

Učinak ketogene dijeta na različite vrste raka

Marković, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:841084>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Ivana Marković

0058214699

**UČINAK KETOGENE DIJETE NA RAZLIČITE VRSTE
RAKA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Prehrana žene kroz životnu dob

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam**

Učinak ketogene dijeta na različite vrste raka

Ivana Marković, 0058214699

Sažetak: Ketogena je dijeta pokazala pozitivne rezultate u liječenju epilepsije, stoga su se počeli teorizirati razni načini na koji ona može utjecati na stanice raka za koje je poznato da koriste glukozu kao glavni izvor energije. Provedena su razna istraživanja koja su pratila njen utjecaj na volumen tumora, postotak preživljavanja, krvne parametre, nuspojave i opće stanje ispitanika. Cilj ovog rada je utvrditi učinak ketogene dijeta na usporenje progresije različitih vrsta raka primjenjujući je samostalno ili pratiti njen sinergistički učinak s ostalim oblicima terapije.

Ključne riječi: ketogena dijeta, rak, tumor, ugljikohidrati, kemoterapija

Rad sadrži: 24 stranice, 9 slika, 1 tablica, 32 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

Pomoć pri izradi: Margareta Benković, mag. nutr., univ. mag. pharm.

Datum obrane: 15. lipnja 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

The effect of ketogenic diet on different types of cancer

Ivana Marković, 0058214699

Abstract: Ketogenic diet has shown positive results in treatment of epilepsy, so scientists started theorising different ways it could influence cancer cells which have been shown to use glucose as primary energy source. Different studies have been conducted that examined its influence on tumor volume, survival percentage, blood parameters, side-effects and the general state of patients. The purpose of this paper is to determine the effect of the ketogenic diet on slowing down the progression of different types of cancer using it on its own or following its synergistic effect with other forms of treatment.

Keywords: ketogenic diet, cancer, tumor, carbohydrates, chemotherapy

Thesis contains: 24 pages, 9 figures, 1 table, 32 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Ivana Rumora Samarin PhD, Associate Professor

Technical support and assistance: Margareta Benković, MSc nutrition

Thesis defended: June 15, 2023

SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
2.KETOGENA DIJETA.....	2
2.1. .POVIJESNI PREGLED.....	2
2.2. .VRSTE KETOGENE DIJETE	2
2.3. .MEHANIZAM DJELOVANJA KETOGENE DIJETE	5
3.KETOGENA DIJETA I KARCINOM.....	8
3.1. MEHANIZMI DJELOVANJA	8
3.1.1. WARBURGOV EFEKT	8
3.1.2. UTJECAJ NA METABOLIZAM MITOHONDRIJA STANICA RAKA	10
3.1.3. REAKTIVNI METABOLITI KISIKA (ROS)	10
3.1.4. OSTALI MOGUĆI NAČINI DJELOVANJA	11
3.2. POVEZANOST KETOGENE DIJETE I GLIOBLASTOMA.....	11
3.3. RAK GUŠTERAČE.....	15
3.4. RAK DOJKE	16
3.5. RAK PROSTATE.....	16
3.6. RAK DEBELOG CRIJEVA	18
3.7. PRIHVATLJIVOST KETOGENE DIJETE I MOGUĆE NUSPOJAVE	19
4.ZAKLJUČAK.....	20
5.LITERATURA.....	21

1. UVOD

Kako je prevalencija pretilosti u sve većem porastu, tako se javljaju i različite dijetе s ciljem gubitka na tjelesnoj masi. Ketogena je dijeta jedna od njih. Iako se ona inicijalno koristila za liječenje epilepsije, njena primarna primjena danas je u svrhu mršavljenja. Ipak, osim liječenja epilepsije i pretilosti, ketogena dijeta bilježi i primjene u druge svrhe unutar medicine, odnosno u sferi liječenja prehranom, odnosno dijetoterapiji bolesti, jedna od njih je - liječenje raka. Pretpostavka korištenja ketogene dijetе u svrhu liječenja raka ili usporavanja njegove progresije je potencijalni pozitivni utjecaj na zdrave tjelesne stanice, dok istovremeno ima potencijalno negativan utjecaj na stanice raka. Konvencionalne metode liječenja raka su operacija, kemoterapija i radijacija. Cilj i svrha ovog rada je prikazati potencijalan pozitivan učinak ketogene dijetе u liječenju različitih sijela raka kao jedini oblik terapije ili u sinergiji s već navedenim konvencionalnim metodama.

2. KETOGENA DIJETA

Ketogena dijeta obrazac je prehrane, koji se često svrstava u redukcijske dijetete, a koji se zasniva na niskom unosu ugljikohidrata, visokom unosu masti i umjerenom unosu proteina. To dovodi do korištenja masti kao glavnog izvora energije, umjesto glukoze koja je to inače u uobičajenom obrascu pravilne prehrane. Indicira se neurološkim bolesnicima te onima s nasljednim poremećajima metabolizma glukoze (npr. defekt transportera glukoze) i to najčešće u omjerima 3 : 1 ili 4 : 1 (Allen i sur., 2014). Taj omjer označava unos masti u odnosu na gram ugljikohidrata i proteina zajedno. Time unos masti iznosi 90 %, unos proteina 8 %, a ugljikohidrata 2 % - ukupnog energijskog unosa. Iznimka su djeca kod kojih taj omjer iznosi 2 : 1.

2.1. POVIJESNI PREGLED

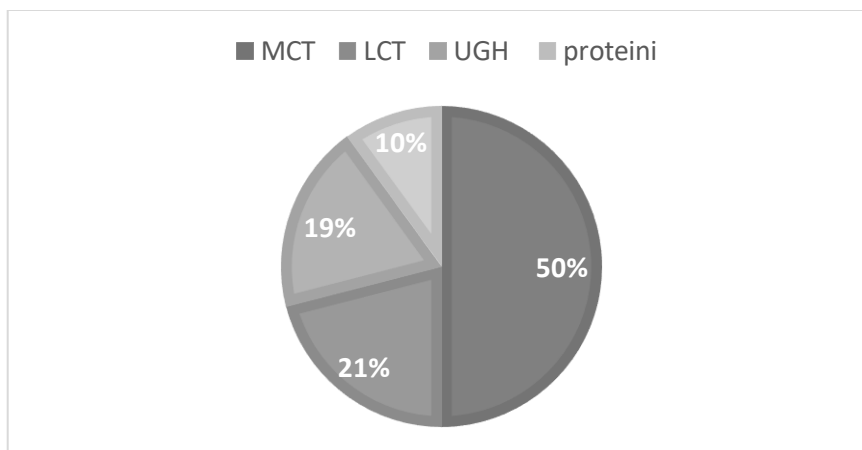
Prva upotreba ketogene dijetete u medicinske svrhe pojavila se 1921. godine kada je dr. Wilder iz Mayo klinike ketogenu dijetetu predložio kao alternativu postu koji se još od dnevne Grčke (500 godina pr. Kr.) koristio za liječenje epilepsije (Dhamija i sur., 2013). Smatrao je da je to bolja opcija jer na taj način pacijenti dobivaju određenu količinu energije putem masti i proteina. To je bio popularan način liječenja epilepsije dok na tržište nisu došli antiepileptici. U zadnja dva desetljeća, ketogenoj dijeteti ponovo raste popularnost, djelomično kao lijeku za epilepsiju kod pacijenata kod kojih antiepileptici ne djeluju, a djelomično kao redukcijska dijeta za gubitak tjelesne mase (Wheless, 2008).

2.2. VRSTE KETOGENE DIJETE

Postoje različite vrste ketogenih dijeta, a Barzegar i sur. (2019) daju podjelu na: klasičnu ketogenu dijetetu; dijetetu srednjelančanih triglicerida; modificiranu Atkinsonovu dijetetu i dijetetu niskog glikemijskog indeksa.

