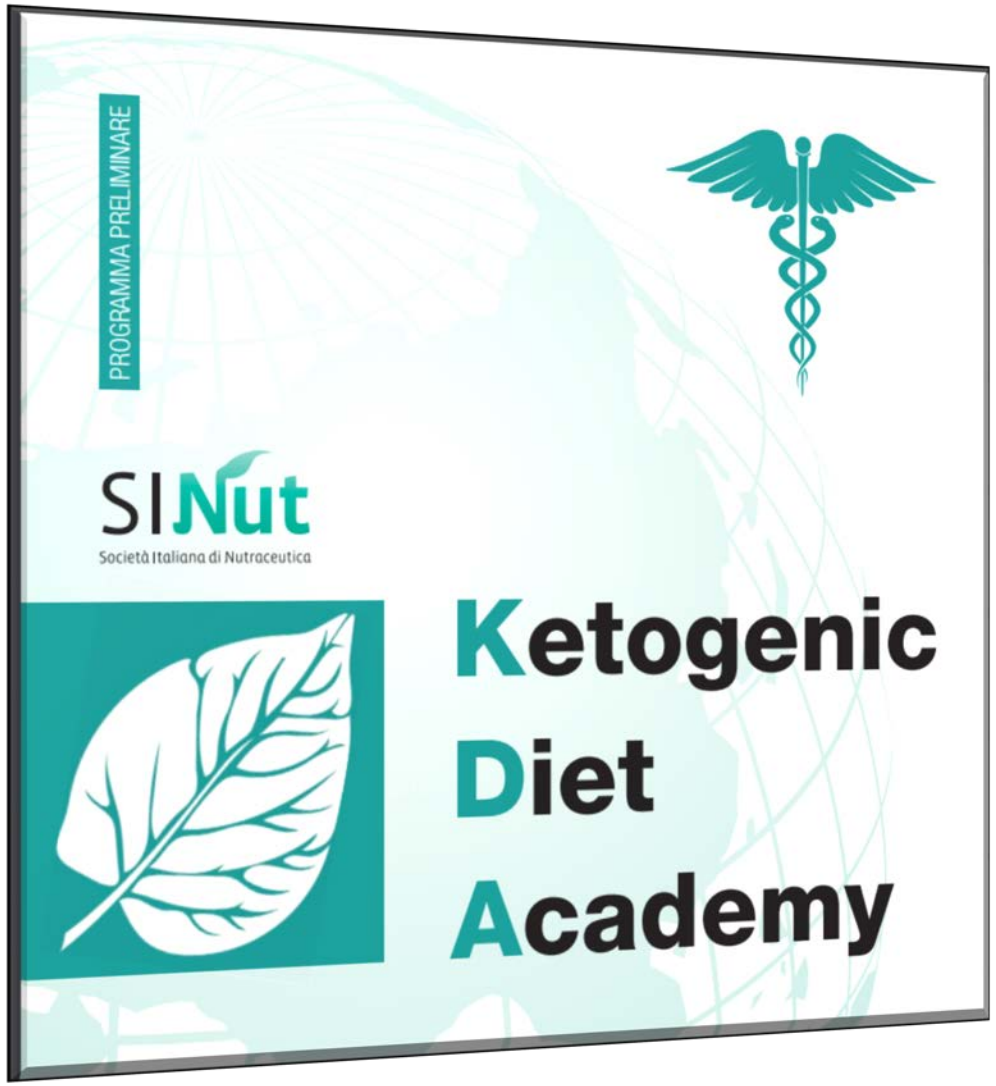


EDIZIONE 2019

Modulo 3

MODULI TEMATICI

Sabato 13 aprile 2019

Dall'Effetto Warburg all'ipotesi chetogenica: reality or fake news

D. Bongiovanni

«*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

To fast or not to fast before chemotherapy
This is the question

BMC Cancer. 2018 Mar 27;18(1):337. doi: 10.1186/s12885-018-4245-5.

To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question.

Caccialanza R[1], Cereda E[2], De Lorenzo F[3], Farina G[4], Pedrazzoli P[5]; AIOM-SINPE-FAVO Working Group.

PROBLEMA

- **BUSINESS DEL DIGIUNO E DI DIETE PER CURARE IL CANCRO PRIVE DI SUPPORTO EBM : MERCATO IN ESPANSIONE**
- kit dietetici che imitano il digiuno sono stati recentemente commercializzati sul web (http://l-nutra.com/)

Il mondo scientifico cosa ci dice?

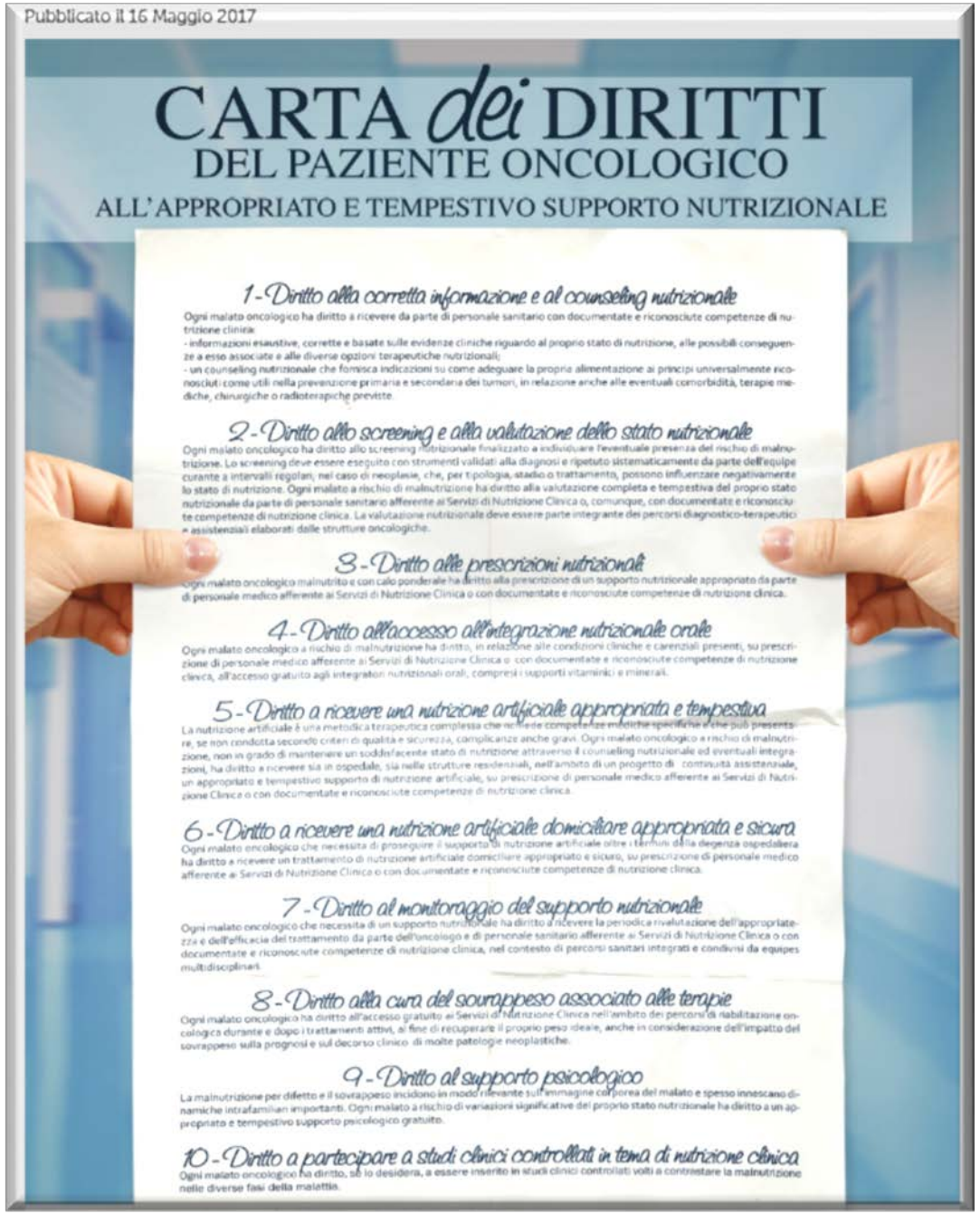
- **APPROCCIO NUTRIZIONALE STANDARD**

- **APPROCCIO NUTRIZIONALE INNOVATIVO**

  - Digiuno
  - Dieta Chetogenica

APPROCCIO NUTRIZIONALE STANDARD

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA MALNUTRIZIONE



Pubblicato il 16 Maggio 2017

CARTA *dei* DIRITTI
DEL PAZIENTE ONCOLOGICO
ALL'APPROPRIATO E TEMPESTIVO SUPPORTO NUTRIZIONALE

1-Diritto alla corretta informazione e al counseling nutrizionale

Ogni malato oncologico ha diritto a ricevere da parte di personale sanitario con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica:
- informazioni esaustive, corrette e basate sulle evidenze cliniche riguardo al proprio stato di nutrizione, alle possibili conseguenze a esso associate e alle diverse opzioni terapeutiche nutrizionali;
- un counseling nutrizionale che fornisca indicazioni su come adeguare la propria alimentazione ai principi universalmente riconosciuti come utili nella prevenzione primaria e secondaria dei tumori, in relazione anche alle eventuali comorbidità, terapie mediche, chirurgiche o radioterapiche previste.

2-Diritto allo screening e alla valutazione dello stato nutrizionale

Ogni malato oncologico ha diritto allo screening nutrizionale finalizzato a individuare l'eventuale presenza del rischio di malnutrizione. Lo screening deve essere eseguito con strumenti validati alla diagnosi e ripetuto sistematicamente da parte dell'equipe curante a intervalli regolari, nel caso di neoplasie, che, per tipologia, stadio o trattamento, possono influenzare negativamente lo stato di nutrizione. Ogni malato a rischio di malnutrizione ha diritto alla valutazione completa e tempestiva del proprio stato nutrizionale da parte di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o, comunque, con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica. La valutazione nutrizionale deve essere parte integrante dei percorsi diagnostico-terapeutico e assistenziali elaborati dalle strutture oncologiche.

