

شواهد رژیم کتوزیک در درمان سرطان

عادله خدابخشى^۱

نامه به سردبیر

سردبیر محترم مجله دانشکده‌ی پزشکی اصفهان

سلول‌های سرطانی، بیشتر و نه همه‌ی آن‌ها تخمیر هوازی دارند که منشأ گرفته از کاهش تنظیمی فسفریلاسیون اکسیداتیو است. در نتیجه، از مباحث مطرح شده نتیجه می‌گیریم که سلول‌های سرطانی نیز برای رشد، تکثیر و تولید انرژی وابسته به گلوکز هستند. افزایش سطح گلوکز و مصرف گلوکز، به طور قوی با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان مرتبط است. اگر سرطان را به عنوان یک بیماری متابولیک در نظر بگیریم، پس باید اهداف درمانی بر روی مسیرهای متابولیسم انرژی متمرکز شوند. از آن جایی که گلوکز یک سوخت اصلی برای سلول‌های سرطانی است، پس محدودیت گلوکز از اهداف درمانی در کنترل سرطان و یکی از مداخلات در کاهش مصرف گلوکز، استفاده از رژیم کتوزیک است.

رژیم کتوزیک: رژیم کتوزیک، حاوی چربی بالا، پروتئین متوسط تا کم و کربوهیدرات خیلی کم است که بدن را مجبور می‌کند به جای گلوکز برای تولید ATP، چربی‌ها را بسوزاند. بیشتر سلول‌های سرطانی به علت اختلال در میتوکندری، قادر به استفاده از کتون‌بادی‌ها نیستند و حتی کتون‌بادی‌ها برای بسیاری از سرطان‌ها سمی هستند و نوعی استرس متابولیک بر روی بافت‌های سرطانی ایجاد می‌کنند؛ در حالی که سلول‌های طبیعی در عدم حضور گلوکز قادر به استفاده از کتون‌بادی‌ها هستند (۴). مکانیسم‌های احتمالی رژیم کتوزیک شامل کاهش فعالیت سیگنال (Insulin/IGF-1-PI3K-Akt-mTOR)، کاهش سوسترها برای رشد سلول‌های سرطانی، کاهش التهاب، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آژیوژنز است که در نهایت رشد سلول‌های سرطانی را بدون تأثیر منفی بر سلول‌های سالم محدود می‌کند.

یافته‌های مطالعات: نتایج مطالعات بالینی نشان داد که رژیم کتوزیک، عوارض جانبی شدیدی در بیماران مبتلا به سرطان ندارد و به عنوان یک درمان کمکی باعث اثربخشی در بیماران مبتلا به سرطان می‌شود (۵). در مطالعه‌ی Klement و همکاران، رژیم کتوزیک در

سال‌ها دانشمندان گمان می‌کردند که سرطان یک بیماری ژنتیک صرف است. تا این که در سال ۱۹۲۰ واربرگ (Warburg) کشف کرد که سرطان می‌تواند به عنوان یک بیماری متابولیک در نظر گرفته شود که به علت اختلال در تنفس سلولی به وجود می‌آید و در این شرایط، سلول‌ها وابسته به گلیکولیز هستند (۱) که این پدیده، اثر واربرگ نام‌گذاری شد. این شیفت از چرخه‌ی تنفس سلولی به سمت گلیکولیز چند مزیت برای سلول‌های سرطانی دارد:

(الف) باعث می‌شود سلول‌های سرطانی معادل‌های کربن بیشتری نسبت به زنجیره‌ی تنفسی برای تولید درشت مغذی‌ها تولید کنند که برای تکثیر سلولی مناسب است.

(ب) این باعث می‌شود سلول‌های سرطانی، تنفس میتوکندریایی را دور بزنند که ROS کمتری تولید می‌کند و استرس سلول‌های سرطانی را کمتر و مقاومت آن‌ها را نسبت به عوامل آپوژنیک بیشتر می‌کند.

(ج) افزایش گلیکولیز، باعث افزایش اسیدیته‌ی اطراف تومور می‌شود که این شرایط اسیدی، باعث رشد تومور و هجومی‌تر شدن آن می‌شود (۲).

