



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Η επίδραση της Κετογονικής Διατροφής σε Νεοπλασματικές
Ασθένειες»

Δήμητρα Βασιλική Σώρρα

ΑΜ: yd20279

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Βαμβάκης Αναστάσιος (επιβλέπων)

Λεγάκης Ιωάννης

Σφακιανάκη Ειρήνη

ΣΗΤΕΙΑ, «Μάιος» «2025»



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS
for the Undergraduate Degree

« The Effect of the Ketogenic Diet on Neoplastic Diseases »

«Dimitra Vasiliki Sorra»

YD: yd20279

Three-member Examination Committee

Vamvakis Anastasios (supervisor)

Legakis Ioannis

Sfakianaki Eirini

SITIA «May» «2025»

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

«Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Αναστάσιο Βαμβάκη, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Η επιστημονική του καθοδήγηση, οι εύστοχες παρατηρήσεις και η συνεχής διαθεσιμότητά του αποτέλεσαν για μένα πολύτιμα εφόδια, συμβάλλοντας ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Επιπλέον, οφείλω ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στους γονείς μου για την αμέριστη ηθική και υλική στήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια. Η αγάπη, η υπομονή και η πίστη τους στις δυνατότητές μου στάθηκαν θεμέλιο στη μέχρι τώρα πορεία μου και αποτέλεσαν πηγή δύναμης σε κάθε μου προσπάθεια».

Περίληψη

Η κετογονική δίαιτα αποτελεί μια διατροφική προσέγγιση με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την επιστημονική κοινότητα, λόγω της θεραπευτικής της επίδρασης σε διάφορα είδη νεοπλασματικών ασθενειών. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εστιάζει στην αναγνώριση των δυνητικών μηχανισμών που υπόκεινται στην αντικαρκινική δράση της κετογονικής δίαιτας, καθώς και στην αξιολόγηση των παραδοσιακών θεραπειών συγκριτικά με τη χρήση της κετογονικής δίαιτας. Επιπλέον, μελετά και αναδεικνύει τη σημασία των διατροφικών αλλαγών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση νεοπλασματικών ασθενειών, ενώ παράλληλα προσεγγίζει τις πιθανές παραμέτρους που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της κετογονικής δίαιτας σε αυτό το πλαίσιο.

Λέξεις – Κλειδιά

κετογονική διατροφή, νεοπλασματικές ασθένειες, κετονικά σώματα, θεραπεία καρκίνου

Abstract

The ketogenic diet represents a nutritional approach of particular interest to the scientific community due to its therapeutic effects on various types of neoplastic diseases. This literature review focuses on identifying the potential mechanisms underlying the anticancer effects of the ketogenic diet, as well as evaluating traditional therapies in comparison with the use of the ketogenic diet. Furthermore, it examines and highlights the significance of dietary modifications in the prevention and management of neoplastic diseases, while also addressing potential factors that influence the effectiveness of the ketogenic diet within this context.

Keywords

ketogenic diet, neoplastic diseases, ketone bodies, cancer treatment

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Περιεχόμενα	7
Κατάλογος Εικόνων	9
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	10
Εισαγωγή.....	12
Σκοπός.....	15
Μεθοδολογία/Βιβλιογραφική αναζήτηση	16
Κεφάλαιο 1: Καρκίνος	17
1.1. Ορισμός νεοπλασματικών ασθενειών.....	17
1.1.1. Τι είναι καρκίνος;.....	17
1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	18
1.3. Τύποι καρκίνου	20
1.4. Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο.....	27
1.4.1. Τροφές και συστατικά τους με προστατευτικό ή επιβαρυντικό ρόλο στην καρκινογένεση.....	38
1.5. Επιγενετική	49
1.5.1. Σχέση διατροφής και γενετικής.....	50
1.5.2. Διατροφογενετική-Διατροφογενωμική	52
1.5.3. Γονιδιακή επίδραση διατροφής στον καρκίνο	56
Κεφάλαιο 2: Κετογονική διατροφή.....	59
2.1. Ορισμός κετογονικής διατροφής	59
2.2. Κέτωση, μηχανισμός κετογένεσης και μεταβολισμός κετονών.....	60
2.3. Φαινόμενο Warburg	61
2.4. Οφέλη και Πιθανοί μηχανισμοί δράσης κετογονικής διατροφής στον καρκίνο	63
Κεφάλαιο 3: Είδη Κετογονικής Διατροφής.....	72
3.1. Κλασσική κετογονική διατροφή- Classic Ketogenic Diet (CKD).....	72
3.2. Τροποποιημένη δίαιτα Atkins- Modified Atkins Diet (MAD)	73
3.3. Μέσης Αλύσου Τριγλυκεριδίων δίαιτα- MCT Oil Diet (MCTD).....	73
3.4. Τροποποιημένη Μέσης Αλύσου Τριγλυκεριδίων - Modified MCT Ketogenic Diet (MMCTD).....	74
3.5. Χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη- Low Glycemic Index Diet (LGID).....	76
3.6. Πλήρης εικοσιτετράωρη διαλειμματική νηστεία (IF).....	77
Κεφάλαιο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις και περιορισμοί χρήσης Κετογονικής Διατροφής	79

Συζήτηση.....	85
Συμπεράσματα	87
Βιβλιογραφία.....	89

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1-1 Γράφημα Επιπολασμού όλων των τύπων Καρκίνου το 2022.....	19
Εικόνα 1-2 Η επιρροή μεταλλαξιογόνων ουσιών της διατροφής στο γονιδίωμα και καρκινογένεση.....	53
Εικόνα 1-3 Επιγονιδιωματικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην προώθηση και πρόληψη της καρκινογένεσης	54
Εικόνα 1-4 Αιτίες καρκινογένεσης.....	56
Εικόνα 2-1 Σύγκριση τυπικής αμερικανικής δίαιτας και κλασικής κετογονικής δίαιτας ..	59
Εικόνα 2-2 Μηχανισμός δράσης στην παραγωγή και αξιοποίηση των κετονικών σωμάτων	61
Εικόνα 2-3 Ο μεταβολισμός των κυττάρων	62

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

FOBT	Fecal Occult Blood Test
ACS	American Cancer Society
PSA	Prostate Specific Antigen
TRUS	Transrectal Ultrasound
NNN	N-nitrosornicotine (N-νιτροζονορνικωτίνη)
IARC	International Agency for Research on Cancer
WCRF	World Cancer Research Fund International (Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο)
IGF	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας
EBV	Epstein-Barr Virus
HHV8	Human Herpesvirus type 8
HPV	Human Papillomavirus (ιός ανθρώπινων θηλωμάτων)
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus 1 (T-λεμφοτροπικός ρετροϊός τύπου 1)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)
DNMT	DNA methyltransferase (DNA μεθυλοτρανσφεράση)
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
GLUT-1	Μεταφορέας γλυκόζης τύπου 1
PDH	Pyruvate Dehydrogenase (πυροσταφυλική αφυδρογονάση)
TCA	Tricarboxylic Acid Cycle (κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος)
SCOT	Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA Transferase (σουκινυλο-CoA:3-κετοοξύ CoA-τρανσφεράση)
BDH1	β-Hydroxybutyrate Dehydrogenase 1 (β-υδροξυβουτυρική αφυδρογονάση 1)
ACAT1	Acetyl-CoA Acetyltransferase 1 (Ακετυλο-CoA Ακετυλοτρανσφεράση 1)
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor 1 (Παράγοντας 1 Επαγωγίμος από την Υποξία)
NrF2	Nuclear factor erythroid 2 (Πυρηνικός παράγοντας σχετιζόμενος με το ερυθροειδές τύπου 2)
ROS	Reactive Oxygen Species (Αντιδραστικά Οξυγονικά Σωματίδια)
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Νικοτιναμδικό Αδενινο Δινουκλεοτίδιο Φωσφορικό)
UCP-2	Uncoupling Protein 2 (Πρωτεΐνη Αποσύνδεσης 2)
BHB	Beta-Hydroxybutyrate (Β-υδροξυβουτυρικό οξύ)
HDACs	Histone Deacetylases (αποκετυλάσεις ιστονών)
NF-κΒ	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PPAR-alpha	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (Υποδοχέας Ενεργοποιούμενος από Πολλαπλασιαστές Περοξυσώματος Άλφα)
COX-2	Cyclooxygenase-2 (ένζυμο κυκλοοξυγενάση-2)
NOS	Nitric Oxide Synthase (Συνθετάση του Μονοξειδίου του Αζώτου)
DON	Deoxynivalenol (Δεοξυνιβαλενόλη)
NLRP3	NLR family, pyrin domain containing 3

CD8+T	Κυτταροτοξικό T-λεμφοκύτταρο
CD4+T	Βοηθητικό T-κύτταρο
CD86	Cluster of Differentiation 86 (Συστάδα Διαφοροποίησης 86)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Μαγνητική Τομογραφία)
MMP-2	Matrix Metalloproteinase-2 (Μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας 2)
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9 (Μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας 9)
p53	Protein 53 (Πρωτεΐνη όγκου τύπου 53)
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο
OGG1	8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (Γλυκοζυλάση του DNA για 8-οξογουανίνη 1)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor (Υποδοχέας του Αυξητικού Παράγοντα που Προέρχεται από Αιμοπετάλια)
EGF	Epidermal Growth Factor (Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας)
DVT	Deep Vein Thrombosis (Φλεβική θρόμβωση)
Akt	Protein Kinase B – PKB (πρωτεϊνική κινάση)
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin (Μηχανιστικός Στόχος της Ραπαμυκίνης)
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase (Φωσφοϊνοσιτιδική 3-κινάση)
LCT	Λιπαρά οξέα μακράς αλύσου
MCTs	Medium-Chain Triglycerides (Τριγλυκερίδια Μέσης Αλυσίδας)
MCFAs	Medium-Chain Fatty Acids (Λιπαρά Οξέα Μέσης Αλυσίδας)
apoB	Apolipoprotein B (Απολιποπρωτεΐνη Β)
LDL	Low-Density Lipoprotein (Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας)
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein (Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας)
non-HDL	Non-High-Density Lipoprotein (Μη-HDL λιποπρωτεΐνη)

Εισαγωγή

Ο όρος "νεοπλασματικές ασθένειες" αναφέρεται σε διαταραχές που προκύπτουν από τον παθολογικό πολλαπλασιασμό κυττάρων σε έναν ιστό ή σε ομάδα ιστών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νεοπλασμάτων. Αυτά τα νεοπλάσματα μπορεί να είναι είτε καλοήγη είτε κακοήγη. Τα καλοήγη δεν θεωρούνται καρκινικά και συνήθως δεν προκαλούν σοβαρές επιπλοκές, ούτε εξαπλώνονται σε άλλες περιοχές του σώματος. Αντιθέτως, τα κακοήγη έχουν καρκινική φύση και χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να διηθούν σε γειτονικούς ιστούς και να κάνουν μετάσταση, σε άλλα σημεία του οργανισμού, μέσω του κυκλοφορικού ή του λεμφικού συστήματος.

Οι καρκινικοί όγκοι κατατάσσονται ανάλογα με τον τύπο κυττάρων ή ιστού από τον οποίο προέρχονται. Για παράδειγμα, όγκοι που προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα ονομάζονται *καρκινώματα*, ενώ αυτοί που προέρχονται από τον συνδετικό ιστό ή τους μύες καλούνται *σαρκώματα*. Παθήσεις που σχετίζονται με τα αιμοποιητικά κύτταρα κατατάσσονται ως *λευχαιμίες*, ενώ όγκοι του νευρικού συστήματος συνήθως τοποθετούνται σε ξεχωριστή κατηγορία (Longo, 2011).

Η εμφάνιση και εξέλιξη του καρκίνου επηρεάζεται σημαντικά από την αλληλεπίδραση γενετικών μεταλλάξεων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν είτε να επιβραδύνουν την ανάπτυξη των όγκων, είτε να ενισχύσουν τη νεοαγγείωση και την ανεξέλεγκτη κυτταρική αναπαραγωγή, προσφέροντας στα καρκινικά κύτταρα ανταγωνιστικό πλεονέκτημα στον πολλαπλασιασμό.

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κυριότερη αιτία θανάτου, έπειτα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μόνο το 2020, περίπου 3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου καταγράφηκαν, με πάνω από 1,2 εκατομμύρια θανάτους. Αν και η ΕΕ αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού, συγκεντρώνει το 25% των περιστατικών καρκίνου παγκοσμίως. Επίσης, η πλειονότητα των διαγνώσεων αφορά άτομα άνω των 60 ετών (EU, 2020).

Μέχρι σήμερα, έχουν καταγραφεί πάνω από 200 διαφορετικές μορφές καρκίνου, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων. Οι πιο διαδεδομένες μορφές στην Ευρώπη περιλαμβάνουν τον καρκίνο του πνεύμονα (10,8%), του

μαστού (12,1%), του παχέος εντέρου (11,6%), του προστάτη (11,4%), της ουροδόχου κύστης (5,3%), του δέρματος (3,6%) και του παγκρέατος (3,2%) (EU, 2020).

Ο καρκίνος είναι μια πολυσύνθετη ασθένεια με πολλαπλά αίτια και στάδια. Αν και δεν μπορεί να αποδοθεί σε έναν μοναδικό παράγοντα, υπάρχουν συγκεκριμένες αιτίες που σχετίζονται ισχυρά με την καρκινογένεση. Σε αυτές περιλαμβάνονται η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, οι τοξικές ουσίες του καπνού, συγκεκριμένοι ιοί, αυξημένα επίπεδα ορμονών όπως τα οιστρογόνα, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και γενικότερα ένας επιβαρυσμένος τρόπος ζωής. Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν, ότι η υιοθέτηση πιο υγιεινών διατροφικών συνηθειών και η ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας μπορούν να μειώσουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου και να βελτιώσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία (Lewandowska et al. 2019).

Ένα από τα βασικά γνωρίσματα των καρκινικών κυττάρων είναι η τροποποιημένη διαδικασία του ενεργειακού μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, παρουσιάζουν την τάση να μετατρέπουν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης σε ενέργεια μέσω της γλυκολυτικής οδού, ακόμη και παρουσία οξυγόνου, με τελικό μεταβολικό προϊόν το γαλακτικό οξύ, ένα φαινόμενο γνωστό ως φαινόμενο Warburg. Έρευνες υποδεικνύουν ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σχετίζονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών, ενώ ο περιορισμός της διαθεσιμότητας γλυκόζης φαίνεται να προάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Ενδεικτικό είναι, ότι τα κύτταρα αυτά βασίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε αυτό το μονοπάτι μεταβολισμού για την παραγωγή ενέργειας, γεγονός που συμβάλλει στην προαγωγή της κακοήθειας και αυξάνει την πιθανότητα γενετικών μεταλλάξεων (Klement & Kämmerer 2011).

Μία διατροφική στρατηγική που διερευνάται για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών νόσων είναι η κετογονική δίαιτα. Αυτή βασίζεται σε πολύ χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων (περίπου 4%), μέτρια κατανάλωση πρωτεϊνών (6%) και υψηλή πρόσληψη λιπών (90%), δημιουργώντας έτσι ένα μεταβολικό περιβάλλον μη ευνοϊκό για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων (The Charlie Foundation 2023).

Η κετογονική δίαιτα, ως μια ιδιαίτερη μεταβολική κατάσταση, στοχεύει στην ενίσχυση της παραγωγής κετονικών σωμάτων από τον οργανισμό – δηλαδή ενώσεων που προκύπτουν από τη διάσπαση του λίπους. Σύμφωνα με πληθώρα ερευνών, ο περιορισμός των υδατανθράκων και, κατ' επέκταση, η μείωση της διαθέσιμης γλυκόζης προς τα κύτταρα,

μπορεί να ενισχύσει σημαντικά τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, να προστατεύσει τα κύτταρα από φλεγμονές και βλάβες, να επηρεάσει θετικά γενετικές μεταλλάξεις, αλλά και να ενδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Αν και η κετογονική διατροφή δεν αντικαθιστά τις καθιερωμένες αντικαρκινικές θεραπείες, μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο υποστηρικτικό εργαλείο. Τα ευρήματα δείχνουν ότι, όταν εφαρμόζεται συμπληρωματικά, μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της συνολικής κατάστασης υγείας του ασθενούς και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (Allen et al. 2014).

Σε πιο εξειδικευμένες δοκιμές, όπως τυχαιοποιημένες πιλοτικές μελέτες, παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα ακόμη και σε άτομα με προχωρημένες μορφές καρκίνου και μεταστάσεις. Οι συμμετέχοντες εμφάνισαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους, ενώ καταγράφηκαν μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης, γεγονός που σχετίζεται άμεσα με την επιβράδυνση της ανάπτυξης όγκων. Παράλληλα, καταγράφηκαν θετικές μεταβολές στο λιπιδαιμικό τους προφίλ, στα φυσιολογικά επίπεδα βάρους, καθώς και έντονη αντιφλεγμονώδης δράση (Champ et al. 2014).

Όλα τα παραπάνω υπογραμμίζουν τον καίριο ρόλο της διατροφής στη διαχείριση του καρκίνου. Ειδικότερα, η κετογονική προσέγγιση φαίνεται να δρα ευεργετικά μειώνοντας καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την πρόοδο της νόσου.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθεί, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η σχέση της κετογονικής διατροφής με τον καρκίνο και να αναδειχθεί η επίδραση του συγκεκριμένου μοντέλου διατροφής στη θεραπεία και την εξέλιξη της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, θα αναλυθεί μέσω ποιων βιοχημικών μηχανισμών η κετογονική διατροφή μπορεί να επηρεάσει τις μεταβολικές και κυτταρικές διαδικασίες που σχετίζονται με τον καρκίνο. Επιπλέον, θα εξεταστούν οι δυσκολίες που ενδεχομένως να προκύπτουν στην αντιμετώπιση της νόσου από την εφαρμογή της κετογονικής διατροφής, ποιες είναι αυτές και πώς μπορούν να αντιμετωπιστούν, ώστε να διασφαλιστεί η προστασία της υγείας του ασθενούς.

Μεθοδολογία/Βιβλιογραφική αναζήτηση

Για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση θα πραγματοποιηθεί αναζήτηση με τις παρακάτω λέξεις - κλειδιά και τυχόν συνδυασμούς αυτών στο PubMed, το Google Scholar και τη Science Direct, με σκοπό την εύρεση επιστημονικών μελετών που σχετίζονται με την επίδραση της κετογονικής διαίτας σε ασθενείς με νεοπλασματικές ασθένειες. Οι λέξεις κλειδιά είναι: κετογονική διατροφή, νεοπλασματικές ασθένειες, κετονικά σώματα, υψηλό λίπος, χαμηλοί υδατάνθρακες, μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, θεραπεία καρκίνου, διατροφογενετική και καρκίνος, cancer, ketogenic diet, metabolic therapy, anti-cancer effects, inflammation, energy metabolism, nutritional therapy. Η αναζήτηση θα περιοριστεί σε άρθρα δημοσιευμένα μόνο στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Κεφάλαιο 1: Καρκίνος

1.1. Ορισμός νεοπλασματικών ασθενειών

Οι νεοπλασματικές ασθένειες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη όγκων, είτε καλοήθων είτε κακοήθων. Οι καλοήθεις όγκοι, αν και κατά κανόνα δεν απειλούν τη ζωή, μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα όταν εντοπίζονται σε ευαίσθητες περιοχές. Συνήθως αφαιρούνται χειρουργικά και παραδείγματα τέτοιων όγκων είναι τα μυώματα ή οι λιπώδεις όγκοι. Αντίθετα, οι κακοήθεις νεοπλασίες, δηλαδή οι καρκίνοι, είναι πολύ πιο επικίνδυνες, καθώς έχουν την ικανότητα να διηθούν σε γειτονικούς ιστούς και να εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του σώματος (μετάσταση), προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές. Η θεραπευτική τους προσέγγιση περιλαμβάνει, ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της νόσου, χειρουργική αφαίρεση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και άλλες εξειδικευμένες μεθόδους. Οι κακοήθεις όγκοι ταξινομούνται κυρίως με βάση την ιστολογική τους εικόνα και παίρνουν το όνομά τους από τον ιστό ή το όργανο από το οποίο προέρχονται. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα των κακοήθων όγκων είναι η ταχεία και ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη, καθώς και η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διηθούν αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, διευκολύνοντας τη μετάσταση. Αυτή η επιθετική συμπεριφορά επηρεάζει καθοριστικά τόσο την πρόγνωση όσο και την επιλογή θεραπείας. Παράγοντες όπως ο τύπος του όγκου, το στάδιο της νόσου και άλλοι ατομικοί κίνδυνοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη συνολική εξέλιξη (Robbins et al. 2010).

1.1.1. Τι είναι καρκίνος;

Ο όρος «καρκίνος» περιγράφει μια ομάδα νοσημάτων που έχουν κοινό παρονομαστή την ανώμαλη, ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα, ενώ αρχικά ήταν φυσιολογικά, υφίστανται γενετικές μεταλλάξεις που διαταράσσουν τον φυσιολογικό κύκλο ζωής τους.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα διαιρούνται με ελεγχόμενο τρόπο για να καλύψουν τις ανάγκες του σώματος. Στην περίπτωση του καρκίνου, η διαδικασία αυτή ξεφεύγει από τον έλεγχο και δημιουργούνται κυτταρικές μάζες, δηλαδή όγκοι.

Η παθολογική αυτή συμπεριφορά οφείλεται σε μηχανισμούς όπως (Hanahan & Weinberg 2011):

- αποφυγή της προγραμματισμένης κυτταρικής απόπτωσης
- μειωμένη ευαισθησία σε σημάδια αναστολής της ανάπτυξης
- προσαρμογή σε αντίξοες συνθήκες
- ενίσχυση της αγγειογένεσης για την εξασφάλιση θρεπτικών ουσιών
- διήθηση ιστών και εξάπλωση μέσω της κυκλοφορίας του αίματος

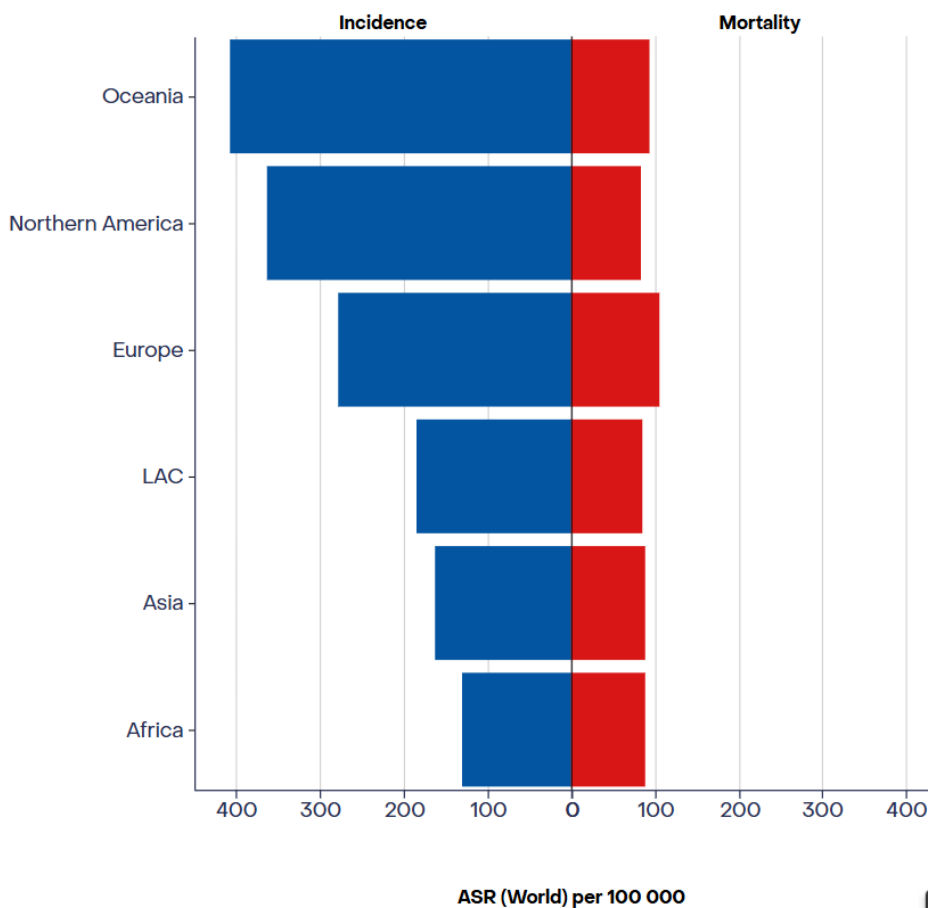
Όταν τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται και σε άλλες περιοχές του σώματος, δημιουργούν μεταστάσεις, δευτερεύοντες όγκους που διατηρούν χαρακτηριστικά του αρχικού καρκίνου. Ο καρκίνος μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό και σήμερα έχουν αναγνωριστεί πάνω από 200 διαφορετικοί τύποι. Κάθε μορφή απαιτεί εξατομικευμένη διαχείριση, καθώς η βιολογική συμπεριφορά διαφέρει (ΕΟΔΥ 2021).

1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, καταλαμβάνοντας τη δεύτερη θέση μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το 2018, σύμφωνα με το National Cancer Institute, καταγράφηκαν 18,1 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου και 9,5 εκατομμύρια σχετικοί θάνατοι. Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι μέχρι το 2040, τα νέα κρούσματα θα φτάσουν τα 29,5 εκατομμύρια ετησίως, ενώ οι θάνατοι αναμένεται να αγγίξουν τα 16,4 εκατομμύρια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου παρατηρούνται σε χώρες με μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής, υψηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης και ανώτερο βιοτικό επίπεδο. Ωστόσο, για ορισμένους τύπους, όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, η συχνότητα είναι αυξημένη σε χώρες με χαμηλότερους δείκτες ευημερίας και πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας (ΕΟΔΥ, 2021).

Ο καρκίνος μπορεί συχνά να θεραπευτεί ειδικά εάν διαγνωστεί σε αρχικό στάδιο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι περισσότερο από το 30% των περιπτώσεων μπορούν να προληφθούν και περίπου το 40% είναι θεραπεύσιμες, όταν εντοπιστούν εγκαίρως. Αν και επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένα άτομα, δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις εμφάνισης της νόσου σε νέους και παιδιά (ΕΟΔΥ 2021).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι πιο κοινοί τύποι καρκίνου στους άνδρες είναι του προστάτη, των πνευμόνων και του παχέος εντέρου, ενώ στις γυναίκες, του μαστού, των πνευμόνων και του παχέος εντέρου. Η θνησιμότητα παραμένει υψηλότερη στους άνδρες (189,5 θάνατοι/100.000) σε σχέση με τις γυναίκες (135,7/100.000), με τη μεγαλύτερη θνησιμότητα να καταγράφεται στους Αφροαμερικανούς άνδρες (227,3/100.000) και τη μικρότερη στις γυναίκες Ασιατικής/Νησιωτικής καταγωγής του Ειρηνικού (85,6/100.000). Τον Ιανουάριο του 2019, στις ΗΠΑ υπήρχαν περίπου 16,9 εκατομμύρια άνθρωποι που είχαν επιβιώσει από κάποια μορφή καρκίνου. Ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί σε 22,2 εκατομμύρια μέχρι το 2030 (National Cancer Institute 2020).



Εικόνα 1-1 Γράφημα Επιπολασμού όλων των τύπων Καρκίνου το 2022

(Πηγή: [Cancer TODAY](https://gco.iarc.who.int) | [IARC](https://gco.iarc.who.int) - <https://gco.iarc.who.int>)

1.3. Τύποι καρκίνου

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται και αναλύονται οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι καρκίνου στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα που αποτυπώνουν τη συχνότητα εμφάνισής τους. Ειδικότερα, επιλέχθηκαν για μελέτη οι εξής μορφές καρκίνου: ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του δέρματος και του παγκρέατος. Η επιλογή αυτών των τύπων έγινε βάσει της υψηλής τους επίπτωσης και της σημαντικής επιβάρυνσης που επιφέρουν στο σύστημα υγείας, καθώς και της ανάγκης για ενημέρωση και ευαισθητοποίηση γύρω από την πρόληψη, τη διάγνωση και τις θεραπευτικές δυνατότητες που προσφέρονται για κάθε μία από αυτές τις κακοήθειες.

Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος πιο κοινός τύπος καρκίνου για άνδρες και γυναίκες, ξεπερνώντας σε θύματα τον καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού, του προστάτη και του παγκρέατος. Σχετικά με τις αιτίες του, το κάπνισμα θεωρείται ο κύριος παράγοντας κινδύνου, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις η αιτιολογία είναι πολυδιάστατη. Στην πραγματικότητα, περισσότερα από τα μισά περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα διαγιγνώσκονται σε άτομα που έχουν πρόσφατα διακόψει το κάπνισμα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το φύλο, τη διατροφή, χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, ιστορικό καρκίνου και γενετικούς παράγοντες. Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο κατηγορίες: τον μικροκυτταρικό και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Runge & Greganti 2016). Πάνω από το 80% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα ανήκουν στον μη μικροκυτταρικό τύπο, ο οποίος περιλαμβάνει αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και καρκίνωμα μεγάλων κυττάρων (Farhat & Houhou 2013). Περίπου το 20% των περιπτώσεων αφορά τον μικροκυτταρικό καρκίνο, ο οποίος είναι πιο επιθετικός, λόγω του γρήγορου πολλαπλασιασμού των κυττάρων και των εκτεταμένων μεταστάσεων (Kalemkerian et al. 2013).

Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, πόνο στο θώρακα και αιμόπτυση. Σε περιπτώσεις μετάστασης, ο καρκίνος μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ, τα

επινεφρίδια, τα οστά, τον εγκέφαλο και τους λεμφαδένες. Στην προχωρημένη φάση, μπορεί να εμφανιστούν απώλεια βάρους, καχεξία, κόπωση και ανορεξία (Runge & Greganti 2016).

Η διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα απαιτεί ιστολογική ή κυτταρολογική επιβεβαίωση. Για την απεικόνιση χρησιμοποιούνται η αξονική τομογραφία θώρακος και η τομογραφία εκτομής ποζιτρονίων, ενώ άλλες διαγνωστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την κυτταρολογική εξέταση πτυέλων, τη βρογχοσκόπηση, τη διαθωρακική βιοψία με λεπτή βελόνη και άλλες εξειδικευμένες τεχνικές (Runge & Greganti 2016).

Η θεραπεία για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, ενώ για τον μικροκυτταρικό καρκίνο η θεραπεία περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και παρηγορητική φροντίδα (Runge & Greganti 2016).

Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, με αιτίες που συχνά παραμένουν ασαφείς. Η νόσος προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένα άτομα. Διάφοροι περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες, όπως η αυξημένη κατανάλωση λιπαρών τροφών, θεωρούνται πιθανοί υπεύθυνοι για τον αυξημένο κίνδυνο. Έναν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα αποτελεί επίσης και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή πολύποδων ή αδеноκαρκινώματος και σε προχωρημένα στάδια μπορεί να μην έχει εμφανή συμπτώματα. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, αλλαγές στις εντερικές συνήθειες και αιμορραγία από το ορθό. Ανάλογα με την περιοχή του εντέρου που επηρεάζεται, τα συμπτώματα διαφέρουν: ο καρκίνος του δεξιού κόλου μπορεί να προκαλέσει λανθάνουσα αιμορραγία και αναιμία, ενώ ο καρκίνος του αριστερού κόλου προκαλεί συχνά εντερική απόφραξη. Για τον καρκίνο του ορθού, το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η αιμορραγία με τα κόπρανα (Runge & Greganti 2016).

Οι μέθοδοι διάγνωσης περιλαμβάνουν την εξέταση FOBT (Fecal Occult Blood Test) για τη λανθάνουσα αιμορραγία, τη σιγμοειδοσκόπηση, την κολονοσκόπηση και την πολυπεκτομή. Η κολονοσκόπηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς επιτρέπει την αφαίρεση πολυπόδων και αδενωμάτων, μειώνοντας έτσι τη συχνότητα εμφάνιση της νόσου κατά 70%. Μία επιπλέον διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την ανάλυση δειγμάτων κοπράνων.

Ωστόσο, οι ενδοσκοπικές τεχνικές, όπως η σιγμοειδοσκόπηση και η κολονοσκόπηση, θεωρούνται πιο ακριβείς και αξιόπιστες για την ανίχνευση πολύποδων και προκαρκινικών αλλοιώσεων στο παχύ έντερο (Schoen et al. 2012).

Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και επικουρική ακτινοθεραπεία, ενώ η διατροφική υποστήριξη είναι κρίσιμη λόγω των διαταραχών σίτισης και των παρενεργειών από τις θεραπείες (Chen et al. 2011).

Καρκίνος του μαστού

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού που δεν συνδέεται με κληρονομικότητα είναι η ηλικία. Οι γυναίκες άνω των 65 ετών διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις νεότερες γυναίκες. Όσον αφορά τους κληρονομικούς τύπους, το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικός παράγοντας, καθώς ευθύνεται για το 5-10% των περιπτώσεων, με μεταλλάξεις που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Σε περιπτώσεις που ο καρκίνος δεν είναι κληρονομικός, το οικογενειακό ιστορικό έχει μικρότερη σημασία ως παράγοντας κινδύνου. Αξιοσημείωτο είναι, ότι τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα, τα οποία μπορεί να προκύπτουν από την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή από μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα και trans λιπαρά, ενδέχεται να συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου (Runge & Greganti 2016).

Ο καρκίνος του μαστού έχει δύο κύριες μορφές: την διηθητική και την μη διηθητική. Η διηθητική μορφή συνήθως εμφανίζεται ως μια ανώδυνη μάζα και μαστογραφικά εντοπίζεται με αποτιτανώσεις και ασυμμετρία του μαζικού αδένα. Αντίθετα, η μη διηθητική μορφή είναι προκαρκινική και μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο με ποσοστό μη ίασης έως 30%. Επιπλέον, περίπου το 20% των διηθητικών καρκίνων δεν εντοπίζονται μέσω μαστογραφίας, γι' αυτό και προτείνεται η συμπληρωματική χρήση φυσικής εξέτασης και άλλων διαγνωστικών μεθόδων, όπως το υπερηχογράφημα και η βιοψία με βελόνα. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ογκολογική Εταιρεία (American Cancer Society, ACS), οι γυναίκες άνω των 20 ετών θα πρέπει να κάνουν αυτοεξέταση των μαστών κάθε μήνα (Runge & Greganti 2016).

Η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει διάφορες μεθόδους ανάλογα με το στάδιο της νόσου, όπως η τοπική εκτομή του όγκου με μασχαλιαίο λεμφαδενικό

καθαρισμό, η μαστεκτομή, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η βιολογική θεραπεία (Runge & Greganti 2016, Cheng & Ueno 2012).

Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και τη διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά. Στα πρώιμα στάδια, ο καρκίνος του προστάτη είναι συνήθως ασυμπτωματικός, ενώ όταν εκδηλωθούν συμπτώματα, συνήθως σχετίζονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Στα προχωρημένα στάδια, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αποφράξεις στην έξοδο της ουροδόχου κύστης, αιματουρία, αποφρακτική ουροπάθεια και πόνο στη μέση (Runge & Greganti 2016).

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση του πρώιμου καρκίνου του προστάτη είναι η δοκιμασία PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο), η οποία γίνεται συνήθως σε άνδρες άνω των 50 ετών και είναι ευαίσθητη και εύχρηστη. Σε περιπτώσεις με αυξημένα επίπεδα PSA ή ψηλαφητά οζίδια, ενδείκνυται βιοψία. Η μέτρηση των επιπέδων PSA συνήθως συνδυάζεται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους, όπως το διορθοδικό υπερηχογράφημα (TRUS). Σχεδόν όλα τα καρκινώματα του προστάτη είναι αδενοκαρκινώματα (Runge & Greganti 2016).

Η θεραπεία περιλαμβάνει ριζική προστατεκτομή, εξωτερική ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία και συντηρητική παρακολούθηση. Η ριζική προστατεκτομή ενδείκνυται για προχωρημένα στάδια και μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, όπως στυτική δυσλειτουργία και ακράτεια ούρων. Η συντηρητική παρακολούθηση προτείνεται σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο, καθώς αποφεύγονται οι πρόωρες επιπλοκές από επιθετικές θεραπείες (Runge & Greganti 2016).

Καρκίνος του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος ανήκει στους πιο θανατηφόρους καρκίνους του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος παγκοσμίως. Ο παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με αυτόν είναι η χρήση καπνού, αν και σε πολλές περιπτώσεις η αιτία παραμένει άγνωστη. Συχνά, πριν την διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, αναπτύσσεται σακχαρώδης διαβήτης (Runge & Greganti 2016).

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, πόνο που αντανακλά στην πλάτη και φλεβική θρόμβωση, ενώ η εμφάνιση ίκτερου πρέπει να προκαλεί ανησυχία, καθώς συνδέεται συνήθως με καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος. Η διάγνωση είναι συχνά δύσκολη, καθώς η φλεγμονή σε παγκρεατική μάζα μπορεί να συγκαλύπτει την κακοήθεια (Runge & Greganti 2016).

Η θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (Runge & Greganti, 2016). Οι ασθενείς συχνά αντιμετωπίζουν δραματική απώλεια βάρους και καρκινική καχεξία, λόγω των μετεγχειρητικών συμπτωμάτων και των παρενεργειών των θεραπειών (Ferrucci et al. 2011).

Καρκίνος του δέρματος

Τα περιστατικά καρκίνου του δέρματος, τόσο μελανωματικών όσο και μη μελανωματικών μορφών, παρουσιάζουν σταθερή αύξηση τα τελευταία χρόνια, φτάνοντας να αποτελούν το 40% όλων των διαγνωσμένων κακοηθειών. Η πιο συχνή μορφή μη μελανωματικού καρκίνου είναι το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο ευθύνεται για περισσότερο από το 75% των εν λόγω περιπτώσεων (Runge & Greganti 2016).

Η κύρια αιτία κινδύνου για την εμφάνιση καρκινικών βλαβών στο δέρμα είναι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, γεγονός που εξηγεί γιατί οι καρκίνοι αυτοί εντοπίζονται συχνότερα σε σημεία του σώματος που εκτίθενται στον ήλιο. Άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα και χαμηλή παραγωγή μελανίνης, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, λόγω της μειωμένης φυσικής προστασίας τους από τις ακτίνες UV (Runge & Greganti 2016).

Οι όγκοι αυτοί γενικά αναπτύσσονται με αργό ρυθμό, δεν προκαλούν πόνο, ενώ ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί ήπια αιμορραγία μετά από τραυματισμό. Τα συνήθη σημεία στην κλινική εικόνα περιλαμβάνουν μια κεντρική εξέλκωση ή διάβρωση, ή μια λεπτή, ερυθρή, φολιδωτή πλάκα, η οποία συχνά συγχέεται με άλλες δερματικές παθήσεις, όπως το έκζεμα ή η τριχοφυτίαση. Το μελαγχρωματικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα διακρίνεται από την παρουσία μπλε-μαύρων κηλίδων ή την εμφάνιση ενός σκούρου οζιδίου, λόγω συσσώρευσης μελανίνης στην περιοχή (Runge & Greganti 2016).

Η διάγνωση βασίζεται σε ποικιλία μεθόδων, όπως η βιοψία, η κλινική εξέταση, η δερματοσκόπηση, η ομοεστιακή μικροσκοπία και η τηλεδερματολογία. Η θεραπευτική

προσέγγιση εξαρτάται από παράγοντες όπως το μέγεθος και η θέση του όγκου, ο ιστολογικός του τύπος, η ηλικία του ασθενούς, η πρόσβαση σε θεραπευτικά μέσα και το οικονομικό κόστος. Στις περιπτώσεις μεταστατικής νόσου, συστήνεται η πλήρης χειρουργική αφαίρεση της βλάβης. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν για μικρούς όγκους την απόξεση, την ηλεκτροθερμοκαυτηρίαση ή την κρυοχειρουργική· για μεγαλύτερους όγκους, την ακτινοθεραπεία· ενώ για επιφανειακές αλλοιώσεις, ενδείκνυται η τοπική χημειοθεραπεία. Η χειρουργική αφαίρεση και η τεχνική Mohs εφαρμόζονται σε όλες τις μορφές, με την τελευταία να προτιμάται σε περιπτώσεις με επιθετικό ιστολογικό χαρακτήρα. Οι περισσότεροι ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα παρουσιάζουν εξαιρετική πρόγνωση (Runge & Greganti 2016, Loescher et al. 2013).

Μελάνωμα

Τα άτομα με ανοιχτό τόνο δέρματος και μεγάλο αριθμό σπιλοκυτταρικών σπύλων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Πρόσθετοι παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη της νόσου περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό μελανώματος, την ηλιακή ευαισθησία, την παρουσία φακίδων, τα συχνά ηλιακά εγκαύματα, καθώς και καταστάσεις ανοσοκαταστολής. Το μελάνωμα μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που φαίνεται φυσιολογικό, αλλά και να προκύψει από έναν προϋπάρχοντα σπίλο, γεγονός που καθιστά αναγκαία την τακτική παρακολούθηση και αξιολόγηση πιθανών αλλαγών στην εμφάνιση των σπύλων (Runge & Greganti 2016).

Αρχικά, το μελάνωμα εκδηλώνεται ως μια μελαγχρωματική αλλοίωση που δεν είναι ψηλαφητή, η οποία με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να εξελιχθεί σε οζώδη μορφή. Το μέγεθος και ο χρωματισμός της βλάβης διαφέρουν, με την ασυμμετρία στο σχήμα να αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό. Για τη διάγνωση αξιοποιούνται τεχνικές όπως η επιφωτοβολία, η ψηφιακή επιφωτοβολική μικροεπισκόπηση, καθώς και η βιοψία. Η ταξινόμηση των μελανωμάτων γίνεται βάσει κλινικών και ιστοπαθολογικών κριτηρίων και περιλαμβάνει τις εξής μορφές:

- Κακοήθες μελάνωμα,
- Μελάνωμα που αναπτύσσεται σε κακοήγη φακή
- Οζώδες μελάνωμα
- Επιφανειακά επεκτεινόμενο μελάνωμα

- Μελάνωμα των άκρων
- Δεσμοπλαστικό μελάνωμα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, την εφαρμογή ανοσοθεραπείας ή χημειοθεραπείας, και σε περιπτώσεις με προσβεβλημένους περιοχικούς λεμφαδένες, τη διενέργεια εκλεκτικού λεμφαδενικού καθαρισμού (Runge & Greganti 2016).

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η συχνότερη κακοήθεια του ουροποιητικού συστήματος και ένας από τους πιο διαδεδομένους καρκίνους παγκοσμίως. Η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων της ουροδόχου κύστης είναι επιθηλιακής προέλευσης και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τους κατατάσσει σε 4 βασικούς ιστολογικούς τύπους:

- καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου-ουροθηλιακό καρκίνωμα
- καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου
- αδenoκαρκίνωμα
- αδιαφοροποίητο καρκίνωμα

Εάν εντοπιστεί ο όγκος της ουροδόχου κύστης, στο 75% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται ουροθηλιακός καρκίνος της ουροδόχου κύστης που περιορίζεται στον βλεννογόνο (μη μυοδιηθητική νόσος). Στο υπόλοιπο 25-30% των ασθενών, ο καρκίνος έχει ήδη εισχωρήσει σε βαθύτερα στρώματα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης (μυοδιηθητική νόσος) ή έχει σχηματίσει μεταστάσεις (Runge & Greganti 2016).

Οι παράγοντες κινδύνου που φαίνεται να ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου είναι η ηλικία, το φύλο -με τους άνδρες να εμφανίζουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες-, η έκθεση σε μια σειρά καρκινογόνων ουσιών, με το κάπνισμα να αποτελεί την κυριότερη αιτία έκθεσης σε αυτές, η χρόνια και παρατεταμένη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων και διατροφικοί παράγοντες, όπως η κατανάλωση αλκοόλ, κόκκινου κρέατος και τεχνητών γλυκαντικών (Dobruch & Oszczudłowski 2021).

Συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστης αποτελούν ο πόνος στην κοιλιακή χώρα, το αίσθημα αδυναμίας και σωματικής κόπωσης, η απώλεια βάρους, η επώδυνη ούρηση, η συχνουρία ή επιτακτική

ανάγκη για ούρηση και η μικροσκοπική είτε μακροσκοπική (ακαθάριστη) αιματουρία, οι οποίες είναι και οι σημαντικότερες (Runge & Greganti 2016).

Αναφορικά με τη διάγνωση, ερεθιστικά συμπτώματα και ιδίως η εμφάνιση αιματουρίας δημιουργούν σημαντικές υποψίες για την ύπαρξη ουροθηλιακού καρκίνου. Βέβαια, η αιματουρία δεν συνδέεται απαραίτητα με την εμφάνιση κακοήθειας, όμως απαιτείται εξονυχιστικός έλεγχος και αξιολόγηση του ουροποιητικού συστήματος μέσω απεικονιστικών μεθόδων για την εξακρίβωση ύπαρξης της νόσου. Η υπερηχογραφία και η ενδοφλέβια πυελογραφία αποτελούν ορισμένες από αυτές τις απεικονιστικές μεθόδους. Η πρώτη παρέχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει μία νεφρική μάζα και να καθορίζει αν είναι συμπαγής ή κυστική, ενώ η δεύτερη παρέχει πιο ευκρινή όρια του περιγράμματος των ανώτερων οδών. Ωστόσο, η πυελογραφία μπορεί να μην επιτρέπει αξιόπιστα την αναγνώριση μικρών βλαβών. Άλλες μέθοδοι αποτελούν η σπειροειδής αξονική τομογραφία, η κυτταρολογική ούρων που είναι εξαιρετικά χρήσιμη στη διάγνωση ουροθηλιακών καρκίνων υψηλού βαθμού και η κυστεοσκόπηση με σκοπό να πραγματοποιηθούν πολλαπλές βιοψίες και εκτομή των ορατών βλαβών (Ahmadi, Duddalwar & Daneshmand 2021).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της μη μυοδιηθητικής νόσου, όπου ο όγκος περιορίζεται στο βλεννογόνο, περιλαμβάνει την αφαίρεσή του με διουρηθρική εκτομή και έπειτα χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία απευθείας μέσα στην ουροδόχο κύστη, για την αποφυγή της πιθανότητας υποτροπής. Σε περίπτωση μυοδιηθητικής νόσου, όπου ο όγκος έχει διηθήσει στο μυϊκό χιτώνα της ουροδόχου κύστης ή έχει επεκταθεί στους γύρω ιστούς, αρχικά συστήνεται χημειοθεραπεία και στη συνέχεια ριζική κυστεκτομή. Τέλος, σε περίπτωση μεταστατικής νόσου, η χημειοθεραπεία είναι η καταλληλότερη μέθοδος και κατόπιν η ακτινοθεραπεία με στόχο την καταστολή του πόνου και τον αιμοστατικό έλεγχο (Patel, Oh & Galsky 2020).

1.4. Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο

Η ανάπτυξη καρκίνου, ως μια πολυπαραγοντική νόσος, εμφανίζει πολύπλοκη αιτιολογία και επηρεάζεται από μία πληθώρα παραγόντων κινδύνου. Από τη γενετική προδιάθεση μέχρι τις διατροφικές συνήθειες, το περιβάλλον, το επίπεδο φυσικής

δραστηριότητας και τον γενικότερο τρόπο ζωής, οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου. Η κατανόηση και η ανάλυση αυτών των παραγόντων αποτελεί κλειδί για την πρόληψη, τη έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, παρακάτω αναλύονται εκτενώς οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση καρκίνου, κατανεμημένοι σε τρεις βασικές κατηγορίες: χημικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, βιολογικοί παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνονται η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα, οι μεταλλαξιογόνες, καρκινογόνες ενώσεις, οι νιτροζαμίνες, καθώς και διάφορες λοιμώξεις και, τέλος, η γενετική προδιάθεση, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην ευαισθησία συγκεκριμένων ατόμων στην ανάπτυξη καρκίνου.

Χημικοί παράγοντες

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι η πιο επιβλαβής μορφή χρήσης καπνού και αποτελεί παγκοσμίως τον μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου προκαλώντας το θάνατο περίπου 6 εκατομμυρίων ανθρώπων κάθε χρόνο. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, όλα τα προϊόντα καπνού αποτελούν πηγές διαφόρων καρκινογόνων ουσιών και άλλων τοξικών παραγόντων. Ορισμένες καρκινογόνες ουσίες είναι συστατικά του ίδιου του φυτού του καπνού, συμπεριλαμβανομένων των νιτροζαμινών και της της N-νιτροζονορνικοτίνης [NNN], οι περισσότερες από τις οποίες σχηματίζονται κατά την καύση του. Η επεξεργασία, η συντήρηση και η αποθήκευση του καπνού μπορεί επίσης να προκαλέσει το σχηματισμό καρκινογόνων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων της ακεταλδεϋδης και της φορμαλδεϋδης (Leon et al. 2015, Carroll Chapman & Wu 2014, Diethelm & Farley 2015, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012, International Agency for Research on Cancer 2007).

Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), περισσότερα από 70 συστατικά του καπνού θεωρούνται καρκινογόνα για τον άνθρωπο. Ακόμη, έκθεση του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών και των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων έδειξε ότι περισσότερα από 300 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είναι χρήστες προϊόντων καπνού χωρίς τσιγάρο, ενώ έρευνα που διεξήχθη από

την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία έδειξε ότι το κάπνισμα συνδέεται αιτιωδώς με τουλάχιστον 16 τύπους καρκίνου. Η IARC ενοχοποίησε το κάπνισμα ως αιτία αιμοποιητικών όγκων, λάρυγγα, πλακώδους καρκινώματος του στόματος, καρκίνου του φάρυγγα, βρογχίτιδας, οισοφάγου, παγκρέατος, νεφρών, ουροδόχου κύστης, καρκίνου του πνεύμονα, παχέος εντέρου, ρινικής κοιλότητας και παραρρινίων κόλπων, οισοφάγου, στομάχου, παγκρέατος, ήπατος, ουροδόχου κύστης και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του μαστού και λευχαιμία στα παιδιά (Leon et al. 2015, Becher et al. 2018).

Το παθητικό κάπνισμα είναι επίσης καρκινογόνο, καθώς ο καπνός που αναδύεται είναι τέσσερις φορές πιο επιβλαβής από αυτόν που εισπνέει ο καπνιστής. Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα κατά το ένα τέταρτο, τον κίνδυνο καρκίνου του λάρυγγα, του οισοφάγου, της παιδικής λευχαιμίας, του λαιμού, του εγκεφάλου, της ουροδόχου κύστης, του πρωκτού, του στομάχου, αλλά και του μαστού, ειδικά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (American Cancer Society Report). Από μια μελέτη που διεξήχθη στη Σουηδία, με στόχο να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος του παθητικού καπνίσματος στην υγεία, αποδείχθηκε ότι υπήρχε στατιστικά αυξημένος κίνδυνος οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας μεταξύ των παιδιών γυναικών που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ μια άλλη μετανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος για συνολική κακοήθεια, κακοήθεις όγκους του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού, για το λέμφωμα non-Hodgkin και άλλα λεμφώματα, αλλά και για τις κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά γυναικών που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν πάρα πολύ αυξημένος (Boffetta & Malhotra 2018).

Ακόμη, από μελέτες των Becher και Wahrendorf υπολογίστηκε ότι περίπου 400 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα ετησίως προκαλούνται από το παθητικό κάπνισμα (Becher et al. 2018).

Αλκοόλ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στόματος, του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του ήπατος και του μαστού (Chang, Straif & Guha 2012). Το μέγεθος του κινδύνου ποικίλλει και εξαρτάται από την ποσότητα, τον τύπο του αλκοόλ που καταναλώνεται, και άλλους

παράγοντες. Ακόμη και μικρές ποσότητες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση ενός αλκοολούχου ποτού την ημέρα (6-8 g καθαρής αιθανόλης) αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 11%, ενώ δύο ποτά την ημέρα αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 8%. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer IARC) έχει χαρακτηρίσει το αλκοόλ ως καρκινογόνο κατηγορίας I για τον καρκίνο του ήπατος (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012). Το αλκοόλ ενισχύει την ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασίας δρώντας με δύο τρόπους:

- Άμεσα στο βλεννογόνο, εξαλείφοντας το λιπιδικό συστατικό του φραγμού που περιβάλλει το κοκκώδες της επιθηλιακής στιβάδας
- Έμμεσα, μειώνοντας την αποτοξινωτική λειτουργία του ήπατος

Η αποδεκτή ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ για τις γυναίκες είναι 1 μερίδα καθαρού αλκοόλ ημερησίως που ισοδυναμεί με 10g αλκοόλης, δηλαδή ένα ποτήρι κρασί, ένα ποτήρι μύρα ή ένα μικρό ποτήρι πιο δυνατό αλκοόλ (π.χ. ουίσκι). Μια μερίδα είναι 30 ml βότκας (40 % vol.), 100 ml κρασιού (12% vol.), 285 ml δυνατής μύρας (4,9% vol.) ή 375 ml ελαφριάς μύρας. (3,5% vol.) Για τους άνδρες, η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη είναι διπλάσια (Chang et al. 2012, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012).

Επιπλέον, άλλες έρευνες έδειξαν ότι η συστηματική και μακροχρόνια χρήση στοματικών διαλυμάτων αλκοόλης αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα, η χρήση στοματικού διαλύματος με οινόπνευμα δύο φορές την ημέρα, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου, ο οποίος υπερδεκαπλασιάζεται στους καπνιστές, υπερπενταπλασιάζεται στα άτομα που καταναλώνουν πολύ μεγάλες ποσότητες αλκοόλ ημερησίως και σχεδόν πενταπλασιάζεται στα άτομα που καταναλώνουν αποδεκτές ποσότητες αλκοόλ ή καθόλου (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012).

Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η κατανάλωση κρασιού είναι ο σημαντικότερος από όλους τους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά το αλκοόλ, ενώ μέσω μιας μελέτης αποδείχθηκε, ότι η κατανάλωση μύρας και οиноπνευματωδών ποτών δεν αυξάνει τον

κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στόματος, σε αντίθεση με την κατανάλωση κρασιού. Πιο συγκεκριμένα, καταναλώνοντας 35-55 ποτήρια κρασί την εβδομάδα, δηλαδή περίπου 1 λίτρο κρασί την ημέρα, έχει παρατηρηθεί πολύ αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου, ιδίως του λαιμού (Chang et al. 2012).

Η αρνητική επίδραση της υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ δρα συνεργατικά με τη χρήση καπνού, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του στόματος και του λαιμού, του λάρυγγα και του οισοφάγου αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλ από τους καπνιστές. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη συσχέτιση αυτή των δύο παραγόντων κινδύνου είναι οι εξής (Lewandowska et al. 2019):

- αυξημένη διαπερατότητα των καρκινογόνων ουσιών από τον καπνό του τσιγάρου μέσω του στοματικού βλεννογόνου παρουσία αλκοόλης
- αυξημένη διαλυτότητα των καρκινογόνων ουσιών από τον καπνό του τσιγάρου στην αιθανόλη
- αυξημένη παραγωγή ακεταλδεϋδης από την οξείδωση της αλκοόλης

Βιολογικοί παράγοντες

Διατροφή

Η ανθυγιεινή διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου και αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες ανάπτυξης κακοήθων όγκων, λόγω της ύπαρξης πολλών τοξικών ουσιών, που βρίσκονται στην πλειοψηφία των επεξεργασμένων τροφίμων, τα οποία καταναλώνονται κατά κόρον τα τελευταία χρόνια και παρουσιάζουν καρκινογόνο δράση (Lewandowska et al. 2019).

Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνων που μπορούν να αποδοθούν στην ανθυγιεινή διατροφή συνδυαστικά με την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Ταμείου Έρευνας για τον Καρκίνο είναι: ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του μαστού, του οισοφάγου, του στομάχου και του παγκρέατος. Επιπλέον, οι κύριοι διατροφικοί παράγοντες που προδιαθέτουν την εμφάνισή της νόσου είναι οι εξής (Lewandowska et al. 2019):

- υψηλή ενεργειακή πρόσληψη και παχυσαρκία

- υψηλή πρόσληψη λίπους (κορεσμένων και trans λιπαρών)
- ανεπαρκής πρόσληψη διαιτητικών ινών
- χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου
- χαμηλή πρόσληψη βιταμινών
- υψηλή πρόσληψη νατρίου

Σε αυτούς τους παράγοντες, το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCFR) προσθέτει:

- την ανεπαρκή πρόσληψη μη αμυλούχων λαχανικών
- την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος

Επεξεργασμένο κρέας

Η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος είναι ένας παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό έχει βρεθεί ότι πιθανώς σχετίζεται με τα νιτρώδη ή νιτρικά άλατα που χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά (κυρίως στα αλλαντικά, τα καπνιστά και τα παστά τρόφιμα), τη συσσώρευση ετεροκυκλικών αμινών και υδρογονανθράκων κατά τη θερμική επεξεργασία του κρέατος, καθώς και με τις μεγάλες ποσότητες αίμης που διεγείρουν την παραγωγή N-νιτροζικών ενώσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο. Οι υψηλές δόσεις των αλατισμένων, καθώς και πολύ λιπαρών τροφίμων έχουν επίσης καρκινογόνο δράση (Gil et al. 2010, Neuhouwer et al. 2015).

Φρούτα και Λαχανικά

Οι ελλείψεις βιταμινών και μετάλλων, ιδίως βιταμίνης Α και σιδήρου, λόγω μειωμένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του στόματος.

Πολυάριθμα δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνουν, ότι η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να θεωρηθεί ένας ακόμη παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης (Crowe et al. 2013).

Η μετα-ανάλυση που διεξήγαγε ο Huang και η έρευνα EPIC δείχνουν ότι μια διατροφή που βασίζεται σε φυτικά προϊόντα μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου κατά 18 - 40%

(Huang et al. 2012). Η έρευνα EPIC απέδειξε ότι η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων λαχανικών έχει προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση καρκίνου σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ τα αποτελέσματα ενός άλλου μέρους της ίδιας μελέτης δείχνουν, ότι η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων συνδέεται με αυξημένο κατά περίπου 13% κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Επιπλέον δεδομένα έδειξαν, ότι οι φυτικές ίνες που προέρχονται από φρούτα και λαχανικά σχετίζονται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 30%, μέσω της προαγωγής μικροβιακής ποικιλομορφίας του εντέρου και της μείωσης των δεικτών φλεγμονής (Crowe et al. 2013).

Παρόμοιες παρατηρήσεις προκύπτουν και από τη μελέτη Nurses' Health Study II (NSH II), στην οποία συμμετείχαν και παρακολουθούνταν πάνω από 44.000 γυναίκες για 15 χρόνια. Τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι η αυξημένη πρόσληψη κρέατος στην παιδική και εφηβική ηλικία συνδέεται με αυξημένο κατά 43% κίνδυνο εμφάνισης προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, τα αποτελέσματα ενός άλλου μέρους της NSH II (86.000 γυναίκες που παρακολουθούνταν για πάνω από 26 χρόνια) δείχνουν ισχυρή (20%) μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φρούτων και λαχανικών (Farvid et al. 2015, Bracci 2012).

Υδατάνθρακες

Με βάση τα αποτελέσματα της αμερικανικής κοινότητας, η οποία εξέτασε την επίδραση της ινσουλίνης και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, αποδείχθηκε, ότι η διατροφή, η οποία αποτελείται κυρίως από υδατάνθρακες, και πιο συγκεκριμένα ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης, συνδέεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Gil et al. 2010).

Μέσω πολλών επιδημιολογικών μελετών έχει διαπιστωθεί η συσχέτιση μεταξύ του υπέρβαρου, του δείκτη μάζας σώματος και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, ιδίως του παχέος εντέρου και του μαστού. Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC 2002), το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με την εμφάνιση καρκίνου του οισοφάγου, του ενδομητρίου, των νεφρών, του παχέος εντέρου και του μαστού, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από μελέτες του

Παγκόσμιου Ταμείου Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF 2007), οι οποίες συμπεριέλαβαν και τον καρκίνο του ορθού, του παγκρέατος και της χοληδόχου κύστης. Ακόμη, εκθέσεις του WCRF από το 2014 και το 2015 έχουν προσθέσει τον καρκίνο των ωοθηκών και του προστάτη. Ένα αξιοσημείωτο εύρημα της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας αποτελεί το γεγονός ότι μεταξύ των 1,5 εκατομμυρίων νέων περιπτώσεων καρκίνου που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, τουλάχιστον το 20% είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν επίσης, ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογική θεραπεία έχουν χειρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας από ασθενείς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Gil et al. 2010).

Άλλοι επιστήμονες μέσω της μελέτης τους επιβεβαίωσαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 35\text{kg/m}^2$ σε σύγκριση με ασθενείς μέσου βάρους, όπου ο κίνδυνος αυξήθηκε κατά 58%. Αυτή η διαπίστωση έχει παρατηρηθεί μόνο σε νεοπλάσματα που είναι ορμονοεξαρτώμενα (Neuhouser et al. 2015).

Σωματική δραστηριότητα

Όπως προαναφέρθηκε, μεταξύ των παραγόντων που συμβάλλουν στη δημιουργία κακοηθών όγκων είναι και η έλλειψη ή η απουσία σωματικής δραστηριότητας. Αυτό συμβαίνει, διότι η μειωμένη σωματική άσκηση οδηγεί σε σημαντική αύξηση του βάρους, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, ανδρογόνων, ινσουλίνης και ινσουλινοειδών αυξητικών παραγόντων (IGF), παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα οδηγεί επίσης σε αυξημένη έκθεση του μαστικού ιστού στις κυκλοφορούσες ωοθηκικές ορμόνες, καθώς και σε παραμονή υπολειμμάτων τροφής στο παχύ έντερο, αυξάνοντας έτσι τη διάρκεια των πιθανών μεταλλαξιογόνων επιδράσεων στον εντερικό βλεννογόνο (Przybylska, Kurowska & Przybylski 2012, Peterson, De & Nuttall 2012).

Μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ενώσεις στα τρόφιμα

Μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ενώσεις, υπάρχουν σε διάφορα τρόφιμα και μπορεί να είναι φυσικές ουσίες ή να σχηματίζονται ως αποτέλεσμα των κακών συνθηκών επεξεργασίας και αποθήκευσης των τροφίμων. Οι περισσότερες από αυτές ονομάζονται γενοτοξίνες, δηλαδή ενεργές μορφές μεταλλαξιογόνων, οι οποίες δεσμεύονται ομοιοπολικά στο μόριο του DNA, τροποποιώντας τη βάση αζώτου, γεγονός που οδηγεί στη σύνθεση μιας πρωτεΐνης με την υποκατεστημένη αλληλουχία. Μια άλλη κατηγορία τοξινών αποτελούν οι μυκοτοξίνες, εξαιρετικά καρκινογόνες και τοξικές ενώσεις που παράγονται από μούχλα, κυρίως *Penicillium*, *Asparagillus* και *Fusarium*. Επί του παρόντος, έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 400 μυκοτοξίνες, εκ των οποίων οι αφλατοξίνες, οι ωχρατοξίνες, οι φουμονισίνες και η κεραλενόνη φαίνεται να εμπλέκονται στην πρόκληση καρκίνου του μαστού, του ήπατος, του οισοφάγου και του προστάτη (Peterson et al. 2012). Αυτές εμφανίζονται κυρίως κατά την αποθήκευση πολυάριθμων τροφίμων, συνηθέστερα στον αραβόσιτο και τα φιστίκια (Lewandowska et al. 2019, González & Agudo 2012).

Νιτροζαμίνες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι νιτροζαμίνες είναι ενώσεις με ισχυρές καρκινογόνες ιδιότητες, που απαντώνται σε πολλά τρόφιμα, κυρίως στο παστό κρέας και στα καπνιστά ψάρια, αλλά και στη μύρα, στη σάλτσα σόγιας και σε άλλα. Μελέτες σχετικά με τη δυσμενή επίδραση των νιτροζαμινών έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση με τον καρκίνο του στομάχου. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες προκύπτουν κατά την ατελή καύση οργανικής ύλης και περιέχουν ένα συμπυκνωμένο σύστημα αρωματικών δακτυλίων, εκ των οποίων οι πιο καρκινογόνοι είναι το βενζο[α]πυρένιο και το βενζο[α]ανθρακένιο. Οι ενώσεις αυτές βρίσκονται στα φρέσκα λαχανικά, το τσάι, τα καπνιστά λουκάνικα, το ζαμπόν, το κονιάκ και το ούισκι αλλά σχηματίζονται επίσης κατά το ψήσιμο, το τηγάνισμα και το κάπνισμα. Ακόμη, ισχυρή μεταλλαξιογόνο δράση παρουσιάζουν ο καβουρδισμένος καφές, τα καπνιστά ψάρια και κρέατα. Οι ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες είναι ισχυρές μεταλλαξιογόνες ενώσεις που παράγονται κατά τη θερμική επεξεργασία τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Σχηματίζονται στους 300°C, γι' αυτό και μπορούν να βρεθούν στην επιφάνεια των ψαριών και του κρέατος που ψήνονται σε ανοιχτή φωτιά. Σε

άλλα προϊόντα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, όπως αυγά, γάλα, τυριά και όσπρια, η παρουσία μεταλλαξιογόνων ουσιών μπορεί να αποδοθεί στη θερμική επεξεργασία τους που οδηγεί σε αλλαγή του χρώματος, η οποία οφείλεται, μεταξύ άλλων, σε ψώρα. Το ακρυλαμίδιο είναι μία ακόμη τοξική και καρκινογόνος ουσία για τον άνθρωπο, που παράγεται κατά τη θερμική επεξεργασία τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε άμυλο, όπως τα πατατάκια, τα τσιπς, ο καφές και το ψωμί (Lewandowska et al. 2019, González & Agudo 2012).

Λοιμώξεις

Κατά την ανάπτυξη του καρκίνου, όλο και περισσότερη προσοχή δίνεται στους λοιμώδεις παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και την εξέλιξη αυτών των ασθενειών. Η έκθεση σε συχνές λοιμώξεις αυξάνεται συνεχώς, λόγω της συσσώρευσης μολυσματικών παραγόντων σε πυκνοκατοικημένες περιοχές και της επαφής με ζώα που μπορεί να αποτελούν σημαντική πηγή καρκινογόνων μολυσματικών παραγόντων (Lewandowska et al. 2019).

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν, ότι μεταξύ των πολυάριθμων μολυσματικών παραγόντων που προκαλούν ή συμβάλλουν στην καρκινογένεση, οι λοιμώξεις από *Helicobacter pylori* σχετίζονται με τον καρκίνο του στομάχου, το *Chlamydia pneumoniae* με τον καρκίνο του πνεύμονα και το *Chlamydia trachomatis* αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Καρκινογόνες ιδιότητες έχουν τεκμηριωθεί και σε ορισμένους ανθρώπινους ιούς, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV), που προκαλεί ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα και λέμφωμα Burkitt και έχει εντοπιστεί σε καρκινικά κύτταρα. Μελέτες υποδεικνύουν τη συμμετοχή του EBV στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του στομάχου, του λεμφώματος Hodgkin, καθώς και του καρκίνου των αμυγδαλών, του ουρανίσκου και της γλώσσας (Lewandowska et al. 2019). Επιπλέον, το *Salmonella typhi* φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος, ενώ ο *Streptococcus bovis* συνδέεται συνήθως με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι λοιμώξεις από τη σπειροχαίτη *Borrelia burgdorferi* που προκαλεί τη νόσο του Lyme σχετίζονται επίσης με λέμφωμα (Cogliano et al. 2010). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 8 (HHV8) συνδέεται με το σάρκωμα Kaposi, το οποίο αναπτύσσεται στο σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) (Lewandowska et al. 2019, Fung et al. 2011).

Ένας άλλος αιτιολογικός παράγοντας υψηλού κινδύνου είναι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), ο οποίος θεωρείται η κύρια μολυσματική αιτία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, της γλώσσας και των αμυγδαλών. Οι λοιμώξεις από ιούς ηπατίτιδας B, C και D (HBV, HCV, HDV) αυξάνουν τον κίνδυνο καρκινογένεσης, καθώς διευκολύνουν την πρόκληση χρόνιων λοιμώξεων, οι οποίες μπορεί να δημιουργήσουν διαταραχές στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, οδηγώντας σε κακοήγη μετασχηματισμό. Το πρωτοπαθές ηπατοκαρκίνωμα πιθανώς σχετίζεται στο 80% των περιπτώσεων με τον HBV, καθιστώντας τον ιό έναν από τους πιο επικίνδυνους καρκινογόνους λοιμωξιολογικούς παράγοντες. Πρόσφατα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έδειξαν, ότι η εφαρμογή των εμβολιαστικών προγραμμάτων HPV σε κορίτσια ηλικίας 9-14 ετών, έχει μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 70% στις χώρες με υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης (Lewandowska et al. 2019, Fung et al. 2011).

Επιπροσθέτως, η μόλυνση από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που ευθύνεται για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που κατέχει τη δεύτερη θέση ως ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Η επίμονη λοίμωξη που προκαλείται από τους ιούς των ανθρώπινων θηλωμάτων τύπου 16 και 18 συμβάλλει στην ανάπτυξη μεταστατικού πλακώδους καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό άνω του 90% και αδενοκαρκινωμάτων σε ποσοστό 75%. Οι τύποι αυτοί εκτιμάται ότι είναι οι πιο διαδεδομένοι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι ιοί (Pierce 2018).

Στην επιδημιολογία της λευχαιμίας, του καρκίνου του πνεύμονα και των λεμφωμάτων, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν ο ιός του πολυώματος των κυττάρων Merkel, ο ανθρώπινος T-λεμφοτροπικός ρετροϊός τύπου 1 (HTLV-1) και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) τύπου 1 και 2. Οι παρασιτικές λοιμώξεις συμβάλλουν επίσης στον σχηματισμό όγκων, με κύριο αιτιολογικό παράγοντα του γαστρικού καρκίνου το *Schistosoma hematobium* και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, τα ηπατικά ακάρεα. Τέλος, οι *Opisthorchis viverrini* και *Clonorchis sinensis* είναι παράσιτα που βρίσκονται κυρίως σε ωμά ή αλλοιωμένα ψάρια και αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος και ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (Pierce 2018, Delbue, Comar & Ferrante 2017).

1.4.1. Τροφές και συστατικά τους με προστατευτικό ή επιβαρυντικό ρόλο στην καρκινογένεση

Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διατροφικών παραγόντων και καρκινογένεσης, εξετάζοντας τον πιθανό ρόλο διαφόρων τροφίμων και συστατικών τους στην ανάπτυξη ή την πρόληψη νεοπλασματικών νόσων. Ειδικότερα, ορισμένες ουσίες που περιέχονται σε τρόφιμα, έχουν εγείρει επιστημονικές ανησυχίες, καθώς μελέτες υποδεικνύουν πως ενδέχεται να έχουν καρκινογόνο ή αντικαρκινική δράση, ανάλογα με τη δοσολογία, τη συχνότητα κατανάλωσης και τη γενική προδιάθεση του ατόμου. Παρόλα αυτά, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα για την επικινδυνότητά τους, καθώς οι διαθέσιμες μελέτες παρουσιάζουν συχνά αντικρουόμενα ευρήματα.

Για τον λόγο αυτό, παρακάτω θα αναφερθούν οι κυριότερες τροφές και τα συστατικά τους που έχουν ενοχοποιηθεί ή θεωρούνται ύποπτα για την ανάπτυξη καρκινογένεσης. Επιπλέον, θα εξεταστούν τα πιθανά βιολογικά μονοπάτια, μέσω των οποίων ασκούν την επίδρασή τους, αλλά και η στάση των διεθνών οργανισμών ως προς την ασφάλειά τους, με σκοπό την αντικειμενική αξιολόγηση των κινδύνων και την καλύτερη κατανόηση του ρόλου τους στη δημόσια υγεία.

Γαλακτοκομικά και συστατικά τους

Από αρκετές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων και κοόρτης έχει παρατηρηθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και της πρόσληψης ασβεστίου. Ωστόσο, τα στοιχεία αυτά δεν είναι απόλυτα συνεπή ακόμη, καθώς από μελέτες σε πολλές λατινικές χώρες δεν έχει παρατηρηθεί τέτοια επίδραση και μάλιστα έχει σημειωθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του ασβεστίου και του καρκίνου του παχέος εντέρου (Aune et al. 2012).

Στη Βουργουνδία της Γαλλίας μία μελέτη ελέγχου περιπτώσεων που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1985 και 1990 με σκοπό τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για τα διάφορα μικροσκοπικά στάδια της αλληλουχίας αδενώματος –

καρκινώματος, είχε ως συμμετέχοντες άτομα ηλικίας 30 έως 75 ετών. Ο γενικός σχεδιασμός της αποτελούνταν από δύο παράλληλες μελέτες. Η μία εξέταζε τους παράγοντες κινδύνου για τα αδενώματα του παχέος εντέρου και η άλλη για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Από τα αποτελέσματα δεν φάνηκε καμία σημαντική επίδραση του ασβεστίου ανεξαρτήτως της πηγής του στον κίνδυνο μικρών ή μεγάλων αδενωμάτων. Μόνο το ασβέστιο που δεν προερχόταν από γαλακτοκομικά προϊόντα έτεινε να σχετίζεται με έναν ελαφρώς μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μικρών αδενωμάτων και στα δύο φύλα. Όσον αφορά τα μεγάλα αδενώματα, υπήρξε μία υπόδειξη ότι το ασβέστιο που προέρχεται από προϊόντα χαμηλών λιπαρών μπορεί να είναι προστατευτικός παράγοντας στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες. Ακόμη, η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού φωσφόρου δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αδενωμάτων, ενώ η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης μικρών αδενωμάτων στις γυναίκες (Aune et al. 2012).

Οι ίδιοι ερευνητές μελετώντας την επίδραση των συστατικών των γαλακτοκομικών προϊόντων στην εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι το ασβέστιο δεν ασκεί σημαντική προστατευτική επίδραση στους άνδρες και τις γυναίκες. Αντίθετα, η πρόσληψη ασβεστίου μέσω γαλακτοκομικών προϊόντων στους άνδρες και η πρόσληψη μη γαλακτοκομικού ασβεστίου στις γυναίκες συσχετίστηκαν με ένα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, όταν η πρόσληψη αυτή ήταν πολύ αυξημένη. Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά υπήρξε μια τάση προς έναν αυξημένο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρόσληψη φωσφόρου μόνο στις γυναίκες (Aune et al. 2012).

Επιπλέον, κανένας συγκεκριμένος τύπος γαλακτοκομικού προϊόντος δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο που παρατηρήθηκε στους άνδρες που έπιναν πλήρες γάλα, στους οποίους παρατηρήθηκε ταυτόχρονα και μέτρια αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μεγάλων αδενωμάτων. Τέλος, κανένας συγκεκριμένος τύπος γαλακτοκομικού προϊόντος δεν σχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης μικρών αδενωμάτων. Όμως, όσον αφορά τους ασθενείς με μεγάλα αδενώματα παρατηρήθηκε, ότι κατανάλωναν σημαντικά λιγότερο γιαούρτι από τους ασθενείς με μικρά αδενώματα (Aune et al. 2012).

Οι περισσότερες μελέτες στις οποίες παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ, όπου η μέση κατανάλωση ασβεστίου είναι χαμηλότερη από

ό,τι στον πληθυσμό της Γαλλίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει στην υπόθεση ότι, μόνο τα άτομα με ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης όγκων του παχέος εντέρου και ότι δόσεις πάνω από ένα ορισμένο επίπεδο μπορεί να μην είναι ευεργετικές. Από ένα πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε ζώα, φάνηκε ότι μια δίαιτα με έλλειψη ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των παχέος εντέρου, αλλά μια υψηλή ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου δεν προσέδωσε πρόσθετη προστασία σε σύγκριση με την τυπική πρόσληψη. Τον ανεξέλεγκτο αυτό πολλαπλασιασμό των κυττάρων του παχέος εντέρου μπόρεσαν να μειώσουν τα συμπληρώματα ασβεστίου σε άτομα με ιστορικό όγκων παχέος εντέρου. Έτσι προτάθηκε ότι το ασβέστιο έχει άμεση επίδραση στα κύτταρα του παχέος εντέρου, προκαλώντας τελική διαφοροποίηση και περιορισμό της ανάπτυξής τους (Aune et al. 2012).

Τέσσερις μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων έδειξαν μία σημαντικά αντίστροφη σχέση όσον αφορά την ανάπτυξη καρκίνου. Πιο αναλυτικά, απέδειξαν ότι ορισμένα γαλακτοκομικά μπορεί να έχουν συγκεκριμένη επίδραση στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι στις χώρες όπου η κατανάλωση γάλακτος είναι υψηλή, μια προστατευτική επίδραση του ίδιου του γάλακτος αποδίδεται παραπλανητικά στο ασβέστιο. Σε άτομα που δεν μπορούν να απορροφήσουν σωστά τη λακτόζη, αυτή φτάνει στο κόλον του παχέος εντέρου χωρίς να έχει διασπαστεί πλήρως στο λεπτό έντερο. Εκεί, τα βακτήρια του παχέος εντέρου ζυμώνουν τη μη απορροφηθείσα λακτόζη, παράγοντας οξέα και αέρια. Η ζύμωση της λακτουλόζης, ενός παρόμοιου σακχάρου στενά συνδεδεμένου με τη λακτόζη, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πλεονέκτημα κατά της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου, καθώς μειώνει το εντερικό pH, μειώνοντας έτσι και τη μετατροπή των πρωτογενών χολικών οξέων, που παράγονται στο ήπαρ, σε δευτερογενή χολικά οξέα. Αυτά τα δευτερογενή χολικά οξέα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης (Aune et al. 2012).

Επιπρόσθετες μελέτες, στις οποίες ερευνήθηκαν κι άλλα συστατικά των γαλακτοκομικών, υπέδειξαν, ότι επιλεγμένα αμινοξέα και πρωτεΐνες, μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου μέσω της αυξημένης σηματοδότησης του mTORC1 (πρωτεϊνικό σύμπλοκο που αποτελεί βασικό ρυθμιστή του κυτταρικού μεταβολισμού, της ανάπτυξης και της επιβίωσης) (Melnik et al. 2012). Επιπλέον, η πρόσληψη γαλακτοκομικών μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις ορμονών στο αίμα, όπως η οιστρονή, η προγεστερόνη, η

ινσουλίνη, και οι αυξητικοί παράγοντες που μοιάζουν με την ινσουλίνη, οι οποίοι σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος (Duell et al. 2013).

Από προηγούμενες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το γάλα αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη, αλλά μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (American Institute for Cancer Research 2007). Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν την πρόσληψη ασβεστίου έχουν υποδείξει μια αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος (Genkinger et al. 2014).

Άλλα πειραματικά δεδομένα από μελέτες που εστίασαν στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν έδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αντίθετα, στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, ιδιαίτερα αυτών με χαμηλά λιπαρά και του αποβουτυρωμένου γάλακτος, συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, η πρόσληψη ασβεστίου από γαλακτοκομικά (>800 mg/ημέρα έναντι <200 mg/ημέρα), η συνολική πρόσληψη βιταμίνης D (>500 IU/ημέρα έναντι <150 IU/ημέρα) και η αυξημένη πρόσληψη λακτόζης παρουσίασαν επίσης αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Melnik et al. 2023).

Ως γνωστόν, συστατικά του γάλακτος που ενδέχεται να έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες, αποτελούν το ασβέστιο και η βιταμίνη D. Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, φαίνεται ότι το ασβέστιο έχει τη δυνατότητα να μειώνει την αύξηση των λιποεπαγόμενων κυτταρικών πολλαπλασιασμών, διατηρώντας έτσι τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, ενώ η βιταμίνη D ρυθμίζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και εμφανίζει ανεξάρτητες από το ασβέστιο αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις. Σε ό,τι αφορά τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου, δεν υπήρξε καμία γραμμική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ούτε στις προεμμηνοπαυσιακές ούτε στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Melnik et al. 2023).

Βιταμίνη E και Τοκοφερόλες

Η βιταμίνη E είναι γνωστή για τις ευεργετικές της ιδιότητες που σχετίζονται με την προστασία από την οξείδωση των λιπιδίων, την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού, τη

διατήρηση της υγείας του δέρματος και των ματιών και τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών. Οι βασικές πηγές της είναι τα φυτικά λίπη και τα ζωικά προϊόντα, όπως τα αυγά και το βούτυρο. Μια μετανάλυση που αφορούσε τη συσχέτιση α-τοκοφερόλης και καρκίνου, έδειξε ότι η συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης στο αίμα σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, ο οποίος μάλιστα μειώθηκε κατά 21% για κάθε αύξηση κατά 25 mg/L της εν λόγω βιταμίνης στο αίμα. Βέβαια, η συσχέτιση αυτή δεν θεωρήθηκε σημαντική καθώς παρατηρήθηκε πληθώρα αντικρουόμενων αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών (Cui, Liu & Xu 2014).

Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης έδειξαν μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των υψηλότερων συγκεντρώσεων τοκοφερολών στο πλάσμα των ανδρών με υποτροπή καρκίνου του προστάτη και της συγκέντρωσης του δείκτη PSA (Prostate-Specific Antigen) στο αίμα. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η υψηλότερη πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε τοκοφερόλες μπορεί να έχει θετική επίδραση στα επίπεδα PSA στους ασθενείς με κίνδυνο υποτροπής (Antwi et al. 2015). Από μία επιπρόσθετη μελέτη κατά την οποία συμμετείχαν 29.097 άνδρες, από τους οποίους 1.732 διαγνώστηκαν με καρκίνο (παρακολούθηση 19 ετών), φάνηκε, ότι η σεροτονίνη α-τοκοφερόλης επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με συγκέντρωση τουλάχιστον 14,2 mg/L α-τοκοφερόλης στο αίμα, είχαν κατά 42% χαμηλότερο κίνδυνο για προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν συγκέντρωση κάτω από 9,3 mg/L. Ενδιαφέρουσα αποτέλεσε και η παρατήρηση, ότι η προστατευτική δράση ήταν ισχυρότερη όταν η βιταμίνη Ε παρέχονταν από συμπληρώματα παρά από διατροφικές πηγές. Ωστόσο, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στον συνδυασμό υψηλών συγκεντρώσεων α-τοκοφερόλης και σεληνομεθειονίνης, μιας οργανικής ένωσης του σεληνίου, όπου το σελήνιο αντικαθιστά το θείο στη μεθειονίνη. Από μελέτη φάνηκε ότι ο συνδυασμός αυτός μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη (Albanes et al. 2014).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο ιδιαίτερος ρόλος της βιταμίνης Ε περιλαμβάνει την πρόληψη των αντιδράσεων οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία ενσωματώνονται στα φωσφολιπίδια και τα γλυκολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και οργανιδίων. Οι ισχυρές αυτές αντιοξειδωτικές δράσεις παρατηρούνται στο στάδιο της αρχικής οξείδωσης, όπου η βιταμίνη Ε εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες πριν προλάβουν να προκαλέσουν παρατεταμένη βλάβη, αλλά και στο στάδιο της διάδοσης, όπου σταματά την αλυσιδωτή αυτοοξείδωση των λιπιδίων. Η δράση της περιλαμβάνει επίσης τη μείωση

του HMG-CoA, ενός ενζύμου που μεταβάλλεται στα καρκινικά κύτταρα και του οποίου οι μεταβολίτες συμβάλλουν στην κακοήγη κυτταρική ανάπτυξη. Εκτός από τις ισχυρές αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, η βιταμίνη E διαθέτει και μη αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην πρόληψη της καρκινογένεσης. Οι σημαντικότεροι από αυτούς τους μηχανισμούς αποτελούν (Oczkowski et al. 2021):

- η αναστολή ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων, μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης των στεροειδών ορμονών, κυρίως των ανδρογόνων (τεστοστερόνη και DHT), στον αδένα του προστάτη
- η μείωση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C
- η ικανότητα διεύθυνσης στους πυρήνες των κυττάρων, όπου δεσμεύει το DNA και αποτρέπει τη ρήξη και μετάλλαξη των αλυσίδων των νουκλεϊκών οξέων, κάτι που αντιστρέφει τη μεταμόρφωση των υγιών κυττάρων σε καρκινικά
- η πρόκληση απόπτωσης μέσω της εμπλοκής της στον κυτταρικό κύκλο

Τέλος, η α-τοκοφερόλη διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο και στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη, καθώς σε συνεργασία με τους μεταβολίτες της αναστέλλει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης, επηρεάζοντας έτσι τις φλεγμονώδεις διαδικασίες που ενδέχεται να επηρεάσουν την καρκινογένεση (Oczkowski et al. 2021).