Klasična ketogena dijeta bazira se na velikom unosu dugolančanih triglicerida. Namirnice koje su dobar izvor tih triglicerida su: orašasti plodovi, sjemenke, avokado i riba. Standardni omjer masti i ugljikohidrata u ovoj dijeti je 4 : 1 (Berzegar i sur., 2019). Moguće je smanjiti omjer na 3,5 : 1 ili 3 : 1 kod djece kojima je potreban veći unos proteina radi rasta. 80 % - 90 % ukupnog energijskog unosa kod klasične ketogene dijete čine masti. Preporuča se inicijalno provođenje ove dijete u bolničkim uvjetima radi što jednostavnije prilagodbe pacijenta na ovu dijetu te je prilikom primjene ove dijete potreban nadzor liječnika ili nutricionista zbog moguće pojave raznih komplikacija poput hipokalcemije, dislipidemije, metaboličke acidoze, dijareje, konstipacije i povraćanja.

Dijeta srednjelančanih triglicerida uključuje oktanske i dekanske masne kiseline koje daju više ketona po jedinici energije u usporedbi s dugolančanim masnim kiselinama. Srednjelančani se trigliceridi lakše apsorbiraju i prenose albuminom do jetre gdje prolaze kroz proces β -oksidacije kojim se pretvaraju u ketonska tijela. Nasuprot, dugolančani trigliceridi se ugrađuju u kilomikrone i potreban je karnitin za njihov transport u mitohondrije gdje se odvija β -oksidacija što zahtijeva veći utrošak energije (Branco i sur., 2016). Time je omogućen manji unos masti, a paralelno i veći unos proteina i ugljikohidrata s ukupnim omjerom masti i ugljikohidrata 1,2 : 1 (Liu, 2008). To ju čini privlačnijom od klasične ketogene dijete jer dozvoljava veću raznovrsnost namirnica i veće porcije. Moguća je konzumacija veće količine voća i povrća što omogućava bolji unos mikronutrijenata i smanjuje potrebu za suplementacijom. Hrana je raspodijeljena u tri obroka i tri međuobroka uz dodatak vitamina i mineralnih tvari koji su potrebni. Okvirni omjer makronutrijenata prema Liu (2008) je: 50 % srednjelančanih triglicerida (engl. *Medium Chain Triglycerides* - MCT), 21 % dugolančanih triglicerida (engl. *Long Chain Triglycerides* - LCT), 19 % ugljikohidrata (UGH) i 10 % proteina (slika 1). Moguće je javljanje raznih gastrointestinalnih simptoma poput dijareje, grčeva, nadutosti i povraćanja (Liu, 2008).



* MCT – srednjelančani trigliceridi, LCT – dugolančani trigliceridi, UGH - ugljikohidrati

Slika 1. Prikaz omjera makronutrijenata u dijeti srednjelančanih triglicerida (Liu, 2008)

Modificirana Atkinsonova dijeta dozvoljava unos ugljikohidrata u rasponu od 10 do 20 g/dan (Dhamija i sur. 2013) koji mogu biti raspodijeljeni u nekoliko obroka ili konzumirani u samo jednom. Nema ograničenja ukupnog dnevnog energijskog unosa, ali od ukupnog unosa oko 65 % trebale bi činiti masti (Barzegar i sur., 2019). Osmišljena je kao alternativa klasičnoj ketogenoj dijeti koju je djeci teško provoditi zbog restrikcije ukupnog energijskog unosa i lošeg okusa. Cilj provođenja ove dijeta je dostizanje stanja ketoze bez ograničenja unosa masti i proteina. Preporučeni izvori masti uključuju ulja, maslac, majonezu te punomasne mliječne proizvode. Vrlo je lako primjenjiva i uz njeno provođenje nije potreban liječnički nadzor ukoliko se pacijent na početku dijeta educira o dozvoljenim namirnicama. Edukacija pacijenta uključuje brojanje ugljikohidrata, čitanje nutritivnih deklaracija i poticanje konzumacije visokomasnih namirnica (Kossoff i Dorward, 2008). Moguće su neke nuspojave poput povećanja razine LDL kolesterola i urea nitrata u krvi, najčešće kao posljedica povećanog unosa proteina (Kossoff i Dorward, 2008).

U provođenju dijeta **niskog glikemijskog indeksa** prilikom odabira namirnica dolazi do restrikcije onih koje imaju visok glikemijski indeks. Glikemijski indeks je mjera porasta glukoze u serumu koju može izazvati određena namirnica. Glikemijski indeks glukoze, koji služi kao referentna vrijednost, iznosi 100, stoga namirnica s glikemijskim indeksom od 50 zauzima 50 % površine ispod krivulje (Barzegar i sur., 2019). Dozvoljena je konzumacija hrane niskog glikemijskog indeksa (manjeg od 50) koja dovodi do malih promjena glukoze u krvi

(tablica 1).

Ukupan unos ugljikohidrata mora biti između 40 i 60 g/dan, što odgovara udjelu od 10 - 20 % ukupnog dnevnog energijskog unosa. Preporučeni unos masti je 60 %, a proteina 20 - 30 % od ukupnog energijskog unosa (Pfeifer i sur., 2008).

Tablica 1. Prikaz skupina namirnica i namirnica niskog glikemijskog indeksa (<50) (prema Cleveland Clinic, 2021)

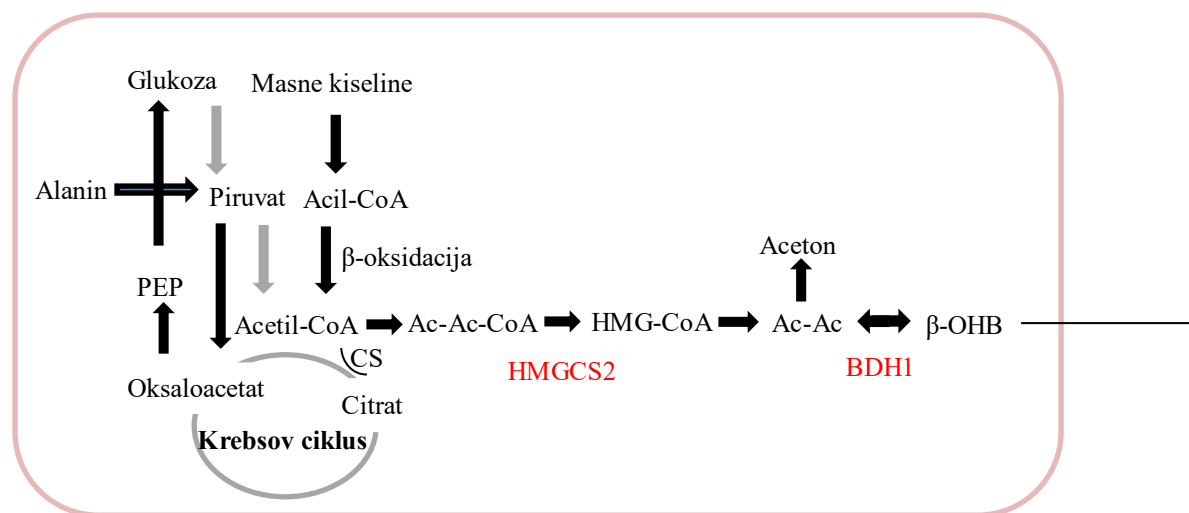
SKUPINA NAMIRNICA	NAMIRNICE
Povrće	paprika, brokula, paradajz
Voće	jagode, jabuke, kruške
Leguminoze	slanutak, grah
Mlijeko i mliječni proizvodi	punomasno mlijeko, jogurt
Orašasti plodovi	indijski oraščići, kikiriki