3-Diritto alle prescrizioni nutrizionali

Ogni malato oncologico malnutrito e con calo ponderale ha diritto alla prescrizione di un supporto nutrizionale appropriato da parte di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

4-Diritto all'accesso all'integrazione nutrizionale orale

Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione ha diritto, in relazione alle condizioni cliniche e carenziali presenti, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, all'accesso gratuito agli integratori nutrizionali orali, compresi i supporti vitaminici e minerali.

5-Diritto a ricevere una nutrizione artificiale appropriata e tempestiva

La nutrizione artificiale è una metodica terapeutica complessa che richiede competenze mediche specifiche e che può presentare, se non condotta secondo criteri di qualità e sicurezza, complicanze anche gravi. Ogni malato oncologico a rischio di malnutrizione, non in grado di mantenere un soddisfacente stato di nutrizione attraverso il counseling nutrizionale ed eventuali integrazioni, ha diritto a ricevere sia in ospedale, sia nelle strutture residenziali, nell'ambito di un progetto di continuità assistenziale, un appropriato e tempestivo supporto di nutrizione artificiale, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

6-Diritto a ricevere una nutrizione artificiale domiciliare appropriata e sicura

Ogni malato oncologico che necessita di proseguire il supporto di nutrizione artificiale oltre i tempi della degenza ospedaliera ha diritto a ricevere un trattamento di nutrizione artificiale domiciliare appropriato e sicuro, su prescrizione di personale medico afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica.

7-Diritto al monitoraggio del supporto nutrizionale

Ogni malato oncologico che necessita di un supporto nutrizionale ha diritto a ricevere la periodica rivalutazione dell'appropriatezza e dell'efficacia del trattamento da parte dell'oncologo e di personale sanitario afferente ai Servizi di Nutrizione Clinica o con documentate e riconosciute competenze di nutrizione clinica, nel contesto di percorsi sanitari integrati e condivisi da equipes multidisciplinari.

8-Diritto alla cura del sovrappeso associato alle terapie

Ogni malato oncologico ha diritto all'accesso gratuito ai Servizi di Nutrizione Clinica nell'ambito dei percorsi di riabilitazione oncologica durante e dopo i trattamenti attivi, al fine di recuperare il proprio peso ideale, anche in considerazione dell'impatto del sovrappeso sulla prognosi e sul decorso clinico di molte patologie neoplastiche.

9-Diritto al supporto psicologico

La malnutrizione per difetto e il sovrappeso incidono in modo rilevante sull'immagine corporea del malato e spesso innescano dinamiche intrafamiliari importanti. Ogni malato a rischio di variazioni significative del proprio stato nutrizionale ha diritto a un appropriato e tempestivo supporto psicologico gratuito.

10-Diritto a partecipare a studi clinici controllati in tema di nutrizione clinica

Ogni malato oncologico ha diritto, se lo desidera, a essere inserito in studi clinici controllati volti a contrastare la malnutrizione nelle diverse fasi della malattia.

Sottoscritta nel 2017 da
AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)
FAVO (Federazione Italiana delle associazioni di volontariato in oncologia) ADI, SINUC, SISA

- "definire lo screening nutrizionale (validato per la valutazione dello stato nutrizionale) e i bisogni specifici in ambito nutrizionale alla diagnosi, durante il percorso terapeutico, al follow-up e per la prevenzione terziaria;
- presentare il modello per la risposta organizzativa attraverso un percorso integrato che permetta lo svolgimento di un programma nutrizionale personalizzato e associato al trattamento oncologico sin dal primo accesso ai servizi (ospedale e day surgery, reti territoriali, continuità assistenziale MMG e PLS, assistenza domiciliare, nutrizione artificiale), applicando anche approcci innovativi (quali i rapporti tra terapia oncologica e microbioma);
- descrivere la formazione e informazione agli operatori sanitari."

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.**

Ministero della Salute

LINEE DI INDIRIZZO PERCORSI NUTRIZIONALI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

GRUPPO DI LAVORO

Giuseppe Ruocco, Adriana Bonifacino, Roberto Copparoni, Denise Giacomini, Andrea Lenzi, Paolo Marchetti, Silvia Migliaccio, Giuseppe Plutino

Documento approvato in sede di Conferenza Stato Regioni, con Accordo (Rep. Atti n. 224/CSR) del 14/12/2017

«*Gli effetti attesi di queste raccomandazioni sono quelli di ridurre le complicanze mediche conseguenti alla* ***malnutrizione*** *e di facilitare il* ***recupero dello stato nutrizionale*** *e della salute fisica che costituiscono tappe essenziali nel percorso di guarigione*.»

Servizio Dietetica e Nutrizione clinica IEO

Il Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica in IEO è **mirato alla prevenzione e al trattamento della malnutrizione** del paziente oncologico secondo le principali Linee Guida nazionali ed internazionali.

Una corretta alimentazione è fondamentale nel trattamento di molte patologie tra cui le neoplasie. Una dieta corretta e con scelte alimentari adeguate al tipo di tumore, alle terapie oncologiche (chirurgia/radio-chemioterapia) e **agli effetti nutrizionali da loro causate**, potrà aiutare a tollerare meglio i trattamenti, a portarli a termine e ad adeguare le nuove richieste nutrizionali con **l'obiettivo di prevenire e/o curare lo stato di malnutrizione.**.

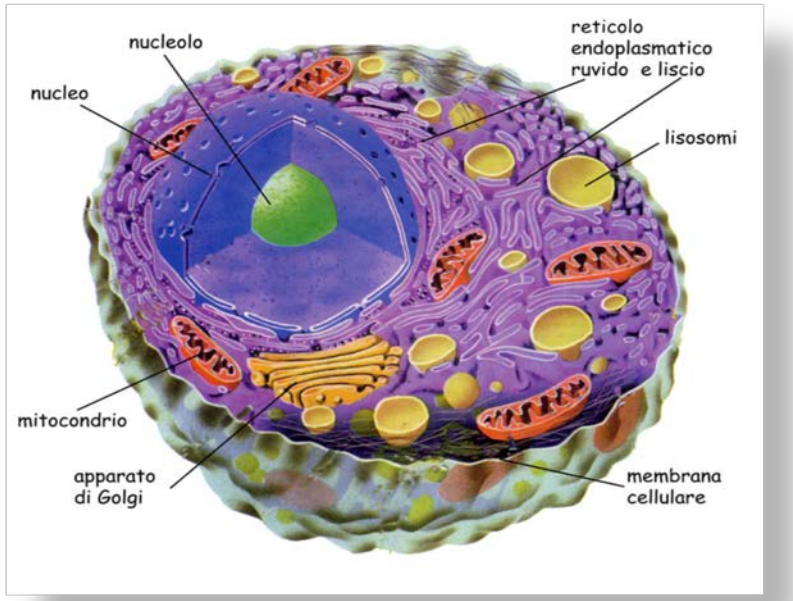
La dieta può agire solo sugli **EFFETTI** del tumore o delle terapie
o può avere un ruolo **COADIUVANTE**?

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

Effetto Warburg

EFFETTO WARBURG
1931

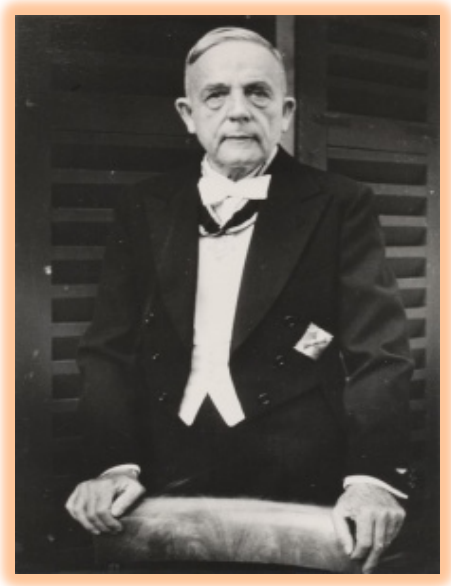
@dottssaEPolicicchio



DIPENDENZA DAL GLUCOSIO

METABOLISMO DELLA CELLULA TUMORALE

EFFETTO WARBURG



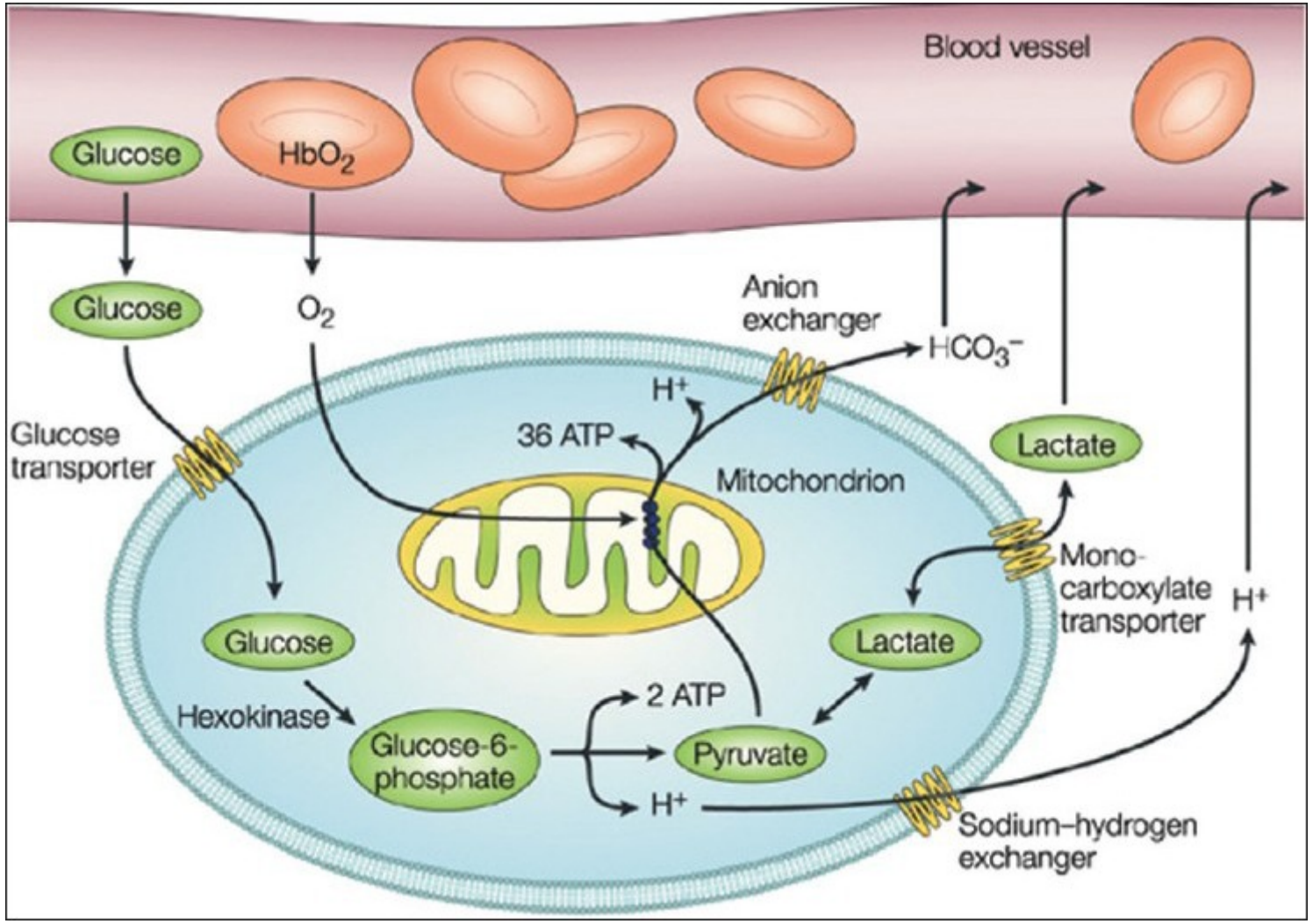
Otto Heinrich Warburg, Premio Nobel 1931
(scoperta glicolisi aerobica delle cellule tumorali)