Όσον αφορά την αλληλεπίδρασή της με άλλες ουσίες, η βιταμίνη E μαζί με τη βιταμίνη C, η οποία συμμετέχει στην αναγέννησή της, προλαμβάνει πιο αποτελεσματικά την οξείδωση των λιπιδίων. Ακόμη, δρα συνεργιστικά με το σελήνιο, υποστηρίζοντας τη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx), ένα ένζυμο που ρόλος του είναι η προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες (Oczkowski et al. 2021).

Φλαβονοειδή

Δύο από τις πιο γνωστές κατηγορίες φλαβονοειδών αποτελούν οι ισοφλαβόνες και οι κατεχίνες, ενώσεις με υψηλή βιολογική δραστηριότητα που χαρακτηρίζονται από φαινολική δομή και περιλαμβάνουν περισσότερες από 4000 χημικές ενώσεις. Βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε πολλά φρούτα και λαχανικά, κυρίως σε πιπεριές, μήλα, κρεμμύδια, καθώς και σε σόγια, δημητριακά, φασόλια, τσάι και ιδιαίτερα στο πράσινο τσάι. Ορισμένες από αυτές τις ουσίες μεταβολίζονται από την εντερική μικροχλωρίδα σε φυτοοιστρογόνα. Τα φλαβονοειδή έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση mRNA των

γονιδίων καταστολέων όγκων, τα οποία σιωπούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του καρκίνου (Ferreira, Martins & Barros 2017, Williamson, Kay & Crozier 2018).

Ισοφλαβόνες

Οι ενώσεις αυτές έχουν την ικανότητα να μειώνουν το μέγεθος των νεοπλασματικών εστιών, γεγονός που τις καθιστά ενεργές και στη φάση της προόδου της νόσου, μειώνοντας τη σοβαρότητά της. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στη μειωμένη θνησιμότητα στους ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες σόγιας και προϊόντων σόγιας και αποδεικνύεται ιδιαίτερα από τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη στον ασιατικό πληθυσμό, η διατροφή του οποίου περιλαμβάνει υψηλές ποσότητες σόγιας. Τα αποτελέσματα μιας μετανάλυσης έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης σόγιας/ισοφλαβόνων και της μειωμένης συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του προστάτη κατά 26%. Από περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων φάνηκε, ότι η κατανάλωση μη ζυμωμένων προϊόντων σόγιας μειώνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη. Παρόλα αυτά η κατανάλωση ζυμωμένων προϊόντων σόγιας δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο της νόσου (Yan & Spitznagel 2009).

Ενδιαφέροντα ευρήματα παρουσιάστηκαν και από μια ακόμη μελέτη, η οποία απέδειξε, ότι μέσω της κατανάλωσης 60 έως 107 mg ισοφλαβόνων ή 30 έως 450 mg μονοφυτοοιστρογόνων ημερησίως, μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε άνδρες με κλινικά επιβεβαιωμένο κίνδυνο. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ισοφλαβόνων σόγιας και του επιπέδου PSA στον ορό σε άνδρες με επιβεβαιωμένη νόσο του προστάτη (Van Die et al. 2014).

Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης με 5.042 γυναίκες επιζώντες του καρκίνου του μαστού στην Κίνα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση τροφίμων σόγιας σχετίζεται σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής και θανάτου σε γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Zarogoulidis et al. 2015).

Πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού (Κατεχίνες)

Οι κατεχίνες είναι γνωστές για τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες, ιδιαίτερα έναντι του καρκίνου του προστάτη. Τα αποτελέσματα από πέντε μελέτες ομάδων και οκτώ μελέτες ασθενών-μαρτύρων με 127.239 συμμετέχοντες και 2.926 περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη, έδειξαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη μετά από αυξημένη κατανάλωση πράσινου τσαγιού, αν και παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των αναλυθέντων δημοσιεύσεων. Βέβαια, μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετανάλυση, η οποία βασίστηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που διερεύνησαν τις επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης εκχυλίσματος πράσινου τσαγιού, ανέφερε αδύναμα στοιχεία για μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη (Filippini et al. 2020). Μία άλλη έρευνα ανέδειξε μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη με υψηλότερη, όμως, κατανάλωση πράσινου τσαγιού και συγκεκριμένα πάνω από επτά φλιτζάνια/ημέρα. Επιπλέον, βρέθηκε προστατευτική επίδραση για τον εν λόγω τύπο καρκίνου, όταν αναλύθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες δοκιμές, κατά τις οποίες χορηγήθηκαν συμπληρώματα κατεχινών σε ημερήσια δόση 400–600 mg για 12 έως 30 μήνες (Oczkowski et al. 2021).

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες των πολυφαινολών του τσαγιού σχετίζονται με την αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, την αναστολή της αγγειογένεσης και την πρόκληση απόπτωσης (Xu et al. 2020). Πειράματα in vitro με τη γραμμή καρκινικών κυττάρων PC-3 από καρκίνο προστάτη έδειξαν μειωμένη έκφραση της Bcl-2, μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει την απόπτωση και του Ki-67, ενός δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, καθώς και αναστολή της μετάστασης των καρκινικών κυττάρων (Wang et al. 2016, Tsai & Chen 2016).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα διατροφικά πρότυπα που βασίζονται σε χαμηλά επεξεργασμένα φυτικά προϊόντα, μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία και να συμβάλλουν ακόμη και στην πρόληψη κατά των διάφορων τύπων καρκίνου και ιδιαίτερα του καρκίνου του προστάτη, αναστέλλοντας όλα τα στάδια της καρκινογένεσης μέσω πολλαπλών μηχανισμών.

Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες του γάλακτος διαχωρίζονται σε πρωτεΐνες ορού γάλακτος, που αποτελούν το 20% των πρωτεϊνών του αγελαδινού γάλακτος και στην καζεΐνη, η οποία

αποτελεί το υπόλοιπο 80%. Οι πρωτεΐνες του ορού, όπως η α-λακταλβουμίνη, η β-λακτοσφαιρίνη, η λακτοφερίνη, η οροαλβουμίνη, οι ανοσοσφαιρίνες και τα γλυκομακροπεπτίδια, προσφέρουν ένα πλήθος χημικών, φυσικών και λειτουργικών ιδιοτήτων, καθώς και αντικαρκινικές ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές συνδέονται με το αμινοξύ κυστεΐνη, το οποίο σε συνδυασμό με τη γλουταμική οξύ σχηματίζει τη γ-γλουταμιλοκυστεΐνη, η οποία στη συνέχεια με τη βοήθεια της γλυκίνης σχηματίζει το γλουταθιόνιο, ένα από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά του οργανισμού, που παίζει κρίσιμο ρόλο στην προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες και τις τοξίνες. Επομένως, η κυστεΐνη, ως κλειδί για τη σύνθεση γλουταθιονίου μπορεί να αποτελέσει περιοριστικό παράγοντα ανάλογα τη διαθεσιμότητά της στον οργανισμό (Zarogoulidis et al. 2015).

Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 184 αμινοξέα. Είναι γνωστή ως μια πολυλειτουργική κυτοκίνη, η οποία επηρεάζει τη δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων και συγκεκριμένα εμπλέκεται στην ανάπτυξη των όγκων, αλλά και στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων καρκινικών κυττάρων (Zarogoulidis, Yarmus & Zarogoulidis 2013). Έχει φανεί ότι τα επίπεδά της είναι αυξημένα σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου και για αυτό έχει χαρακτηριστεί ως διαγνωστικός δείκτης για την πρόγνωση του καρκίνου. Επίσης, υψηλά επίπεδα IL-6 έχουν συσχετιστεί ιδιαίτερα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε γυναίκες με άσθμα, χωρίς ιστορικό καπνίσματος, ενώ η μείωση των επιπέδων IL-6, με τη χορήγηση οιστρογόνων, έχει παρατηρηθεί ότι έχει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά τη μετάσταση σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Zarogoulidis et al. 2015).

Άλλοι παράγοντες, όπως οι αναστολείς πρωτεάσης και συγκεκριμένα το BBI (Bowman-Birk Inhibitor), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στον περιορισμό ανάπτυξης των όγκων. Η πιθανή εμπλοκή του BBI υποδεικνύεται από in vitro μελέτες που δείχνουν ότι ο φυσικός αυτός αναστολέας καταστέλλει την παραγωγή ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου σε διαφοροποιημένα κύτταρα HL-60 και ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας (Zarogoulidis et al. 2015).

Από τα προαναφερόμενα στοιχεία, συνάγεται το συμπέρασμα, ότι οι πρωτεΐνες διαδραματίζουν έναν αναπόφευκτα σημαντικό ρόλο στον καρκίνο, είτε όσον αφορά τη θεραπεία είτε την εξέλιξη της κατάστασης του ασθενούς. Η λειτουργική τους δράση επηρεάζει κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες, όπως η απόπτωση και η οξειδωτική ισορροπία,

καθιστώντας τες παράγοντες κλειδιά στη ρύθμιση της καρκινογένεσης, αλλά και της πρόγνωσης της νόσου.

Ασπαρτάμη

Η ασπαρτάμη, που αποτελεί τον μεθυλεστέρα του διπεπτιδίου ασπαρτικού οξέος-φαινυλαλανίνης, ανακαλύφθηκε τυχαία το 1965 από τον James Schlatter. Έχει βρεθεί ότι είναι 188 φορές πιο γλυκιά από τη ζάχαρη, ενώ έχει την ίδια περιεκτικότητα σε θερμίδες ανά μονάδα βάρους. Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί ένα ιδιαίτερα δημοφιλές τεχνητό γλυκαντικό, το οποίο συναντάται σε πλήθος τροφίμων και ποτών, προσελκύοντας κυρίως άτομα με διαβήτη, εξαιτίας της διπεπτιδικής της σύνθεσης, η οποία δεν απαιτεί ινσουλίνη για τον μεταβολισμό της. Ταυτόχρονα παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες, σε σύγκριση με παλαιότερα γλυκαντικά, όπως η σακχαρίνη και το κυκλαμικό οξύ (Shaher, Mihailescu & Amuzescu 2023).

Ωστόσο, οι κύριοι οργανισμοί ασφάλειας τροφίμων έχουν εκφράσει ανησυχίες σχετικά με τις νευροψυχιατρικές της επιδράσεις και τη νευροτοξικότητά της, λόγω της ικανότητάς της να ενεργοποιεί τους υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος και να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών. Επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν επίσης συσχετίσεις μεταξύ της ημερήσιας πρόσληψης ασπαρτάμης και της αυξημένης προδιάθεσης για κακοήγη νοσήματα, όπως το πολλαπλό μύελωμα και το λέμφωμα Non-Hodgkin, ιδιαίτερα στους άνδρες. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωσή της πρέπει να απαγορεύεται πλήρως σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία, ενώ συνίσταται η μείωση της δόσης ή η πλήρης αποφυγή της κατά τη διάρκεια της (Shaher, Mihailescu & Amuzescu 2023).

Το 1973 ο FDA όρισε ως ανώτατο όριο κατανάλωσης τα 50 mg/kg ημερησίως στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη υιοθετήθηκε ένα μέγιστο επιτρεπτό ημερήσιο όριο στα 40 mg/kg (Wiley 2017). Παρόλα αυτά ορισμένες μελέτες σε αρουραίους, που αφορούσαν τη χρόνια κατανάλωση ασπαρτάμης και την επίδραση αυτής στην καρκινογένεση, διαπίστωσαν ότι ακόμη και χαμηλότερες δόσεις ασπαρτάμης (4 ή 20 mg/kg ημερησίως) οδηγούσαν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων όγκων. Η χορήγηση χαμηλών επιπέδων ασπαρτάμης βρέθηκε επίσης, ότι μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες στο νωτιαίο μυελό. Παρόμοια αποτελέσματα οξειδωτικού στρες μπορεί να παρατηρηθούν σε κύτταρα του

ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα λεμφοκύτταρα, μεταβάλλοντας την εγγενή και επίκτητη ανοσία, καθώς και την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, που μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω ανοσοκαταστολή, διευκολύνοντας τον πολλαπλασιασμό κακοηθών κυττάρων (Shaher et al. 2023).

Η πλειοψηφία των μελετών της επιστημονικής βιβλιογραφίας που πραγματοποίησαν πειράματα σε ζώα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα νεαρά ζώα είναι πιο ευάλωτα σε χημικές και φυσικές καρκινογόνες ουσίες, ιδιαίτερα κατά την προγεννητική περίοδο συγκριτικά με τα ενήλικα ζώα. Το Ινστιτούτο Ramazzini στη Μπολόνια που διεξήγαγε έρευνα σε ιστοπαθολογικά δεδομένα μεγάλης ομάδας ζώων, που τρέφονταν με δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε ασπαρτάμη, επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στο εν λόγω τεχνητό γλυκαντικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους απογόνους (Landrigan & Straif 2021).

Οι πιθανές παρενέργειες της ασπαρτάμης αποδίδονται περισσότερο στα δύο αμινοξέα που απελευθερώνονται κατά την αποδόμησή της, τη φαινυλαλανίνη και το ασπαρτικό οξύ. Πράγματι, μία κλινική μελέτη σε παιδιά που κατανάλωναν 34 mg/kg ασπαρτάμης καθημερινά για δύο εβδομάδες έδειξε αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης και τυροσίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που λάμβανε εικονικό φάρμακο (Shaher et al. 2023).

Η αύξηση των συγκεντρώσεων φαινυλαλανίνης σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών, σεροτονίνης και ντοπαμίνης. Η φαινυλαλανίνη που απελευθερώνεται από την ασπαρτάμη έχει την ικανότητα να μεσολαβεί στην εκδήλωση νευρολογικών επιδράσεων, δεδομένου ότι διαθέτει νευροτοξικές ιδιότητες και επηρεάζει την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, επηρεάζοντας κατ'επέκταση και τη λειτουργία του εγκεφάλου (Choudhary & Lee 2018).

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη, χορηγήθηκε σε ποντίκια ένα επιληπτογόνο φάρμακο και στη συνέχεια ακολούθησε η χορήγηση ασπαρτάμης. Το αποτέλεσμα από το πείραμα αυτό ήταν η αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Αυτό συμβαίνει, επειδή η ασπαρτάμη προκαλεί αύξηση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο πλάσμα σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι της τυροσίνης. Η φαινυλαλανίνη εμποδίζει τη μεταφορά κρίσιμων αμινοξέων στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας το κεντρικό νευρικό σύστημα,

οδηγώντας έτσι τον οργανισμό σε λειτουργικές διαταραχές (Rycerz & Jaworska-Adamu 2013).

Η περίσσεια ασπαρτικού οξέος απαντάται συχνά σε πρωτεΐνες. Ο οργανισμός έχει την ικανότητα να μετατρέψει το ασπαρτικό οξύ σε γλουταμινικό οξύ, ένα νευροδιαβιβαστή, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στο νευρικό σύστημα, όταν βρίσκεται σε πολύ υψηλά επίπεδα. Παρόλα αυτά, οι ειδικοί της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) δεν εντόπισαν ενδείξεις νευροτοξικότητας που να σχετίζονται με την ασπαρτάμη κι έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ασπαρτικό οξύ που προέρχεται από ασπαρτάμη δεν εγείρει ανησυχίες για την ασφάλεια των καταναλωτών (EFSA 2013).

Ανακεφαλαιώνοντας, η ασπαρτάμη, που αλλιώς στα τρόφιμα μπορεί να φέρει τον κωδικό E951, μετά από λεπτομερή και μεθοδική ανάλυση, έχει θεωρηθεί ασφαλής προς κατανάλωση από την EFSA. Η τρέχουσα αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) θεωρείται ασφαλής για τον γενικό πληθυσμό, με ορισμένες επιφυλάξεις, λόγω των αρνητικών επιδράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα που διαπιστώθηκαν από κάποιες κλινικές μελέτες (Ashok et al. 2015). Τέλος, κρίνεται απαραίτητο, κάθε προϊόν που περιέχει ασπαρτάμη να αναγράφει στη διατροφική ετικέτα την ακριβή ποσότητα της γλυκαντικής ουσίας.

1.5. Επιγενετική

Σύμφωνα με ανακοίνωση της Διεθνούς Επιτροπής Ανθρώπινου Γονιδιώματος (International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing) τον Απρίλιο του 2003, ολοκληρώθηκε η αλληλούχηση και των 3.000.000.000.000 ζευγών βάσεων νουκλεοτιδίων, η οποία απέδωσε περίπου 30.000 γονίδια στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Η αλληλούχηση αυτή όμως δεν ήταν αρκετή για την κατανόηση της προέλευσης όλων των ασθενειών, λόγω της σημαντικής φαινοτυπικής ανισότητας και της ευαισθησίας σε ασθένειες (Hyde et al. 2020).

Η επιγενετική ως μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ του περιβάλλοντος και του γονιδιώματος οδηγεί στη μετάβαση από το γονότυπο στο φαινότυπο ρυθμίζοντας το πού και

πότε εκφράζονται τα γονίδια. Ο όρος επιγένεση επινοήθηκε από τον Έλληνα φιλόσοφο Αριστοτέλη για να περιγράψει τη θεωρία του για τη διαφοροποίηση ενός οργανισμού μέσω της ανάπτυξης. Η επιγενετική σήμερα ορίζεται ως ένα κληρονομικό και αναστρέψιμο φαινόμενο που μεταβάλλει τη γονιδιακή έκφραση χωρίς να προκαλεί αλλαγές στην αλληλουχία του DNA (Hyde et al. 2020).

Κάθε σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού έχει πανομοιότυπο γενετικό υλικό, αν και κάθε τύπος κυττάρου εκφράζει μόνο ένα υποσύνολο των γονιδίων του γονιδιώματος ταυτόχρονα. Αυτό σημαίνει ότι τα κύτταρα εξειδικεύονται και εκτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες παρά το γεγονός ότι φέρουν την ίδια γενετική πληροφορία. Το μοτίβο αυτό της γονιδιακής έκφρασης καθορίζει την κυτταρική ταυτότητα και υπαγορεύει τον τρόπο με τον οποίο το κύτταρο ανταποκρίνεται και λειτουργεί εντός του ιστού. Μέσω της επιγενετικής, λοιπόν, καθορίζεται ποια γονίδια θα εκφραστούν και ποια όχι (Hyde et al. 2020).

Κάθε τύπος κυττάρου σε έναν οργανισμό έχει ένα μοναδικό επιγενετικό πρότυπο, το οποίο τροποποιείται συνεχώς κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των κυττάρων και τελικά οδηγεί στη δημιουργία διαφοροποιημένων κυττάρων που αποτελούν τους ιστούς και τα όργανα. Όταν ένα σωματικό κύτταρο υφίσταται τη διαδικασία της μίτωσης, το επιγενετικό πρότυπο του γονικού κυττάρου αντιγράφεται στο εκκολαπτόμενο DNA των θυγατρικών κυττάρων. Πολλά στοιχεία έχουν δείξει επίσης, ότι τα επιγενετικά πρότυπα μπορούν να είναι κληρονομήσιμα από τον γονέα στον απόγονο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί (Hyde et al. 2020).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα επιγενετικά πρότυπα μπορούν να τροποποιηθούν από το περιβάλλον, γεγονός που υπογραμμίζει ότι τα κύτταρα και οι οργανισμοί ανταποκρίνονται σε μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές επιδράσεις, όπως η διατροφή, το στρες ή η έκθεση σε τοξίνες (Hyde et al. 2020).

1.5.1. Σχέση διατροφής και γενετικής

Η ζωή εξαρτάται αποκλειστικά από την ικανότητα των κυττάρων να χρησιμοποιούν τα μόρια και την ενέργεια του περιβάλλοντος για την κυτταρική λειτουργία και την αναπαραγωγή. Οι πολυκύτταροι ζωικοί οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, προσλαμβάνουν ενέργεια και βασικά θρεπτικά συστατικά από τις τροφές. Ορισμένα από αυτά τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά απαιτούνται για τη σύνθεση του DNA, τη

συντήρηση της φυσιολογικής δομής των χρωμοσωμάτων, την επιδιόρθωση βλαβών του DNA που προκαλούνται από ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών ή/και περιβαλλοντικές γενοτοξίνες, καθώς και για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης (Hyde et al. 2020).

Η διατροφή έχει καθοριστική σημασία, καθώς παρέχει βασικά πρόδρομα μόρια για τη βιοσύνθεση νέων μορίων από απλούστερα πρόδρομα μόρια που προέρχονται από τη διατροφή μας, χωρίς να ανακυκλώνονται από τα ήδη υπάρχοντα. Πιο συγκεκριμένα, η σύνθεση των νουκλεοτιδίων πουρίνης και πυριμιδίνης καθορίζουν τον γενετικό κώδικα του DNA (Lane & Fan 2015). Άλλα παραδείγματα πρόδρομων μορίων που παρέχονται από τη διατροφή και απαιτούνται για τη σύνθεση νουκλεοτιδίων είναι το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B12 και η μεθειονίνη. Όταν η βιταμίνη B12 ή και το φυλλικό οξύ βρίσκονται σε έλλειψη, το κύτταρο δε μπορεί να παράξει αρκετά νουκλεοτίδια ώστε να αντιγραφεί σωστά το DNA, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην αντιγραφή του DNA, τη θραύση των αλυσίδων του και χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Fenech 2012).

Όσον αφορά τα μέταλλα των τροφίμων, όπως ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο είναι απαραίτητα, καθώς αποτελούν συμπαράγοντες για τις πολυμεράσες του DNA που απαιτούνται για τη σύνθεση πυρηνικού και μιτοχονδριακού DNA (Sharif et al. 2012). Η σημαντική έλλειψη σε μέταλλα από τον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει στις ίδιες αρνητικές επιδράσεις με αυτές που προκαλούνται λόγω έλλειψης βιταμινών, αλλά και σε σημειακές μεταλλάξεις που μπορεί να έχουν ποικίλες επιπτώσεις στη λειτουργία των γονιδίων και στην έκφραση των πρωτεϊνών (Hyde et al. 2020).

Συνολικά, οι βιταμίνες και τα ανόργανα συστατικά είναι απαραίτητα είτε ως συμπαράγοντες για τα ένζυμα είτε ως μέρος της δομής των πρωτεϊνών (μεταλλοένζυμα) που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, στην πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης του DNA, καθώς και στη συντήρηση και μεθυλίωση του DNA. Επομένως, φαίνεται ότι ο ρόλος των μικροθρεπτικών συστατικών είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση της σταθερότητας του γονιδιώματος (Fenech 2010).

Είναι επίσης σημαντικό να εξεταστούν οι επιδράσεις που προκύπτουν από τον συνδυασμό μικροθρεπτικών συστατικών, όπως το ασβέστιο ή η ριβοφλαβίνη με το φυλλικό οξύ, καθώς επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι αυτοί οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αναλυτικότερα, παρατηρήθηκε προστατευτική επίδραση από την αυξημένη κατανάλωση ασβεστίου, αλλά δυσμενής

επίδραση από την αυξημένη πρόσληψη ριβοφλαβίνης, η οποία ενισχύει τη γονιδιακή βλάβη που προκαλείται από τη χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος. Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη να εξετάζονται όχι μόνο μεμονωμένα μικροθρεπτικά συστατικά αλλά και συνδυασμοί τους σε διαφορετικές δοσολογίες (Fenech 2014).

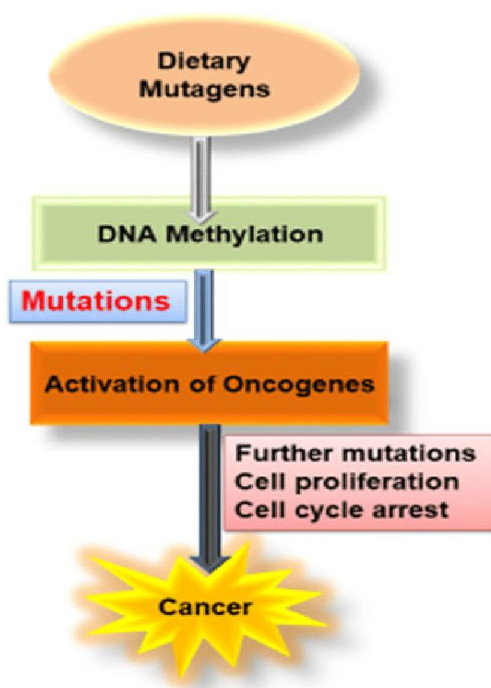
Μία ακόμη σημαντική εξέλιξη που παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια, αποτελεί το γεγονός ότι αν και η βλάβη του DNA που μετράται με διάφορους μοριακούς και κυτταρογενετικούς βιοδείκτες τείνει να αυξάνεται με την ηλικία, οι κατάλληλες τροποποιήσεις στη διαιτητική συμπεριφορά και η επαρκής κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε μικροθρεπτικά συστατικά μπορούν συνδυαστικά να αμβλύνουν τον ρυθμό αύξησης της βλάβης ή ακόμη και να μειώσουν το επίπεδο αυτών των βιοδεικτών (Fenech 2010).

Συμπερασματικά, η διατροφή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην παροχή βασικών μορίων που απαιτούνται για τη σύνθεση του DNA και την επιδιόρθωσή του. Η έκταση της βλάβης του DNA που προκαλείται από ανεπάρκεια και περίσσεια θρεπτικών συστατικών είναι εξίσου υψηλή με εκείνη που προκαλείται από χημικές και φυσικές μεταλλαξιογόνες ουσίες. Για το λόγο αυτό, και δεδομένων των συνεπειών της ελλαττωματικής ανάπτυξης, του αυξημένου κινδύνου εκφυλιστικών ασθενειών και της επιτάχυνσης της γήρανσης που συνδέονται με αυξημένη γονιδιωματική αστάθεια, θα πρέπει να δοθεί πολύ μεγαλύτερη προσοχή στον καθορισμό των διαιτητικών τιμών αναφοράς για την πρόληψη της βλάβης του DNA. Η προοπτική της εξατομικευμένης διατροφής για την πρόληψη βλαβών στο DNA είναι υπαρκτή, αλλά απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για να μπορέσει αυτή η ιδέα να εφαρμοστεί με αξιοπιστία στην πράξη.

1.5.2. Διατροφογενετική-Διατροφογενωμική

Η διατροφογενετική και διατροφογενωμική αποτελούν δύο επιστημονικούς κλάδους που αφορούν τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων διατροφής-γονιδίων και την επίδραση των θρεπτικών συστατικών των τροφών που καταναλώνουμε στον τρόπο με τον οποίο εκφράζονται τα γονίδια μας. Αναλύοντας ξεχωριστά τις δύο αυτές έννοιες: η διατροφογενετική είναι η σχέση μεταξύ διατροφής και ανθρώπινου γονιδιώματος, η οποία ορίζει την έκφραση του γονιδίου και τη μεταβολική ανταπόκριση κάθε ατόμου και επηρεάζει την κατάσταση της υγείας και την ευαισθησία σε ασθένειες. Από την άλλη,

σύμφωνα με τη διατροφογενετική, στο σώμα υπάρχει ένα ολόκληρο σύστημα σηματοδότησης που προδιαθέτει την έκφραση γονιδίων. Τα θρεπτικά συστατικά που προσλαμβάνονται διαμορφώνουν το ερέθισμα ή τα «διατροφικά σήματα» που συλλαμβάνονται από τα αισθητήρια συστήματα στα κύτταρα και επηρεάζουν άμεσα τα πρότυπα έκφρασης γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολιτών. Με λίγα λόγια, η διατροφογενετική μελετά την επίδραση των θρεπτικών συστατικών στην έκφραση του συνόλου των γονιδίων (Kassem et al. 2023).