2.3. MEHANIZAM DJELOVANJA KETOGENE DIJETE

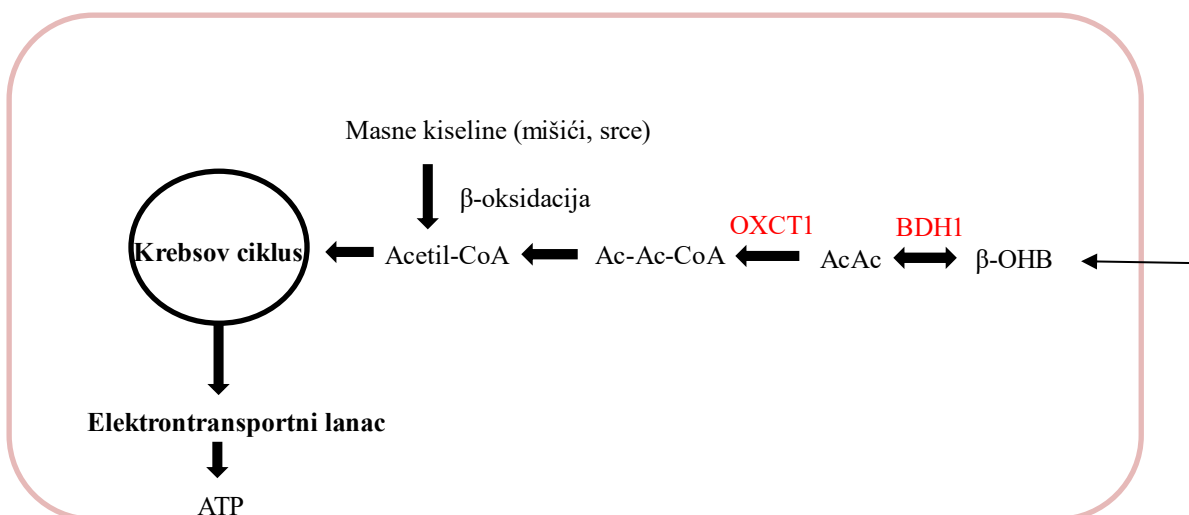
Visok unos masti, karakterističan za ketogenu dijetu, u organizmu dovodi do produkcije velikih količina ketonskih tijela što dovodi do stanja ketoze. Osim ketogene dijetе, na koncentraciju ketonskih tijela mogu utjecati i tjelovježba, inzulinska rezistencija te gladovanje. U normalnim je uvjetima koncentracija ketonskih tijela u krvnoj plazmi u rasponu od 0,05 do 0,1 mM, dok pri uvjetima gdje dolazi do povećane produkcije ketonskih tijela, njihova koncentracija može dosegnuti 5 - 7 mM, a ponekad i do 20 mM (Dąbek i sur., 2020). Glavna ketonska tijela su β -hidroksibutirat, acetoacetat i aceton. Oni nastaju procesom β -oksidacije tj. razgradnjom masnih kiselina i služe kao alternativni izvor energije prilikom manjka glukoze u organizmu. U slučaju

smanjenog unosa ugljikohidrata, dolazi do nedostatka oksaloacetata u jetri koji bi ušao u reakciju s acetil-CoA u citratnom ciklusu, stoga β -ketotiolaza katalizira kondenzaciju dvije molekule acetil-CoA u acetoacetyl-CoA. Reakcijom acetoacetyl-CoA i još jedne molekule acetil-CoA kao međuprodukt nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA što katalizira enzim hidroksimetilglutaril-CoA sintaza. Enzim za cijepanje hidroksimetilglutaril-CoA zatim katalizira otpuštanje jednog acetil-CoA pri čemu nastaje acetoacetat, koji se zatim može spontano dekarboksilirati u aceton ili reducirati u β -hidroksibutirat uz enzim 3-hidroksibutirat dehidrogenazu. β -hidroksibutirat izlazi iz stanica jetre kroz membranu pomoću monokarboksilatnih proteinskih transportera i dolazi do ciljanih organa gdje se oksidira u acetoacetat što isto katalizira enzim 3-hidroksibutirat dehidrogenaza. Acetoacetat se zatim pomoću β -ketoacil transferaze i tiolaze prevodi do acetil-CoA koji zatim može ući u citratni ciklus ili se koristi za sintezu kolesterola u citosolu (slika 2) (Murukami i Tognini, 2022).

Jetra



Ostala tkiva



Slika 2. Shema metabolizma u jetri i ostalim tkivima prilikom prehrane ketogenom dijetom (Murukami i Tognini, 2022). Sivim su strelicama prikazane reakcije čija se regulacija smanjuje, a crnim čija se povećava. (Ac-Ac-CoA – acetoacetyl-CoA, AcAc - acetoacetat, β – OHB - β-hidroksiburitat, HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA, CS – citrat sintaza, PEP – fosfoenolpiruvat, HMGCS2 – 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA sintaza 2, BDH1 – 3-hidroksibutirat dehidrogenaza, OXCT1 – 3-oksokiselina-CoA transferaza 1)

3. KETOGENA DIJETA I RAK

Inicijalna namjena ketogene dijeta u medicini, kao što je već napisano, bila je u svrhu liječenja epilepsije. Kasnije se pokazalo da ketogena dijeta može imati pozitivne učinke na liječenje raznih kroničnih stanja poput - raka, pretilosti, dijabetesa tipa 2, sindroma policističnih jajnika i kardiovaskularnih bolesti. U teoriji, primjena ketogene dijeta u liječenju raka može imati veliko značenje u slučajevima kada klasični oblici terapije zakažu ili ne daju dovoljno dobre rezultate.

3.1.MEHANIZMI DJELOVANJA

Učinak ketogene dijeta u liječenju raka pokušava se objasniti različitim mehanizmima djelovanja. Neki od njih prikazani su u nastavku.