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



Quale vantaggio ?

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

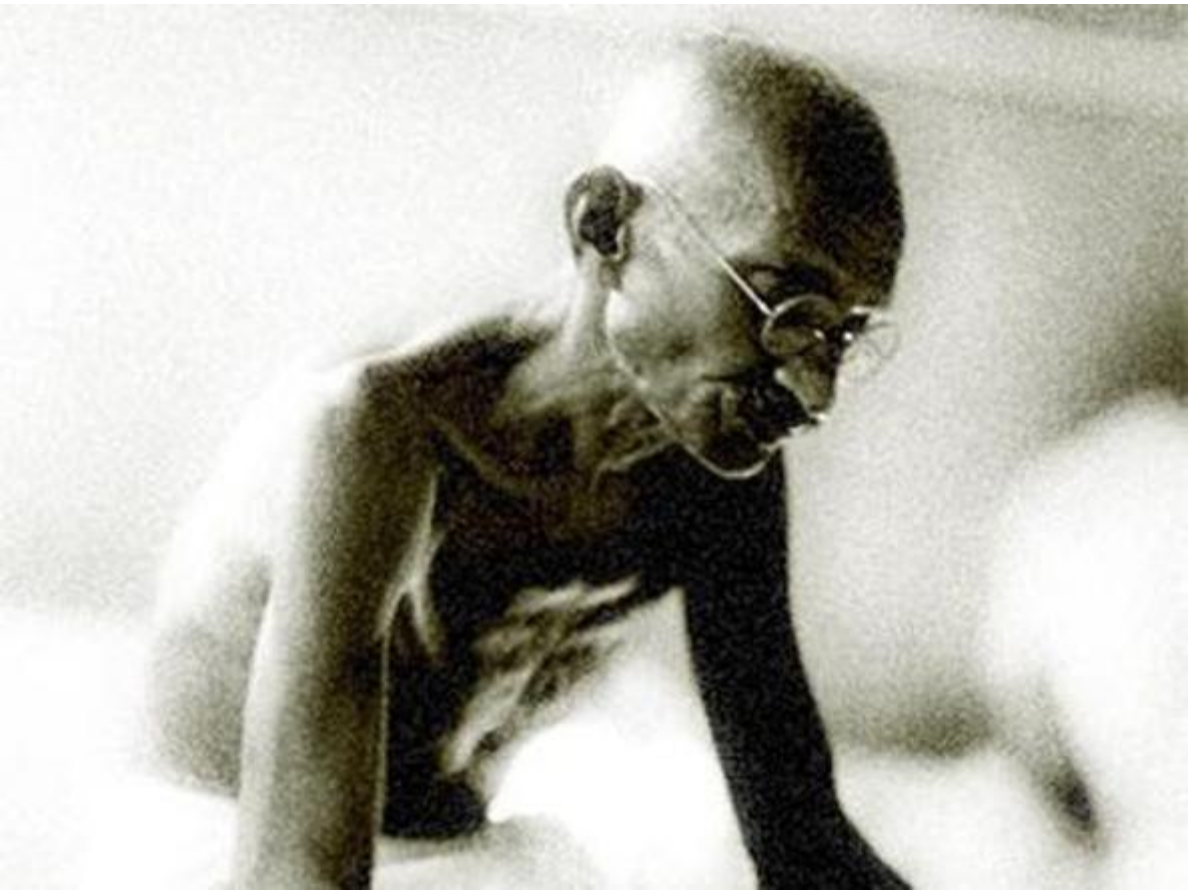
METABOLIC CANCER THERAPY

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

Digiuno?



SENTENZA DELLA GIURIA

DEFINIZIONE

Per digiuno si intende un periodo di astensione totale o parziale dagli alimenti durante il quale l'organismo consuma i materiali nutritivi accumulati in precedenza. Sulla base di questa ed altre definizioni etimogiche, il termine è stato declinato in una molteplicità di pattern alimentari estremamente eterogenei, ed in molti casi arbitrari (complete alternate day fasting, modified fasting regimes, time restricted feeding) con restrizioni qualitative e/o quantitative.

VALORE SIMBOLICO DEL DIGIUNO

….in tempi moderni per l'uomo il digiuno si è caricato di valori sociali ed ideali che vanno oltre la sola privazione; il digiuno è stato simbolo di fede, protesta, povertà, guerra, malattia, ma anche di estetica, tradizione, carestia, diritti, morte.

STUDI SU ANIMALI: dimostrano effetti positivi del digiuno su molteplici indicatori di salute, sia nei soggetti sani che in quelli affetti da patologie croniche, es nel DMT2, con miglioramento dell'insulinoresistenza e della funzione mitocondriale. Il digiuno nel ratto è in grado di migliorare il profilo lipidico e la risposta infiammatoria locale. In ultimo, il digiuno ha dimostrato nel modello animale un potenziale effetto nel rallentamento della progressione di una serie di neoplasie solide, nonché un effetto sinergico alla chemio radio-terapia.

SENTENZA DELLA GIURIA

STUDI CLINICI

Se nei modelli animali i risultati ottenuti con le varie forme di digiuno sono incoraggianti, molto differente è la situazione nell'uomo in cui i dati sono scarsi o poco significativi. Non significativi sono ad oggi i risultati nei soggetti diabetici, ed allo stesso modo gli effetti preventivi in ambito cardiovascolare ed oncologico non sono stati confermati nel modello umano.

Quadro complesso

Si tratta di un quadro estremamente complesso ed in costante evoluzione. Il grande problema emerge è l'incertezza, a volte confusione, che colpisce chi si documenta sul digiuno, ed a volte gli operatori sanitari stessi. Il tema del digiuno a finalità terapeutiche ha avuto indubbiamente negli ultimi anni una clamorosa ribalta mediatica; con approccio più commerciale che scientifico, è stato presentato come possibile panacea per gran parte delle malattie non trasmissibili, creando grandi aspettative nella popolazione.

Come professionisti che basano il proprio operato sull'EBM e sulle prove di efficacia noi tutti riteniamo che occorrano grande professionalità, rigore metodologico ed aggiornamento per affrontare un argomento estremamente delicato. Una scelta clinica consapevole deve sempre basarsi sul rapporto costo/beneficio, ed il digiuno comporta importanti costi in termini di malnutrizione e comorbidità senza evidenza di pari benefici.

SENTENZA DELLA GIURIA

STUDI CLINICI

Alla luce di quanto esposto riteniamo in particolare che la prescrizione del digiuno in qualsivoglia ambito clinico sia da limitare esclusivamente a studi sperimentali approvati da un Comitato Etico ad hoc e condotti su pazienti adeguatamente informati

OPINIONE

In nostra opinione le evidenze scientifiche ad oggi disponibili non permettono di porre indicazione all'utilizzo del digiuno come strumento terapeutico nei soggetti affetti da patologie metaboliche o oncologiche. *In questi ultimi soggetti in particolare, in accordo con le linee guida delle principali Società Scientifiche in ambito nutrizionale ed oncologico, l'obiettivo dell'intervento nutrizionale in fase attiva di malattia è la prevenzione o trattamento della malnutrizione. Il problema del digiuno ospedaliero, responsabile dell'aumento di mortalità, complicanze, tempi di degenza e costi sanitari, è emblema dei rischi connessi alla restrizione nutrizionale immotivata. L'utilizzo di protocolli condivisi e multidisciplinari come l'ERAS possono consentire la riduzione dei tempi di digiuno con miglioramento degli outcome clinici.*

MA NON TUTTI CONCORDANO…

Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity.

Cancer Cell. 2016 Jul 11

VALTER LONGO

- Condotto su modelli murini
- Ciclo di **4 giorni** di Dieta Mima Digiuno combinata con somministrazione di chemioterapici doxorubicina e ciclofosfamide
- Osservato **innalzamento delle cellule T, cellule B e cellule "natural killer" del 33%**

Effetto attribuito alla riduzione dell'espressione del**l'eme ossigenasi o HO-1** (enzima interno alle cellule T, elevato nei tumori), che «inganna» il sistema immunitario inducendolo a ritenere che le cellule tumorali non vadano uccise. Rimuovendo HO-1 si facilita l'attacco delle cellule "T regolatrici" e quindi delle cellule tumorali da parte dei farmaci chemioterapici.

una dieta ipocalorica che simula il digiuno, unita alla chemioterapia,
consentirebbe al sistema immunitario di riconoscere ed uccidere
le cellule cancerose della PELLE e della MAMMELLA
e proteggere dagli effetti secondari della chemioterapia

Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

«La Dieta Mima Digiuno attiva il sistema immunitario contro il cancro»

ABOUTPHARMA ONLINE

14 gennaio 2019

Medicina scienza e ricerca

DIETA MIMA-DIGIUNO E TERAPIE ANTI TUMORALI, SINERGIA INCORAGGIANTE

VALTER LONGO, TRA I CINQUANTA PERSONAGGI PIÙ INFLUENTI NEL MONDO DELLA SALUTE 2018 SECONDO TIME

Di Cristina Tognaccini

la Repubblica.it

Salute (08 febbraio 2012)

Il digiuno arma segreta della chemio.
"Due giorni senza cibo e cellule più forti"

48 ore di restrizione calorica garantiscono risultati migliori delle cure, facendo regredire il tumore e riducendo gli effetti collaterali
→ scudo magico che protegge e differenzia dai nemici 'traditori'".

