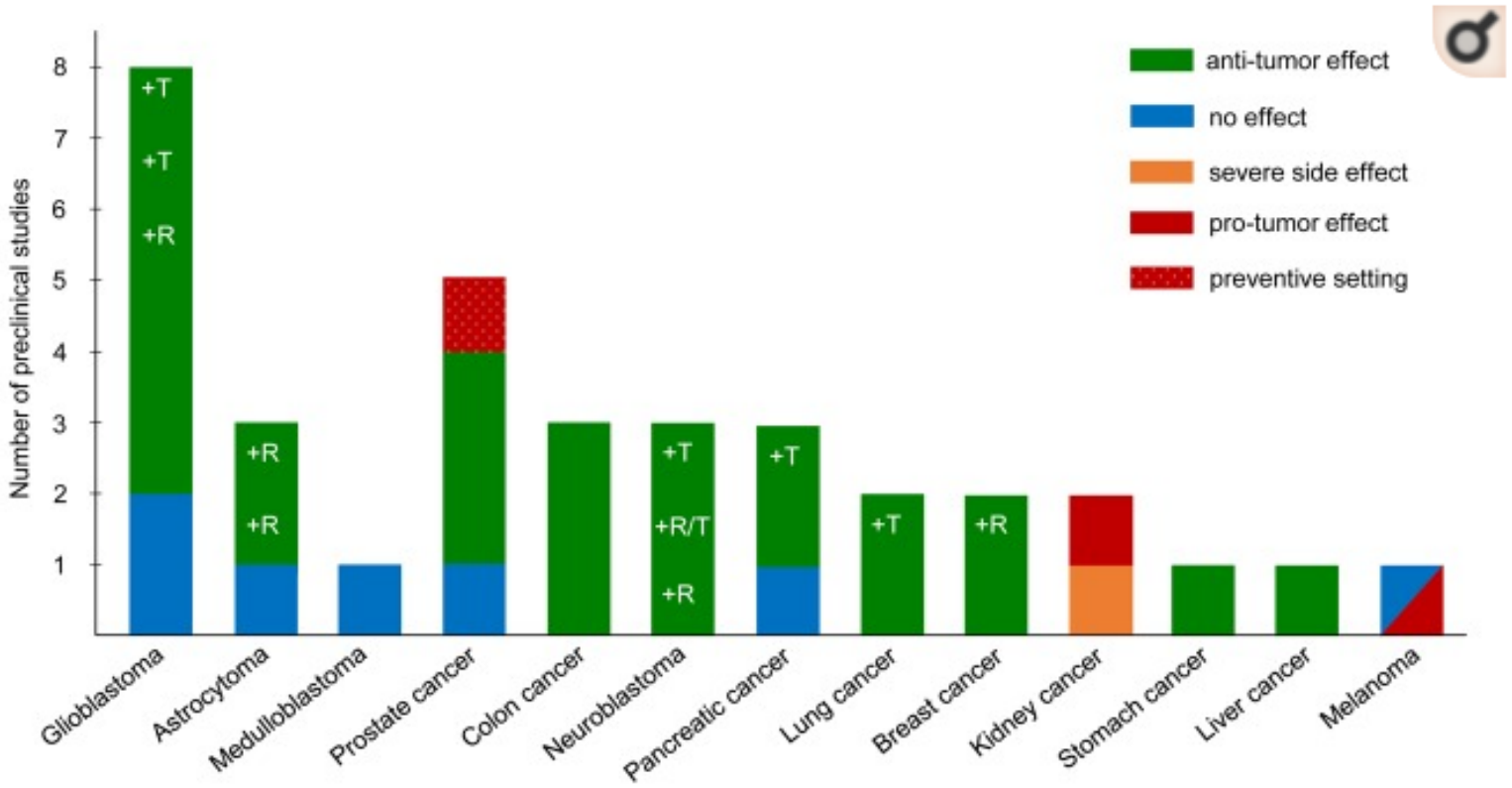



# In tutti i tumori?

# Ketogenic diet in cancer therapy

*D. D. Weber et al.* **Published online 2018 Feb**

**Figure 1**




**Preclinical evidence indicating the effect of a KD on tumor growth and progression**. The bar chart shows the number of preclinical studies, which investigated the effect of a KD on different types of cancer. Colors of the bars represent the result of each study as indicated in the color key. Studies on KD and cancer were collected by a literature search covering through the end of 2017. R indicates studies with a calorie-restricted KD; T indicates use of a KD as an adjuvant therapy to classic therapy.

Critical Reviews in Oncology/Hematology 112 (2017) 41–58

Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc

Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review

Sebastian F. Winter[a,b], Franziska Loebel[b,c], Jorg Dietrich[a,d,*]

- ***Conclusioni:*** Mentre l'evidenza clinica è ancora limitata in questo campo in evoluzione, un numero crescente di studi clinici in corso suggerisce che la KD sta emergendo come potenziale opzione terapeutica e potrebbe essere combinabile con i trattamenti anti-neoplastici esistenti per il glioma maligno.
- I dati clinici emergenti aiuteranno a rispondere alle domande riguardanti la sicurezza e l'efficacia della KD e mireranno ad identificare il regime chetogenico più promettente, la compatibilità con altri trattamenti antitumorali, gli aspetti etici e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti oncologici.

# The role of ketogenic diets in the therapeutic management of adult and paediatric gliomas: a systematic review.

*Martin Mc Gill KJ, Srikandarajah N, Marson AG 1, Tudur Smith C, Jenkinson MD*

**CNS Oncol Apr 2018**

- Riesaminate le prove di efficacia e l'accettabilità di diversi tipi di KD nella gestione terapeutica dei pazienti con gliomi.