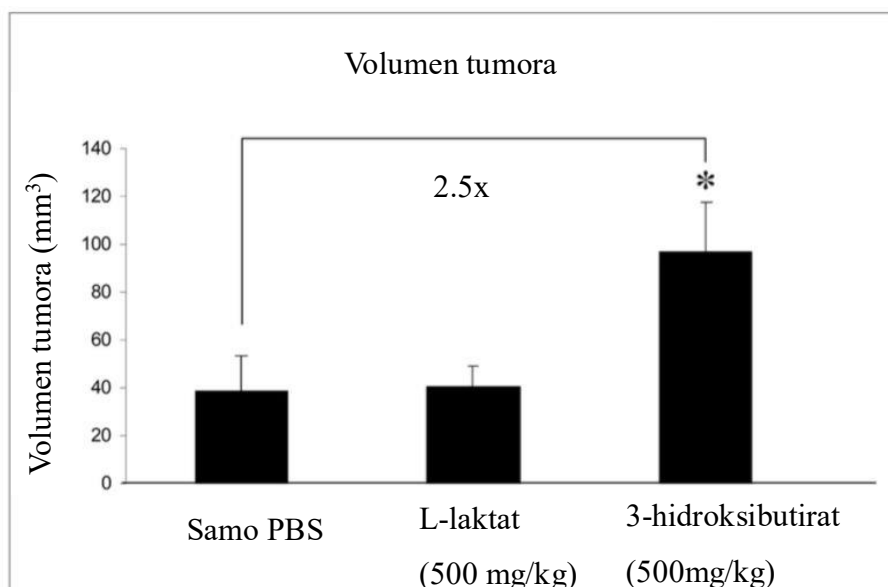
3.1.1. Warburgov efekt

Pojavu raka karakterizira nekontrolirano umnažanje nediferenciranih stanica što dovodi do formiranja tumora (Živković 2002.). Otto Warburg je 1920-ih godina primjetio da stanice raka čak i u prisutnosti kisika, glukozu prevode do laktata umjesto da ju u potpunosti oksidiraju do ugljikovog dioksida. To je danas poznato kao Warburgov efekt i ukazuje na neefikasno iskorištenje glukoze jer se u teoriji prevođenjem glukoze do laktata otpuštaju 2 adenozin trifosfata (ATP-a) po molekuli glukoze, dok se potpunom oksidacijom jedne molekule glukoze otpušta 36 ATP-a (Dal Bello i sur., 2022). Warburgov je efekt prisutan u 70 - 80 % ljudskih sijela raka i može nastati kao posljedica aktivacije hipoksija-inducibilnog faktora-1 (HIF-1) u stanju manjka kisika tj. hipoksije, onkogene aktivacije, gubitka funkcije supresora tumora, promijenjenih signalnih putova i prilikom interakcije s komponentama mikrookoliša tumora (Vaupel i Multhoff, 2021). Prebacivanje stanica raka na glikolitički i proliferacijski fenotip zahtijeva određenu metaboličku transformaciju (Branco i sur., 2016). Ona je omogućena prekomjerenom aktivacijom fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K)/protein kinaza B (PKB)/mTOR (ciljana molekula rapamicina u sisavaca) sistema. Njegova aktivacija može biti omogućena kroničnom hiperkalcemijom i hiperinzulinemijom (Branco i sur., 2016) na način da inzulin i inzulinski faktor rasta-1 (IGF-1) nakon vezanja na receptore svoje protein kinaze dovode do autofosforilacije i aktivacije PI3K enzima koji dovodi do autofosforilacije i aktivacije protein

kinaze B (Tamraz i sur., 2023). PKB zatim stimulira mTOR koji utječe na glikolitičke enzime. Na temelju toga, može se zaključiti da rast, proliferacija stanica raka te njihova proizvodnja energije i transformacija ovise o glukozi.

Ketogena dijeta, koja se temelji na niskom unosu ugljikohidrata, a samim time i glukoze, čini se kao dobra alternativa kojom možemo pružiti energiju normalnim stanicama putem ketonskih tijela, a selektivno izgladniti stanice raka koje nemaju mogućnost prilagodbe zbog metaboličke nefleksibilnosti i genomske nestabilnosti (Branco i sur., 2016). Niža razina glukoze u krvi nadalje može smanjiti aktivaciju PI3K/PKB/mTOR sistema, a i smanjenu aktivaciju samog PI3K enzima. Lijekovi koji djeluju kao inhibitori tog enzima su pokazali loš učinak jer mogu dovesti do hiperglikemije koja povisuje razine inzulina koji zatim ponovo aktivira PI3K u začaranom krugu (Weber i sur., 2019). Primjena ketogene dijeta pospješuje učinak tih lijekova na inhibiciju enzima i samim time poboljšava njihovo antikancerogeno djelovanje.

Nasuprot tome, Bonuccelli i sur. (2010) svojim istraživanjem na miševima su dokazali takozvani reverzibilni Warburgov efekt. Miševima su ugradili ksenograft MDA-MB-231 stanica raka dojke i pratili utjecaj L-laktata i 3-hidroksibutirata, ubrizganih intraperitonealnim injekcijama, na njihov rast. Rezultati su pokazali da i jedan i drugi spoj imaju pozitivan utjecaj na rast i metastaziranje tumora. Prema slici 3 vidljivo je da 3-hidroksibutirat promovira rast tumora 2,5 puta više od L-laktata. Hipoteza reverzibilnog Warburg efekta je da se fibroblasti iz mikrookoliša tumora diferenciraju na način da pružaju susjednim tumorskim stanicama energijom bogate supstrate koji ulaze u Krebsov ciklus i oksidativnu fosforilaciju (Branco i sur., 2016). Pokazalo se da mogu koristiti masne kiseline iz adipocita za produkciju energije te da ketoni i glutamin koje proizvodi stroma promoviraju oksidativni mitohondrijski metabolizam i produkciju energije (Dal Bello i sur., 2022). Na temelju toga pretpostavljaju da pozitivan učinak ketogene dijeta u liječenju raka ne leži u porastu ketonskih tijela nego samom smanjenju unosa glukoze.



Slika 3. Utjecaj L-laktata i 3-hidroksibutirata na rast tumora u miševima (PBS- fiziološka otopina) (*prema* Bonuccelli i sur., 2010)

3.1.2. Utjecaj na metabolizam mitohondrija stanica raka

Neki tumori pokazuju neadekvatno stanično disanje zbog disfunkcionalnog sistema oksidacijske fosforilacije (Weber i sur., 2019). To može nastati zbog nedostataka u kompleksu oksidacijske fosforilacije ili pak zbog mutacija u genima. U tim se tumorima proizvodnja energije kompenzira aerobnom fermentacijom (Weber i sur., 2019). Primjena ketogene dijetе u ovim slučajevima može imati pozitivan utjecaj jer u nedostatku glukoze i funkcionalnih mitohondrija dolazi do povećanog metaboličkog stresa stanica raka.

3.1.3. Reaktivni metaboliti kisika (ROS)

Porast produkcije reaktivnih metabolita kisika je još jedan način na koji stanice raka pospješuju svoj rast. Produkcija ROS-a i oksidativni stres pomažu u stvaranju novih mutacija, ali je jako lako moguće preći granicu prihvatljive razine oksidativnog stresa koja će uzrokovati nepopravljiva oštećenja na tumoru što je i način na koji kemo- i radioterapija funkcioniraju (Dal Bello i sur., 2022). Ketogenom se dijetom smanjuje koncentracija glukoze, a time i glukoza-6-fosfata, što utječe na tijek glikolize, ali i na put pentoza fosfata kojim se osigurava NADP koji ima ulogu u kontroli razine ROS-a i oksidativnog stresa stanice smanjenjem razine

glutaciona. Istovremeno, β -hidroksibutirat aktivira mitohondrijski protein razdvajanja (UCP-2) koji pospješuje antioksidativni odgovor zdravih stanica čime one ostaju zaštićene, dok se stanice raka oštećuju (Dal Bello i sur., 2022).

3.1.4. Ostali mogući načini djelovanja

Još jedan moguć način djelovanja je kompeticija za monokarboksilat transportere koji transportiraju ketonska tijela u stanicu, a laktat iz stanice. Laktat koji se proizvede u glikolizi i transportira van stanice u njenu okolinu, potiče rast i preživljavanje stanica raka. Povećana razina ketonskih tijela koja ulaze u kompeticiju s laktatom za monokarboksilat transportere, sprječavaju transport laktata izvan stanice, a time i njegov ekstracelularni utjecaj (Dal Bello i sur., 2022).

Iako se još o tome istražuje, postoje pretpostavke kako ketogena dijeta može utjecati i na ekspresiju gena direktno putem regulacije metilacije DNK ili indirektno modifikacijom konformacije histona acetilacijom, metilacijom, fosforilacijom, ubikvitinilacijom i lizin β -hidroksibutirilacijom (Dal Bello i sur., 2022).