CORRIERE DELLA SERA

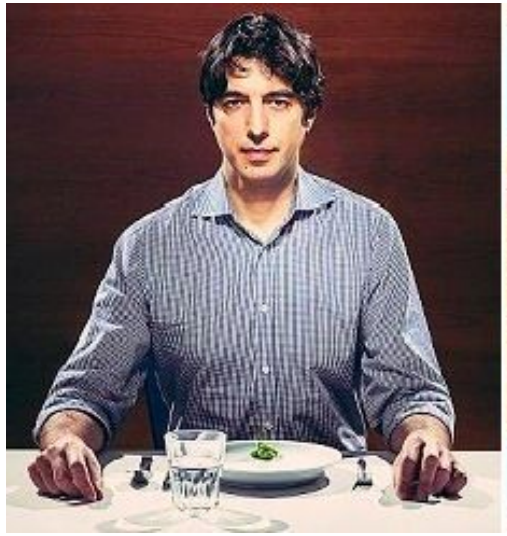
LA DOMANDA 24 agosto 2018

La dieta mima-digiuno serve a combattere il tumore?

È un «tormentone» un passaparola che circola fra i malati: digiunare (o quasi), soprattutto durante la chemioterapia, può potenziare gli effetti delle cure.

Stefania Gori, presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom) e direttore del dipartimento oncologico all' IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar (Verona). Dati, ancora molto preliminari, di migliore tolleranza alla radioterapia e alla chemioterapia se, nei giorni antecedenti il trattamento purchè il Il *fasting* sia provvisorio e non continuo.

DIETA MIMA DIGIUNO



Ideata dal dott. **Valter Longo**
Biochimico Direttore dell'Istituto di Longevità dell'USC presso la Davis School of Gerontology
e responsabile del laboratorio di Longevità e Cancro dell'IFOM di Milano

I tre tipi

«5 su 2»

5 giorni la settimana di regime alimentare normale e 2 (non consecutivi) di restrizione calorica

«DELL'OROLOGIO»

digiuno tutti i giorni, nutrendosi solo durante una precisa finestra di tempo (per esempio in un intervallo di 8 ore)

«MIMA-DIGIUNO»

5 giorni ogni 3-6 mesi

Il digiuno può essere totale (non si mangia niente) o parziale (ne esistono diversi generi, che possono comprendere solo frutta e verdura, solo tè e tisane, eccetera)

Corriere della Sera

LA DIETA MIMA DIGIUNO: DMD

secondo Valter Longo

DIGIUNO PERIODICO (**5 giorni** consecutivi al mese)
↓ **proteine** e **zuccheri** e ↑ **grassi specifici** (frutta secca a guscio e dall'olio extrav. di oliva).

DIETA IPOCALORICA, IPOPROTEICA con SOLE PROTEINE VEGETALI, IPERLIPIDICA (senza grassi saturi):

- ✓ primo giorno **1090 Kcal** (10% proteine, 56% grassi, 34% carboidrati),
- ✓ dal secondo al quinto giorno **725 kcal** (9% proteine, 44% grassi, 47% carboidrati).

Più acqua a volontà e integratore di omega 3/6 e multivitaminico.

Secondo Longo la DMD, inducendo l'organismo a credere che sta effettuando un digiuno, consente di ottenere **4 cambiamenti importanti** a livello cellulare-metabolico che riducono lo stato di infiammazione:

1. ***Diminuzione del IGF1 o fattore di crescita***
   → *correlazione inversa tra livelli di IGF-1 e cancro*
   → *riduzione delle proteine animali = riduzione dei livelli di IGF-1*
2. *Aumento della proteina legante il fattore di crescita 1 o IGFBP-1*
3. *Diminuzione della glicemia*
4. *Aumento dei corpi chetonici*

LA DIETA CHETOGENICA POTREBBE ESSERE INCLUSA TRA LE DIETE MIMA DIGIUNO?

apporto proteico?

BMC Cancer. 2018 Mar 27;18(1):337. doi: 10.1186/s12885-018-4245-5.

To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question.

Caccialanza R[1], Cereda E[2], De Lorenzo F[3], Farina G[4], Pedrazzoli P[5]; AIOM-SINPE-FAVO Working Group.

SCONSIGLIATO IL DIGIUNO

→ background di speculazioni e messaggi ambigui

→ rischio di malnutrizione e sarcopenia o di utilizzo cronico

→ esiti di laboratorio e su animali; nessuno su soggetti umani

→ completa mancanza di dati clinici e le Linee Guida ne scoraggiano utilizzo

→ necessari ulteriori studi preclinici per determinare in quali tumori, in quale fase e in quali combinazioni il digiuno o la restrizione calorica possano dimostrarsi efficaci

solo di un'intuizione promettente,
che richiede sforzi e tempo adeguati per essere convalidata da dati clinici basati su evidenze

Marzo 2019 IV edizione

La nutrizione nel malato oncologico

aimac

M. Muscaritoli e C. Di Loreto

Conviene diventare vegetariani per prevenire o curare i tumori?

NO

Una dieta vegetariana **non** è indicata nei pazienti oncologici

La carne rossa prova il cancro?

NO

La carne **non** è un alimento da demonizzare

Codice Europeo Contro il Cancro: solo no uso eccessivo (Ca colon) apporta tanti nutrienti importanti. Rac max 700-750 g alla settimana con cotture a temperature no elevate (**no** alla brace) e **no** carni conservate

La dieta vegana, in particolare priva di latticini è indicata nel malato di cancro?

NO

Mentre è vero che evitare gli eccessi di proteine e grassi animali nell'ambito di un'alimentazione bilanciata riduce il rischio di ammalarsi di cancro, **non** vi sono attualmente prove che dimostrino i benefici della salute di una dieta vegana

Marzo 2019 IV edizione

La nutrizione nel malato oncologico

aimac

M. Muscaritoli e C. Di Loreto

Ridurre l'apporto di calorie può migliorare le condizioni di salute? NO

Per i pazienti che devono sostenere delle terapie una riduzione delle calorie può determinare una perdita di massa soprattutto magra con conseguenze negative. Si consiglia alimentazione sana, variata, equilibrata

Il digiuno previene e cura il cancro?

Attualmente **non è ancora dimostrata scientificamente la correlazione tra digiuno e tumore.**

Anzi dal punto di vista delle condizioni cliniche una drastica riduzione dell'apporto alimentare e dannosa perché può favorire un grave stato di malnutrizione

Pros, Cons of Dietary Strategies Popular Among Cancer Patients

Suzanna Maria Zick, et al.

Dietary pattern	Includes	Limits and Avoids	Possible Nutritional Def.
Ketogenic	All meat, fish, some dairy product (heavy cream, cheeses), vegetables with low net carb, fats and oils, nuts, seeds; . avocado, coconut, and small amounts (< ¼ cup) of low net carbohydrate fruits, such as berries. Vine	Variable level of carb.restriction; generally: sugars, grains, legumes, milk, fruit, starch and low net-carbohydratevegetables	Inadequate fiber intake; high saturate fat intake; risk for vitamin D, calcium, and electrolyte insuffi ciency; risk for kidneystones, esp. If present in family history
Macrobiotica	Whole grains, white-meat, fish, soy products, legumes, all vegetables, and sea vegetables, (kombu, nori), nuts and seeds, green tea	Red meat, most fish, animal fats, eggs, dairy products, foods with artificial sweeteners or other chemical additives, alcohol	Risk for vitamin D, B12, and calcium insuffi ciency
Paleolithic	Widely variable, but generally: lean meat and animal products, fish, fruit, and vegetables	Legumes, grains, cereals, Dairy product , salt, coffee, alcohol, processed foods	Risk for vitamin D, calcium, and iodine insuffi ciency
Vegan	Grains, plant oils, nuts, seeds, legumes, fruit, and vegetables	All animal products (honey)	Risk for iron, calcium, zinc, vitamin D, andvitamin B12
Alkaline	80% of the diet consists of alkaline foods; generally: Vegetables, low sugar fruits some legumes	"Acid-forming food" limited to < 20% of calories; generally: red meat, pork, poultry, fish, eggs, dairy products, corn, wheat, coffee, sugar,alcohol	Similar, but lower, risks as for vegan diets

DIETS	EMPHASIZE						LIMIT				
	FRUITS[1,2]	VEGETABLES[1,2]	WHOLE GRAINS[1,2]	LEGUMES[2]	EXERCISE[1,2]	ACHIEVING & MAINTAINING A HEALTHY WEIGHT[1,2]	REFINED GRAINS[1,2]	RED AND PROCESSED MEATS[1,2]	ALCOHOL[1,2]	SUGAR SWEETENED BEVERAGES[2]	FAST FOODS & OTHER PROCESSED FOODS, HIGH IN FATS, STARCH, OR SUGARS[2]
Alkaline	●	●	●	◐[3]	○	●	●	●	●	○	●
Ketogenic	■	◐[4]	■	■	○	○	●	■	●	●	■[5]
Macrobiotic	◐	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Paleolithic	●	●	■	■	○	○	●	■	●	●	■[5]
Vegan	●	●	●	●	○	○	■	●	■	■	■[5]

● In linea con le raccomandazioni dell'American Institute for cancer Research (AIRC) and the American Cancer Society

■ NON in linea con le raccomandazioni dell'American Institute for cancer Research (AIRC) and the American Cancer Society