همچنین، شواهد دیگر نیز برای تأیید اثر واربرگ مشاهده شده است. اختلال کاردیولپین در سلول‌های سرطانی از تسوری واربرگ حمایت می‌کند. کاردیولپین، نوعی لیپید پیچیده در غشای داخلی میتوکندری است که باعث تنظیم فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شود. سلول‌های پستاندارانی که حاوی نقص در کاردیولپین هستند، نمی‌توانند به درستی تنفس کنند. بنابراین، نیاز دارند برای افزایش تولید انرژی به تخمیر وابسته باشند (۳).

همچنین، نتایج حاصل از طرح نقشه‌ی ژنتیکی سرطان، نشان می‌دهد سلول‌های سرطانی ناهمگن هستند. این ناهمگنی، باعث مخدوش شدن تلاش برای درمان سرطان می‌شود؛ بر خلاف ناهمگنی شدید ژنتیکی در

۱- استادیار، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: عادله خدابخشى؛ استادیار، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Homeostatic model assessment for insulin resistance شاخص (HOMA-IR) در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد شد. از طرف دیگر، هم‌راستا با مطالعه‌ی خدابخشى و همکاران (۱۳)، باعث افزایش کلسترول شد.

نتایج مطالعه‌ی Iyikesici و همکاران، نشان داد تجویز رژیم کتوژنیک به همراه هایپرترمی، Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) و انسولین، در بیماران مبتلا به سرطان ریه‌ی تحت شیمی درمانی، باعث پاسخ نسبی یا کامل در ۶۱/۴ درصد از بیماران شد (۱۴). در مطالعه‌ی Voss و همکاران که به منظور بررسی تأثیر رژیم کتوژنیک بر روی میزان بقا انجام شد، رژیم کتوژنیک باعث افزایش بقا در بیماران با سرطان گلیوما در مقایسه با گروه شاهد نشد (۱۵). با توجه به وقوع اثر واربورگ در طیف گسترده‌ای از سرطان‌های انسانی، به نظر می‌رسد هدف قرار دادن این ویژگی با یک روش درمان متابولیک نظیر رژیم کتوژنیک، مثر ثمر باشد. مکانیسم‌های احتمالی رژیم کتوژنیک شامل کاهش فعالیت سیگنال‌های تکثیر، کاهش سوبسترا برای رشد سلول‌های سرطانی، کاهش التهاب، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش آنژیوژنز است که در نهایت، رشد سلول‌های سرطانی را بدون تأثیر منفی بر سلول‌های سالم محدود می‌کند. نتایج مطالعات بالینی تا کنون، نشان دهنده‌ی اثربخشى رژیم کتوژنیک در بیماران مبتلا به سرطان است، اما مطالعات بالینی بیشتری در این زمینه مورد نیاز است تا رژیم کتوژنیک، به عنوان یک جزء درمانی در بیماران مبتلا به سرطان توصیه شود.

بیماران با سرطان پستان هم‌زمان با پرتودرمانی، باعث بهبود کیفیت زندگی و شاخص‌های خونى مثل کراتینین، گاما گلو تامیل ترانس پپتیداز، (TG) Triglyceride و Insulin-like growth factor 1 (IGF1) در مقایسه با گروه استاندارد شد (۶). در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دیگری، رژیم کتوژنیک باعث بهبود کیفیت زندگی در بیماران دچار سرطان در مقایسه با گروه شاهد گردید (۷). خدابخشى و همکاران در یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی‌سازی شده با گروه شاهد، رژیم کتوژنیک به مدت ۳ ماه هم‌زمان با شیمی درمانی را در بیماران مبتلا به سرطان پستان تجویز کردند. این رژیم، باعث کاهش قند خون، لاکتات، Alkaline phosphatase (ALP)، کراتینین، وزن، چربی بدن، انسولین، عامل ضد التهابی Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)، کاهش اندازه‌ی تومور، افزایش ایترولوکین-۱۰ و افزایش بقا در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد گردید. همچنین، شاخص‌های کیفیت زندگی در انتهای مطالعه، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات اخیر، رژیم کتوژنیک در بیماران متاستاتیک سرطان پستان، باعث افزایش پاسخ به درمان و افزایش بقا نشد (۸-۱۱).