- Ripreso Effetto Warburg: ipotesi che sostituire la fonte di energia del glioma da glucosio a chetoni possa provocare la morte delle cellule tumorali

→ targeting del metabolismo energetico del tumore con la dieta chetogenica (KD);

→ riduzione al minimo della glicolisi delle cellule tumorali

- **6 studi inclusi con limiti**:
  - dimensioni limitate dei campioni (da 1 a 20 partecipanti)
  - assenza di un gruppo di controllo
  - basati su analisi di singoli casi (anche se al momento questa è l'unica evidenza disponibile riguardanti l'implementazione della KD per i gliomi)

**non è possibile trarre alcuna conclusione sull'efficacia degli interventi con KD**

## Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies.

Noorlag L De Vos FY, Kok A, Broekman MLD, Seute T, Snijders TJ

**Clin Nutr 2018 Nov**

24 studi preclinici, 7 studi clinici e 1 studio misto.
Sia gli studi preclinici che quelli clinici sono altamente eterogenei.

Studi in vitro. I corpi chetonici:

- I KB proteggono le cellulle cerebrali normali migliorandone la resistenza allo stress e alla chemiotossicità
- I KB sensibilizzano le cellule tumorali all'effetto delle terapie

*Per questi effetti sinergici, si raccomandano studi futuri con dieta chetogenica in concomitanza con la chemioterapia in studi futuri*

Studi preclinici: i KB corpi riducono la crescita del tumore influenzando più percorsi molecolari-biologici (tra cui la via PTEN / Akt / TSC2 e NF-kB).

Studi clinici preliminari: suggeriscono che la dieta chetogenica è una terapia sicura e applicabile

**Sulla SOPRAVVIVENZA?** scarsità di dati clinici
**rimane da dimostrare in studi prospettici**

Neurochemical Research (2019) 44:2392–2404
https://doi.org/10.1007/s11064-019-02795-4

ORIGINAL PAPER

Check for updates

# Provocative Question: Should Ketogenic Metabolic Therapy Become the Standard of Care for Glioblastoma?

***Si potrebbe migliorare la sopravvivenza senza progressione di malattia ed in generale la sopravvivenza dei pazienti con una terapia non tossica come la dieta chetogenica che modifica i processi metabolici sottostanti presenti specificamente nella cellula neoplastica e riducendo al tempo stesso l'infiammazione e l'edema presenti nel microambiente?***

***Questa domanda potrebbe trovare risposta in studi clinici che confrontino i risultati in pazienti affetti da GBM trattati con il SOC + KMT o con KMT da sola.***

**A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer**

**Journal of nutrition, agosto 2018**,

*Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, Huh et al*

***TRIAL RANDOMIZZATO CONTROLLATO.***

**Dieta chetogenica (70:25:5 ) vs American Cancer Society diet (ACS; high-fiber, low-fat).**

73 pz per 12 settimane

Vautati:

- **composizione corporea (DXA)**
- **l'insulina a digiuno**
- **l'IGF-I**
- **beta-idrossibutirrato**
- **chetoni urinari**

**Risultati a 12 settimane** (45 pz hanno completato il percorso)

- il gruppo KD, aveva una massa viscerale più ridotta (3,0 rispetto a 3,3 kg (P <0,05) e % di variazione del grasso viscerale maggiore ( -21,2% rispetto a -4,6% (P <0,05)
- la massa magra totale non differiva tra i gruppi
- Il gruppo KD un'insulina a digiuno più bassa: 7,6 rispetto a 11,2 micro U / mL, (P <0,01)
- **Riscontrata un'associazione significativa inversa tra i cambiamenti nel siero beta-idrossibutirrato e le concentrazioni di IGF-I (r = -0,57; P <0,0001).**

**Elevato BHB sierico può creare un ambiente metabolico inospitale per la proliferazione del cancro.**

# Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Rinninella E. Nutrients 2019

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cohen et al. 2018 [26] | RCT | Ovarian (62.2%) and endometrial cancers | $n = 45$ | During ($n = 11$) or post-CT | KD diet (70:25:5 energy from fat, protein, and carbohydrate) | ACS diet: high fiber, lower fat | • Body composition: android fat mass, visceral fat, lean mass<br>• Fasting serum insulin | -Significant reduction in the KD group compared to the ACS group of:<br>• total and android fat mass ($p < 0.05$)<br>• percentage of change in visceral fat ($p < 0.05$)<br>• fasting serum insulin ($p < 0.01$)<br>-No significant differences between both groups in adjusted total lean mass. |
| Cohen et al. 2018 [27] | RCT with parallel arm design | Ovarian (62.2%) and endometrial cancers | $n = 45$ | During CT ($n = 11$) or post-CT | KD diet (70:25:5 energy from fat, protein, and carbohydrate) | ACS diet: moderate- to high-carbohydrate, high fiber, low fat | • Mental function by Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey (SF-12<br>• Appetite (VAS)<br>• Food cravings by FCI | -No significant differences between both groups in<br>• mental function<br>• hunger and appetite<br>-Less frequent food cravings in KD group than ACS group at 12 weeks ($p < 0.05$). |

# Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCTBased Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study