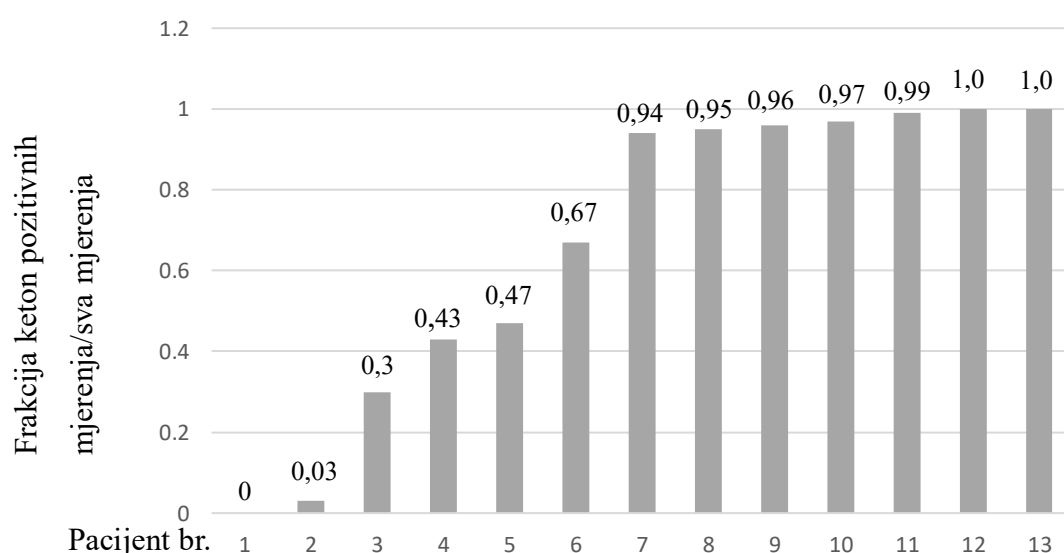
Pokazalo se da ketogena dijeta može modulirati i ekspresiju različitih mikroRNK koje pak mogu modificirati ekspresiju gena tako što povezuju sekvence komplementarnih mRNK, može ih uputiti na degradaciju i utišati određene gene, što dovodi do usporavanja rasta tumora (Dal Bello i sur., 2022).

3.2. POVEZANOST KETOGENE DIJETE I GLIOBLASTOMA

Glioblastom je najčešći primarni maligni tumor na mozgu u odraslih (Kesarwani i sur., 2022) s prognozom preživljavanja 14 mjeseci (Thomas i Veznedaroglu, 2020). Klasični načini liječenja glioblastoma su maksimalna sigurna resekcija tumora, kemoterapija i radioterapija. Postoje razne novije metode liječenja raka, ali nisu primjenjive u terapiji glioblastoma jer većina njih ne može proći hematoencefalnu barijeru i postići dovoljne koncentracije (Kesarwani i sur., 2022). U cilju produljenja života pacijenata s glioblastomom, ketogena se dijeta predlaže kao mogući način liječenja. Već je poznato da mozak, u nedostatku glukoze, koristi ketonska tijela kao izvor energije, a pokazalo se da stanice glioblastoma pokazuju tzv. Warburgov efekt (Thomas i Veznedaroglu, 2020), što primjenu ketogene dijeta čini

obećavajućom u tretmanu ove vrste raka.

Istraživanje iz 2014. godine provedeno na 20 pacijenata s recidivirajućim glioblastomom, nakon završetka klasičnih oblika terapije, poput radijacije, ispitalo je utjecaj ketogene dijeta na tumor. Unos ugljikohidrata bio je ograničen na 60 grama dnevno i u prosjeku je dijeta trajala 6,8 tjedana. Troje pacijenata je odustalo od istraživanja jer su smatrali da je ketogena dijeta imala negativan utjecaj na kvalitetu njihovog života. Kao jedan od parametara se pratio udio ketona u urinu. U 73 % mjerenja je dokumentirana ketonurija koja indicira na stabilnu ketozu u većini pacijenata (slika 4).

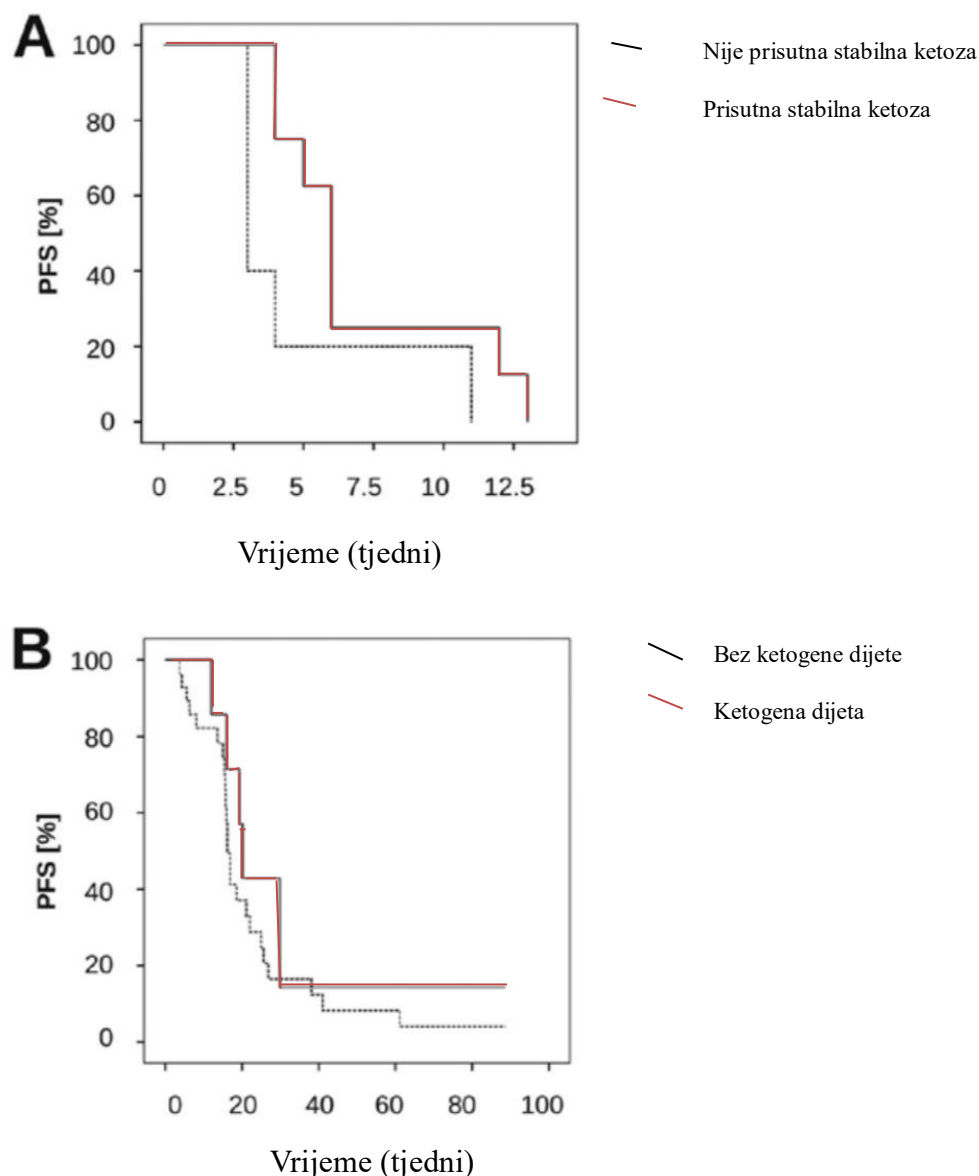


Slika 4. Prikaz frakcije ketonskih tijela u urinu 13 pacijenata (*prema* Rieger i sur., 2014).

U tri se pacijenta pokazala stabilizacija tumora koja je trajala 11 - 13 tjedana. Kako bi se pratilo sinergističko djelovanje ketogene dijeta s drugim oblicima terapije nekim se pacijentima, kod kojih se pokazala progresija rasta tumora, naknadno uključila i terapija s tenipozidom ili bevacizumabom.