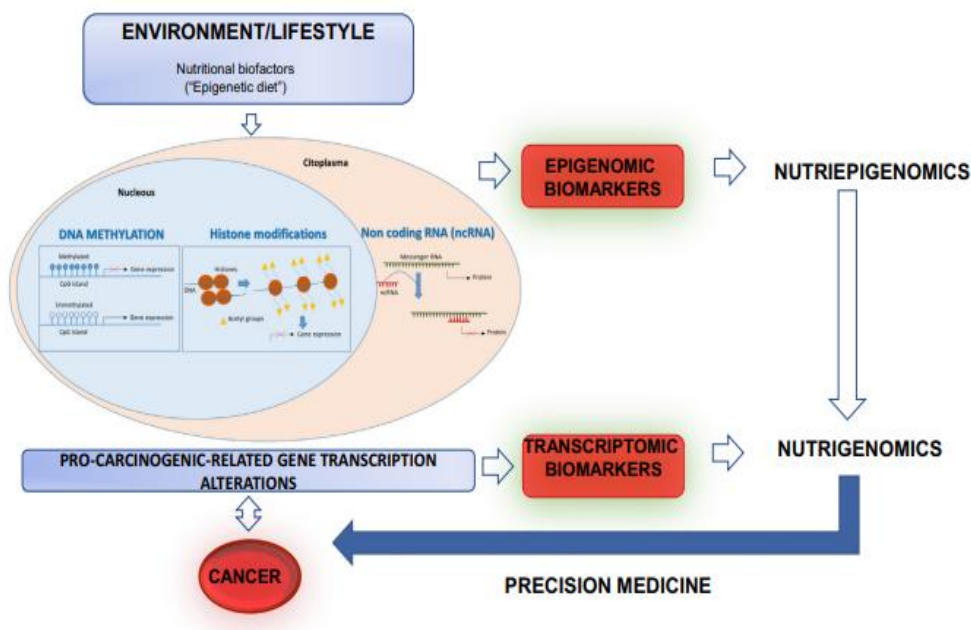


Εικόνα 1-2 Η επιρροή μεταλλαξιογόνων ουσιών της διατροφής στο γονιδίωμα και καρκινογένεση

(Πηγή: Nasir et al. 2020)

Ακόμα κι αν ένας διατροφικός παράγοντας έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να ξεπεράσει κάποια δυσλειτουργία ή ανωμαλία που συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης καρκίνου, είναι δύσκολο να δοθούν γενικές διατροφικές οδηγίες για όλους, καθώς μια διατροφική συμβουλή που μπορεί να είναι ωφέλιμη για ένα άτομο με ευαισθησία στην ασθένεια, μπορεί να μην είναι εξίσου κατάλληλη για άλλα άτομα. Για τους λόγους αυτούς, μια εξέταση υψηλής ακρίβειας και απόδοσης της ρυθμιστικής διαδικασίας που εμπλέκεται

στη νόσο, η οποία επηρεάζεται από ένα συγκεκριμένο διατροφικό συστατικό ή πρότυπο είναι σημαντική, καθώς με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ανοίξει ο δρόμος για νέες θεραπευτικές οδούς κατά του καρκίνου (Kohlmeier et al. 2016).



Εικόνα 1-3 Επιγονιδιωματικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην προώθηση και πρόληψη της καρκινογένεσης

(Πηγή: Crujeiras & De Lorenzo 2020)

Σε αντίθεση με τις γενετικές μεταλλάξεις, οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που οφείλονται σε επιγενετική ρύθμιση κατά την καρκινογένεση μπορούν να αντιστραφούν ή να προληφθούν από χημικές ουσίες. Ως εκ τούτου, η φαρμακευτική αντιμετώπιση που στοχεύει στον επιγενετικό έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαφόρων τύπων καρκίνου (Kohlmeier et al. 2016).

Ο επιγενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει διάφορα επίπεδα ρύθμισης και μη κωδικοποιημένα RNAs συμπεριλαμβανομένων των microRNAs (miRNAs). Μεταξύ αυτών των μηχανισμών, η μεθυλίωση του DNA είναι ο πιο γνωστός, καθώς μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο ενδογενετικές αλλά και διαγονιδιακές περιοχές του γονιδιώματος, τροποποιώντας

τη μεταγραφή των γονιδίων και εμποδίζοντας τη σύνδεση των βασικών μεταγραφικών παραγόντων. Επιπλέον, λαμβάνει χώρα και σε άλλες γονιδιωματικές περιοχές για τη διατήρηση της διαμόρφωσης και της ακεραιότητας των χρωμοσωμάτων, καθώς και για την αποφυγή πιθανών βλαβών από κινητά γενετικά στοιχεία, τα οποία αποτελούν τμήματα του DNA που έχουν τη δυνατότητα να μετακινούνται ή να αντιγράφονται από μια θέση του γονιδιώματος σε μία άλλη. Η μεθυλίωση είναι επίσης γνωστό, ότι τροποποιεί τη λειτουργία του DNA. Όταν συμβαίνει στην περιοχή του υποκινητή ενός γονιδίου, η υπερμεθυλίωση σχετίζεται με μεταγραφική καταστολή και η υπομεθυλίωση με μεταγραφική ενεργοποίηση (Hyde et al. 2020).

Ωστόσο, η συσχέτιση της μεθυλίωσης και έκφρασης γονδιακών σωμάτων παρατηρήθηκε ότι δεν είναι μόνο θετική ή αρνητική, αλλά εξαρτάται και από τον τύπο του κυττάρου. Παγκοσμίως, η υπομεθυλίωση σχετίζεται με σχεδόν όλους τους ανθρώπινους καρκίνους και η τροποποιημένη έκφραση και δραστηριότητά της DNA μεθυλοτρανσφεράσης (DNMT) σχετίζεται με πολυάριθμες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Crujeiras & Casanueva 2015).

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι ικανές να επηρεάσουν την ανάπτυξη καρκίνου επειδή εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση, καθώς και στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου. Επιπλέον, τουλάχιστον τα μισά από όλα τα ογκοκατασταλτικά γονίδια απενεργοποιούνται μέσω επιγενετικών μηχανισμών κατά την καρκινογένεση (Crujeiras & Casanueva 2015).

Όπως έχει προαναφερθεί, διάφορα βιοδραστικά συστατικά φυτικών τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων και των λαχανικών, μπορούν να επηρεάσουν το ανθρώπινο γονιδίωμα άμεσα ή έμμεσα και έτσι να επηρεάσουν την έκφραση των γονιδίων και των γονδιακών προϊόντων. Συνεπώς, τα διατροφικά πρότυπα και/ή συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά μπορούν να τροποποιήσουν πολλαπλές κυτταρικές διαδικασίες που μπορούν να καθορίσουν την έναρξη, την εξέλιξη ή/και τη σοβαρότητα πολλαπλών ασθενειών, όπως ο καρκίνος (Sapienza & Issa 2016).

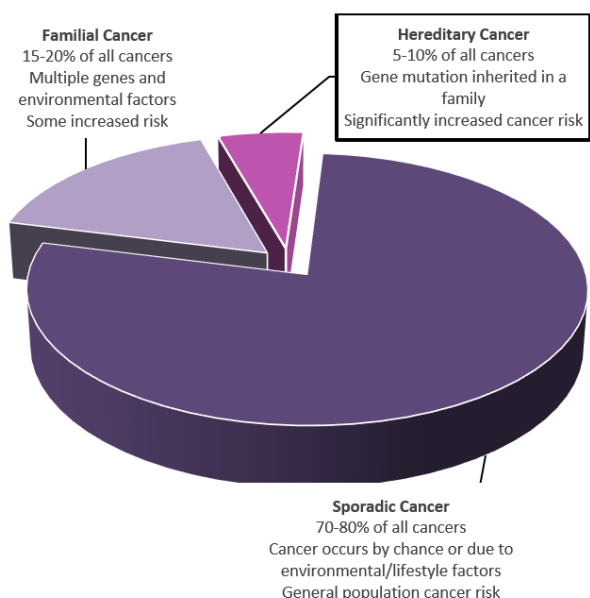
Τέλος, αποδείχθηκε *in vitro* και *in vivo* ότι διάφορα θρεπτικά συστατικά και βιοδραστικές ενώσεις μπορούν να ασκήσουν χημειοπροληπτικά αποτελέσματα μέσω της διαμόρφωσης διαφόρων συστατικών του επιγενετικού μηχανισμού στον άνθρωπο, όπως η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και η ρύθμιση της έκφρασης μη

κωδικοποιημένων miRNAs (Sapienza & Issa 2016). Ως εκ τούτου, έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση διαφόρων διατροφικών παραγόντων μπορεί να μεταβάλλει την επιγενετική κατάσταση και κατά συνέπεια, να ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου.

1.5.3. Γονιδιακή επίδραση διατροφής στον καρκίνο

Στις μέρες μας, εξαιρετικά ανησυχητικό αποτελεί το φαινόμενο της ραγδαίας αύξησης των περιστατικών καρκίνου λόγω της γήρανσης των πληθυσμών σε πολλές χώρες, αλλά και των επιβλαβών διατροφικών προτύπων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και διατροφής είναι ένα από τα πιο ανερχόμενα πεδία της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρόληψη και την εξέλιξη του καρκίνου. Η γονιδιακή επίδραση της διατροφής στον καρκίνο εξετάζει το πώς οι διατροφικές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την καρκινογένεση, καθώς και το πώς οι γενετικές διαφοροποιήσεις του ατόμου επηρεάζουν την ανταπόκριση του οργανισμού σε συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά (De Caterina et al. 2020).

Ο καρκίνος προκαλείται από μια σειρά γενετικών αλλαγών σε ογκοκατασταλτικά γονίδια και ογκογονίδια. Ένα μικρό ποσοστό όγκων μπορεί να οφείλεται σε επίκτητες γενετικές τροποποιήσεις, ωστόσο, οι περισσότεροι καρκίνοι προκύπτουν από αλλαγές που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ζωής λόγω της έκθεσης σε διάφορους παράγοντες, όπως θρεπτικά συστατικά, λοιμώξεις, σωματική αδράνεια και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στην πραγματικότητα, σήμερα εκτιμάται ότι το 30%-40% των τύπων καρκίνου μπορεί να προληφθεί με την κατάλληλη διατροφή, την τακτική σωματική δραστηριότητα και την αποφυγή της παχυσαρκίας (De Caterina et al. 2020).



Εικόνα 1-4 Αιτίες Καρκινογένεσης

(Πηγή: <https://clinicalgenetics.nm.org/cancer-genetics.html>)

Η επίδραση αυτών των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αποσιώπηση ή την έκφραση των γονιδίων πραγματοποιείται μέσω της επιγενετικής ρύθμισης. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές ώστε να ρυθμίζουν τη δυναμική της γονιδιακής έκφρασης. Όλοι οι επιγενετικοί μηχανισμοί που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο υποκεφάλαιο λειτουργούν συνεργιστικά και συνεργατικά για να καθορίσουν την έκφραση των γονιδίων και η κλινική σημασία τους είναι η αναστρεψιμότητα των επιγενετικών μεταβολών (δηλαδή, τα επιγενετικά τροποποιημένα γονίδια μπορούν να αποκατασταθούν μέσω φαρμακευτικών ή διατροφικών παρεμβάσεων). Επομένως, ο ρόλος της επιγενετικής ρύθμισης και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου προσφέρουν μια ευκαιρία για το σχεδιασμό βέλτιστων προληπτικών και θεραπευτικών αντικαρκινικών στρατηγικών. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το γεγονός, έχει διερευνηθεί και εντοπιστεί η δυνατότητα πρόληψης ασθενειών μέσω της κατανάλωσης διαφόρων βιοδραστικών συστατικών της διατροφής, καθώς πολλές από αυτές τις ενώσεις διαθέτουν αντικαρκινικές ιδιότητες, έχουν τη δυνατότητα να διαμορφώνουν την έκφραση των γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών κι έτσι έχουν αντίκτυπο στην έναρξη και την εξέλιξη της ογκογένεσης (De Caterina et al. 2020).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η World Cancer Research Fund International (WCRF) κατηγοριοποίησε το σωματικό λίπος των ενηλίκων και των νεαρών ενηλίκων ως πιθανώς προστατευτικό για τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Ακόμη, βρέθηκε ότι η παχυσαρκία πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του επιθετικού καρκίνου του προστάτη. Το αλκοόλ, αλλά και τρόφιμα που συντηρούνται με αλάτι αυξάνουν πιθανώς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου, ενώ η συχνή κατανάλωση πολύ ζεστών ποτών αυξάνει πιθανώς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του οισοφάγου. Ομάδες επιστημόνων επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου μπορεί πιθανότατα να αυξηθεί από μια διατροφή με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο. Αντίθετα, ο καφές κρίθηκε ότι κατά πάσα πιθανότητα προστατεύει από τον καρκίνο του ήπατος και του ενδομητρίου (Key et al. 2020).

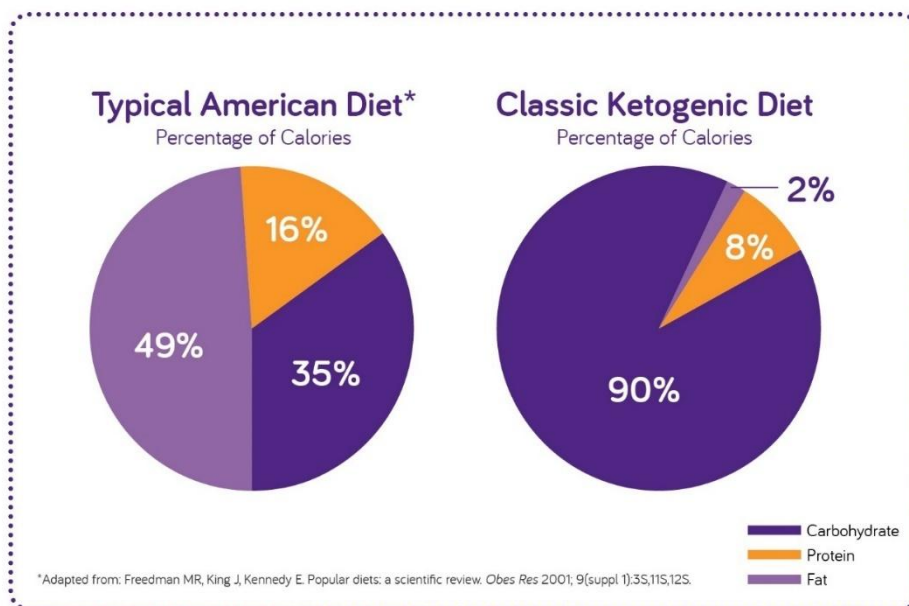
Μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο δείχνει πρόσφατες εκτιμήσεις των ποσοστών περιστατικών του καρκίνου που αποδίδονται σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως διατροφικούς παράγοντες που έχουν ταξινομηθεί από το WCRF ή το IARC ως πειστικά αίτια καρκίνου (Brown et al. 2018). Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία φαίνεται ότι είναι η δεύτερη σημαντικότερη αιτία, υπεύθυνη για το 6,3% των

καρκίνων στο Ηνωμένο Βασίλειο, και αποτελεί την κυρίαρχη αιτία στους μη καπνιστές. Το αλκοόλ (3,3%) και το επεξεργασμένο κρέας (1,5%) συγκαταλέγονται επίσης μεταξύ των κορυφαίων 10 αιτιών. Αναλύσεις από ορισμένες άλλες χώρες έδειξαν ότι για τη Βραζιλία οι εκτιμήσεις ήταν 4,9% για το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, 3,8% για το αλκοόλ και 0,6% για το επεξεργασμένο κρέας (Rezende et al. 2019). Στην Ιαπωνία, ωστόσο, όπου ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι χαμηλότερος, οι εκτιμήσεις ήταν 1,1% για το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, 6,3% για το αλκοόλ και 1,6% για το αλάτι (Inoue et al. 2012).

Κεφάλαιο 2: Κετογονική διατροφή

2.1. Ορισμός κετογονικής διατροφής

Η χρήση της κετογονικής δίαιτας (ΚΔ) ως συμπληρωματική προσέγγιση στη συνήθη θεραπεία καρκίνου, ιδίως έναντι εκείνων του ΚΝΣ, είναι ένα ζήτημα που έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια (Sargaço et al. 2022). Η δίαιτα αυτή χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών και είναι απαραίτητη για την σύνθεση κετονικών σωμάτων και τον καλύτερο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, που με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση του κινδύνου αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και σε απώλεια βάρους (McPherson & McEneny 2012). Επί του παρόντος, τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν σημαντικό ρόλο της ΚΔ στη θεραπεία τόσο νευρολογικών όσο και μη νευρολογικών ασθενειών, όπως: επιληψία, ημικρανία, Alzheimer, νόσος του κινητικού νευρώνα, αυτισμός, σκλήρυνση κατά πλάκας, Parkinson, διαβήτη, παχυσαρκία, καρκίνος, ακμή, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μεταφορέας γλυκόζης τύπου 1 (GLUT-1) και ανεπάρκεια του συμπλέγματος της πυρουβικής αφυδρογονάσης (PDH) (McDonald & Cervenka 2018a, Vidali et al. 2015, Valente et al. 2022).



Εικόνα 2-1 Σύγκριση τυπικής αμερικανικής δίαιτας και κλασικής κετογονικής δίαιτας

(Πηγή: <https://doi.org/10.1038/oby.2001.113>)

2.2. Κέτωση, μηχανισμός κετογένεσης και μεταβολισμός κετονών

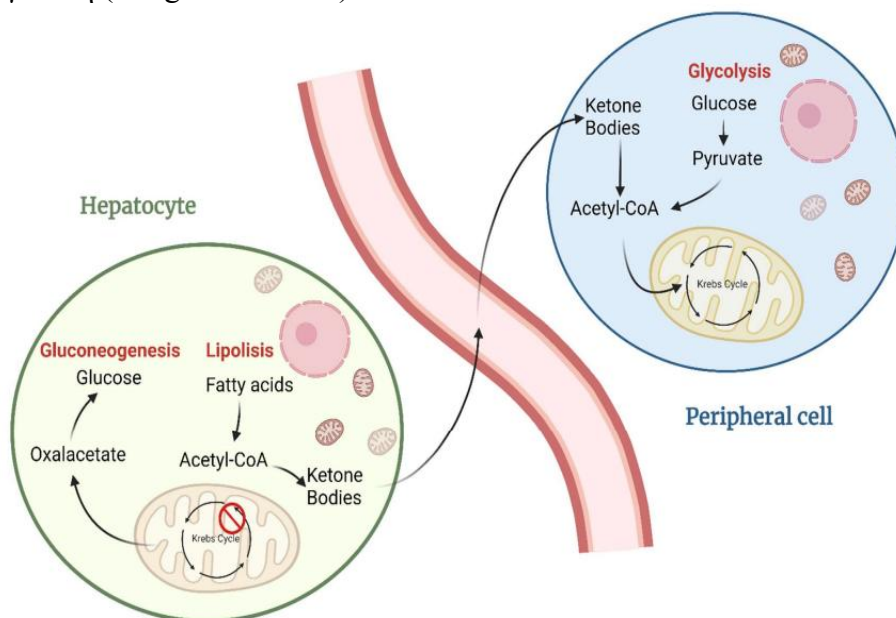
Η κετογονική δίαιτα περιλαμβάνει κάθε παρέμβαση που οδηγεί τον οργανισμό να παράξει κετόνες (β-υδροξυβουτυρικό, ακετοξικό και ακετόνη). Η βιοχημική αυτή διαδικασία ονομάζεται κετογένεση. Οι κετόνες χρησιμοποιούνται ως η μόνη εναλλακτική μορφή ενέργειας για τον οργανισμό και σε αντίθεση με τη γλυκόζη, σχηματίζονται από την πρόσληψη λιπαρών οξέων ή την παραγωγή ενδογενών λιπαρών οξέων, που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της νηστείας, αλλά και σε πολύ χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων (Di Lorenzo et al. 2021, Sampaio 2016).

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί τη γλυκόζη ως πρώτη πηγή ενέργειας. Σε περίπτωση όμως πολύ χαμηλών επιπέδων γλυκόζης δεν θα υπάρχει αυτή η απαραίτητη ενέργεια για τη λειτουργία του εγκεφάλου, ούτε η αποτελεσματικότητα σε ορισμένες βιοχημικές διεργασίες, όπως ο κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA). Έτσι, όταν ο οργανισμός βρεθεί σε αυτή την κατάσταση, τα κετονικά σώματα παρέχουν την απαραίτητη ενέργεια για τις λειτουργίες του εγκεφάλου διασχίζοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (McPherson & McEneny 2012).

Η κετογένεση λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια των ηπατικών κυττάρων, όπου και φτάνουν τα λιπαρά οξέα μέσω της παλμιτυλοτρανσφεράσης της καρνιτίνης, όπου μετατρέπονται σε μόρια ακέτυλο-CoA. Στη συνέχεια, το ακέτυλο-CoA μετατρέπεται σε ακετόνη, ακετοξικό οξύ και β-υδροξυβουτυρικό οξύ χάρη στη δράση διαφόρων ενζύμων (McPherson & McEneny 2012).

Η παραγωγή κετονών διεγείρεται από το έλλειμμα γλυκόζης και από τη μείωση του λόγου ινσουλίνης/γλυκαγόνης με τον εξής τρόπο: Λόγω της διατήρησης σταθερών επιπέδων σακχάρου στο αίμα για την αποφυγή υπογλυκαιμικού κώματος, τα ηπατοκύτταρα πρέπει να χρησιμοποιήσουν όλο το διαθέσιμο οξαλικό οξύ για τη γλυκονεογένεση, προκαλώντας την παρεμπόδιση του πρώτου βήματος του κύκλου Krebs. Ακόμη και ελλείψει διαθέσιμου οξαλοξικού, το ακέτυλο-CoA θα συνεχίσει να παράγεται σε αφθονία μέσω της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, οδηγώντας έτσι στη συσσώρευσή του στο κυτταρόπλασμα. Το συσσωρευμένο ακέτυλο-CoA θα κατευθυνθεί στη συνέχεια προς την παραγωγή ακετοακετικού οξέος, το οποίο με τη σειρά του θα μετατραπεί αυθόρμητα σε ακετόνη. Μόλις τα κετονοσώματα παραχθούν, θα απελευθερωθούν στην κυκλοφορία του αίματος φτάνοντας στα περιφερικά κύτταρα, όπου αφού εισέλθουν στο κυτταρόλυμα (το διαλυτό

μέρος του κυτταροπλάσματος), θα μετατραπούν εκ νέου σε ακέτυλο-CoA. Τώρα το ακέτυλο-CoA μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs κι έτσι, υπάρχει διαθεσιμότητα οξαλοξικού οξέος στο εσωτερικό των περιφερικών ιστών που δεν είναι σε θέση να κάνουν γλυκονεογένεση (Longo et al. 2019).



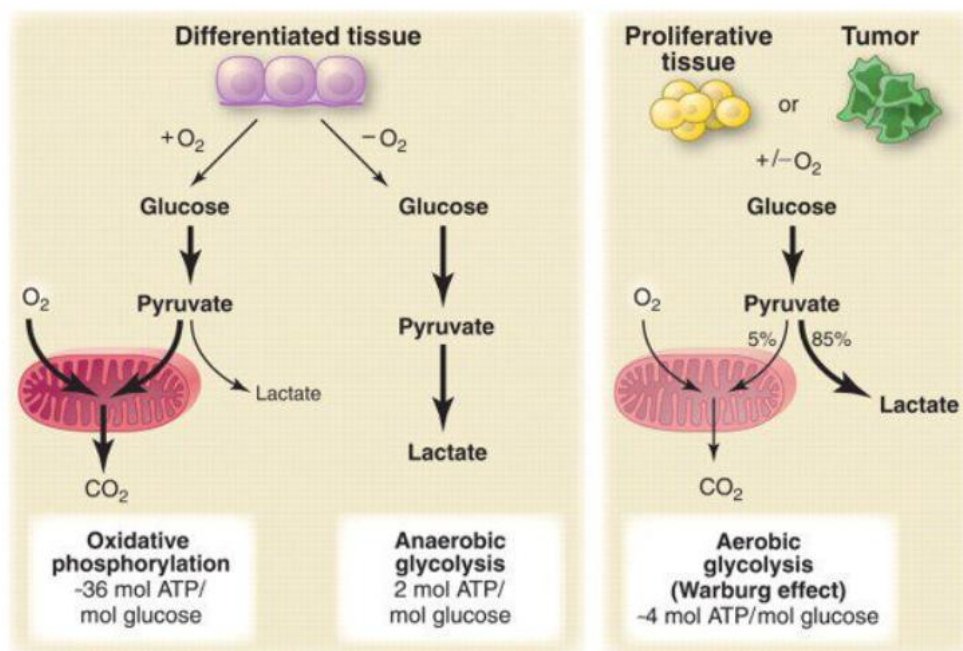
Εικόνα 2-2 Μηχανισμός δράσης στην παραγωγή και αξιοποίηση των κετονικών σωμάτων
(Πηγή: Dal Bello et al. 2022)

2.3. Φαινόμενο Warburg

Το φαινόμενο Warburg αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά και μελετημένα μεταβολικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, το οποίο υπογραμμίζει τις διαφορές μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων, στον τρόπο με τον οποίο παράγουν και καταναλώνουν ενέργεια. Αυτή η μη φυσιολογική μεταβολική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανάπτυξη και την επιβίωση των όγκων, γεγονός που καθιστά το φαινόμενο Warburg ζωτικής σημασίας στην κατανόηση της καρκινογένεσης και των πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ένα από τα κοινά μεταβολικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στους περισσότερους συμπαγείς όγκους είναι η αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης μαζί με εξάρτηση από τη γλυκόλυση. Ο Otto Warburg, ένας πρώιμος παρατηρητής των μεταβολικών

διακρίσεων μεταξύ φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων, διαπίστωσε ότι τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν κατά κύριο λόγο τη γλυκόλυση για την παραγωγή ενέργειας, με αποτέλεσμα την παραγωγή γαλακτικού οξέος, ανεξάρτητα από τη διαθεσιμότητα οξυγόνου για τη λειτουργία των μιτοχονδρίων (Otto Warburg, Wind & Negelein 1927). Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως «φαινόμενο Warburg». Μεταγενέστερες έρευνες δείχνουν, ότι αυτή η μεταβολική αλλαγή προσφέρει στα καρκινικά κύτταρα πλεονεκτήματα, όπως αυξημένη επιβίωση σε υποξικές συνθήκες, ταχεία παραγωγή ενέργειας και ενίσχυση των βιοσυνθετικών μονοπατιών, που είναι απαραίτητα για τον πολλαπλασιασμό τους. Έτσι, συμπεράναν ότι η διαδικασία αυτή συνδέεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επέκταση του καρκίνου. Σημαντικό αποτελεί και το γεγονός, ότι διατροφικά σχήματα, όπως η κετογονική διατροφή, στοχεύουν στο να εκμεταλλευτούν τη μεταβολική ευπάθεια των καρκινικών κυττάρων, τα οποία δεδομένου ότι εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη γλυκόζη, μπορεί να οδηγηθούν σε ενεργειακή κρίση, ελλείψει γλυκόζης και σε περίπτωση προώθησης των κετονικών σωμάτων ως καύσιμο. Τα τελευταία χρόνια, λοιπόν, οι προσπάθειες έχουν αφιερωθεί στον εντοπισμό μιας διατροφικής στρατηγικής, όπως η κετογονική διατροφή, που θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία με στόχο τα καρκινικά κύτταρα (Talib et al. 2021).



Εικόνα 2-3 Ο μεταβολισμός των κυττάρων

(Πηγή <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849637/>)

2.4. Οφέλη και Πιθανοί μηχανισμοί δράσης κετογονικής διατροφής στον καρκίνο

Μεταβολισμός

Πολλές μελέτες έχουν δείξει, ότι η τήρηση της κετογονικής διατροφής θα μπορούσε να μεταβάλλει τον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων και σε ορισμένες περιπτώσεις θα μπορούσε να καταπολεμήσει την εξέλιξη του όγκου. Για παράδειγμα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων προκαλεί μείωση της γλυκόζης που κυκλοφορεί στο αίμα κι έτσι προκαλείται μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και/ή των σηματοδοτικών μονοπατιών του υποδοχέα IGF, βασικών παραγόντων που σχετίζονται με τη γένεση και την εξέλιξη των όγκων (Trayes Kathryn P. & Cokenakes Sarah E.H. 2021).