**Khodabakhshi A. et al. – Cancer and Nutrition 2018**

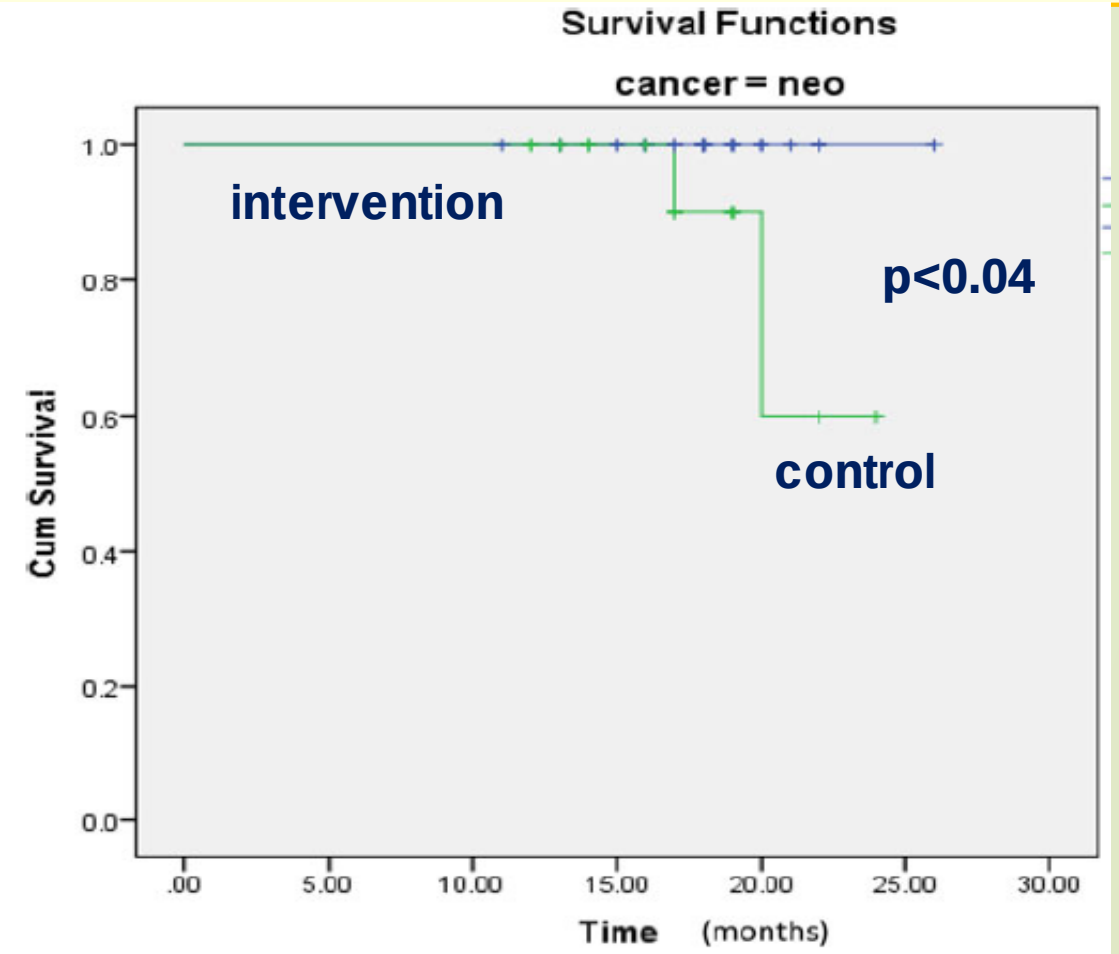
***TRIAL RANDOMIZZATO CONTROLLATO.***

**Dieta chetogenica vs Usual Diet**

30 pz vs 30 pz in terapia neo-adiuvante per Ca mammella

Risultati

- **Diminuzione significativa del BMI**
- **Diminuzione significativa della % di grasso corporeo**
- **Aumento significativo della sopravvivenza totale**



**ANTICANCER RESEARCH (2018)**

## The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy

*Ju Hye Ok,, Hosun Lee, Hae-yun Chung,, Sung Hwan Lee, Eun Jeong Choi, et al.*

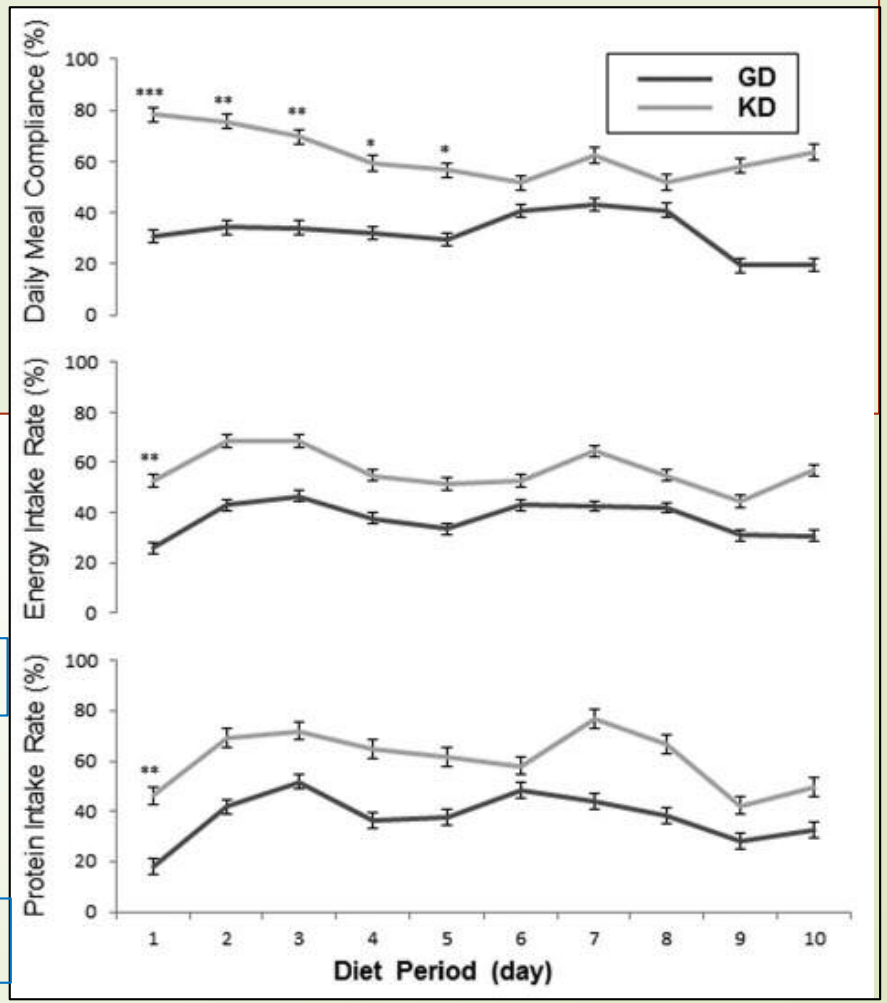
19 pazienti trattati dopo duodenocefalopacreasectomia: 1a giornata post-op: solo bevanda glicidica poi dieta liquida e poi morbida e dal 3° giorno:

- **10 pz**: con **High-fat - high-energy ketogenic diet**

(KD: 20-50 g di HC = 3-6 % e 80% grassi, sopratt. vegetali)

- **9 pz**: trattati con **dieta standard**

(55-65 : 7-20 : 15-30)




***PG-SGA score.***

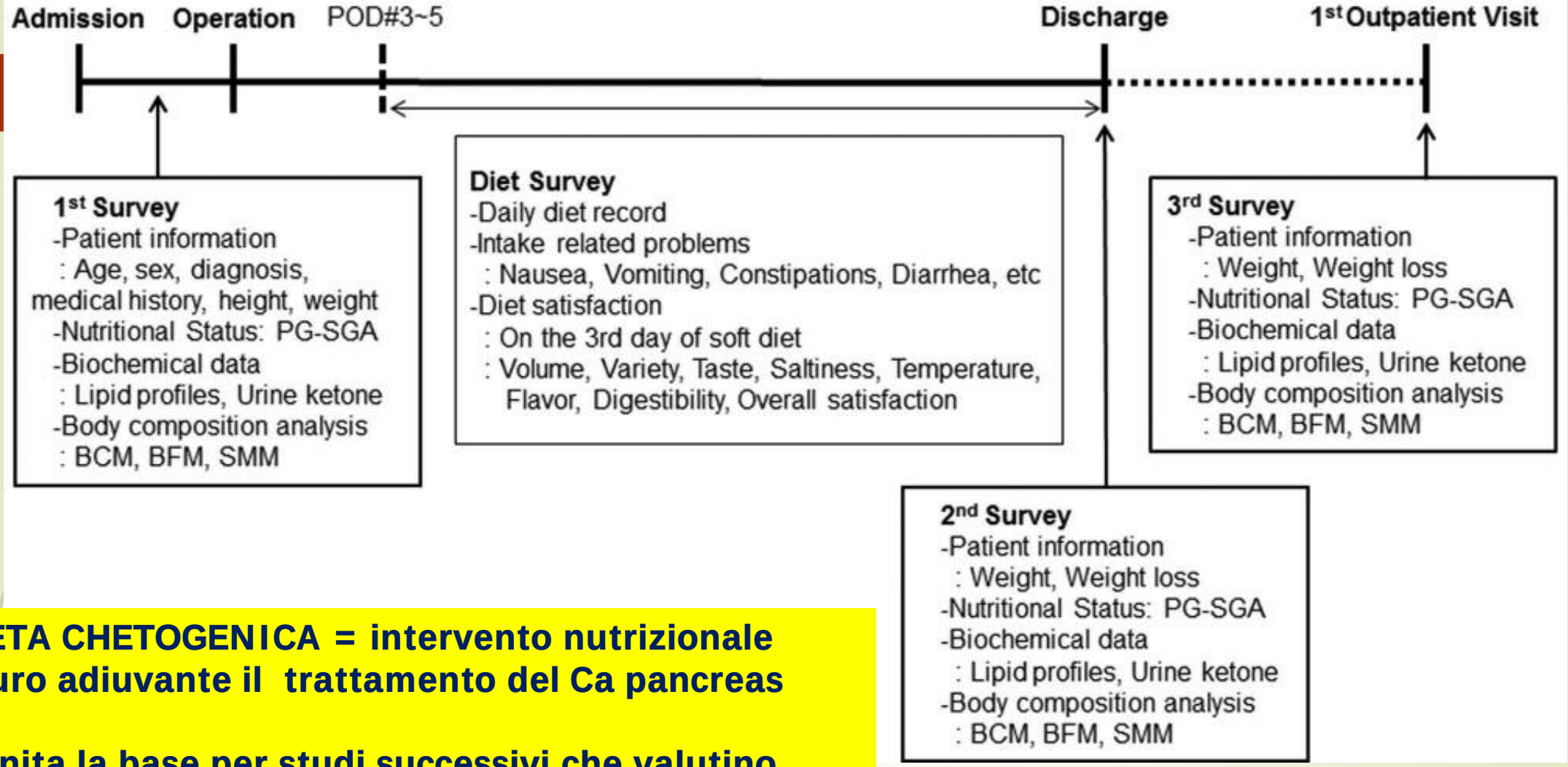
***Meal compliance and rate of energy and protein intake.***