Još jedan parametar koji se pratio bilo je stanje bez progresije. Kod pacijenata koji su imali stabilnu ketozu je stanje bez progresije trajalo 6 tjedana, a kod pacijenata bez stabilne ketoze 3 tjedna. Stanje bez progresije je kod pacijenata koji su liječeni bevacizumabom i ketogenom

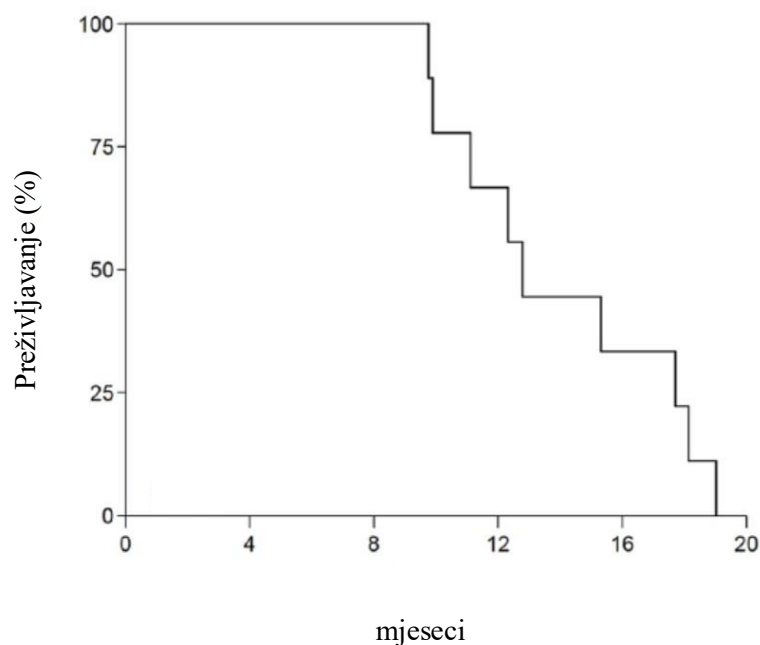
dijetom iznosilo 20,1 tjedana u usporedbi s prosjekom od 16,1 tjedana kod pacijenata koji su primali samo bevacizumab u bolnici u isto vrijeme što potvrđuje sinergističko djelovanje ketogene dijetе s drugim oblicima terapije na usporavanje progresije tumora (slika 5) (Rieger i sur., 2014).



Slika 5: Analiza stanja bez progresije (engl. *progress free state*, PFS). (A) usporedba PFS-a pacijenata koji su postigli i pacijenata koji nisu postigli stabilnu ketozu. (B) usporedba PFS-a pacijenata koji su primali bevacizumab u kombinaciji sa i bez ketogene dijetе (*prema* Rieger i sur., 2014).

Drugo istraživanje provedeno 2019. godine bilo je o utjecaju ketogene dijetе, u početku tekuće

hrane omjera masti u odnosu na ugljikohidrate 4 : 1, a zatim krute hrane omjera 1,5 – 2 : 1, uz standardnu primjenu kemoterapije na produljenje života u devet ispitanika. Iako su dijetu smatrali prihvatljivom, pokazalo se da ona nije imala utjecaj na značajno produljenje života s najkraćom stopom preživljavanja od 10 mjeseci, a najduljom 20 mjeseci od dijagnoze (slika 6) (van der Louw i sur., 2019).



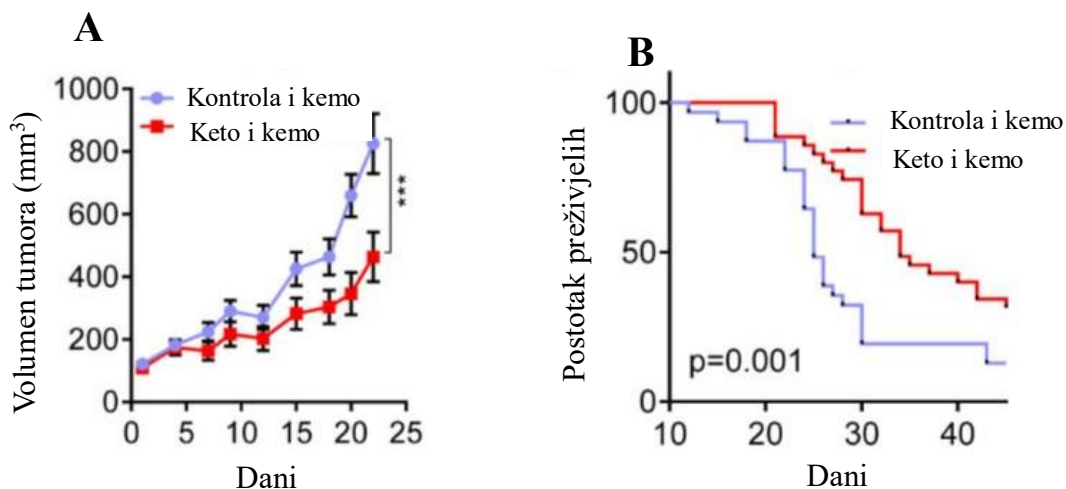
Slika 6: Postotak preživjelih pacijenata oboljelih od glioblastoma po mjesecima (*prema* van der Louw i sur., 2019).

U određenim se slučajevima, pacijentima s tumorima u centralnom živčanom sustavu, kao oblik terapije za peritumoralni edem i intrakranijalni pritisak daju steroidi. Ketogena dijeta može prevenirati nastanak hiperglikemije uzrokovane njihovom primjenom (Dal Bello i sur., 2022). Nadalje, epileptični napadi su jedan od glavnih simptoma glioblastoma (Dal Bello i sur., 2022). Ketogena se dijeta već dugi niz godina koristi kao lijek protiv epilepsije, stoga se u ovom smislu može koristiti za kontrolu simptoma.

3.3. RAK GUŠTERAČE

Duktalni adenokarcinom gušterače najčešći je i vrlo agresivan oblik karcinoma gušterače koji karakterizira stromalna fibroza koja smanjuje dotok krvi do tumora, što ga čini hipoksičnim i sprječava dotok nutrijenata. Očekivano preživljavanje nakon dijagnoze je 16 mjeseci uz primjenu kemoterapije (Yang i sur., 2022). Pacijenti nakon dijagnoze jako brzo gube na tjelesnoj masi, a u 80 % slučajeva dolazi do kaheksije, gubitka mase skeletnih mišića (Cortez i Mackenzie, 2021), koja nadalje može dovesti do malnutricije i utječe na primanje i učinak kemoterapije. Mehanizam nastanka kaheksije je kompleksan, a smatra se da tumori na gušterači ubrzavaju proces na način da otpuštaju citokine poput faktora nekroze tumora α , različitih interleukina, interferona γ i ostalih. Oni djeluju kao signali koji zatim dovode do aktivacije metaboličkih putova koji povećavaju proteolizu, a smanjuju sintezu proteina (Cortez i Mackenzie, 2021). Shukla i sur. (2014) pokazali su da ketonska tijela mogu umanjiti kaheksiju uzrokovanu tumorima deaktivacijom metaboličkih prilagodbi odnosno inhibicijom sistemske inflamacije izazvane citokinima (Shukla i sur., 2014). Ketogena se dijeta u liječenju ovog tipa karcinoma može primijeniti i u pogledu već spomenutih inhibitora PI3K smanjenjem hiperglikemije i hiperinzulinemije koju ti inhibitori uzrokuju, a koje istovremeno te inhibitore čine neefikasnim.

Yang i sur. (2022) su u eksperimentalnom istraživanju na miševima pokazali da primjena ketogene dijeta uz terapiju kemoterapijom ima utjecaj na sporiji rast volumena tumora i veći postotak preživjelih (slika 7). Predlažu da utječe na djelotvornost kemoterapije na način da smanjuje deacetilaciju histona, inzulinsko signaliziranje ili glikolizu u tumorima. U miševima koje su hranili standardnom dijetom su primjetili povećano glikolitičko djelovanje uzrokovano kemoterapijom, dok su u miševima na ketogenoj dijeti razine glukoze bile niske što je povećalo efikasnost kemoterapije (Yang i sur., 2022).



Slika 7: Prikaz utjecaja kontrolne grupe sa standardnom dijetom i kemoterapijom u usporedbi s ketogenom dijetom i kemoterapijom na volumen tumora gušteraće (A) i postotak preživjelih (B) (prema Yang i sur., 2022).