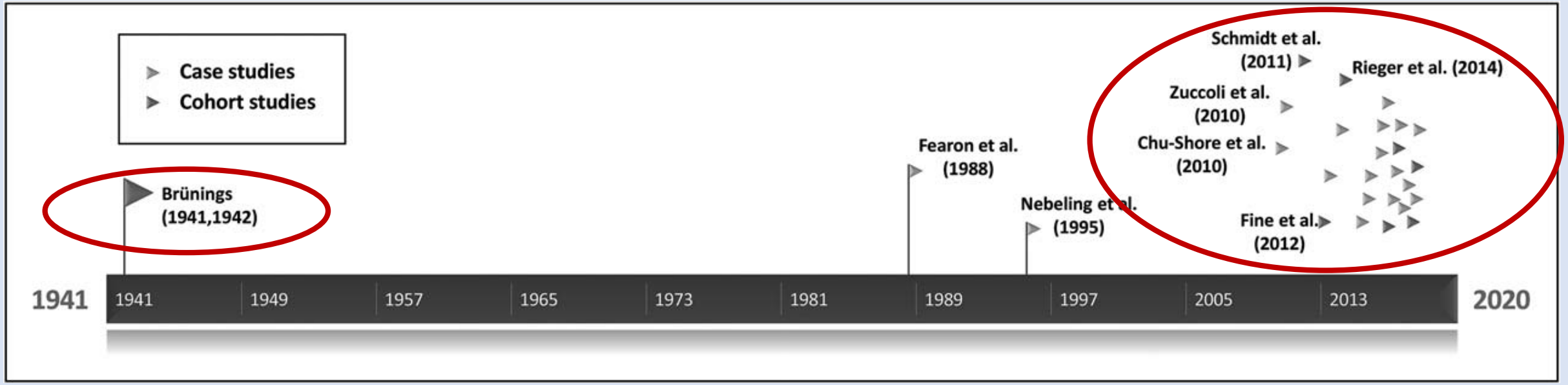
◐ Parzialmente in linea (con alcune ma non con tutte) con le raccomandazioni dell'American Institute for cancer Research (AIRC) and the American Cancer Society

○ Non specificato nella dieta

STUDI SULLA
DIETA CHETOGENICA

Timeline of studies utilizing a ketogenic diet for cancer treatment

The emerging role of Ketogenic diets in cancer treatment.
Klement 2018



After Wilhelm Brunings' pioneering studies, it took **70 years** until interest in the ketogenic diet re-emerged as exemplified by an increasing number of published studies beginning **in 2011.**

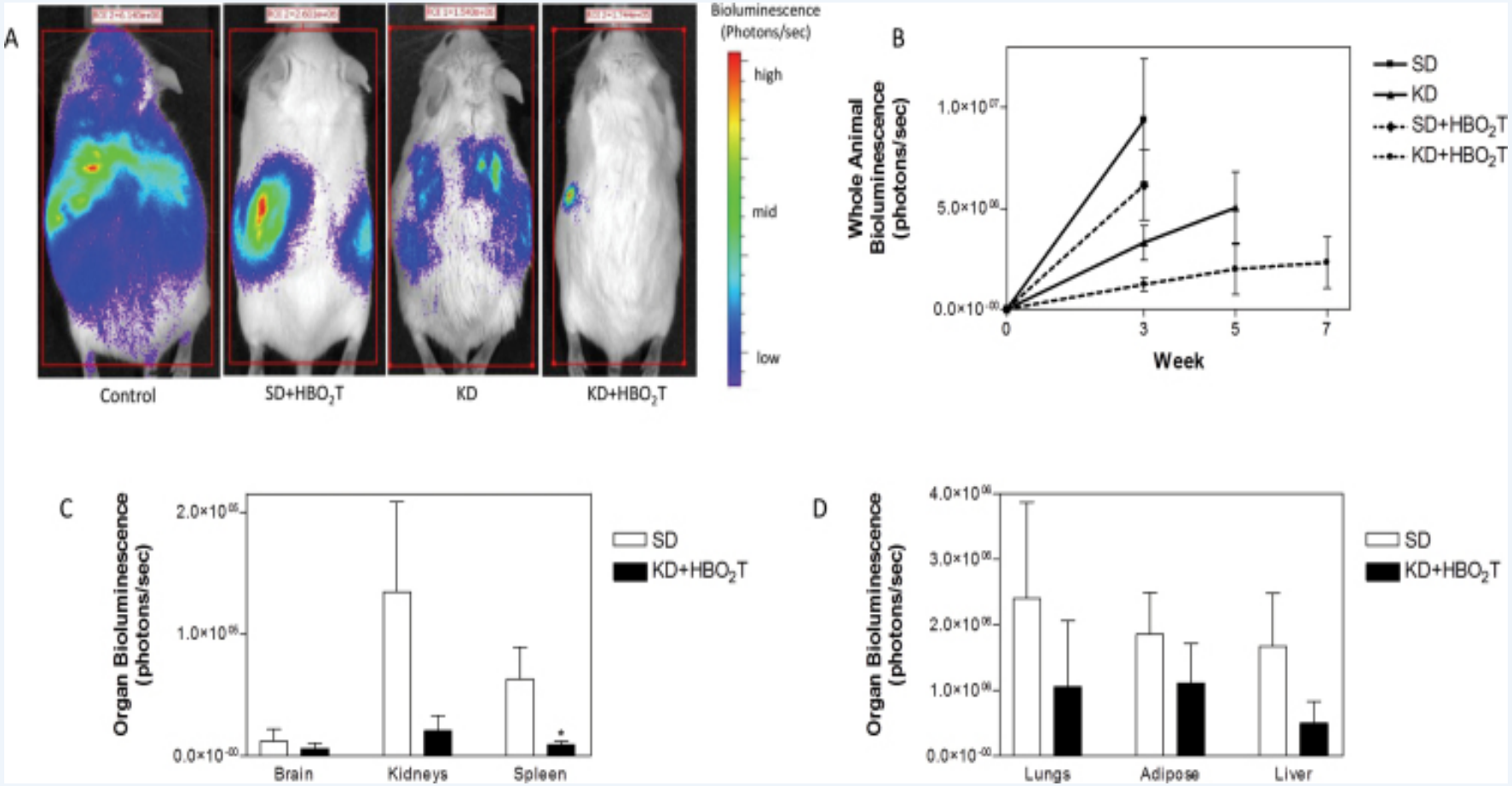
Published online **2015 (Jun 10)**

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

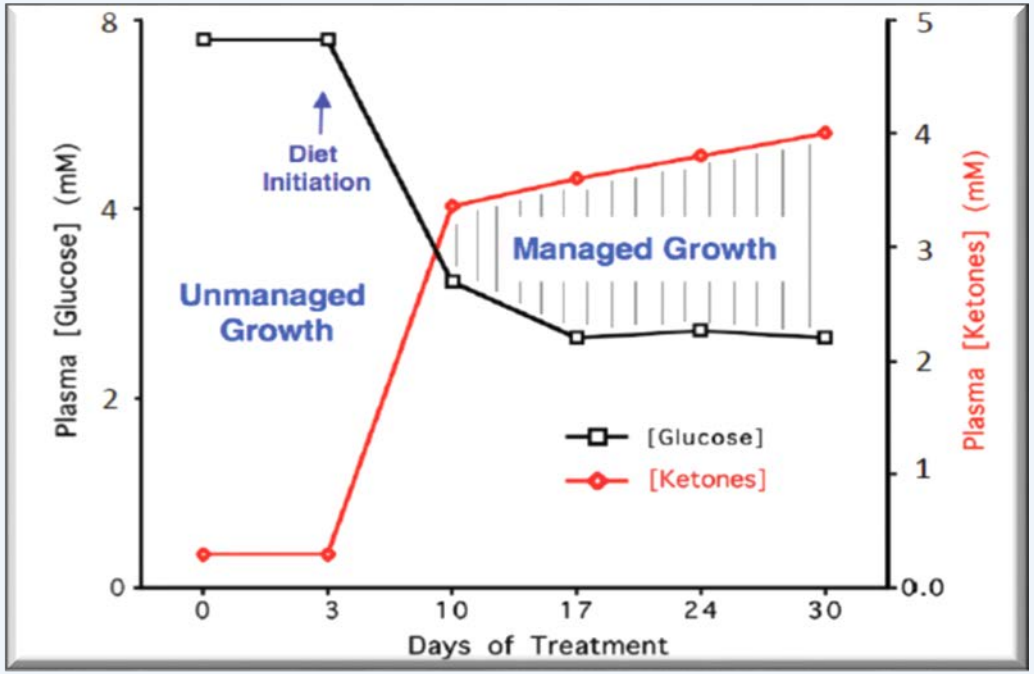
JJ Meidenbauer, PMukherjee, TN Seyfried

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 **2.5-7.0 mmol di chetoni.**

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

Klement RJ et al. .