***Meal satisfaction score and meal intake-related problems.***

***Biochemical indices.***

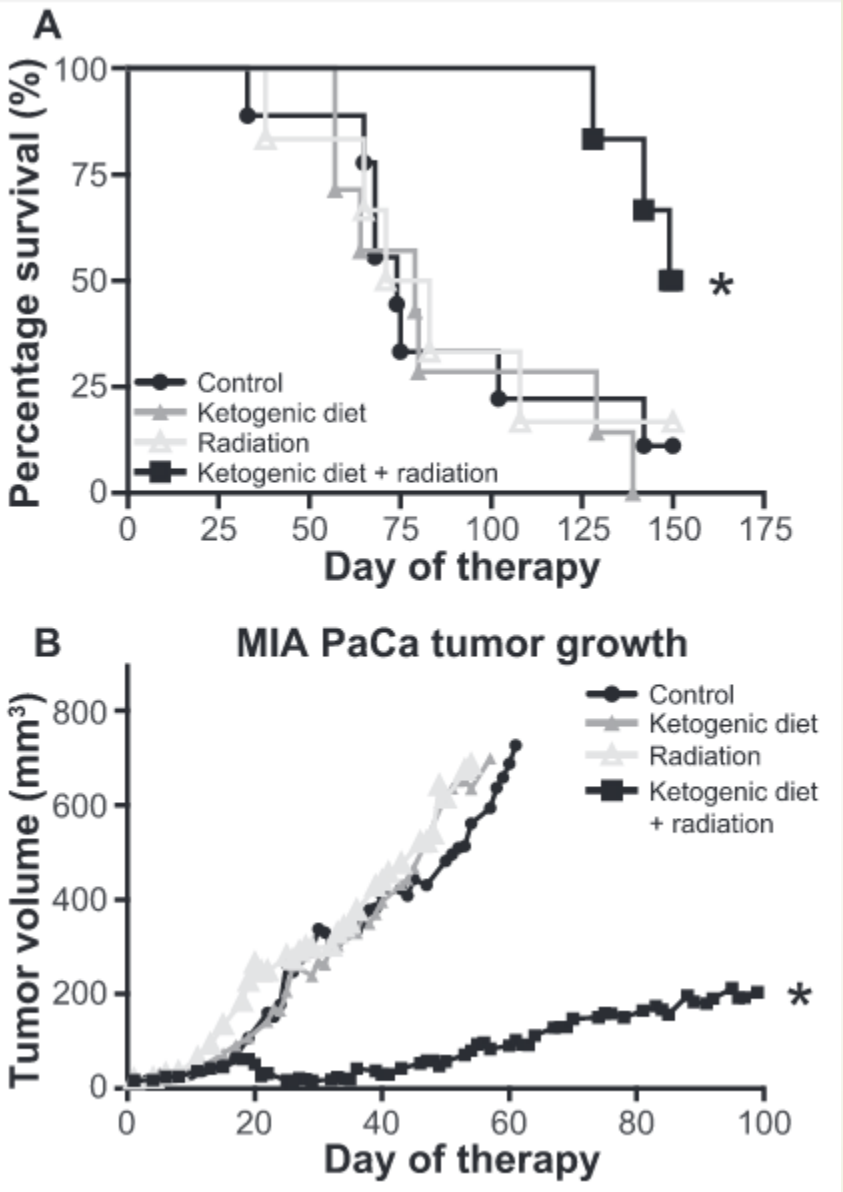
***Body composition.***

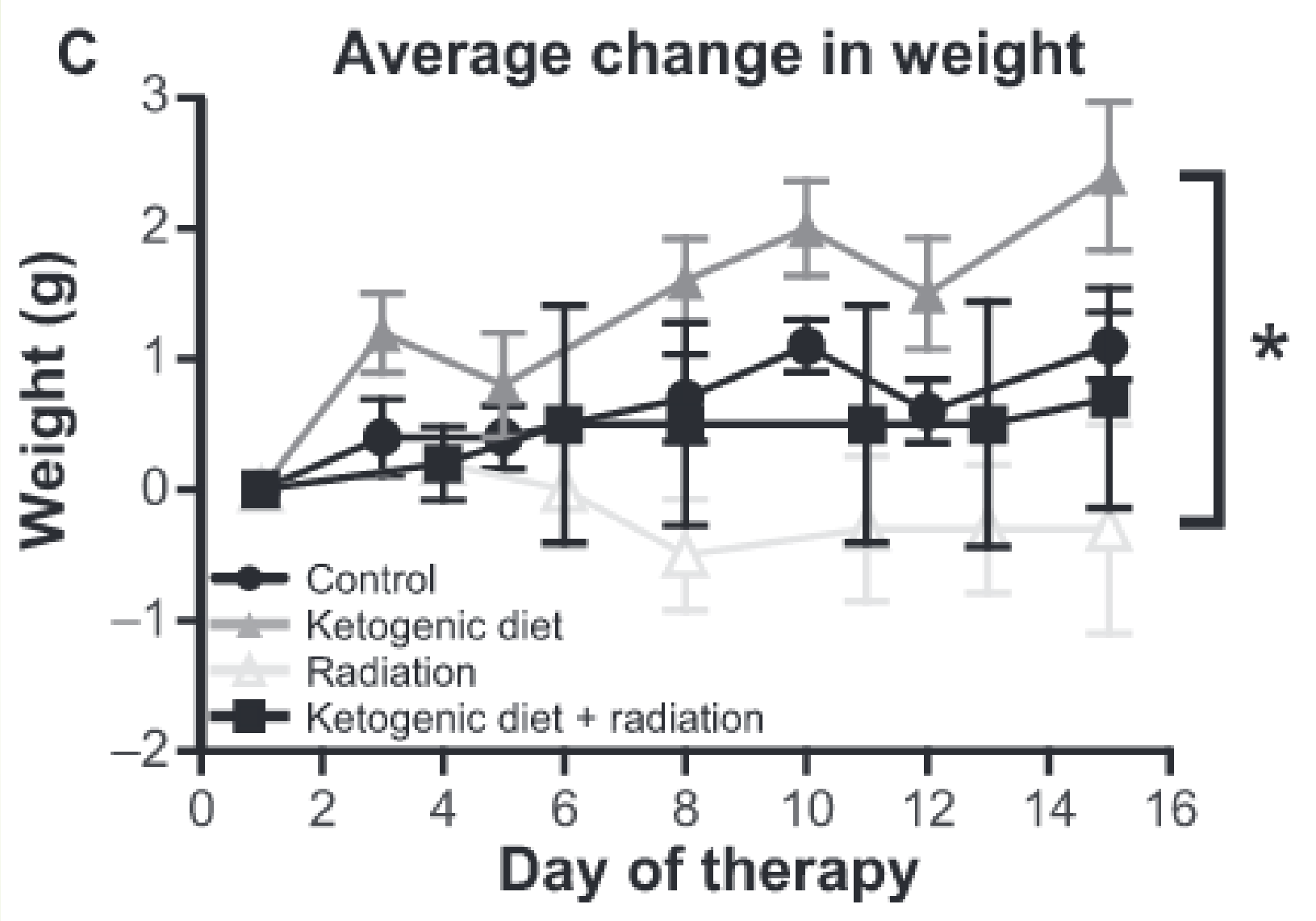
***Complications after surgery.***




**DIETA CHETOGENICA = intervento nutrizionale sicuro adiuvante il trattamento del Ca pancreas**

**Fornita la base per studi successivi che valutino l'effetto primario sulla malattia**




Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase 1 Clinical Trials

Amir Zahra et al. 2018

healthcare

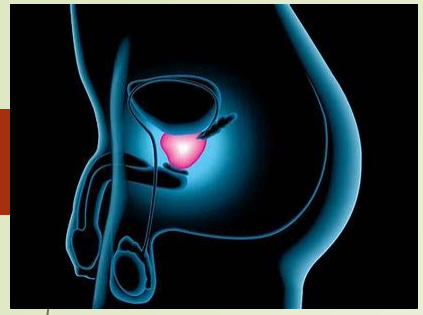
*Review*

# Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions

Toni Mitchell [1], Lewis Clarke [1], Alexandra Goldberg [1] and Karen S. Bishop [2,3,*]

- La dieta chetogenica è ben tollerata e con pochi effetti collaterali e sembra conservare la massa muscolare e potrebbe rivelarsi un utile strumento nel limitare lo sviluppo della cachessia.
- Ma è necessario un lavoro ulteriore per chiarire questo link in quanto sono necessari studi nella fase iniziale di progressione della malattia per giustificare l'utilizzo a lungo termine del KD nel mitigare la cachessia del cancro al pancreas.

***2019***



**The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. Review 2019**

*A. Kaiser, C. Haskins, M. M. Siddiqui, A.Hussain, and C. D'Adamo et al.*

La DK agisce a indirettamente: per effetto a livello metabolico

- **L'obesità** favorisce la progressione del cancro alla prostata. gli adipociti periprostatico promuovono l'estensione del carcinoma extracapsulare (meccanismi biochimici); il volume del tessuto grasso periprostatico è predittivo di risposta alla terapia della privazione degli androgeni.