3.4. RAK DOJKE

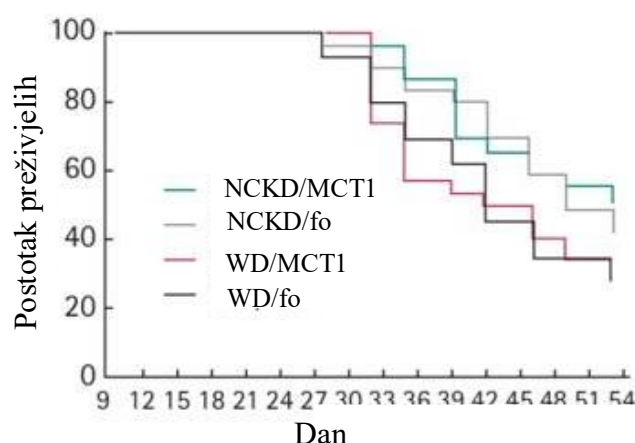
Rak dojke maligni je tumor koji se iz dojke može proširiti na ostatak tkiva. Čini 30 % svih sijela raka u žena (Jemal i sur., 2021). Khodabakhshi i sur. proveli su istraživanje na 80 pacijenata s lokaliziranim i metastaziranim rakom dojke. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine – kontrolnu koja je primala standardnu dijetu i intervencijsku skupinu koja je bila na dijeti srednjelančanih triglicerida. Obje su skupine primale kemoterapiju. U intervencijskoj se skupini pokazao trend smanjenja tjelesne mase, indeksa tjelesne mase i postotka masnog tkiva koji može imati pozitivan učinak na liječenje raka dojke. Ketogena je dijeta imala pozitivan utjecaj na lipidni profil pacijenata kao i na bubrežne i jetrene probe. Istraživanje je pokazalo i veću stopu preživljavanja u intervencijskoj skupini u usporedbi s kontrolnom te je dijeta bila podnošljiva većini pacijenata (Khodabakhshi i sur., 2019).

Maldonado i sur. (2021) su ispitali utječe li β -hidroksibutirat na rast stanica raka dojke. Pokazali su da tretman kulture stanica sa β -hidroksibutiratom dovodi do smanjenja proliferacije stanica raka i to više nego samo uskraćivanje glukoze (Maldonado i sur., 2021).

3.5. RAK PROSTATE

Rak prostate najčešći je maligni rak u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Najčešći oblici

liječenja uključuju radikalnu prostatektomiju, brahiterapiju, krioterapiju i hormonalnu terapiju (Kim i sur., 2012). Kim i sur. (2012) su istraživanjem na miševima pokušali dokazati utjecaj kombinacije ketogene dijeta bez ugljikohidrata (engl. *no-carbohydrate ketogenic diet*; NCKD) i inhibicije monokarboksilnog transportera 1 (MCT1) na rak prostate. Uspoređivali su 4 skupine – skupinu s kombinacijom NCKD i inhibicijom MCT1, skupinu koja je primala NCKD i fiziološku otopinu, skupinu sa koja je provodila "zapadnjačku" dijetu (engl. *western diet*; WD) uz inhibiciju MCT1 te skupinu koja je provodila "zapadnjačku" dijetu uz fiziološku otopinu. Rezultati istraživanja su pokazali da su slično preživljavanje imale dvije skupine koje su uključivale NCKD i da sama inhibicija MCT1 nije imala značajan utjecaj (slika 8) odnosno da ne postoji sinergistično djelovanje NCKD i inhibicije MCT1 (Kim i sur., 2012).



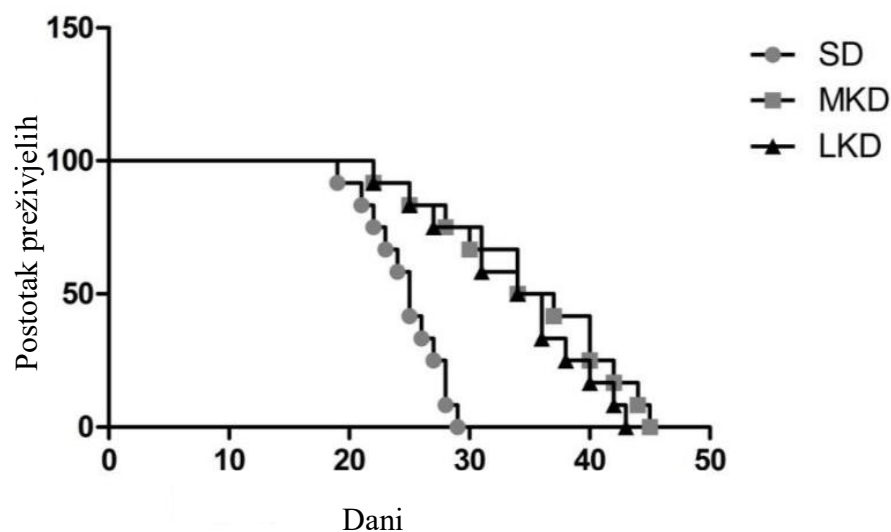
* NCKD - ketogena dijeta bez ugljikohidrata; MCT1 - monokarboksilni transporter 1;
WD – Zapadnjačka dijeta; fo – fiziološka otopina

Slika 8: Prikaz postotaka preživjelih miševa sa ksenograftom raka prostate po danima dok tumor nije dosegao 100 mm³ (prema Kim i sur., 2012).

Caso i sur. (2012) su nadalje istraživali hoće li povećanje udjela ugljikohidrata s 0 % na 10 ili 20 % dovesti do značajne promjene. Ovo je istraživanje uključilo i kastrirane miševe. Rezultati su pokazali da nije bilo velike razlike u utjecaju na tumor s obzirom na unos ugljikohidrata u rasponu 0 - 20 %, ali da je ipak rast tumora bio najsporiji u skupini koja je konzumirala 20 % ugljikohidrata (Caso i sur., 2012).

3.6. RAK DEBELOG CRIJEVA

Istraživanje o utjecaju ketogene dijetе s različitim sastavom masnih kiselina na rast tumora proveli su Hao i sur. (2015). Miševi su bili podijeljeni u tri skupine – kontrolnu skupinu koja je bila na standardnoj dijeti, druga je skupina konzumirala dijetu obogaćenu omega-3-masnim kiselinama i srednjelančanim trigliceridima (MKD), a treća skupina hranu obogaćenu svinjskom masti (LKD). Skupina hranjena standardnom dijetom (SD) imala je namanji postotak preživljavanja, dok su druga i treća skupina imale slične rezultate, s malo većim postotkom preživljavanja u drugoj skupini (slika 9) (Hao i sur., 2015).



* SD – standardna dijeta; MKD - standardna dijeta obogaćena omega-3-masnim kiselinama i srednjelančanim trigliceridima; LKD – prehrana obogaćena svinjskom masti

Slika 9: Prikaz postotka preživjelih miševa injektiranih stanicama raka debelog crijeva po danima (*prema* Hao i sur., 2015)

3.7. PRIHVATLJIVOST, MOGUĆE NUSPOJAVE I KONTRAINDIKACIJE

Prihvatljivost same dijetete ima veliku ulogu u primjeni ketogene dijetete kod pacijenata prilikom liječenja raka. Mnoga su istraživanja prijavila odustajanje određenog, većeg, broja sudionika (Khodabakhshi i sur., 2019; van der Louw i sur., 2019; Rieger i sur., 2014) upravo zbog nemogućnosti pridržavanja dijetete ili raznih nuspojava što dakako utječe na krajnje rezultate zbog ekskluzije tih pacijenata.