در مطالعه‌ی Cohen و همکاران، رژیم کتوژنیک در بیماران دچار سرطان تخمدان و اندومتريوز، عارضه‌ی منفی نداشت و باعث کاهش انسولین خون شد (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری رژیم کتوژنیک، باعث بهبود عملکرد فیزیکی، بهبود ترکیب بدن، بهبود نسبت Triglyceride/High density lipoprotein (TG/HDL) و

ارجاع: خدابخشى فرد عادلہ. شواهد رژیم کتوژنیک در درمان سرطان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۳۱): ۴۹۵-۴۹۲.

References

- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123(3191): 309-14.
- Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, Kaylor B, Gillies RJ. Acid-mediated tumor invasion: A multidisciplinary study. *Cancer Res* 2006; 66(10): 5216-23.
- Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res* 1978; 22: 190-274.
- Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenthaler ZA, Mapuskar KA, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol* 2014; 2: 963-70.
- Khodabakhshi A, Mahmoudi M, Mehrad Majd H, Davoodi S H. Possible nutrition-related mechanisms of metabolic management in cancer treatment. *Int J Cancer Manag* 2021; 14(1): e107678.
- Klement RJ, Weigel MM, Sweeney RA. A ketogenic diet consumed during radiotherapy improves several aspects of quality of life and metabolic health in women with breast cancer. *Clin Nutr* 2021; 40(6): 4267-74.
- Augustus E, Granderson I, Rocke KD. the impact of a ketogenic dietary intervention on the quality of life of stage II and III cancer patients: A randomized controlled trial in the Caribbean. *Nutr Cancer* 2021; 73(9): 1590-600.
- Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2021; 40(3): 751-8.
- Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, safety, and beneficial effects of MCT-based ketogenic diet for breast cancer treatment: A randomized controlled trial study. *Nutr Cancer* 2020; 72(4): 627-34.
- Khodabakhshi Fard A, Akbari M, Mahmoudi M, Kalamian M, Moradi N, Beheshti M, et al. Does a ketogenic diet have any adverse effect on quality of life, physical activity, or biochemical factors in patients with breast cancer? A randomized controlled trial. *Nutrition*

- Journal 2020; [Under Review].
11. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Kazemian E, Kalantari K, Kalamian M, et al. Effects of ketogenic diet for breast cancer treatment. a protocol for randomized controlled clinical trial. *J Biochem Technol* 018; 9(2Spec): 90-4.
 12. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA III, Huh WK, et al. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J Nutr* 2018; 148(8): 1253-60.
 13. Kammerer U, Klement RJ, Joos FT, Sutterlin M, Reuss-Borst M. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. *Nutrients* 2021; 13(3): 1029.
 14. Iyikesici MS, Slocum AK, Slocum A, Berkarda FB, Kalamian M, Seyfried TN. Efficacy of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy for stage iv triple-negative breast cancer. *Cureus* 2017; 9(7): e1445.
 15. Voss M, Wagner M, von MN, Harter PN, Wenger KJ, Franz K, et al. ERGO2: A prospective, randomized trial of calorie-restricted ketogenic diet and fasting in addition to reirradiation for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(4): 987-95.

The Evidence of Ketogenic Diet in the Treatment of Cancer

Adeleh Khodabakhshi¹ 

Letter to Editor

Abstract

According to the mitochondrial metabolic theory, cancers could be considered as metabolic diseases. Consequently, cancer cells will become more reliant on glycolysis. It has been suggested that cancer metabolic therapies, including ketogenic diets (KD), may be useful among others. Emerging evidence indicates that KD can reduce glucose availability for tumor cells, while simultaneously elevating ketone bodies as a non-fermentable metabolic fuel for healthy cells. Due to mitochondrial dysfunction, most cancer cells cannot use ketone bodies, and they can be toxic to some cancer cells. KD limit the growth of cancer cells without adverse effect on normal cells. The results of clinical studies show the positive effect of ketogenic diet on cancer. However, further double-blind clinical trials with proper designs are needed to investigate this hypothesis that KD can be routinely used as a therapeutic procedure in patients with cancer.

Keywords: Ketogenic diet; Glycolysis; Cancer

Citation: Khodabakhshi A. Evidence of Ketogenic Diet in the Treatment of Cancer. J Isfahan Med Sch 2021; 39(631): 492-5.

1- Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Public Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
Corresponding Author: Adeleh Khodabakhshi, Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Public Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran; Email: khodabakhshiadeleh@yahoo.com