- **L'iperinsulinemia** può causare resistenza all'inibitore PI3k

- Il licopene protegge dal cancro alla prostata attraverso l'inibizione dell' IGF-1, con gli effetti a livello della sua espressione.
- Osservata una risposta lineare alla dose: **riduzione del 1% di rischio ogni 2 mg di licopene consumato**

(Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis *Rowles J III, Ranard K, Smith J, et al.. Nat Publ Gr 2017*)

meglio se arricchita in LICOPENE

# Qualsiasi tipologia di dieta chetogenica?

# Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned

**Kenneth et al** **Published online Feb 2018**

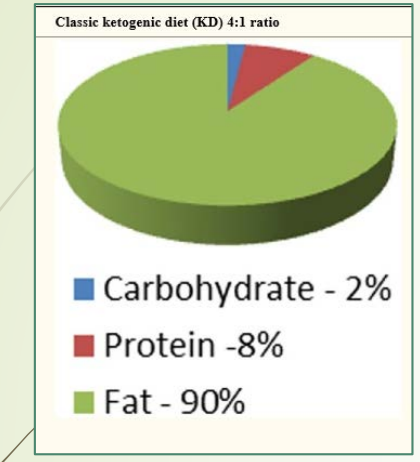
## Human case reports and studies using various ketogenic diet types for patients with brain tumors

case report

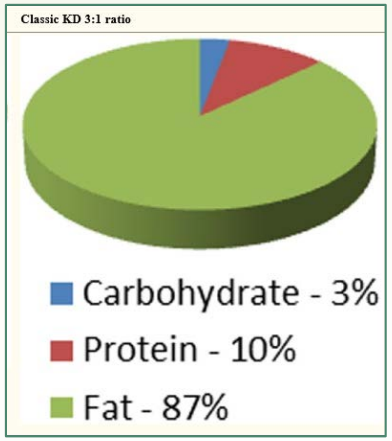
Clinical trial

| | | |
|---|---|---|
| Nabeling et al (1995) | Ketogenic medium chain triglyceride (MCT) oil-based diet<br>60% MCT , 20% Pr, 10% HC, 10% dietary fat)<br>Kcal = 85%-125% delle RDA | 2 mesi |
| Kalamian et al (2008) | Atkins per 3 mesi e poi KD 5:1 per 9 mesi<br>Kcal= 65 – 85% delle RDA | 12 mesi totali |
| Zuccoli et al (2010) | KD 4:1 Kcal = 600 | 2 mesi |
| Schwartz et al (2015) | KD 3:1 Kcal 20-25 /Kg di pc | 2 mesi |
| Klein et al (2010 – 2013) | KD: 4:1 Kcal 1600 | 6 mesi |
| Scheck et al (2016) | Ketogenic 4:1 × 6 settimane con RT/KT seguito da modified Atkins diet (MAD) durante la KT mensile × 12 months | 6 sett + 12 mesi |
| Reiger et al (2010) | KD con HC < 50-60 g/die senza restrizione calorica | 6 settimane |
| Schwartz et al | KD 3:1 Kcal 20-25 /Kg di pc | 6 settimane |