Η κετογονική διατροφή επιδρά επίσης και στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, τα οποία χρησιμοποιούν την αερόβια ζύμωση για την παραγωγή ενέργειας όταν διαθέτουν δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια. Σε αυτά τα κύτταρα, η κετογονική διατροφή προκαλεί αύξηση των κετονικών σωμάτων και μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων με διαταραγμένη μιτοχονδριακή λειτουργία, τα κετονικά σώματα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενέργειας και κατά συνέπεια τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν (Vidali et al. 2015). Από την άλλη, μελέτες που διεξήχθησαν σε καρκινικά κύτταρα με λειτουργικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να μεταβολίζουν τα κετονικά σώματα μόνο παρουσία ορισμένων ποσοτήτων οξυγόνου, σε υποξικές περιοχές, επομένως δεν θα μπορούσαν να λάβουν ενέργεια από τα κετονικά σώματα, δεδομένης της τήρησης μιας κετογονικής διατροφής. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα τρία μιτοχονδριακά ένζυμα που εμπλέκονται στη χρήση των κετονικών σωμάτων ως πηγή ενέργειας είναι τα SCOT, BDH1 και ACAT1. Ως εκ τούτου, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κετογονικής διατροφής θα πρέπει να αξιολογείται και με βάση την έκφραση αυτών των ενζύμων (Weber et al. 2020).

Πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη συνεργιστική επίδραση της κετογονικής δίαιτας και της χημειοθεραπείας στον μεταβολισμό και την ανάπτυξη του καρκίνου του παγκρέατος, χρησιμοποιώντας ποντίκια ως πειραματικά μοντέλα. Τα μοντέλα αυτά χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: στην πρώτη (ομάδα ελέγχου) τα ποντίκια τρέφονταν αποκλειστικά με κανονική δίαιτα και δε λάμβαναν χημειοθεραπεία, στη δεύτερη τα ποντίκια τρέφονταν

αποκλειστικά με κετογονική διαίτα χωρίς χημειοθεραπεία, στην τρίτη λάμβαναν το χημειοθεραπευτικό σχήμα (FOLFIRINOX), ενώ διατηρούσαν κανονική διαίτα και στην τέταρτη τρέφονταν με κετογονική διαίτα, ενώ παράλληλα λάμβαναν χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μεταβολικές αναλύσεις και ιχνηθέτηση ισοτόπων για να αξιολογήσουν τις μεταβολικές αλλαγές στους όγκους. Διαπίστωσαν ότι η κετογονική διαίτα μείωσε τη χρήση γλυκόζης και αύξησε τη χρήση του 3-υδροξυβουτυρικού κετονικού σώματος, οδηγώντας σε αυξημένο λόγο NADH/NAD και οξειδωτικό στρες στα καρκινικά κύτταρα. Αν και η κετογονική διαίτα μόνη της δεν επηρέασε σημαντικά την ανάπτυξη των όγκων, ωστόσο ο συνδυασμός της με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οδήγησε σε σημαντική καταστολή της ανάπτυξης των όγκων και σε τριπλασιασμό της επιβίωσης συγκριτικά με τη χρήση αποκλειστικά και μόνο χημειοθεραπείας. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η μεταβολική αναπροσαρμογή μέσω της κετογονικής διαίτας μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία των παγκρεατικών όγκων στη χημειοθεραπεία, προσφέροντας μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της θεραπείας του παγκρεατικού καρκίνου (Yang et al. 2022).

Παραμένοντας στο πεδίο του μεταβολισμού, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να τροποποιούν τον μεταβολισμό τους για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες τους σε ενέργεια, ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό (φαινόμενο Warburg) (Otto Warburg et al. 1927). Στον εξωκυττάριο χώρο προκαλεί μείωση της γλυκόζης του αίματος και επιπλέον, στοιχεία δείχνουν ότι μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης και τον IGF-1, με αποτέλεσμα την επακόλουθη αναστολή των αναβολικών σημάτων της οδού mTOR, που ελέγχει πολλές σημαντικές λειτουργίες του κυττάρου (McDonald & Cervenka 2018b). Στον ενδοκυττάριο χώρο, τα κετονικά σώματα έχουν διπλή επίδραση: Το β-υδροξυβουτυρικό άλας μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και έτσι είναι σε θέση να εισέλθει στο εσωτερικό του κύκλου Krebs, ασκώντας θετική επίδραση στα υγιή κύτταρα. Αντίθετα, στα νεοπλασματικά κύτταρα, δρα ως εμπόδιο στο μεταβολισμό, καθώς, λόγω της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, το ακετυλο-CoA δεν μπορεί να παράξει ATP μέσω του κύκλου του Krebs, όπως έχει προειπωθεί. Τα κετονικά σώματα που χρησιμοποιούν τα νεοπλασματικά κύτταρα σε ενδοκυτταρικό επίπεδο, μπορούν επίσης να δράσουν μέσω της ανταγωνιστικής τους δράσης στους μεταφορείς μονοκαρβοξυλικών οξέων με τον εξής τρόπο: ο εν λόγω μεταφορέας χρησιμοποιείται πράγματι τόσο για την είσοδο των κετονικών σωμάτων στο κύτταρο όσο και για την εξαγωγή γαλακτικού. Η κετογονική διατροφή θα μπορούσε, επομένως, να

προκαλέσει μια αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης γαλακτικού στο καρκινικό κύτταρο, μειώνοντας τη δυνατότητα εξόδου του, οδηγώντας έτσι σε δυσμενείς επιδράσεις στην ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (Poff et al. 2014).

Ένας επιπρόσθετος μεταβολικός ενδοκυτταρικός στόχος της κετογονικής δίαιτας στους όγκους είναι η κινάση του πυροσταφυλικού, που αποτελεί το τελευταίο ένζυμο της γλυκολυτικής οδού και συναντάται σε τέσσερις διαφορετικές ισομορφές (Wong et al. 2015). Μελέτες δείχνουν ότι η ισομορφή M2 υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα, λόγω της προ-ογκογενετικής επίδρασής της και του μεταβολικού πλεονεκτήματος που προκαλεί, ιδίως στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, με τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης του HIF-1 (Luo et al. 2011). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η κετογονική διατροφή θα μπορούσε να αναστείλει την έκφραση της συγκεκριμένης ενζυμικής ισομορφής, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η παραγωγή ενέργειας και να προάγεται η απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, το β-υδροξυβουτυρικό θα οδηγούσε επίσης σε σημαντική μείωση άλλων σημαντικών ενζύμων, όπως η εξοκινάση, η γαλακτική αφυδρογονάση και η πυρουβική αφυδρογονάση, αλλά και μείωση στην έκφραση του μεταφορέα GLUT-1 (Ji et al. 2020).

Δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS)

Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου αφορούν αρκετά δραστικά μόρια και ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το μοριακό οξυγόνο και η αύξηση της ποσότητάς τους στα καρκινικά κύτταρα οφείλεται στην αστάθεια που σχετίζεται με το μικροπεριβάλλον των κυττάρων και την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Η αύξηση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στις θεραπείες που στοχεύουν στη διακοπή της εξέλιξης του όγκου και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων ή και στη μειωμένη αποτελεσματικότητά τους (Genc et al. 2022). Στην εξισορρόπηση των επιπέδων ROS συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες, όπως το αντιοξειδωτικό δυναμικό της γλουταθειόνης και η δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2. Ορισμένες μελέτες σε ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με κετογονική διατροφή, έδειξαν αύξηση των επιπέδων γλουταθειόνης που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του παράγοντα Nrf2, που ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση μιας μεγάλης ποικιλίας αντιοξειδωτικών και αποτοξινωτικών κυτταροπροστατευτικών ενζύμων (Pinto et al. 2018). Όλες αυτές οι προστατευτικές επιδράσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την καταστροφή όγκων με κύρια αιτιολογία περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου που προάγουν το

οξειδωτικό στρες, όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του δέρματος, του μεσοθελιώματος, των όγκων του εγκεφάλου κ.λπ. (Genc et al. 2022, Loreto et al. 2020, Morscher et al. 2015, Ciusani et al. 2021).

Η παραγωγή ROS και το οξειδωτικό στρες, ωστόσο, αποτελούν δόικο μαχαίρι για τα νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς από τη μία πλευρά, προσδίδουν ένα «εξελικτικό» πλεονέκτημα που συνδέεται με υψηλότερο ρυθμό μεταλλάξεων, δημιουργία νέων μεταλλάξεων και ολοένα και πιο διαφοροποιημένους κλώνους, ενώ από την άλλη πλευρά, υπάρχει ο κίνδυνος υπέρβασης μιας κρίσιμης τιμής οξειδωτικού στρες, η οποία θα προκαλούσε σοβαρή βλάβη στον όγκο που δεν θα μπορούσε να επιδιορθωθεί από τα νεοπλασματικά κύτταρα (Vendramin, Litchfield & Swanton 2021). Έτσι, οι συμβατικές θεραπείες, όπως η ακτινοβολία και η κλασική χημειοθεραπεία, λειτουργούν με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να κάνουν τη βλάβη των καρκινικών κυττάρων να ξεπεράσει αυτό το μη αναστρέψιμο όριο, προκειμένου να προκαλέσουν το θάνατό τους (Liu et al. 2021).

Ένα ακόμη όφελος της κετογονικής διατροφής είναι η μείωση της διαθεσιμότητας της 6 φωσφορικής γλυκόζης, εμποδίζοντας έτσι την ομαλή λειτουργία της γλυκόλυσης αλλά και της διακλάδωσης της φωσφορικής πεντόζης, μιας εναλλακτικής μεταβολικής οδού, την οποία τα νεοπλασματικά κύτταρα εκμεταλλεύονται στο μέγιστο, καθώς αυτή έχει τη δυνατότητα να παρέχει ανοιγμένη NADP, απαραίτητο συστατικό για την επαναφόρτιση της ανηγμένης γλουταθειόνης και επιτρέπει τον έλεγχο των επιπέδων ROS και του κυτταρικού οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, η οδός αυτή επιτρέπει τη μετατροπή σακχάρων με 6 άτομα άνθρακα, όπως η γλυκόζη, σε σάκχαρα με 5 άτομα άνθρακα, όπως η ριβόζη, απαραίτητο συστατικό των νουκλεϊκών οξέων, καθορίζοντας έτσι επίσης τη μείωση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των όγκων (Alfarouk et al. 2020).

Σε υγιείς ιστούς, δεν παρατηρείται εμφάνιση προ-οξειδωτικής επίδρασης των ROS, αλλά ακόμη κι αν εμφανιζόταν, η κετογονική διατροφή θα ασκούσε προστατευτικό ρόλο, δεδομένου ότι το β-υδροξυβουτυρικό οξύ θα ήταν σε θέση να ενεργοποιήσει μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη αποσύζευξης (UCP-2) και να βελτιώσει την κυτταρική αντιοξειδωτική απόκριση (Alfarouk et al. 2020).

Επομένως, φαίνεται ότι η κετογονική διατροφή σε συνεργασία με τις συμβατικές θεραπείες ασκεί τοξική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα έχει αντιοξειδωτική και προστατευτική επίδραση στους υγιείς ιστούς (Klement & Champ 2014).

Διαμόρφωση γονιδιακής έκφρασης

Η επαγωγή της κετογένεσης αποτελεί ένα πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό του κετογονικού μοντέλου διατροφής που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή β-υδροξυβουτυρικό οξύς (BHB), το αφθονότερο κετονικό σώμα που εμπλέκεται στην καταστολή των αποακετυλασών των ιστονών (HDACs). Τα ένζυμα αυτά συμμετέχουν στη γονιδιακή μεταγραφή αφαιρώντας ομάδες ακετυλίου από τα κατάλοιπα λυσίνης στις ιστόνες. Πολλαπλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των HDACs και της καρκινογένεσης, αποδεικνύοντας την ανασταλτική επίδραση του BHB στα ένζυμα αυτά, οδηγώντας έτσι σε επακόλουθη γονιδιακή ρύθμιση. Σημαντικά ευρήματα επιστημόνων επιβεβαιώνουν ότι το BHB μειώνει τη λειτουργία των HDAC1, HDAC3 και HDAC4 (Huang et al. 2018, Shimazu et al. 2013).

Άλλα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν, ότι η κετογονική διατροφή συμβάλλει στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου, τη θωράκιση των φυσιολογικών κυττάρων από τη χημειοθεραπεία ή τη βλάβη της ακτινοβολίας, στην ενίσχυση των τοξικών επιδράσεων της χημειοθεραπείας έναντι των καρκινικών κυττάρων και στη μείωση της φλεγμονής, ενώ πολυάριθμες προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι αυτός ο τύπος διαιτητικής παρέμβασης θα μπορούσε να αποτελέσει μια ισχυρή αντικαρκινική στρατηγική, αντιστρέφοντας την προκαλούμενη από τον καρκίνο καχεξία και παρατείνοντας την επιβίωση (Talib et al. 2021a, Weber et al. 2020, Cortez & Mackenzie 2021).

Η κετογονική διατροφή είναι ικανή να διαμορφώνει την έκφραση των γονιδίων τόσο άμεσα, μέσω της ρύθμισης της μεθυλίωσης του DNA όσο και έμμεσα, μέσω της τροποποίησης της διαμόρφωσης των ιστονών, της ακετυλίωσης, της μεθυλίωσης και της φωσφορυλίωσης. Οι επιγενετικές αυτές τροποποιήσεις μπορούν να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο η κετογονική διατροφή τροποποιεί θετικά την έκφραση ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών παραγόντων (Dąbek et al. 2020, Talib et al. 2021a).

Ένα ακόμη λιγότερο γνωστό θέμα με μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον είναι αυτό των microRNAs (miRNAs), μόρια που μπορούν να τροποποιήσουν τη γονιδιακή έκφραση συνδέοντας αλληλουχίες συμπληρωματικών mRNA, κατευθύνοντάς τα προς αποικοδόμηση, με αποτέλεσμα την αποσιώπηση ορισμένων γονιδίων. Τα miRNAs εμπλέκονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Σε όλους τους όγκους που αναλύθηκαν, πράγματι, βρέθηκαν μεταβολές στην έκφραση των

miRNAs, γεγονός που είχε ως συνέπεια την ανοδική ρύθμιση των ογκογονιδίων και την καθοδική ρύθμιση των ογκοκατασταλτικών παραγόντων (Shea et al. 2016). Τέτοιες μεταβολές έχουν επίσης παρατηρηθεί σε γλοιοβλαστώματα και συγκεκριμένα: 256 σημαντικά υπερεκφρασμένα miRNA και 95 σημαντικά υποεκφρασμένα miRNA σε πολύμορφο γλοιοβλάστωμα σε σύγκριση με τον υγιή ιστό του εγκεφάλου (Møller et al. 2013).

Φλεγμονή

Η φλεγμονή, που θεωρείται ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του καρκίνου, λόγω της αυξημένης τοπικής και συστηματικής απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, σχετίζεται με τη γένεση και την εξέλιξη του όγκου μέσω της υπερδραστηριοποίησης διάφορων μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης που αφορά την ανοσολογική αντίδραση, την κυτταρική ανάπτυξη και την επιβίωση (Yu & Hong 2021).

Τα λιπαρά οξέα, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα PPAR-alpha, οδηγούν σε μείωση της δραστηριότητας του NF-κB, που ευθύνεται για την ενεργοποίηση φλεγμονών. Με αυτόν τον τρόπο, προκαλείται αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων COX-2 και NOS, τα οποία συνήθως υπερεκφράζονται σε όγκους (Yu & Hong 2021).

Επιπλέον, η κετογονική δίαιτα, είτε εφαρμοζόμενη μόνη της, είτε σε συνδυασμό με τη χορήγηση του φαρμάκου DON (6-διαξο-5-οξο1-νορλευκίνη), ενός ανταγωνιστή της γλουταμίνης, μπορεί να μειώσει την έκφραση του TNF-άλφα, ενός παράγοντα που προκαλεί φλεγμονή. Αυτή η μείωση οδηγεί σε επακόλουθη μείωση της ανάπτυξης των όγκων και της φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα με γλοιοβλάστωμα και μπορεί να αυξήσει την επιβίωση των ατόμων μακροπρόθεσμα (Mukherjee et al. 2019).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στην προφλεγμονώδη αντίδραση κατά τη διαδικασία ανάπτυξης όγκων είναι το φλεγμονόσωμα, ένα μεγάλο ενδοκυτταρικό πολυπρωτεϊνικό σηματοδοτικό σύμπλεγμα, που διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών διεργασιών ως απόκριση σε παθογόνους παράγοντες ή τραυματισμούς, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Sharma & Kanneganti 2021). Έρευνες έχουν δείξει ότι η αναστολή της λειτουργίας του φλεγμονοσώματος επιβραδύνει

την εξέλιξη του καρκίνου, αυξάνοντας την επιβίωση σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με γλοίωμα (Li & Liu 2015). Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ μπορεί να αναστείλει τη συναρμολόγηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 και την παραγωγή κυτταροκινών που εξαρτώνται από αυτό, οδηγώντας έτσι σε μείωση των δεικτών φλεγμονής σε όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (Youm et al. 2015).

Στο πλαίσιο της ανοσοθεραπείας, σε πειράματα με ποντίκια που πάσχουν από γλοιοβλάστωμα, έχει αποδειχθεί ότι η κετογονική διαίτα μπορεί να ενεργοποιήσει ανοσολογικές αποκρίσεις κατά του όγκου. Συγκεκριμένα, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα κυτταροκινών και τη δραστηριότητα της κυτταρόλυσης, που προκαλούν τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, να ενισχύει τη διήθηση των CD4⁺ T λεμφοκυττάρων, μέσω της διατήρησης φυσιολογικών επιπέδων T reg λεμφοκυττάρων, ενώ μειώνει την έκφραση των CD86 και PD-L1, μειώνοντας έτσι την ανοσοκαταστολή που προκαλείται από τον όγκο (Lussier et al. 2016).

Η κετογονική διατροφή έχει επίσης αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσει το οίδημα γύρω από τον όγκο και τις ανάγκες σε στεροειδή. Η μείωση της αγγειογένεσης, που παρατηρήθηκε σε πειράματα ζώων, υποδηλώνει ότι τα ζώα που τρέφονταν με αυτού του είδους τη διαίτα, μπορούσαν να παρουσιάσουν μείωση του οιδήματος περιμετρικά του όγκου. Αναλυτικότερα, η σχέση της αγγειογένεσης με τη μείωση του οιδήματος περιγράφεται ως εξής: οι όγκοι συνήθως ενισχύουν την αγγειογένεση, με σκοπό την κάλυψη των αναγκών τους σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Τα νέα αγγεία που σχηματίζονται όμως, είναι συχνά ασταθή και διαπερατά, με αποτέλεσμα τη διαρροή υγρών στον περιβάλλοντα ιστό, προκαλώντας οίδημα. Σε μελέτη που διεξήχθη σε ζώα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση MRI (μαγνητική τομογραφία), τη 14^η μέρα μετά την εμφύτευση του όγκου, για τη μέτρηση του οιδήματος και αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι τα ζώα που τρέφονταν με κετογονική διαίτα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διπλάσια μείωση του οιδήματος, συγκριτικά με αυτά που τρέφονταν με την τυπική τροφή τρωκτικών (Woolf et al. 2015, Seyfried et al. 2019, Elsakka et al. 2018).

Ογκογονίδια και καταστολείς όγκων

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να υπερεκφράζουν ορισμένα ένζυμα για την προώθηση της τοπικής και συστηματικής εισβολής, τα οποία συμμετέχουν ενεργά

σε διαδικασίες, όπως η αγγειογένεση, η μετανάστευση κυττάρων, η επιδιόρθωση ιστών, ενώ είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην διήθηση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων, καθώς βοηθούν τα κύτταρα να εισχωρήσουν μέσω των εξωκυτταρικών δομών και να εξαπλωθούν. Τα εν λόγω ένζυμα είναι τα MMP-2 και MMP-9 και ανήκουν στην οικογένεια των μεταλλοπρωτεασών, μια ομάδα ενδοπεπτιδασών που εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο και είναι ικανές να διασπούν την εξωκυτταρική μήτρα. Η κετογονική δίαιτα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την έκφραση αυτών των ενζύμων (Woolf et al. 2015).

Η p53 αποτελεί τον κύριο ογκοκατασταλτικό παράγοντα, ο οποίος ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και τη σταθερότητα του γονιδιώματος. Σε φυσιολογικά, υγιή κύτταρα, η p53 παραμένει σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα και είναι λειτουργική. Αντίθετα, σε νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζει μεταλλάξεις και υπερεκφράζεται, προσδίδοντας συχνά αντίσταση στη θεραπεία. Η καταστολή της έκφρασης της μεταλλαγμένης p53, μέσω της αποακετυλίωσης θα μπορούσε να επιφέρει το θάνατο των καρκινικών κυττάρων, αποτελώντας έτσι έναν πιθανό θεραπευτικό μηχανισμό, μία διαδικασία που εκτελείται επιτυχώς εξαιτίας του μηχανισμού της κετογονικής διατροφής (Yue et al. 2017, Liu et al. 2019, Talib et al. 2021).

Μέχρι στιγμής έχει αποδειχθεί ότι διάφορα μόρια μπορούν να ενεργοποιήσουν την AMPK κινάση, ένα ένζυμο υπεύθυνο για τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, που μπορεί να ενεργοποιήσει ογκοκατασταλτικούς παράγοντες, όπως η p53, καταστέλλοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και σταματώντας τον κυτταρικό κύκλο. Τα σημαντικότερα από τα μόρια αυτά αποτελούν: η μετφορμίνη, η κουρκουμίνη, ορισμένα ΜΣΑΦ, ακόμη και τα κετονικά σώματα (Talib et al. 2021, Li et al. 2015).

Τέλος, από μελέτες που ερεύνησαν τη σύγκριση μεταξύ κατανάλωσης κετογονικής διατροφής και τυπικής διαίτας σε όγκους ζώων, προέκυψε ότι το πρώτο είδος διατροφής μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα και την έκφραση ορισμένων κυτταρικών μονοπατιών. Συγκεκριμένα, η κετογονική δίαιτα φαίνεται να καταστέλλει μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τις πρωτεΐνες IGF-1, PDGFR και EGF, οι οποίες συχνά υπερεκφράζονται στα γλοιώματα και οδηγούν στην ενεργοποίηση της Akt (ή πρωτεϊνικής κινάσης B) και του mTOR (mechanistic target of rapamycin). Ο mTOR είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο HIF-1, οι οποίοι αυξάνουν τη μεταγραφή ογκογονιδίων, γλυκομεταφορέων και γλυκολυτικών ενζύμων (Strowd et al.

2015). Η κετογονική διατροφή φαίνεται επίσης να ενισχύει την ανταπόκριση των όγκων όταν χορηγούνται αναστολείς της PI3K (Hopkins et al. 2018).

Κεφάλαιο 3: Είδη Κετογονικής Διατροφής

Όπως έχει γίνει αντιληπτό, η βασική φιλοσοφία της συγκεκριμένης διατροφής στηρίζεται στη σημαντική μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων και στην αντικατάστασή τους με λίπη, γεγονός που προκαλεί τον οργανισμό να εισέλθει σε κατάσταση κέτωσης. Ωστόσο, η κετογονική διατροφή (ΚΔ) δεν είναι μια ενιαία προσέγγιση, αλλά από την πρώτη υιοθέτησή της, έχουν προταθεί διάφορα πρωτόκολλα ανάλογα με τον τύπο της νόσου.

3.1. Κλασσική κετογονική διατροφή- Classic Ketogenic Diet (CKD)

Η κλασική ΚΔ υιοθετήθηκε για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1920 και αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή κετογονικής δίαιτας με την πλουσιότερη βιβλιογραφία. Στο πρωτόκολλο αυτό, το 90% της ενέργειας προέρχεται από το λίπος και το 10% από έναν συνδυασμό υδατανθράκων και πρωτεϊνών. Για την επίτευξή του απαιτείται αποκλεισμός τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, όπως φρούτα, λαχανικά, ψωμί, ζυμαρικά, δημητριακά και ζάχαρη, αλλά και αύξηση κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε λίπη, όπως ξηροί καρποί, κρέμα γάλακτος και βούτυρο. Η αναλογία που χαρακτηρίζει το πρωτόκολλο αυτό είναι 4γρ λίπους προς 1γρ λευκώματος και υδατανθράκων ή αλλιώς 4:1, η οποία επιδέχεται τροποποιήσεις με τους εξής τρόπους: είτε με μείωση του ποσοστού λίπους και αύξηση του ποσοστού λευκώματος και υδατανθράκων σε 2:1 ή 3:1, είτε με αύξηση του ποσοστού λίπους σε 5:1. Η απόφαση για την επιλογή της αντίστοιχης αναλογίας λαμβάνεται με βάση τον επιθυμητό βαθμό κέτωσης του οργανισμού, αλλά και την αποφυγή κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων επιδράσεων της ΚΔ. Η ποσότητα λευκώματος που καταναλώνεται περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό σύμφωνα με τις ημερήσιες ανάγκες του ατόμου και υπολογίζεται περίπου στο 1gr/kg σωματικού βάρους, ενώ η κατανάλωση των υδατανθράκων περιορίζεται σε λιγότερο από 10γρ ημερησίως. Μία εναλλακτική ονομασία αυτού του πρωτοκόλλου είναι: κλασσική κετογονική δίαιτα με λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCT) (Allen et al. 2014, Branco et al. 2016).

3.2. Τροποποιημένη δίαιτα Atkins- Modified Atkins Diet (MAD)

Η τροποποιημένη δίαιτα Atkins εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο νοσοκομείο John Hopkins των Ηνωμένων Πολιτειών και συστήνεται την τελευταία δεκαετία για την αντιμετώπιση της επιληψίας, ενώ παράλληλα αποτελεί μία από τις παραλλαγές της κλασσικής ΚΔ (Auvin 2012, Coppola et al. 2011, Branco et al. 2016). Έχει αναλογία λίπους προς υδατάνθρακες/πρωτεΐνες 0,9:1, με περίπου 65% των θερμίδων να προέρχεται από πηγές λίπους και χαρακτηρίζεται από όχι τόσο δραστικό περιορισμό στην πρόσληψη υδατανθράκων, θερμίδων, υγρών και πρωτεϊνών. Πρωταρχικός της στόχος είναι η αύξηση της κετονουρίας και δευτερεύων στόχος η απώλεια βάρους αν είναι επιθυμητή (Zilberter & Zilberter 2018, Gauthier et al. 2020). Η περιεκτικότητά της σε υδατάνθρακες κυμαίνεται αρχικά στα 10γρ και σταδιακά μπορεί να φτάσει μέχρι και τα 20γρ ημερησίως, σε αναλογία 1:1 (λίπος προς υδατάνθρακες/πρωτεΐνες). Έτσι, προσεγγιστικά αποτελείται κατά 60-65% από λίπος, κατά 30% από πρωτεΐνη και κατά 30% από υδατάνθρακες, γεγονός που καθιστά την εφαρμογή της ευκολότερη σε σχέση με τις περισσότερες αυστηρές αναλογίες 4:1 ή 5:1 της κλασσικής ΚΔ (Giordano et al. 2014).