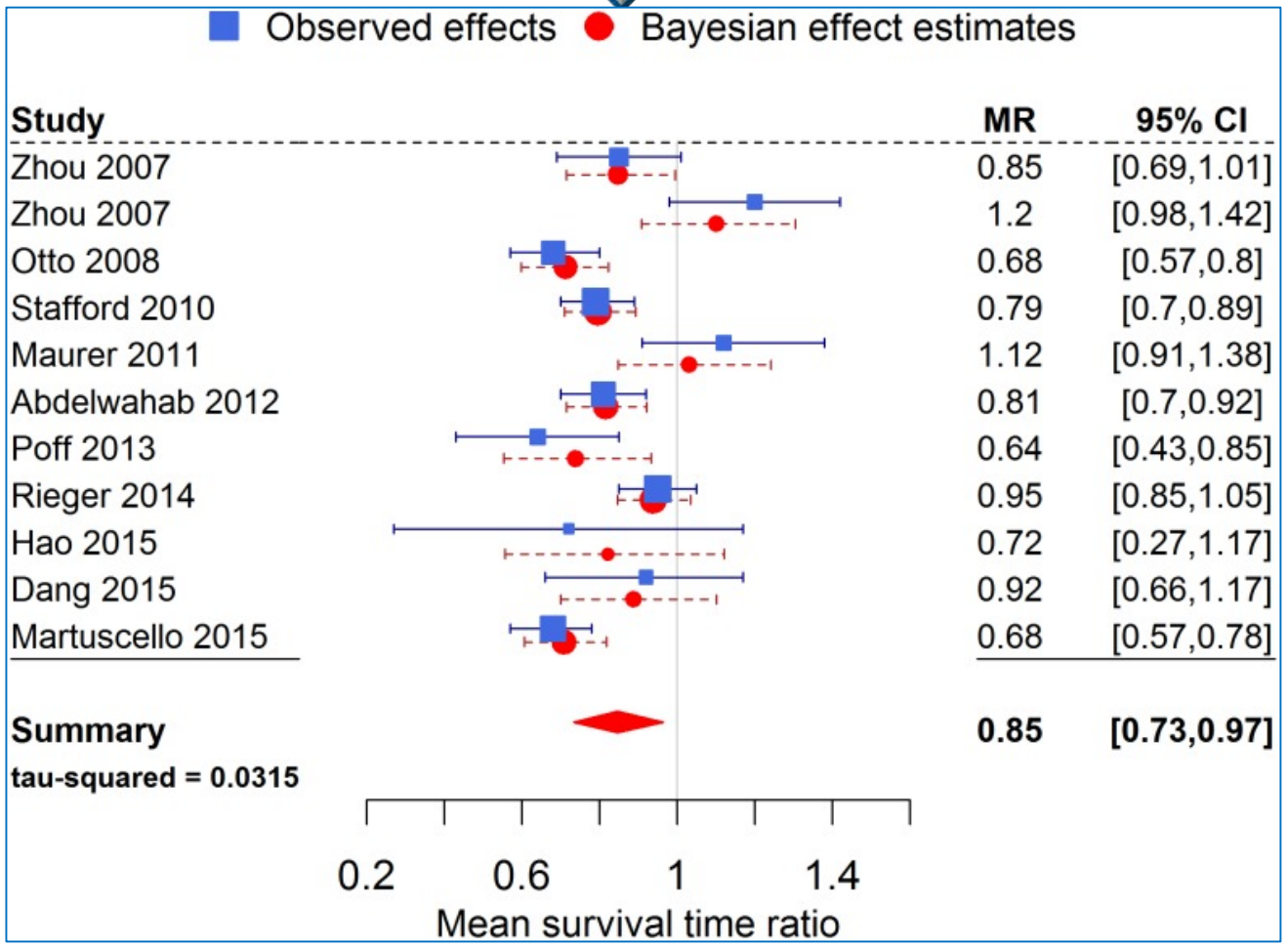
Published online 2016 May 9

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



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

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’espressine recettoriale

I problemi tipicamente incontrati durante una dieta chetogenica

aspetti pratici, come la corretta spesa
e la preparazione dei pasti

aspetti sociali quando amici e familiari
mangiano diversamente

aspetti economici a causa delle maggiori spese per
alimenti come verdure e carne o i *meal repleacement*

© Can Stock Photo - csp21646504

REVIEW

The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment

Rainer Johannes Klement

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

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)

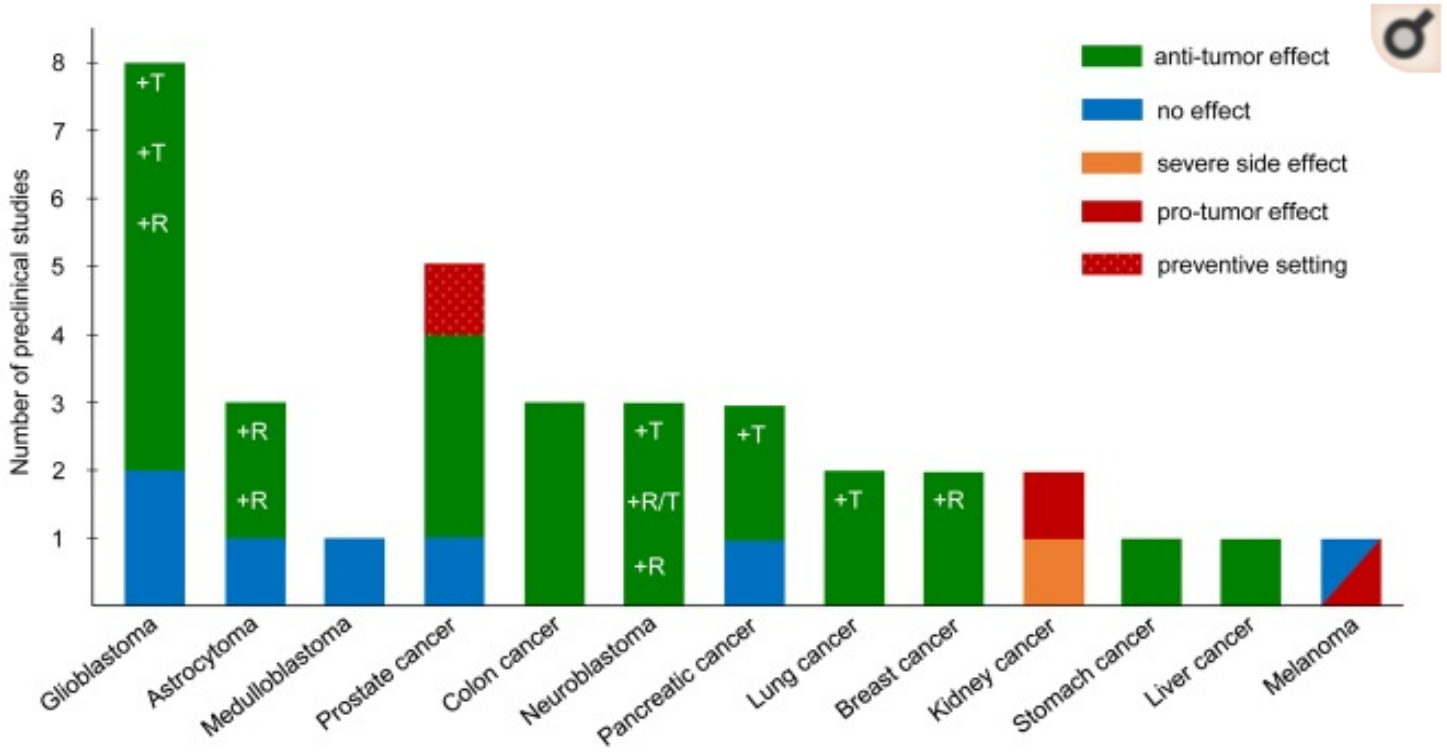
In tutti i tumori?

Ketogenic diet in cancer therapy

Daniela 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.

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

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

Journal of nutrition, agosto 2018,

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.

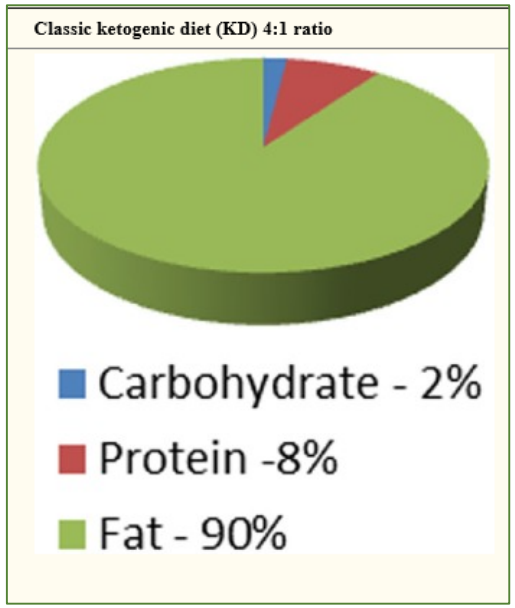
Investigating the Ketogenic Diet As Treatment for Primary Aggressive Brain Cancer: Challenges and Lessons Learned

Kenneth et al Published online Feb 2018

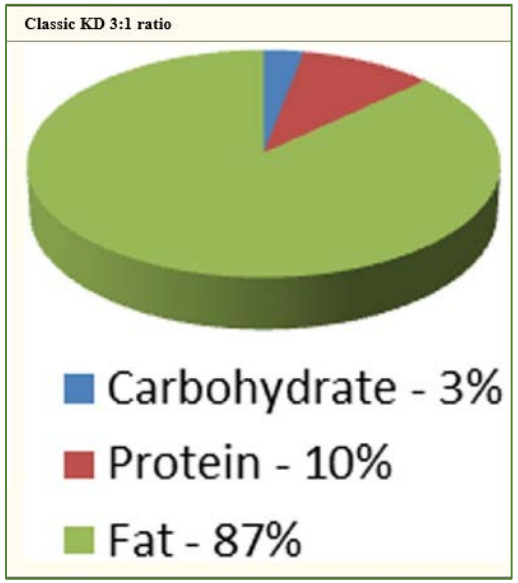
case report	Nabeling et al (1995)	Ketogenic medium chain triglyceride (MCT) oil-based diet 60% MCT , 20% Pr, 10% HC, 10% dietary fat) Kcal = 85%-125% delle RDA	2 mesi
case report	Kalamian et al (2008)	Atkins per 3 mesi e poi KD 5:1 per 9 mesi Kcal= 65 – 85% delle RDA	12 mesi totali
case report	Zuccoli et al (2010)	KD 4:1 Kcal = 600	2 mesi
case report	Schwartz et al (2015)	KD 3:1 Kcal 20-25 /Kg di pc	2 mesi
Clinical trial	Klein et al (2010 – 2013)	KD: 4:1 Kcal 1600	6 mesi
Clinical trial	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
Clinical trial	Reiger et al (2010)	KD con HC < 50-60 g/die senza restrizione calorica	6 settimane
Clinical trial	Schwartz et al	KD 3:1 Kcal 20-25 /Kg di pc	6 settimane