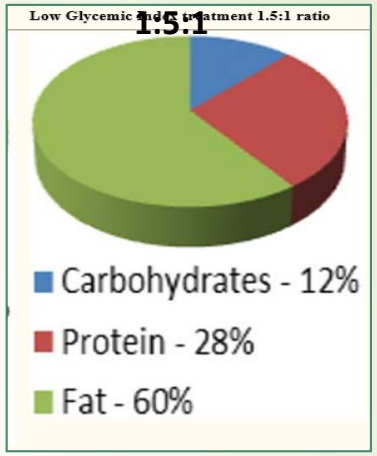
**CLASSIC KD 4:1**



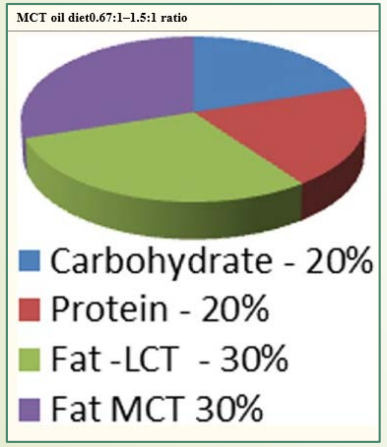

**CLASSIC KD 3:1**



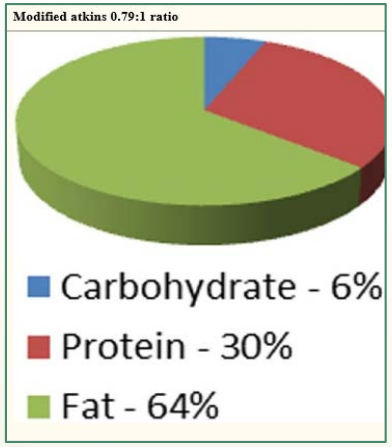

**Low glicemic index 1.5:1**



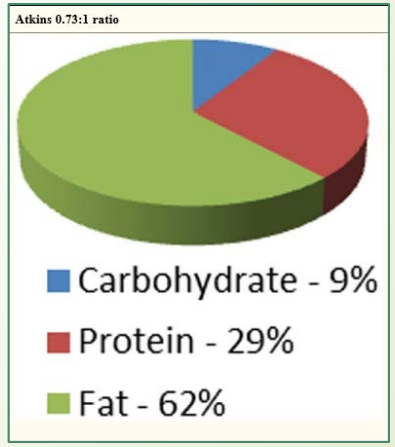

**MCT Oil Diet**




**Modified Atkins**




**Modified Atkins**




Schwartz et al.

Glioblastoma Treatment: Ketogenic Diet Challenges

# Quanti Carboidrati?

Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism

Redox Biology 2 (2014) 963–970

Bryan G. Allen*,[1], Sudershan K. Bhatia[1], Carryn M. Anderson,
Julie M. Eichenberger-Gilmore, Zita A. Sibenaller, Kranti A. Mapuskar,
Joshua D. Schoenfeld, John M. Buatti, Douglas R. Spitz, Melissa A. Fath

A ketogenic diet consists of high fat, with moderate to low protein content, and very low carbohydrates, which forces the body to burn fat instead of glucose for adenosine triphosphate (ATP) synthesis. Generally, the ratio by weight is 3:1 or 4:1 fat to carbohydrate+protein, yielding a diet that has an energy distribution of about 8% protein, 2% carbohydrate, and 90% fat.

**Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial**

*Nutrients* 2018, *10*, 1187; doi:10.3390/nu10091187

The KD consisted of approximately 5% of energy from carbohydrate (≤20 g/day), 25% from protein (≤100 g/day) and 70% from fat (≥125 g/day). Neither group was instructed to alter total energy intake.

**Therapeutic uses of ketogenic diets**
**A Paoli *et al***

~400–600 Kcal/day carbohydrate consumption (below 50 g/day)

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾

Home > Search Results > Study Record Detail

Trial record **5 of 13** for: Ketogenic Dieting

◂ Previous Study | Return to List | Next Study ▸

**Strict Classic Ketogenic Diet as a Therapy for Recurrent or Progressive and Refractory Brain Tumors in Children**

**Arm**

Strict Classic Ketogenic Diet Arm

The classic ketogenic diet is individually calculated for each patient based on age, weight, and nutritional needs. The diet is typically administered from a 2:1 to 4:1 ratio; this means 2 to 4 parts of fat to 1 part of both protein (calculated based on RDA and whatever remaining portion of carbohydrates. The basis of calculations is first on the amount of required protein needed to meet

## Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients

Med Oncol (2017) 34:72

N. Erickson[1] · A. Boscheri[2] · B. Linke[3] · J. Huebner[4]

In regard to counseling cancer patients considering a KD, more robust and consistent clinical evidence is necessary before the KD can be recommended for any single cancer diagnosis or as an adjunct therapy.

REVIEW

## Dietary fat: From foe to friend?

Ludwig *et al.*, *Science* **362**, 764–770 (2018) 16 November 2018

David S. Ludwig[1,2*], Walter C. Willett[2,3], Jeff S. Volek[4], Marian L. Neuhouser[5]

For decades, dietary advice was based on the premise that high intakes of fat cause obesity, diabetes, heart disease, and possibly cancer. Recently, evidence for the adverse metabolic effects of processed carbohydrate has led to a resurgence in interest in lower-carbohydrate and ketogenic diets with high fat content. However, some argue that the relative quantity of dietary fat and carbohydrate has little relevance to health and that focus should instead be placed on which particular fat or carbohydrate sources are consumed. This review, by nutrition scientists with widely varying perspectives, summarizes existing evidence to identify areas of broad consensus amid ongoing controversy regarding macronutrients and chronic disease.