U istraživanju koje su proveli Rieger i sur. (2014) na pacijentima s glioblastomom, nije došlo do hipoglikemije, većina se pacijenata nije žalila na dijereju ili konstipaciju. Prijavili su povećanu glad u prvih tjedan dana istraživanja koja se smanjila u sljedećim tjednima, kao i želja za slatkim (Rieger i sur., 2014).

Van der Louw i sur. su 2019. godine dobili slične rezultate. Pacijenti i njihovi partneri imali su ponuđeno savjetovanje od strane dijetetičara koji im je ujedno pružao i motivaciju. Većina je pacijenata mogla pratiti dijetetu, a simptomi koje su prijavili uključivali su umor, mučninu i povraćanje koji se mogu pripisati i kemoterapiji koju su istovremeno primali (van der Louw i sur., 2019).

Khodabakhshi i sur. su iste godine provodili istraživanje na pacijentima oboljelima od raka dojke. Pacijenti su prijavili da mogu tolerirati dijetetu srednjelančanih triglicerida, ali i slabost, manjak energije i glad (Khodabakhshi i sur., 2019).

Kontraindikacije za provođenje ketogene dijetete uključuju defekte metabolizma masti i ketona: nedostatka karnitin palmitoiltransferaze I i II, karnitin transferaze i acil-CoA dehidrogenaze. U djece koja imaju nedostatak piruvat karboksilaze primjena ketogene dijetete može imati smrtnu posljedicu. Preporuča se potpuni klinički pregled i biokemijska analiza (urina, plazme i cerebrospinalne tekućine) kako bi se metabolički poremećaji, koje primjena ketogene dijetete može pogoršati, isključili (Freeman i sur., 2006).

4. ZAKLJUČAK

1. Ketogena dijeta obrazac je prehrane koji se zasniva na niskom unosu ugljikohidrata, visokom unosu masti i umjerenom unosu proteina.
2. Ketogena dijeta se koristi u liječenju epilepsije, kao restriktivska dijeta te kao oblik liječenja raka.
3. Istraživanja su pokazala da ketogena dijeta ima najbolji učinak na stanice raka ukoliko djeluje sinergistički s ostalim oblicima terapije poput kemoterapije ili radioterapije.
4. U provođenju ketogene dijeta, od izuzetne je važnosti nadzor dijetetičara ili nutricionista koji će pratiti nutritivno stanje pacijenta i pojavu mogućih nuspojava te prema potrebi prilagoditi jelovnik.
5. Potrebna su daljnja istraživanja o primjeni ketogene dijeta na ljudima oboljelim od različitih vrsta raka kako bi se do kraja ustanovila efikasnost upotrebe ove vrste terapije.

5. LITERATURA

Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, i sur. (2014) Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism, *Redox Biol.* **2**, 963-970. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>

Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Khamaneh SR, Raeisi S (2019) Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr. Neurosci.* <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>

Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Pestell RG, Chiavarina B, i sur. (2010) Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* **9**, 3506-3514. <https://doi.org/10.4161/cc.9.17.12731>

Branco AF, Ferreira A, Simoes RF, Magalhaes-Novais S, Zehowski C, Cope E, i sur. (2016) Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur. J. Clin. Invest.* **46**, 285-298. <https://doi.org/10.1111/eci.12591>

Caso J, Masko EM, Thomas II JA, Poulton SH, Dewhirst M, Pizzo SV, i sur. (2012) The Effect of Carbohydrate Restriction on Prostate Cancer Tumor Growth in a Castrate Mouse Xenograft Model. *The Prostate* **73**, 449-454. <https://doi.org/10.1002/pros.22586>

Cleveland Clinic (2021) What Is the Glycemic Index?. Cleveland Clinic, <https://health.clevelandclinic.org/glycemic-index/>. Pristupljeno 1. lipnja 2023.

Cortez NE, Mackenzie GG (2021) Ketogenic Diets in Pancreatic Cancer and Associated Cachexia: Cellular Mechanisms and Clinical Perspectives. *Nutrients* **13**, 3202. <https://doi.org/10.3390/nu13093202>

Dąbek A, Wojtala M, Pirola L, Balcerzyk A (2020) Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients* **12**, 788 <https://doi.org/10.3390/nu12030788>

Dal Bello S, Valdemarin F, Martinuzzi D, Filippi F, Gigli GL, Valente M (2022) Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas and Glioblastomas. *Nutrients* **14**, 3851. <https://doi.org/10.3390/nu14183851>

Dhamia R, Eckert S, Wirrell E (2013) Ketogenic Diet. *Can. J. Neurol. Sci.* **40**, 158-167. <https://doi.org/10.1017/S0317167100013676>

Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E (2006) The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* **68**, 145-180. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.10.003>

Hao GW, Chen YS, He DM, Wang HY, Wu GH, Zhang B (2015) Growth of Human Colon Cancer Cells in Nude Mice is Delayed by Ketogenic Diet With or Without Omega-3 Fatty Acids and Medium-chain Triglycerides. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **16**, 2061-2068. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.5.2061>

HZJZ (2020) Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu. HZJZ- Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>.
Pristupljeno 1. lipnja 2023.

Jemal M, Molla TS, Dejenie TA (2021) Ketogenic Diets and their Therapeutic Potential on Breast Cancer: A Systemic Review. *Cancer Manag. Res.* **13**, 9147-9155. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S339970>

Kesarwani P, Kant S, Zhao Y, Miller CR, Chinnaiyan P (2022) The Influence of the Ketogenic Diet on the Immune Tolerant Microenvironment in Glioblastoma. *Cancers* **14**, 5550, <https://doi.org/10.3390/cancers14225550>

Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH (2019), Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr. Cancer* **72**, 627-634. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1650942>

Kim HS, Masko EM, Poulton SL, Kennedy KM, Pizzo SV, Dewhirst MW, i sur. (2012) Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU Int.* **110**, 1062-1069. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10971.x>

Kossoff EH, Doeward JL (2008) The Modified Atkins Diet. *Epilepsia* **49**, 37-41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x>

Liu YC (2008) Medium chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* **49**, 33-36.

<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x>

Maldonado R, Talana CA, Song C, Dixon A, Uehara K, Weichhaus M (2021) β -hydroxybutyrate does not alter the effects of glucose deprivation on breast cancer cells. *Oncol. Lett.* **21**, 65. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12326>

Murakami M, Tognini P (2022) Molecular Mechanisms Underlying the Bioactive Properties of a Ketogenic Diet. *Nutrients* **14**, 782. <https://doi.org/10.3390/nu14040782>

Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA (2008) Low glycemic index treatment: Implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia* **49**, 42-45. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01832.x>

Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Bruker D, i sur. (2014) ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int. J. Oncol.* **44**, 1843-1852. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>

Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, i sur. (2014) Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab.* **2**, 18. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-18>

Tamraz M, Al Ghossaini N, Temraz S (2023) The Ketogenic Diet in Colorectal Cancer: A Means to an End. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 3683. <https://doi.org/10.3390/ijms24043683>

Thomas JG, Veznedaroglu E (2020) Ketogenic Diet for Malignant Gliomas: a Review. *Curr. Nutr. Rep.* **9**, 258-263. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00332-2>

van der Louw EJTM, Olieman JF, van der Bemt PMLA, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, i sur. (2019) Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **11**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/1758835919853958>

Vaupel P, Multhoff G (2021) Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol* **599**, 1745-1757. <https://doi.org/10.1113/JP278810>

Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B (2020) Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol. Metab.* **33**, 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>

Wheless JW (2008) History of the ketogenic diet, *Epilepsia* **49**, 3-5.

<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>

Yang L, TeSlaa T, Ng S, Nofal M, Wang L, Lan T, i sur. (2022) Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth. *Med* **3**, 119-136.
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.12.008>

Živković R (2002) Dijetetika, 1. izd., Medicinska Naklada, Zagreb, str. 179.

Izjava o izvornosti

Ja Ivana Marković izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat
mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u
njemu navedeni.

Vlastoručni potpis