3.3. Μέσης Αλύσου Τριγλυκεριδίων δίαιτα- MCT Oil Diet (MCTD)

Η δίαιτα αυτή σχεδιάστηκε για πρώτη φορά από τον P. Huttenlocher τη δεκαετία του 1970, με το 60-73% των συνολικών θερμίδων να προέρχεται από λιπαρά. Πρόκειται για μια πιο ευέλικτη και λιγότερο αυστηρή μορφή της κετογονικής δίαιτας, επιτρέποντας τη συμμετοχή μεγαλύτερης ποικιλίας τροφίμων χάρη στο αυξημένο ποσοστό υδατανθράκων και πρωτεϊνών, με αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών 1,9:1. Τα MCTs μετατρέπονται ευκολότερα σε κετόνες επειδή προσπερνούν το ήπαρ, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα κετονών συγκριτικά με τα τριγλυκερίδια μακράς αλύσου (LCT). Έτσι, απαιτείται μικρότερη συνολική πρόσληψη λίπους, γεγονός που επιτρέπει την ένταξη περισσότερων υδατανθράκων και πρωτεϊνών στο διατροφικό σχήμα. Έρευνες δείχνουν, ότι η ισοκατανομή των MCTs στα γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας βελτιώνει την παραγωγή κετονών και την ανοχή των λιπών από τον οργανισμό. Τα MCTs μπορούν να προσληφθούν από τον οργανισμό μέσω της κατανάλωσης φυσικών τροφών, σε μορφή ελαίων ή σκόνης που

προστίθεται στα γεύματα. Το λάδι καρύδας, που περιέχει περίπου 90% λιπαρά οξέα μέσης αλύσου, αποτελεί εξαιρετική πηγή MCTs. Οι τέσσερις τύποι τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου διαφέρουν ως προς τον αριθμό των ατόμων άνθρακα, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία και είναι: το Εξανικό ή Καπροϊκό οξύ-Caproic Acid (C6), το Οκτανοϊκό ή Καπρυλικό οξύ - Caprylic Acid (C8), το Δεκανοϊκό ή Καπρικό οξύ - Capric Acid (C10) και το Δωδεκανικό ή Λαυρικό οξύ - Lauric Acid (C12) (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Το καπροϊκό οξύ μπορεί να προκαλέσει αίσθηση καύσου στο πίσω μέρος του λαιμού κατά την κατάποση τροφών που το περιέχουν, ενώ μπορεί επίσης να προκαλέσει γαστρεντερικές ενοχλήσεις. Επομένως, παρόλο που είναι ιδιαίτερα κετογόνο, χρειάζεται να φιλτράρεται πριν από την κατανάλωση (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Το καπρυλικό οξύ, το οποίο απαιτεί μόνο τρία στάδια για να μετατραπεί σε κυτταρική ενέργεια (ATP), συγκριτικά με τη ζάχαρη που χρειάζεται 26 βήματα, είναι το τριγλυκερίδιο μέσης αλύσου με τον ταχύτερο ρυθμό μεταβολισμού στον εγκέφαλο. Αποτελεί επίσης το πιο κετογονικό MCT και προάγει την υγεία του εντέρου μέσω των αντιμικροβιακών του ιδιοτήτων. Γι' αυτό και αποτελεί το πιο ακριβό έλαιο της κατηγορίας του (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Το καπρικό οξύ μετατρέπεται σε κυτταρική ενέργεια πιο αργά από το καπρυλικό οξύ, αλλά παραμένει εξίσου κετογόνο (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Το λαυρικό οξύ κατατάσσεται θεωρητικά στα MCTs, αλλά μεταβολικά δρα περισσότερο όπως τα τριγλυκερίδια μακράς αλύσου, καθώς πρέπει να περάσει από το ήπαρ πριν γίνει διαθέσιμο ως πηγή ενέργειας για το σώμα. Έχει παρόμοια οφέλη για την υγεία και το γαστρεντερικό σύστημα με αυτά του καπρυλικού και του καπρικού οξέος (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

3.4. Τροποποιημένη Μέσης Αλύσου Τριγλυκεριδίων - Modified MCT Ketogenic Diet (MMCTD)

Μία άλλη εναλλακτική εκδοχή αποτελεί η τροποποιημένη κετογονική δίαιτα τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου (MCTs), η οποία πρωτοεμφανίστηκε το 1971 με σκοπό την αποφυγή των αυστηρών περιορισμών της κλασσικής κετογονικής δίαιτας και επηρεάστηκε

από το πρότυπο της δίαιτας μέσης αλύσου τριγλυκεριδίων. Τα τριγλυκερίδια αυτά, όπως προαναφέρθηκε, παράγουν περισσότερες κετόνες ανά kcal από ό,τι τα τριγλυκερίδια μακράς αλύσου, που χρησιμοποιούνται στην κλασική KD, απαιτούν λιγότερη πρόσληψη λίπους για την πρόκληση κέτωσης, απορροφώνται και οξειδώνονται ευκολότερα και μεταβολίζονται ταχύτερα (Shcherbakova et al. 2022, Watanabe & Tsujino 2022). Επιπλέον, είναι λιπίδια που προκύπτουν από τον σχηματισμό τριών λιπαρών οξέων μέσης αλύσου με 6-12 άτομα άνθρακα, τα οποία είναι συνδεδεμένα με ένα μόριο γλυκερόλης (Ferreira et al. 2014). Στην πραγματικότητα, το 62-70% των κορεσμένων λιπών (SFAs) μετατρέπονται σε MCTs. Τα διατροφικά MCTs υδρολύονται μερικώς από τη γλωσσική λιπάση στο στομάχι και στη συνέχεια υδρολύονται γρήγορα και αποτελεσματικά από την παγκρεατική λιπάση εντός του εντερικού αυλού. Ένα μικρό ποσοστό των λιπαρών οξέων μέσης αλύσου (MCFAs) παρακάμπτει το ήπαρ και διανέμεται στους περιφερικούς ιστούς, μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, τα MCFAs απορροφώνται απευθείας από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, αντί μέσω του λεμφικού συστήματος του θωρακικού πόρου, που είναι η συμβατική οδός για την απορρόφηση των τριγλυκεριδίων που περιέχουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Εντός των μιτοχονδρίων του ήπατος, τα MCFAs μεταβολίζονται ταχέως μέσω της β-οξείδωσης και τελικά μετατρέπονται σε κετονικά σώματα, όπως το β-υδροξυβουτυρικό, το ακετοξικό οξύ (AcAc) και η ακετόνη. Η αποτελεσματικότητα της δίαιτας αυτής οφείλεται κυρίως στο ποσοστό των θερμίδων που προέρχονται από την κατανάλωση τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου, ώστε να επιτευχθεί η μεταβολική κατάσταση της κέτωσης, ενώ δεν βασίζεται τόσο στις αυστηρές αναλογίες των μακροθρεπτικών συστατικών, όπως συμβαίνει με την κλασική κετογονική δίαιτα. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται εφικτή η αύξηση του ποσοστού υδατανθράκων και πρωτεϊνών, καθιστώντας την MCTKD πιο εύγευστη, επιθυμητή και καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς (Liu & Wang 2013, Miranda, Turner & Magrath 2012).

3.5. Χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη- Low Glycemic Index Diet (LGID)

Η LGIT αναπτύχθηκε το 2002 από τη Δρ. Elizabeth Thiele και τη διαιτολόγο Heidi Pfeifer στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης στη Βοστώνη, με σκοπό την αύξηση της πρόσληψης υδατανθράκων, αλλά τον ταυτόχρονο περιορισμό τροφίμων με γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) > 50. Χρησιμοποιείται επίσης για δύσκολα αντιμετωπίσιμες επιληπτικές κρίσεις και επικεντρώνεται τόσο στον τύπο των υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, όσο και στην ποσότητα των υδατανθράκων με βάση το μέγεθος των μερίδων. Ο ΓΔ είναι ένα μέτρο της επίδρασης των υδατανθράκων στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, οι οποίοι όταν πέπτονται απελευθερώνουν γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος. Οι υδατάνθρακες που πέπτονται γρήγορα έχουν υψηλό ΓΔ, ενώ αυτοί που πέπτονται αργά έχουν χαμηλό ΓΔ. Η κλίμακα του ΓΔ στα τρόφιμα κυμαίνεται από 0 έως 100 και η LGIT περιλαμβάνει τρόφιμα που έχουν ΓΔ 50 ή χαμηλότερο (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993). Σε αυτό το πρωτόκολλο, αρχικά δίνονται οδηγίες για αποκλεισμό των υδατανθράκων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και περιορισμό των συνολικών υδατανθράκων σε 40-60 g/ημέρα, ενώ ενθαρρύνεται η πρόσληψη λιπών και πρωτεϊνών (Sondhi et al. 2020). Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι η πέψη ενός υδατανθρακούχου τροφίμου, εκτός από τον ΓΔ, επηρεάζεται και από τον συνδυασμό των τροφίμων. Πιο συγκεκριμένα, η πέψη επιβραδύνεται από την ταυτόχρονη κατανάλωση τροφών που περιέχουν είτε λίπος είτε φυτικές ίνες. Ως εκ τούτου, τα γεύματα είναι ισορροπημένα, καθώς αποτελούνται από πηγές λίπους, πρωτεΐνης και υδατάνθρακα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη. Παρόλα αυτά όμως, συνολικά έχει βρεθεί ότι η LGIT προκαλεί χαμηλό επίπεδο κέτωσης σε σύγκριση με αυτό της κλασικής ΚΔ, αλλά και ότι είναι πολύ δύσκολο να τηρηθεί ως θεραπεία μακροπρόθεσμα (Sondhi et al. 2020, Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Για τον κατάλληλο σχεδιασμό ενός τέτοιου διαιτητικού πλάνου απαιτείται ένας διαιτολόγος, ο οποίος θα καθορίσει το επίπεδο των θερμίδων και θα θέσει εξατομικευμένους διατροφικούς στόχους με βάση την ηλικία, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το βάρος, το φύλο, αλλά και την κλινική εικόνα του ατόμου, έτσι ώστε ο ασθενής να έχει τη μέγιστη δυνατή προσαρμοστικότητα στο πλάνο αυτό, με σκοπό την επίτευξη του εκάστοτε στόχου και του υψηλότερου δυνατού επιπέδου κέτωσης (Liu & Wang 2013, Miranda et al. 2012).

3.6. Πλήρης εικοσιτετράωρη διαλειμματική νηστεία (IF)

Ο όρος «νηστεία» χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει την περιοριστική διατροφή. Στη συγκεκριμένη περίπτωση όμως, η νηστεία ορίζεται ως ο πλήρης περιορισμός των μακροθρεπτικών συστατικών για αρκετό χρονικό διάστημα, ώστε να εξαντληθεί η ενέργεια που λαμβάνει ο οργανισμός από την τροφή και η στροφή στις ενεργειακές αποθήκες λίπους του οργανισμού. Επίσης, πολύ σημαντική είναι η επαρκής κατανάλωση νερού κατά τη διάρκεια της νηστείας, με σκοπό την απομάκρυνση των τοξινών από το σώμα (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Ο τρόπος με τον οποίο το σώμα αποθηκεύει ενέργεια αναλύεται ως εξής: Όταν η τροφή δεν είναι διαθέσιμη για να καλύψει τις τρέχουσες ενεργειακές ανάγκες, το σώμα στρέφεται στην αποθηκευμένη ενέργεια, είτε με τη μορφή γλυκογόνου είτε με τη μορφή λίπους. Το γλυκογόνο είναι μια αποθηκευτική μορφή ενέργειας που αποτελείται από μακριές, διακλαδισμένες αλυσίδες μορίων γλυκόζης. Ο οργανισμός το δημιουργεί και το αποθηκεύει στους μύες και το συκώτι, χρησιμοποιώντας την περίσσεια γλυκόζης που προέρχεται από την υπερκατανάλωση των υδατανθράκων. Το ενήλικο σώμα μπορεί να αποθηκεύσει, κατά μέσο όρο, 1.500 θερμίδες γλυκογόνου στους μύες και 500 στο συκώτι. Μόλις γεμίσουν οι αποθήκες γλυκογόνου του οργανισμού, τυχόν περίσσεια γλυκόζης στο αίμα αποθηκεύεται ως λίπος. Είναι γνωστό, ότι δεν υπάρχει ανώτατο όριο για την ποσότητα του λίπους που μπορεί να αποθηκεύσει ένα άτομο και μπορεί να αποθηκευτεί σχεδόν οπουδήποτε στο σώμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση λοιπόν, για να επιτευχθεί κέτωση απαιτείται εξάντληση του γλυκογόνου από τον οργανισμό, ώστε το σώμα να στραφεί στην καύση του λίπους. Διαφορετικά, παρουσία γλυκογόνου, το σώμα καίει κατά προτίμηση αυτό έναντι του λίπους (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Η νηστεία, λοιπόν, αναγκάζει τον οργανισμό να στραφεί πρώτα στα αποθέματα γλυκογόνου για ενέργεια και, όταν αυτά εξαντληθούν, να χρησιμοποιήσει το αποθηκευμένο λίπος. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στη διάσπαση του λίπους σε λιπαρά οξέα και κετόνες κι έτσι επιτυγχάνεται μια κατάσταση κέτωσης. Η μεταβολική αυτή κατάσταση απαιτεί συνήθως 2-4 ημέρες νηστείας, ειδικά αν τα αποθέματα γλυκογόνου είναι πλήρη. Ωστόσο, η παρατεταμένη νηστεία μπορεί να είναι σωματικά και ψυχικά απαιτητική, και η συμβουλή ενός ειδικού υγείας είναι απαραίτητη πριν επιχειρήσει κάποιος νηστεία μεγαλύτερη από 24 ώρες (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Η εφαρμογή της παρατεταμένης νηστείας έχει ιστορικές ρίζες, καθώς χρησιμοποιήθηκε από την εποχή του Ιπποκράτη για την αντιμετώπιση της επιληψίας. Παρόλα αυτά, λόγω των δυσκολιών στη διατήρησή της, έχει αναπτυχθεί μια πιο προσιτή μέθοδος, η διαλείπουσα ή διαλειμματική νηστεία, η οποία περιορίζει το χρονικό διάστημα κατανάλωσης τροφής μέσα στην ημέρα. Για παράδειγμα, ενώ στη δυτική διατροφή το χρονικό περιθώριο κατανάλωσης τροφής ημερησίως είναι 16-18 ώρες, στη διαλείπουσα νηστεία αυτό περιορίζεται στις 6-12 ώρες. Με τον τρόπο αυτό, ο οργανισμός αναγκάζεται να αντλεί συχνότερα ενέργεια από τα αποθέματα λίπους (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Όταν συνδυάζεται με μια κετογονική διατροφή, η διαλείπουσα νηστεία μπορεί να επιταχύνει την κέτωση βελτιώνοντας την ικανότητα του σώματος να χρησιμοποιεί το λίπος ως κύριο καύσιμο. Επιπλέον, η κετογονική διατροφή και η νηστεία φαίνεται να επηρεάζουν θετικά τις ορμόνες που ρυθμίζουν την όρεξη. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη, που σηματοδοτεί τον κορεσμό, ενισχύεται, ενώ η γκρελίνη, που προκαλεί την αίσθηση της πείνας, εξισορροπείται. Αντίθετα, μια διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες μπορεί να διαταράξει αυτή την ισορροπία, αυξάνοντας τα επίπεδα γκρελίνης (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε υδατάνθρακες ενεργοποιεί την ινσουλίνη, μια ορμόνη που βοηθά στη μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα. Ωστόσο, η παρουσία ινσουλίνης παρεμποδίζει τη λιπόλυση, δηλαδή τη διάσπαση του λίπους. Αυτός είναι και ο λόγος που σε μια δυτική διατροφή, όπου το γλυκογόνο σπάνια εξαντλείται, ο οργανισμός δυσκολεύεται να μεταβεί σε κατάσταση καύσης λίπους. Αντίθετα, η νηστεία και η κετογονική δίαιτα ενισχύουν τη μεταβολική ευελιξία και διευκολύνουν τη χρήση του λίπους ως πηγή ενέργειας (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Επιπλέον, η νηστεία έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, προσφέροντας ευκαιρίες αποκατάστασης και βελτίωσης της συνολικής υγείας. Με την εφαρμογή αυτών των διατροφικών στρατηγικών, μπορεί να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος βάρους και μεταβολική ισορροπία (Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 1993).

Κεφάλαιο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις και περιορισμοί χρήσης Κετογονικής Διατροφής

Η κετογονική διατροφή που έχει πλέον καθιερωθεί ως δημοφιλής διατροφική στρατηγική για την απώλεια βάρους, τη βελτίωση του μεταβολισμού και την αντιμετώπιση του καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων, στηρίζεται στο δόγμα, ότι οι υδατάνθρακες είναι επιβλαβείς για την υγεία και οι δίαιτες χαμηλών λιπαρών δεν έχουν καμία επιστημονική βάση, αντιθέτως έχουν προκαλέσει τη σημερινή επιδημία παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη. Πράγματι, υπάρχουν ορισμένα αδιαμφισβήτητα γεγονότα που χαρακτηρίζουν αυτή τη διατροφή και παρατίθενται ως εξής (O'Neill & Raggi 2020):

- ο περιορισμός των θερμίδων οποιουδήποτε τύπου προκαλεί απώλεια βάρους
- μια διατροφή πλούσια σε λίπη και πρωτεΐνες προκαλεί πρώιμο κορεσμό, επομένως και μείωση της πρόσληψης θερμίδων
- ο περιορισμός ή η εξάλειψη των υδατανθράκων συμβάλλει σημαντικά στην απώλεια βάρους
- η τήρηση μιας δίαιτας που βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ζωικά προϊόντα προκαλεί ταχεία απώλεια βάρους

Παρόλα τα οφέλη που παρουσιάζει, η κετογονική διατροφή δεν στερείται παρενεργειών και ανεπιθύμητων επιδράσεων, οι οποίες ποικίλλουν από ήπιες έως σοβαρές, ανάλογα με την κατάσταση της υγείας του ατόμου, τη διάρκεια της εφαρμογής και τον τρόπο με τον οποίο υιοθετείται το διατροφικό σχήμα.

Μία από τις σημαντικότερες παγίδες της ΚΔ είναι η πιθανότητα εμφάνισης ελλείψεων βασικών θρεπτικών συστατικών, όπως σελήνιο, βιταμίνη D, ψευδάργυρος, λόγω του περιορισμού της δίαιτας σε ορισμένες ομάδες τροφίμων, γεγονός που έχει αρνητικό αντίκτυπο για τη συνολική υγεία, καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπαρκή πρόσληψη βασικών βιταμινών και ανόργανων συστατικών (Urzi et al. 2023).

Ακόμη, παρά την υποσχόμενη απώλεια βάρους και τη μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη και αιμοσφαιρίνη A1c, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της κετογονικής διατροφής δεν έχουν αποδειχθεί. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα φυσιολογικού βάρους και αφορούσε την έκθεση αυτών σε κετογονική δίαιτα διάρκειας 3 εβδομάδων, έδειξε σημαντική αύξηση της LDL-c. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια αύξηση 44% στην LDL-

c στον ορό και μια μείωση 30% στην έκφραση του υποδοχέα LDL-c στην επιφάνεια των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος (Retterstøl et al. 2018). Σε μια άλλη παιδιατρική μελέτη, 141 παιδιά με διαταραχή επιληπτικών κρίσεων έλαβαν θεραπεία με αυτή τη δίαιτα και παρακολούθηθηκαν στενά, με σκοπό την παρατήρηση της βελτίωσης της κατάστασης υγείας τους αλλά και διάφορων αλλαγών σε βιοχημικούς δείκτες. Η μελέτη αυτή έδειξε, ότι η ολική χοληστερόλη, η LDL, η VLDL, η non-HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η ολική apoB αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ το επίπεδο της HDL μειώθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες θεραπείας. Αν και εξασθενημένη, η σημαντική αύξηση όλων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB παρέμεινε μέχρι και 24 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις της κατανάλωσης κετογονικής διατροφής που σχετίζονται με ανεπιθύμητες μεταβολικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων στο αίμα, μπορεί να κλιμακώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (Urzi et al. 2023).

Παραμένοντας και εστιάζοντας περαιτέρω στο θέμα της επιρροής της κετογονικής διατροφής στο λιπιδαιμικό προφίλ, οι υποστηρικτές αυτού του διατροφικού σχήματος ισχυρίζονται, ότι η ΚΔ αυξάνει τον αριθμό μόνο των μεγάλων σωματιδίων LDL, που θεωρούνται λιγότερο επικίνδυνα, καθώς είναι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας και όχι τον αριθμό των μικρών σωματιδίων LDL που είναι πιο βλαβερά. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικά σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη (O'Neill & Raggi 2020):

- Η συνολική συγκέντρωση της πρωτεΐνης apoB, που υπάρχει σε όλα τα σωματίδια LDL, αυξάνεται, γεγονός που αποτελεί ανησυχητικό σημάδι, καθώς από έρευνες έχει αποδειχθεί, ότι η apoB και η LDL συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Ference et al. 2017).
- Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν κάνουν διάκριση μεταξύ μικρών και μεγάλων LDL σωματιδίων, διότι οι ενδείξεις για το αν το μέγεθος διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο από τη συνολική ποσότητα, είναι περιορισμένες και συχνά αντικρουόμενες (Otvos et al. 2011).

Η ποσότητα των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB και κυκλοφορούν στον αρτηριακό αυλό επηρεάζει το πόσα σωματίδια LDL θα εισχωρήσουν στα αρτηριακά τοιχώματα και θα παραμείνουν εκεί, δημιουργώντας αθηρωματική πλάκα και κατ' επέκταση την ανάπτυξη καρδιαγγειακών προβλημάτων (Pokharel et al. 2017).

Επομένως, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα, ότι καμία από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν εστιάζει στα επίπεδα των μικρών LDL αλλά στη μάζα των LDL, των non-HDL και της apoB.

Αντίθετα με τις παραπάνω παρατηρήσεις, τα οφέλη μιας δίαιτας με λιγότερα λιπαρά και κυρίως φυτικής προέλευσης έχουν αποδειχθεί τόσο σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης όσο και σε λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες. Δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα δεκαετιών, εξέτασαν τη σύγκριση ανάμεσα σε φυτικές και ζωικές δίαιτες. Μία μελέτη στη Βόρεια Αμερική ανέλυσε τη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα 131.342 επαγγελματιών υγείας και η πρόσληψη ενέργειας από τα διάφορα τρόφιμα εκτιμήθηκε μέσω επικυρωμένων ερωτηματολογίων διατροφής, τα οποία ενημερώνονταν τακτικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων ζωικής προέλευσης και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, της οποίας ο κίνδυνος παρουσίαζε αύξηση κατά 8% , κάθε φορά που η πρόσληψη ζωικών τροφίμων αυξανόταν κατά 10%. Στον αντίποδα, η διατροφή φυτικής προέλευσης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της συνολικής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (10% και 12% μείωση αντίστοιχα ανά 3% αύξηση στην ενεργειακή πρόσληψη από φυτικά τρόφιμα). Επιπλέον, η στροφή από μια ζωική σε μια φυτική διατροφή σχετίζεται με 34% μείωση της συνολικής θνησιμότητας, όταν το 3% της ενέργειας από φυτικές πρωτεΐνες υποκαθιστούσε μια ισοδύναμη ποσότητα πρωτεΐνης από επεξεργασμένο κόκκινο κρέας, 12% από μη επεξεργασμένο κόκκινο κρέας και 19% από αυγά (Song et al. 2016).

Μία ακόμη ιαπωνική μελέτη επιβεβαίωσε και ενίσχυσε τα παραπάνω ευρήματα, καθώς μεταξύ 70.696 ενηλίκων που συμμετείχαν στην Ιαπωνική δημόσια Health Center-based Prospective Cohort, καταγράφηκαν 12.381 συνολικοί θάνατοι, λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων που προέκυψαν στα άτομα, τα οποία κατανάλωναν μία κατά κόρον ζωικής προέλευσης διατροφή, σε διάστημα μεταξύ 1995 και 1999. Τα αποτελέσματα από την πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (11-13%) και χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Όπως και στην παρατήρηση της μελέτης της Βόρειας Αμερικής, η ισοθερμιδική υποκατάσταση του 3% της ενέργειας που προέρχεται από πρωτεΐνες κόκκινου κρέατος με πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, συσχετίστηκε με 34% χαμηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, 42% χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και 39% χαμηλότερη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο (Budhathoki et al. 2019).

Ένα ακόμη ζήτημα που προκύπτει σχετικά με την απώλεια βάρους είναι το κατά πόσο αυτή μπορεί να διατηρηθεί μακροπρόθεσμα ή αλλιώς κατά πόσο η κετογονική δίαιτα μπορεί να θεωρηθεί βιώσιμη και αποτελεσματική σε βάθος χρόνου. Οι μελέτες, που έχουν ολοκληρωθεί μέχρι στιγμής, ήταν πολύ σύντομες και δεν έχουν αποδείξει ότι η δίαιτα αυτή είναι πιο βιώσιμη, ούτε ότι τα αποτελέσματά της είναι πιο ανθεκτικά από αυτά των άλλων. Σε μια μετανάλυση που συνέκρινε τις δίαιτες χαμηλών λιπαρών έναντι των διαιτών χαμηλών υδατανθράκων, εξετάστηκαν 9 μελέτες διάρκειας 12 μηνών και 4 μελέτες διάρκειας 24 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων παρείχαν κατά μέσο όρο 0,9 kg επιπλέον απώλεια βάρους σε σύγκριση με τις δίαιτες χαμηλών λιπαρών, μαζί με σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, έναντι σημαντικής αύξησης της HDL-c και της LDL-c. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί, ότι περιορισμό, όσον αφορά την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων σε αυτές τις μελέτες, αποτέλεσε ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων (60 έως 200 ασθενείς, εκτός μιας μελέτης που περιλάμβανε 305 ασθενείς) κι έτσι δεν υπήρξε καμία αναφορά σχετικά με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των συμμετεχόντων (Bueno et al. 2013). Κατά τη διάρκεια άλλης μιας έρευνας, που διεξήχθη σε μια μονάδα νοσηλείας για μεταβολικούς ασθενείς, συμμετείχαν 17 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, τα οποία ακολούθησαν ισοθερμιδικές δίαιτες χαμηλών λιπαρών έναντι διαιτών χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες σε 2 διαφορετικές χρονικές περιόδους. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι η ημερήσια απώλεια θερμίδων που προκλήθηκε από αυτά τα 2 είδη διαιτών δε διέφερε σχεδόν καθόλου. Η μόνη διαφορά που σημειώθηκε από την κατανάλωση κετογονικής διατροφής ήταν η σημαντική μείωση της ινσουλίνης και η αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων και κετονών, η οποία όμως δε συνεπαγόταν και μεγαλύτερη απώλεια σωματικού λίπους από ό,τι η δίαιτα χαμηλών λιπαρών (Hall et al. 2016).

Άλλες συνήθειες και σοβαρές παρενέργειες είναι η ηπατική στεάτωση, λόγω υπερλιπιδαιμίας, η νεφρολιθίαση, λόγω του σχηματισμού συσσωματωμάτων πρωτεϊνών, η υποπρωτεϊναιμία ως συνέπεια του υπερβολικού μεταβολισμού των πρωτεϊνών, η υπερχοληστερολαιμία, η αλωπεκία, η υπογλυκαιμία, η υπερουριχαιμία και οι ελλείψεις συνενζύμων (Batch et al. 2020), αλλά και πιο ήπιες, όπως η κακοσμία του στόματος, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, η ναυτία, η κόπωση, η υπόταση, οι μυϊκές κράμπες, η ανεπιθύμητη απώλεια βάρους και οι πονοκέφαλοι, που μπορεί να αποτρέψουν πολλούς

ασθενείς από το να επιμείνουν στη δίαιτα αυτή (O'Neill & Raggi 2020, Di Lorenzo et al. 2021).

Άλλοι επιστήμονες έχουν αμφισβητήσει την ασφάλεια της χορήγησης ΚΔ σε καρκινοπαθείς, λόγω της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης, καθώς μια διατροφή πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, εξαιτίας της ενεργοποίησης μονοπατιών μεταγωγής σήματος που αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιθετικότητα του καρκίνου (Lo et al. 2020, Dierssen-Sotos et al. 2020). Για τον λόγο αυτό, ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν διαιτητικά σχήματα που βασίζονται σε πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, προκειμένου να μειωθεί η πρόσληψή τους μέσω ζωικών πηγών (Shah & Iyengar 2022).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που υποθέτουν μια πιθανή προσαρμογή του γλοιώματος στο κετογονικό περιβάλλον, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε έλλειψη αποτελεσματικότητας της διαιτητικής θεραπείας (De Feyter et al. 2016). Το «αντίστροφο φαινόμενο Warburg» έχει επίσης αναλυθεί από μελέτες σε όγκους του μαστού ως εξής: η θεωρία αυτή υποθέτει μια πιθανή αξιοποίηση των κετονικών σωμάτων, που παράγονται από τους ινοβλάστες του περιτοπίου, στο πλαίσιο του κύκλου Krebs των νεοπλασματικών κυττάρων (Bonuccelli et al. 2010).

Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι η κετογονική διατροφή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστική θεραπεία για τον καρκίνο, καθώς εκτός από τις γενικές αντενδείξεις, υπάρχουν επίσης και ειδικές αντενδείξεις όσον αφορά ορισμένους όγκους. Πιο συγκεκριμένα, από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε μοντέλα ποντικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κετογονική διατροφή, προέκυψαν στοιχεία που υποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικών όγκων, που σχετίζονται με την οξώδη σκλήρυνση, λόγω συσσώρευσης ελαϊκού οξέος και υπερπαραγωγής της αυξητικής ορμόνης, και όγκων με μετάλλαξη BRAF V600E, η οποία σχετίζεται με μελάνωμα, καρκίνο του θυρεοειδούς, λευχαιμίες και λεμφώματα (Watanabe et al. 2020, Liskiewicz et al. 2016, Xia et al. 2017).