Ludwig *et al.*, *Science* **362**, 764–770 (2018) 16 November 2018

REVIEW

# Dietary fat: From foe to friend?

David S. Ludwig[1,2]*, Walter C. Willett[2,3], Jeff S. Volek[4], Marian L. Neuhouser[5]

**Box 1. Current controversies.**

**1.** Do diets with various carbohydrate-to-fat proportions affect body composition (ratio of fat to lean tissue) independently of energy intake? Do they affect energy expenditure independently of body weight?

**2.** Do ketogenic diets provide metabolic benefits beyond those of moderate carbohydrate restriction? Can they help with prevention or treatment of cardiometabolic disease?

**3.** What are the optimal amounts of specific fatty acids (saturated, monounsaturated, polyunsaturated) in the context of a very-low-carbohydrate diet?

**4.** What is the relative importance for cardiovascular disease of the amounts of LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides in the blood, or of lipoprotein particle size, for persons on diets with distinct fat-to-carbohydrate ratios? Are other biomarkers of equivalent or greater importance?

**5.** What are the effects of dietary fat amount and quality across the lifespan on risk of neurodegenerative, pulmonary, and other diseases that have not been well studied?

**6.** What are the long-term efficacies of diets with different carbohydrate-to-fat proportions in chronic disease prevention and treatment under optimal intervention conditions (designed to maximize dietary compliance)?

**7.** What behavioral and environmental interventions can maximize long-term dietary compliance?

**8.** What individual genetic and phenotypic factors predict long-term beneficial outcomes on diets with various fat-to-carbohydrate compositions? Can this knowledge inform personalized nutrition, with translation to prevention and treatment?

**9.** How does variation in the carbohydrate-to-fat ratio and in sources of dietary fat affect the affordability and environmental sustainability of diets?

# Dieta chetogenica per malattia oncologica

**UTILIZZO <u>INTERMITTENTE</u> DELLA DIETA CHETOGENICA**

**APPORTO CALORICO <u>VARIABILE</u> PER PATOLOGIA**

**Utilizzo della dieta chetogenica: PERICHEMIORADIOTERAPICO**

**Fase di terapia:**

***a) 2 giorni di KD precedenti la CT o RT***
***b) mantenimento KD per tutti i giorni di terapia***
***c) 2 giorni di DK dopo la fine della terapia***
***d) segue dieta specifica per tipologia di tumore:***
***es. mammella: dieta ipocalorica a basso indice glicemico***
***es. pancreas: chetogenica ad alta densità proteico-calorica***
***es. Glioblastoma: chetogenica libera***

**meal repleacement o integratori?**

***High-quality evidence on the effect of ketogenic diets on anthropometry, metabolism, QoL and tumour effects is currently lacking in oncology patients.***

***Heterogeneity between studies and low adherence to diet affects the current evidence.***

***There is an obvious gap in the evidence, highlighting the need for controlled trials to fully evaluate the intervention.***

**A systematic review of the use of ketogenic diets in adultpatients with cancer**

J. Sremanakova A. M. Sowerbutts & S. Burden - Dec 2018

BDA The Association of UK Dietitians
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BRITISH DIETETIC ASSOCIATION
Journal of Human Nutrition and Dietetics

REVIEW

CURRENT OPINION

**The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment**

*Rainer Johannes Klement*

***2019***

- **Sicurezza delle KD**: si basa su alimenti completi, ricchi di nutrienti → garantisce un adeguato apporto di aminoacidi essenziali e acidi grassi.
- **No effetti collaterali gravi**: solo problemi minori e transitori, come affaticamento, stitichezza o diarrea → → processo di keto-adattamento
- Dati promettenti verso: **composizione corporea, il funzionamento fisico, i parametri metabolici e la risposta del tumore**

OCCORRE

- ✓ Identificare «**HARD ENDPOINT**» (es. **TUMOR CONTROL E L'OVERALL SURVIVAL**) non solo nei pazienti con malattia avanzata ma anche nei pazienti in fase iniziale i quali potrebbero beneficiare maggiormente del trattamento multimodale. (***TIMING)***
- ✓ Approfondire l'uso mirato di **chetoni esogeni** e dei grassi **MCT**, con o senza una dieta chetogenica

ARTICLE IN PRESS

Review

MOLECULAR METABOLISM

Accepted June 28, 2019

**Ketogenic diet in the treatment of cancer — Where do we stand?**

Daniela D. Weber, Sepideh Aminzadeh-Gohari, Julia Tulipan, Luca Catalano, René G. Feichtinger, Barbara Kofler*

- La dieta chetogenica probabilmente crea un ambiente metabolico sfavorevole per le cellule tumorali e quindi può essere considerata come un promettente coadiuvante come terapia multifattoriale specifica per il paziente.
- La maggior parte degli studi preclinici e diversi studi clinici sostengono l'uso della dieta chetogenica in combinazione con le terapie standard in base al suo potenziale per migliorare gli effetti antitumorali della chemioterapia classica e della radioterapia, la sua buona sicurezza complessiva, la sua tollerabilità e l'aumento della qualità della vita.
- Tuttavia, per chiarire ulteriormente i meccanismi della dieta chetogenica come una terapia e valutarne l'applicazione nella pratica clinica, sono necessari ulteriori studi molecolari e studi clinici controllati in modo uniforme.