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

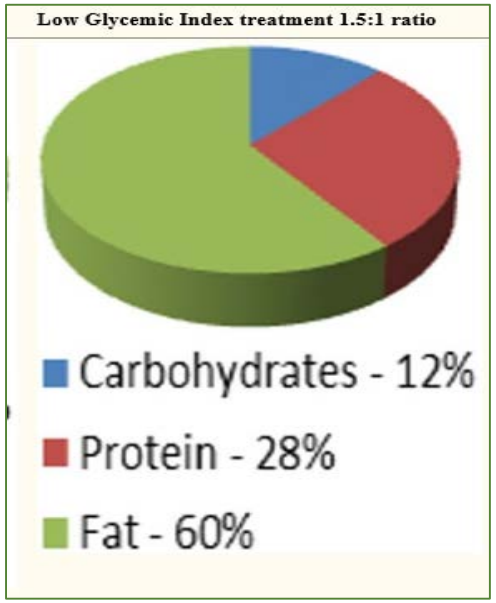
CLASSIC KD 4:1



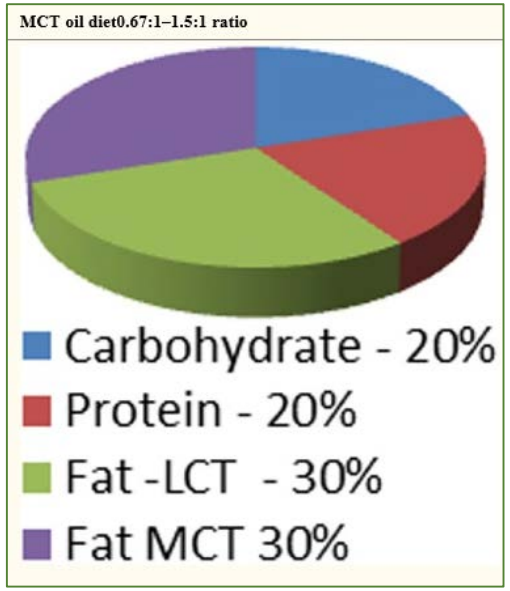
CLASSIC KD 3:1



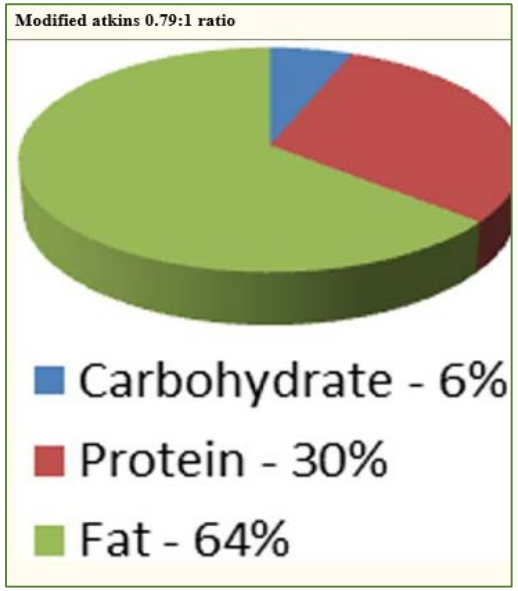
Low glicemic index 1:5:1



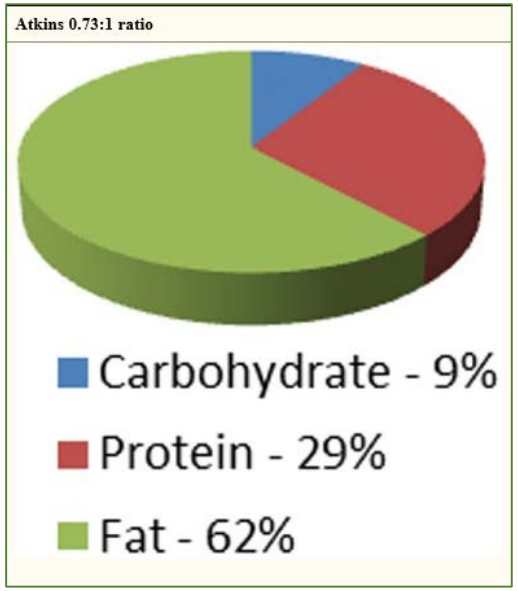
MCT Oil Diet



Modified Atkins



Modified Atkins



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

Table 2.

Study characteristics.

Study (year)	Location	Methods	Primary objective	Number of patients	Age (years)	Diagnosis	Dietary intervention	Dietary duration (months, [range])	Follow-up (months, [range])	Survival data (median [range])	
										Overall survival	Progression-free survival
Champ *et al.* (2014)	USA	Retrospective case series	Safety	n = 6	34–62	Grade III–IV glioma	50 g CHO KD	3–12	5–20.3	27–88 weeks (range only)	45 weeks†
Nebeling *et al.* (1995)	USA	Prospective case series	Nutritional status, tumor metabolism and QoL	n = 2	3–8.5	Grade IV anaplastic astrocytoma spinal cord; grade III cerebellar astrocytoma	MCT KD	2–14	2–24	0 death reported	0 progression reported

Study (year)	Location	Methods	Primary objective	Number of patients	Age (years)	Diagnosis	Dietary intervention	Dietary duration (months, [range])	Follow-up (months, [range])	Survival data (median [range])	
Rieger *et al.* (2014)	Germany	Prospective case series	Safety and tolerance	n = 20	30–72	GB	60 g CHO KD, fermented yoghurt drinks, two plant oils	6–42	1.2 (median only)	32 weeks (6–86+ weeks)	5 weeks (3–13 weeks)
Schwartz *et al.* (2015)	USA	Prospective case series	Unclear	n = 2	52–55	GB	ER 3:1 KD	1–3	1–3	No data	8 weeks (4–2 weeks)
Strowd *et al.* (2015)	USA	Retrospective case series	Safety and clinical impact	n = 8	28–54	Grade II–IV glioma	15–20 g CHO MAD	2–24	13.2 ± 8 (mean, SD)	0 deaths reported	No data
Zuccoli *et al.* (2010)	Italy	Retrospective case report	Unclear	n = 1	65	GB	ER 4:1 KD	1.8	25	No data	43 weeks

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, Robe PA, 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

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.

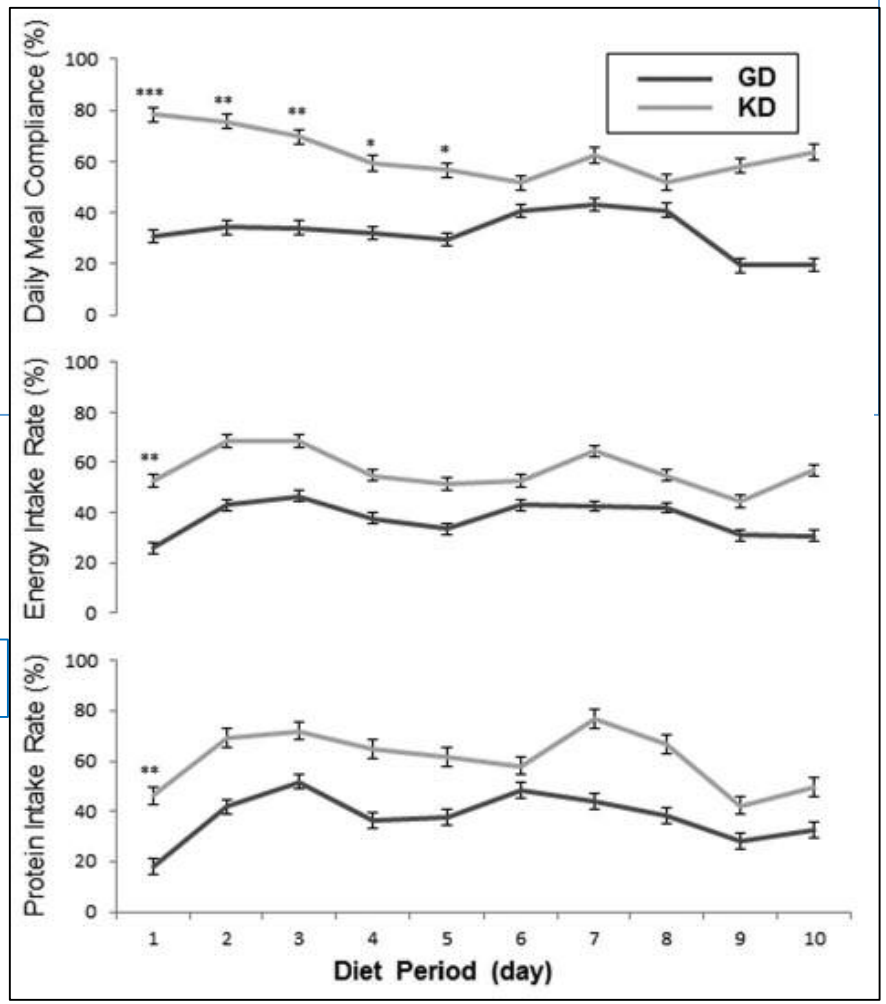
19 pazienti trattati dopo duodenocefalopacreasectomia: 1a giornata post-op: solo bevanda glicidica poi dieta liquida e poi morbida e dal 3° giorno:

- **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.

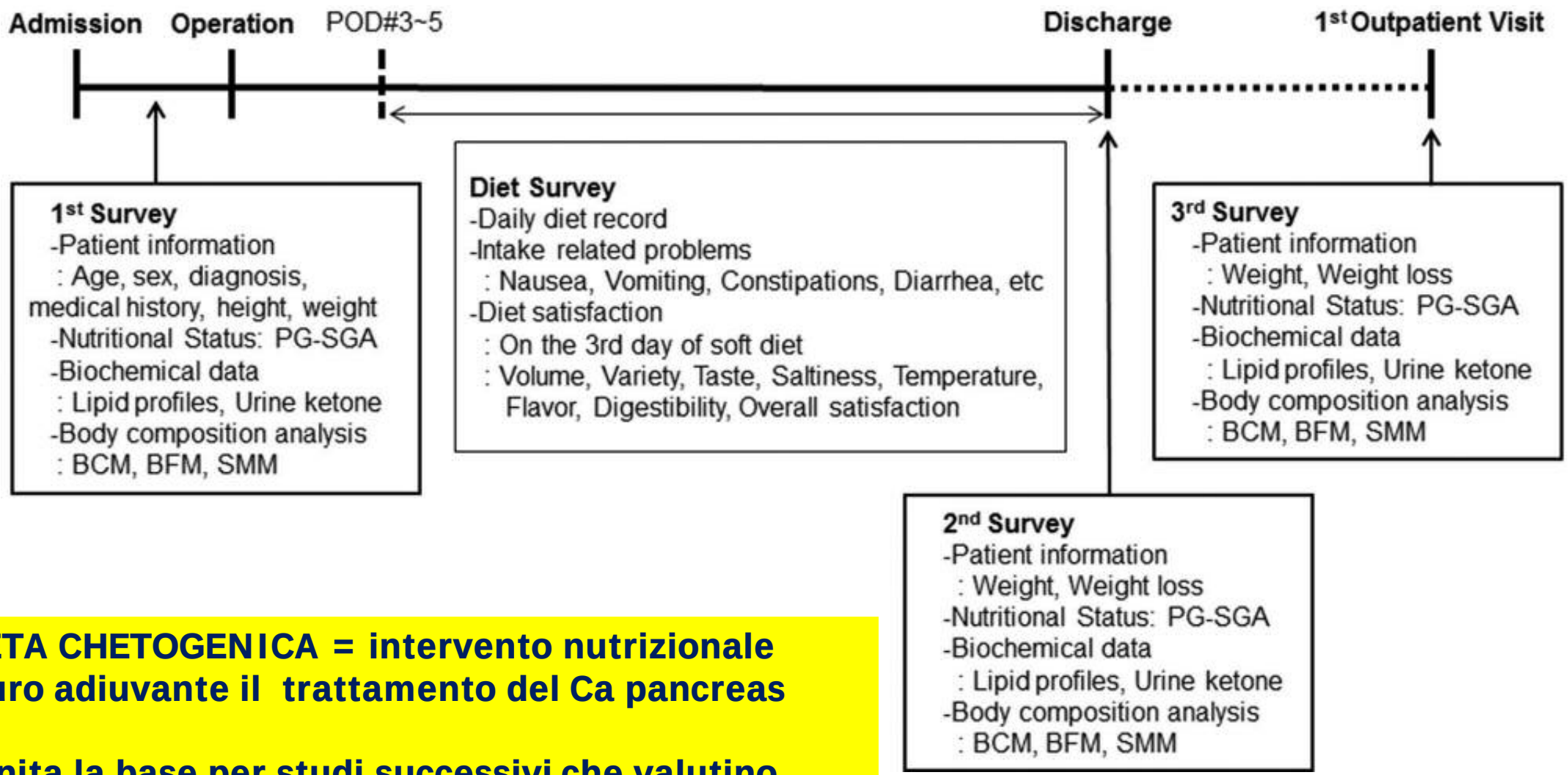
Meal compliance and rate of energy and protein intake.

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

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

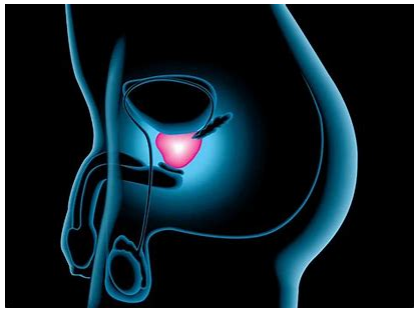
STUDIO RETROSPETTIVO su 44 pazienti con K polmone al IV grado metastatico (NSCLC)
TERAPIA MULTIPLA: CT, ipertermia e ossigeno iperbarico + dieta chetogenica
8 CICLI per ciascun paziente di 3 settimane l'uno;
KD durante ogni ciclo e **digiuno prima del ciclo per 12 ore (dietary record)**

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

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

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

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



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'Adamoe

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 linere 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

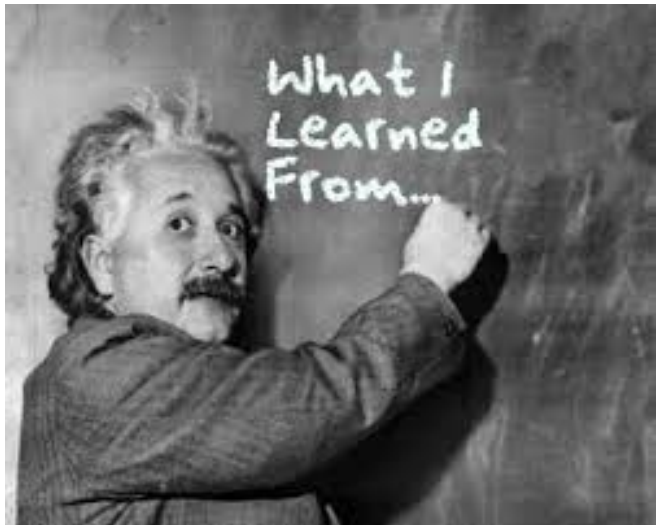
High-quality evidence on the effect of ketogenic diets
ananthropometry, metabolism, QoL and tumour effects
is currently lacking in oncology patients.
Heterogeneity between studies and low adherence to diet affects the current evidence.
There is an obvious gap in the evidence,
highlighting the need for controlled trials to fully evaluate the intervention.

CANCER

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

J. Sremanakova A. M. Sowerbutts & S. Burden

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



Take Home messages

1. C'è ANCORA TANTA IGNORANZA NEL MONDO MEDICO
2. KD: SI Può USARE CON SICUREZZA ANCHE SE CON RISULTATI DA DEFINIRE
3. NON FACCIO DANNI
4. MIGLIORARE BENESSERE DELLE PERSONA??
5. NON è SOSTITUTIVA DELLE TERAPIA SPECIFICHE, MA HA VALORE COADIUVANTE
6. POSIBILE EFFETTO COADIUVANTE? FORSE, IN QUALCHE TIPO DI TUMORE

DIETA

Donna, normopeso, 65 Kg
Kcal 1600 (25 Kcal/Kg pc)
Prot 80 g (1,2 g/Kg pc) = 20%
HC 30 g = 7%
Lip 130 g = 73%

Pane, pasta, riso, frutta, latte, miele, dolci

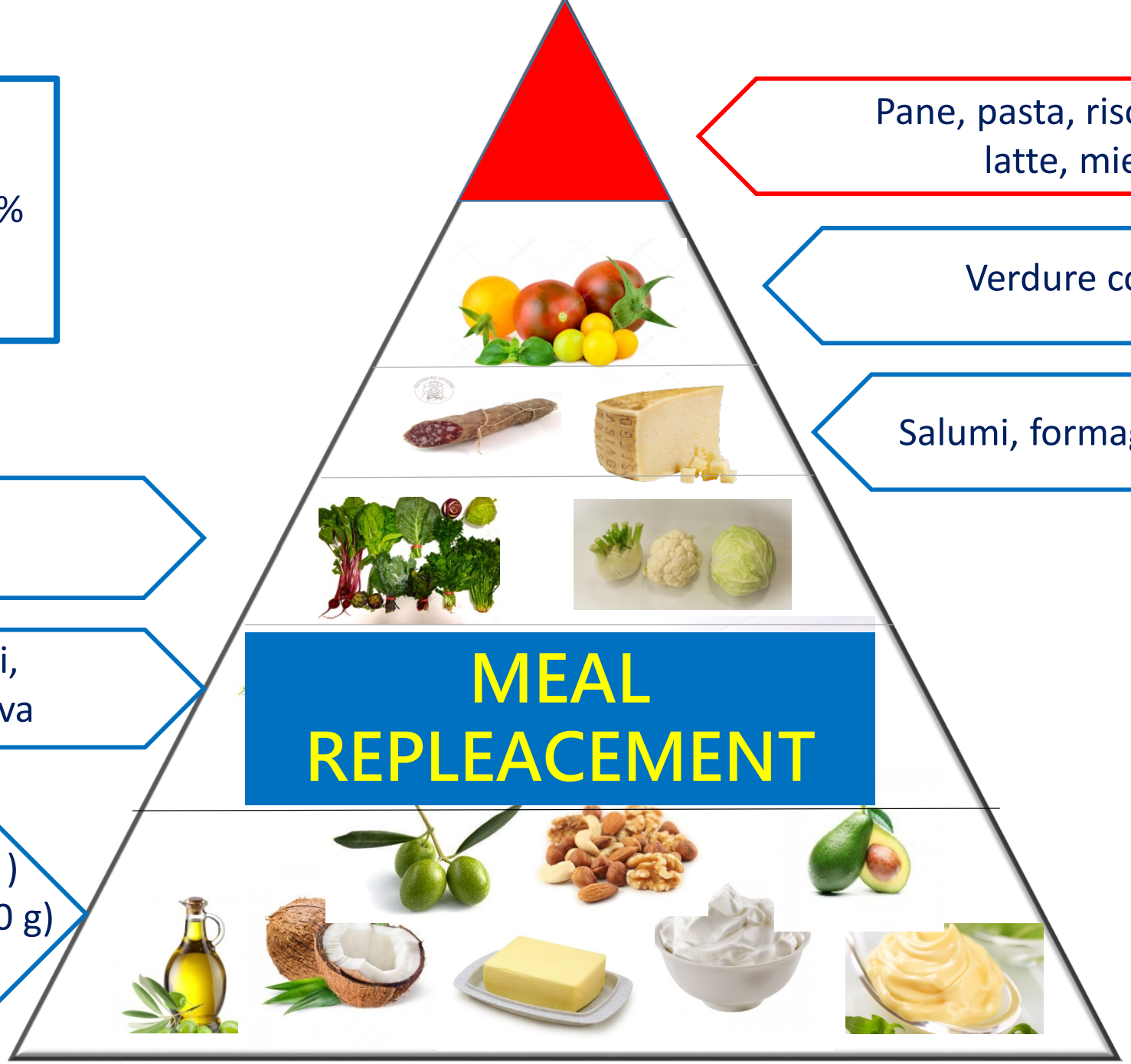
Verdure con HC > 3%

Salumi, formaggi stagionati

Verdure a basso apporto di carboidrati

Carni magre, affettati magri, pesce, formaggi freschi, uova

olio di oliva /MCT /olio di cocco/burro/maionese (80 g)
panna vaccina o vegetale (30 g)
frutta secca 30-40 g
olive, avocado



MEAL REPLEACEMENT

Elevata qualità proteica
15-30 g per porzione, purificate, idrolizzate.
Alta biodisponibilità, alto contenuto di aa essenziali (AVB) e presenza di proteine del siero del latte (Whey-protein) fonte di BCAA

Basso contenuto in glucidi: < 7 g cad

Arricchiti in vitamine, minerali, fibra, antiossidanti, oligoelementi (EFSA 2015)

Elevata palatabilità, ampia gamma di sapori dolci e salati praticità d'uso: di facile impiego in ogni situazione

Arricchiti o «arricchibili» in grassi

Dieta chetogenica per malattia oncologica

UTILIZZO INTERMITTENTE DELLA DIETA CHETOGENICA

APPORTO CALORICO VARIABILE 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: dieta ipoglicidica ad alta densità proteico-calorica
   es. Glioblastoma: dieta libera

meal repleacement o integratori?

HELP!

SONO COSÌ
STANCO
CHE LA MIA
STANCHEZZA
È STANCA
BESTI.IT

GRAZIE