Ταυτόχρονα, οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν ότι η κατανάλωση ΚΔ προκάλεσε εξάντληση σε ορισμένους προστατευτικούς μηχανισμούς του οργανισμού, οι οποίοι φυσιολογικά ενεργοποιούνται για να αντιμετωπίσουν το οξειδωτικό στρες και να αποτρέψουν τη βλάβη του DNA. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν βασικές πρωτεΐνες,

όπως: η Nrf2, που βοηθά στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες, η p53, που προστατεύει το DNA από βλάβες και μεταλλάξεις που οδηγούν σε καρκινογένεση και η 8-οξογουανίνη γλυκοσυλάση (OGG1), ένα ένζυμο που επιδιορθώνει το DNA όταν υποστεί βλάβη λόγω οξείδωσης. Επίσης, παρατηρήθηκε και αδρανοποίηση των αντικαρκινικών μηχανισμών, οι οποίοι εξαρτώνται από την OGG1. Η μείωση, λοιπόν, της λειτουργικότητας αυτών των πρωτεϊνών συνεπάγεται με αποδυνάμωση της άμυνας του οργανισμού, που μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο καρκινογένεσης. Στο πλαίσιο αυτό, φαίνεται ότι η ΚΔ δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με οξώδη σκλήρυνση, μια γενετική διαταραχή που από μόνη της καθιστά τα άτομα αυτά πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη όγκων (Liskiewicz et al. 2016).

Όσον αφορά τη μετάλλαξη BRAF V600E, τα ευρήματα αποκαλύπτουν έναν παθογόνο ρόλο του διαιτητικού λίπους, που λαμβάνεται μέσω ΚΔ, στο μελάνωμα, που εκφράζει τη μετάλλαξη αυτή, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη σχεδιασμού εξατομικευμένων διαιτών, η δράση των οποίων δε θα βασίζεται μόνο στην πρόληψη κατά του καρκίνου, αλλά και στην καθυστέρηση της εξέλιξής του σύμφωνα με το εκάστοτε προφίλ των ογκογόνων μεταλλάξεων ενός ασθενούς (Xia et al. 2017).

Σοβαρά ζητήματα προέκυψαν και από τα ακόλουθα δύο άρθρα: Το ένα αφορούσε μία μελέτη, στην οποία περιγράφονταν ηλεκτρολυτικές διαταραχές και το άλλο αφορούσε την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης (DVT) σε ασθενή με μετάλλαξη MTHFR, η οποία σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρομβοφιλίας, δηλαδή αυξημένη προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (Champ et al. 2014).

Γενικότερα, οι μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με την εφαρμογή της ΚΔ στον καρκίνο, παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα, όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες για την ικανότητα αυτού του διατροφικού σχήματος να βελτιώνει τόσο την καχεξία όσο και την κόπωση (Barrea et al. 2022, Talib et al. 2021). Άλλωστε, η ανταπόκριση στην ΚΔ μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, λόγω των διαφορών στις μεταβολικές αντιδράσεις και στα χαρακτηριστικά του όγκου, γεγονός που αποτελεί σημαντικό κλινικό περιορισμό, καθώς δυσχεραίνει την προβλεψιμότητα της θεραπευτικής ανταπόκρισης (Batch et al. 2020, Crosby et al. 2021).

Συζήτηση

Η κετογονική διατροφή, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λιπών, επαρκή πρωτεΐνη και χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον ως μια πιθανή συμπληρωματική στρατηγική στη θεραπεία νεοπλασματικών ασθενειών. Η βάση του μηχανισμού δράσης της συνδέεται με το γεγονός, ότι τα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη γλυκόζη για την ενεργειακή τους κάλυψη (φαινόμενο Warburg). Αντίθετα, τα υγιή κύτταρα μπορούν να προσαρμοστούν και να χρησιμοποιούν κετονικά σώματα ως εναλλακτική πηγή ενέργειας, μία ικανότητα που τα καρκινικά κύτταρα δεν διαθέτουν.

Πολλαπλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει, ότι η κετογονική διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της ανάπτυξης των όγκων, είτε μέσω μείωσης των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, είτε μέσω της δημιουργίας ενός μεταβολικά μη ευνοϊκού περιβάλλοντος για τα καρκινικά κύτταρα. Επιπλέον, φαίνεται πως ενισχύει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, ενώ παράλληλα μειώνει ορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες των συμβατικών θεραπειών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν είναι ίδια για όλους τους τύπους καρκίνου. Σε κακοήθειες, όπως το γλοιοβλάστωμα, η κετογονική διατροφή έχει δείξει πιο σταθερά θετικά αποτελέσματα, ενώ σε άλλους τύπους, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου ή του πνεύμονα, τα ευρήματα είναι ακόμη αντιφατικά.

Παρά τα υποσχόμενα δεδομένα, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στην εφαρμογή κετογονικής διατροφής σε ασθενείς με νεοπλασματικές ασθένειες. Αρχικά, η αυστηρή φύση της δίαιτας και η δυσκολία συμμόρφωσης των ασθενών αποτελούν βασικά εμπόδια. Επιπλέον, η μακροχρόνια επίδρασή της στον οργανισμό, ιδιαίτερα σε άτομα με ήδη επιβαρυνμένη κατάσταση υγείας, δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς. Δεν είναι σαφές αν η κετογονική διατροφή μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους καρκινοπαθείς, καθώς ενδέχεται να επηρεάσει την κατάσταση θρέψης, τη λειτουργία των νεφρών ή του ήπατος και την ανοσολογική απόκριση.

Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκείς τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που να τεκμηριώνουν με ασφάλεια τα ευεργετικά ή αρνητικά αποτελέσματα της κετογονικής διατροφής στις διάφορες μορφές καρκίνου. Οι περισσότερες μελέτες είναι παρατηρητικές ή βασίζονται σε μικρά δείγματα, γεγονός που περιορίζει την αξιοπιστία και

τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων. Ωστόσο, η αποδεδειγμένα θετική επίδραση που μπορεί να έχει η διατροφή αυτή σε κάποιες μορφές καρκίνου, δικαιολογεί την ανάγκη για καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Επομένως, η κετογονική διατροφή παραμένει μία ενδιαφέρουσα, αλλά υπό διερεύνηση προσέγγιση, η οποία δεν μπορεί ακόμα να προταθεί ως καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Συμπεράσματα

Η κετογονική διατροφή έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας για την υποστηρικτική αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νοσημάτων. Η βασική θεωρία πίσω από την εφαρμογή της στη θεραπεία του καρκίνου στηρίζεται στη μεταβολική ευαλωτότητα των καρκινικών κυττάρων, τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη γλυκόζη για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών. Ο περιορισμός των υδατανθράκων και η μετάβαση του οργανισμού σε μια κατάσταση κέτωσης ενδέχεται να δημιουργήσει ένα δυσμενές περιβάλλον για τα νεοπλασματικά κύτταρα, αναστέλλοντας την ανάπτυξή τους ή ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Αρκετές κλινικές και πειραματικές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνήσει την εφαρμογή της κετογονικής διατροφής σε διάφορους τύπους καρκίνου, με ποικίλα αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί ευεργετικές επιδράσεις, όπως μείωση του όγκου, καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου ή και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η KD μπορεί να ενισχύσει τη δράση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, ενισχύοντας την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων σε αυτές τις θεραπείες, ενώ παράλληλα ενδέχεται να προστατεύει τους υγιείς ιστούς από τις τοξικές επιδράσεις των θεραπειών.

Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα μέχρι στιγμής παραμένουν περιορισμένα και, συχνά, αντικρουόμενα. Οι διαφορές στον σχεδιασμό των μελετών, το μικρό μέγεθος των δειγμάτων, η ετερογένεια των τύπων καρκίνου και η απουσία μακροχρόνιας παρακολούθησης καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή σαφών και γενικεύσιμων συμπερασμάτων. Είναι σαφές ότι απαιτούνται μεγαλύτερες, καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κετογονικής διατροφής στον ογκολογικό πληθυσμό.

Επιπλέον, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η εφαρμογή της KD σε ασθενείς με καρκίνο δεν είναι απαλλαγμένη από πιθανούς κινδύνους. Η αυστηρή μείωση των υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως απώλεια σωματικού βάρους, διατροφικές ανεπάρκειες, αύξηση των επιπέδων κετονών και πιθανή επιβάρυνση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Σε άτομα με ήδη επιβαρυνμένη κατάσταση υγείας ή

καχεξία, η υιοθέτηση της KD χωρίς σωστή παρακολούθηση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της υγείας τους.

Η εξατομικευμένη προσέγγιση είναι επομένως απαραίτητη. Η απόφαση για την έναρξη μιας κετογονικής διατροφής πρέπει να λαμβάνεται με βάση το προφίλ του ασθενούς, το είδος και το στάδιο του καρκίνου, την υφιστάμενη θρεπτική κατάσταση και τις γενικότερες θεραπευτικές επιλογές. Απαραίτητη είναι επίσης η στενή συνεργασία με επαγγελματίες υγείας εξειδικευμένους στη διατροφή και την ογκολογία, ώστε να διασφαλίζεται η σωστή παρακολούθηση και προσαρμογή της διατροφής ανάλογα με τις ανάγκες και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Συνοψίζοντας, η κετογονική διατροφή αποτελεί μια ενδιαφέρουσα και δυναμικά εξελισσόμενη στρατηγική στον τομέα της υποστηρικτικής ογκολογικής θεραπείας. Μελλοντικές, μεγαλύτερες κλινικές μελέτες αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φως στον ακριβή ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει στη βελτίωση των κλινικών εκβάσεων. Μέχρι τότε, η χρήση της θα πρέπει να γίνεται με σύνεση, εξατομίκευση και πάντοτε υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη, με στόχο την ασφαλή και αποτελεσματική ενσωμάτωσή της στη συνολική θεραπευτική στρατηγική του κάθε ασθενούς.

Βιβλιογραφία

- Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Sandur, S.K., Pandey, M.K. & Sethi, G., 2006, 'Inflammation and cancer: How hot is the link?', *Biochemical Pharmacology*, 72(11), 1605–1621.
- Ahmadi, H., Duddalwar, V. & Daneshmand, S., 2021, *Diagnosis and Staging of Bladder Cancer, Hematology/Oncology Clinics of North America*, 35(3), 531–541.
- Albanes, D., Till, C., Klein, E.A., Goodman, P.J., Mondul, A.M., Weinstein, S.J., Taylor, P.R., Parnes, H.L., Gaziano, J.M., Song, X., Fleshner, N.E., Brown, P.H., Meyskens, F.L. & Thompson, I.M., 2014, 'Plasma tocopherols and risk of prostate cancer in the Selenium and Vitamin e Cancer Prevention Trial (SELECT)', *Cancer Prevention Research*, 7(9), 886–895.
- Alfarouk, K.O., Ahmed, S.B.M., Elliott, R.L., Benoit, A., Alqahtani, S.S., Ibrahim, M.E., Bashir, A.H.H., Alhoufie, S.T.S., Elhassan, G.O., Wales, C.C., Schwartz, L.H., Ali, H.S., Ahmed, A., Forde, P.F., Devesa, J., Cardone, R.A., Fais, S., Harguindey, S. & Reshkin, S.J., 2020, The pentose phosphate pathway dynamics in cancer and its dependency on intracellular pH, *Metabolites*, 10(7), 1–16.
- Allen, B.G., Bhatia, S.K., Anderson, C.M., Eichenberger-Gilmore, J.M., Sibenaller, Z.A., Mapuskar, K.A., Schoenfeld, J.D., Buatti, J.M., Spitz, D.R. & Fath, M.A., 2014, Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism, *Redox Biology*, 2(1), 963–970.
- American Institute for Cancer Research, 2007, Summary. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer : a global perspective : a project of the World Cancer Research Fund International.
- Antwi, S.O., Steck, S.E., Zhang, H., Stumm, L., Zhang, J., Hurley, T.G. & Hebert, J.R., 2015, 'Plasma carotenoids and tocopherols in relation to prostate-specific antigen (PSA) levels among men with biochemical recurrence of prostate cancer', *Cancer Epidemiology*, 39(5), 752–762.
- Ashok, I., Wankhar, D., Wankhar, W. & Sheeladevi, R., 2015, 'Neurobehavioral changes and activation of neurodegenerative apoptosis on long-term consumption of aspartame in the rat brain', *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 2(3–4), 76–85.
- Aune, D., Lau, R., Chan, D.S.M., Vieira, R., Greenwood, D.C., Kampman, E. & Norat, T., 2012, 'Dairy products and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies', *Annals of Oncology*, 23(1), 37–45.
- Auvin, S., 2012, Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy?, *Seizure*, 21(4), 237–240.
- Barrea, L., Caprio, M., Tuccinardi, D., Moriconi, E., Renzo, L. Di, Muscogiuri, G., Colao, A. & Savastano, S., 2022, Could ketogenic diet 'starve' cancer? Emerging evidence, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(7), 1800–1821.

- Batch, J.T., Lamsal, S.P., Adkins, M., Sultan, S. & Ramirez, M.N., 2020, 'Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article', *Cureus*.
- Becher, H., Belau, M., Winkler, V. & Aigner, A., 2018, 'Estimating lung cancer mortality attributable to second hand smoke exposure in Germany', *International Journal of Public Health*, 63(3), 367–375.
- Boffetta, P. & Malhotra, J., 2018, *Impact of Heart Failure on Cancer Incidence: A Complicated Question **, *Journal of the American College of Cardiology*, 71(14), 1511–1512.
- Bonuccelli, G., Tsirigos, A., Whitaker-Menezes, D., Pavlides, S., Pestell, R.G., Chiavarina, B., Frank, P.G., Flomenberg, N., Howell, A., Martinez-Outschoorn, U.E., Sotgia, F. & Lisanti, M.P., 2010, 'Ketones and lactate "fuel" tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism', *Cell Cycle*, 9(17), 3506–3514.
- Bracci, P.M., 2012, 'Obesity and pancreatic cancer: Overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms', *Molecular Carcinogenesis*, 51(1), 53–63.
- Branco, A.F., Ferreira, A., Simões, R.F., Magalhães-Novais, S., Zehowski, C., Cope, E., Silva, A.M., Pereira, D., Sardão, V.A. & Cunha-Oliveira, T., 2016, 'Ketogenic diets: From cancer to mitochondrial diseases and beyond', *European Journal of Clinical Investigation*, 46(3), 285–298.
- Brown, K.F., Rumgay, H., Dunlop, C., Ryan, M., Quartly, F., Cox, A., Deas, A., Elliss-Brookes, L., Gavin, A., Hounsome, L., Huws, D., Ormiston-Smith, N., Shelton, J., White, C. & Parkin, D.M., 2018, 'The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015', *British Journal of Cancer*, 118(8), 1130–1141.
- Budhathoki, S., Sawada, N., Iwasaki, M., Yamaji, T., Goto, A., Kotemori, A., Ishihara, J., Takachi, R., Charvat, H., Mizoue, T., Iso, H. & Tsugane, S., 2019, 'Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Cohort', *JAMA Internal Medicine*, 179(11), 1509.
- Bueno, N.B., Melo, I.S.V. De, Oliveira, S.L. De & Rocha Ataíde, T. Da, 2013, *Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of Randomised controlled trials*, *British Journal of Nutrition*, 110(7), 1178–1187.
- Carroll Chapman, S.L. & Wu, L.T., 2014, *E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: A review and comparison*, *Journal of Psychiatric Research*, 54(1), 43–54.
- Caterina, R. De, Martínez Hernández, J.Alfredo. & Kohlmeier, Martin., 2020, *Principles of nutrigenetics and nutrigenomics : fundamentals of individualized nutrition*, Elsevier, Academic Press, an Imprint of Elsevier.

- Champ, C.E., Palmer, J.D., Volek, J.S., Werner-Wasik, M., Andrews, D.W., Evans, J.J., Glass, J., Kim, L. & Shi, W., 2014, 'Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme', *Journal of Neuro-Oncology*, 117(1), 125–131.
- Chang, J.S., Straif, K. & Guha, N., 2012, The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C, *Mutagenesis*, 27(3), 275–286.
- Chen, Y., Liu, B.L., Shang, B., Chen, A.S., Liu, S.Q., Sun, W., Yin, H.Z., Yin, J.Q. & Su, Q., 2011, 'Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer', *World Journal of Gastroenterology*, 17(13), 1779–1786.
- Cheng, Y.C. & Ueno, N.T., 2012, Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer, *Breast Cancer*, 19(3), 191–199.
- Choudhary, A.K. & Lee, Y.Y., 2018, 'The debate over neurotransmitter interaction in aspartame usage', *Journal of Clinical Neuroscience*, 56, 7–15.
- Ciusani, E., Vasco, C., Rizzo, A., Girgenti, V., Padelli, F., Pellegatta, S., Fariselli, L., Bruzzone, M.G. & Salmaggi, A., 2021, 'MR-Spectroscopy and Survival in Mice with High Grade Glioma Undergoing Unrestricted Ketogenic Diet', *Nutrition and Cancer*, 73(11–12), 2315–2322.
- Cogliano, V.J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F. El, Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L. & Wild, C.P., 2010, Preventable exposures associated with human cancers, *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1827–1839.
- Coppola, G., D'Aniello, A., Messana, T., Pasquale, F. Di, Corte, R. Della, Pascotto, A. & Verrotti, A., 2011, 'Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: First Italian experience', *Seizure*, 20(7), 526–528.
- Cortez, N.E. & Mackenzie, G.G., 2021, Ketogenic diets in pancreatic cancer and associated cachexia: Cellular mechanisms and clinical perspectives, *Nutrients*, 13(9).
- Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., Neola, M. & Barnard, N.D., 2021, Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks, *Frontiers in Nutrition*, 8.
- Crowe, F.L., Appleby, P.N., Travis, R.C. & Key, T.J., 2013, 'Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: Results from the EPIC-Oxford cohort study1-3', *American Journal of Clinical Nutrition*, 97(3), 597–603.
- Crujeiras, A.B. & Casanueva, F.F., 2015, 'Obesity and the reproductive system disorders: Epigenetics as a potential bridge', *Human Reproduction Update*, 21(2), 249–261.
- Crujeiras, A.B. & Lorenzo, D. De, 2020, 'Nutrients and Gene Expression in Cancer', *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 483–488.
- Cui, R., Liu, Z.Q. & Xu, Q., 2014, 'Blood α -tocopherol, γ -tocopherol levels and risk of prostate cancer: A meta-analysis of prospective studies', *PLoS ONE*, 9(3).

- 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(3).
- Dal Bello, S., Valdemarin, F., Martinuzzi, D., Filippi, F., Gigli, G.L. & Valente, M., 2022, *Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas and Glioblastomas*, *Nutrients*, 14(18).
- Delbue, S., Comar, M. & Ferrante, P., 2017, 'Review on the role of the human Polyomavirus JC in the development of tumors', *Infectious Agents and Cancer*, 12(1).
- Die, M.D. Van, Bone, K.M., Williams, S.G. & Pirotta, M. V., 2014, 'Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *BJU international*, 113(5b).
- Dierssen-Sotos, T., Gómez-Acebo, I., Gutiérrez-Ruiz, N., Aragonés, N., Amiano, P., Molina De La Torre, A.J., Guevara, M., Alonso-Molero, J., Obon-Santacana, M., Fernández-Tardón, G., Molina-Barceló, A., Alguacil, J., Marcos-Gragera, R. & Llorca, J., 2020, 'Rosario Canseco Fernandez 20 , Jesús Castilla 1,7,8 , Amaia Molinuevo 1,5 , Beatriz Pérez-Gómez 1,21 , Manolis Kogevinas 1', *Gemma Castaño-Vinyals*, 15, 84.
- Diethelm, P.A. & Farley, T.M., 2015, 'Refuting tobacco-industry funded research: empirical data shows a decline in smoking prevalence following the introduction of plain packaging in Australia', *Tobacco Prevention and Cessation*, 1(November).
- Dobruch, J. & Oszczudłowski, M., 2021, *Bladder cancer: Current challenges and future directions*, *Medicina (Lithuania)*, 57(8).
- Duell, E.J., Travier, N., Lujan-Barroso, L., Dossus, L., Boutron-Ruault, M.C., Clavel-Chapelon, F., Tumino, R., Masala, G., Krogh, V., Panico, S., Ricceri, F., Redondo, M.L., Dorronsoro, M., Molina-Montes, E., Huerta, J.M., Barricarte, A., Khaw, K.T., Wareham, N.J., Allen, N.E., Travis, R., Siersema, P.D., Peeters, P.H.M., Trichopoulou, A., Fragogeorgi, E., Oikonomou, E., Boeing, H., Schuetze, M., Canzian, F., Lukanova, A., Tjønneland, A., Roswall, N., Overvad, K., Weiderpass, E., Gram, I.T., Lund, E., Lindkvist, B., Johansen, D., Ye, W., Sund, M., Fedirko, V., Jenab, M., Michaud, D.S., Riboli, E. & Bueno-De-Mesquita, H.B., 2013, 'Menstrual and reproductive factors in women, genetic variation in CYP17A1, and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort', *International journal of cancer*, 132(9), 2164–2175.
- Elsakka, A.M.A., Bary, M.A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P. & Seyfried, T.N., 2018, 'Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up', *Frontiers in Nutrition*, 5.
- Farhat, F.S. & Houhou, W., 2013, *Targeted therapies in non-small cell lung carcinoma: What have we achieved so far?*, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 5(4), 249–270.

- Farvid, M.S., Cho, E., Chen, W.Y., Eliassen, A.H. & Willett, W.C., 2015, 'Adolescent meat intake and breast cancer risk', *International Journal of Cancer*, 136(8), 1909–1920.
- Fenech, M., 2012, 'Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity', *Mutation research*, 733(1–2), 21–33.
- Fenech, M.F., 2010, Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: Current status and a road map to the future, *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5).
- Fenech, M.F., 2014, 'Nutriomes and personalised nutrition for dna damage prevention, telomere integrity maintenance and cancer growth control', *Cancer Treatment and Research*, 159, 427–441.
- Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., Ray, K.K., Packard, C.J., Bruckert, E., Hegele, R.A., Krauss, R.M., Raal, F.J., Schunkert, H., Watt, G.F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J.D., Masana, L., Nicholls, S.J., Nordestgaard, B.G., Sluis, B. Van De, Taskinen, M.R., Tokgözoğlu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J.K., Chapman, M.J. & Catapano, A.L., 2017, 'Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel', *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472.
- Ferreira, I.C.F.R., Martins, N. & Barros, L., 2017, 'Phenolic Compounds and Its Bioavailability: In Vitro Bioactive Compounds or Health Promoters?', *Advances in Food and Nutrition Research*, 82, 1–44.
- Ferreira, L., Lisenko, K., Barros, B., Zangeronimo, M., Pereira, L. & Sousa, R., 2014, Influence of medium-chain triglycerides on consumption and weight gain in rats: A systematic review, *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 98(1), 1–8.
- Ferrucci, L.M., Bell, D., Thornton, J., Black, G., McCorkle, R., Heimburger, D.C. & Saif, M.W., 2011, 'Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: A pilot study', *Supportive Care in Cancer*, 19(11), 1729–1734.
- Feyter, H.M. De, Behar, K.L., Rao, J.U., Madden-Hennessey, K., Ip, K.L., Hyder, F., Drewes, L.R., Geschwind, J.F., Graaf, R.A. De & Rothman, D.L., 2016, 'A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth', *Neuro-Oncology*, 18(8), 1079–1087.
- Filippini, T., Malavolti, M., Borrelli, F., Izzo, A.A., Fairweather-Tait, S.J., Horneber, M. & Vinceti, M., 2020, 'Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3).
- Fung, T.T., Hu, F.B., Hankinson, S.E., Willett, W.C. & Holmes, M.D., 2011, 'Low-carbohydrate diets, dietary approaches to stop hypertension-style diets, and the risk of postmenopausal breast cancer', *American Journal of Epidemiology*, 174(6), 652–660.

- Gauthier, A., Simic, N., Jones, K.C. & RamachandranNair, R., 2020, 'Modified Atkins Diet with slow reduction of carbohydrate', *Epilepsy & Behavior Reports*, 13, 100353.
- Genc, S., Pennisi, M., Yeni, Y., Yildirim, S., Gattuso, G., Altinoz, M.A., Taghizadehghalehjoughi, A., Bolat, I., Tsatsakis, A., Hacimüftüoğlu, A. & Falzone, L., 2022, 'Potential Neurotoxic Effects of Glioblastoma-Derived Exosomes in Primary Cultures of Cerebellar Neurons via Oxidant Stress and Glutathione Depletion', *Antioxidants*, 11(7).
- Genkinger, J.M., Wang, M., Li, R., Albanes, D., Anderson, K.E., Bernstein, L., Brandt, P.A. van den, English, D.R., Freudenheim, J.L., Fuchs, C.S., Gapstur, S.M., Giles, G.G., Goldbohm, R.A., Håkansson, N., Horn-Ross, P.L., Koushik, A., Marshal, J.R., McCullough, M.L., Miller, A.B., Robien, K., Rohan, T.E., Schairer, C., Silverman, D.T., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Virtamo, J., Willett, W.C., Wolk, A., Ziegler, R.G. & Smith-Warner, S.A., 2014, Dairy products and pancreatic cancer risk: A pooled analysis of 14 cohort studies, *Annals of Oncology*, 25(6), 1106–1115.
- Gil, J., Stembalska, A., Łaczmańska, I. & Sgśiadek, M., 2010, Sporadyczny rak jelita grubego - Czynniki modulujące indywidualną wrażliwość na zachorowanie, *Współczesna Onkologia*, 14(3), 211–216.
- Giordano, C., Marchiò, M., Timofeeva, E. & Biagini, G., 2014, Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets, *Frontiers in Neurology*, 5 APR.
- González, C.A. & Agudo, A., 2012, Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go, *International Journal of Cancer*, 130(4), 745–753.
- Hall, K.D., Chen, K.Y., Guo, J., Lam, Y.Y., Leibel, R.L., Mayer, L.E.S., Reitman, M.L., Rosenbaum, M., Smith, S.R., Walsh, B.T. & Ravussin, E., 2016, 'Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men', *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(2), 324–333.
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A., 2011, Hallmarks of cancer: The next generation, *Cell*, 144(5), 646–674.
- Hopkins, B.D., Pauli, C., Xing, D., Wang, D.G., Li, X., Wu, D., Amadiume, S.C., Goncalves, M.D., Hodakoski, C., Lundquist, M.R., Bareja, R., Ma, Y., Harris, E.M., Sboner, A., Beltran, H., Rubin, M.A., Mukherjee, S. & Cantley, L.C., 2018, 'Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors', *Nature*, 560(7719), 499–503.
- Huang, C., Wang, P., Xu, X., Zhang, Y., Gong, Y., Hu, W., Gao, M., Wu, Y., Ling, Y., Zhao, X., Qin, Y., Yang, R. & Zhang, W., 2018, 'The ketone body metabolite β -hydroxybutyrate induces an antidepressant-associated ramification of microglia via HDACs inhibition-triggered Akt-small RhoGTPase activation', *GLIA*, 66(2), 256–278.

- Huang, T., Yang, B., Zheng, J., Li, G., Wahlqvist, M.L. & Li, D., 2012, *Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: A meta-analysis and systematic review*, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(4), 233–240.
- Hyde, L.K., Friso, S. & Choi, S-W., 2020. *Introduction to Epigenetics*. Nourishable.tv, Litchfield, NH, USA; University of Verona, Italy; CHA University, Seoul, Korea.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012, 'Personal habits and indoor combustions'.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. & International Agency for Research on Cancer., 2007, *Smokeless tobacco ; and, Some tobacco-specific N-nitrosamines.*, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
- Inoue, M., Sawada, N., Matsuda, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Shimazu, T., Shibuya, K. & Tsugane, S., 2012, 'Attributable causes of cancer in Japan in 2005-Systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan', *Annals of Oncology*, 23(5), 1362–1369.
- Ji, C.C., Hu, Y.Y., Cheng, G., Liang, L., Gao, B., Ren, Y.P., Liu, J.T., Cao, X.L., Zheng, M.H., Li, S.Z., Wan, F., Han, H. & Fei, Z., 2020, 'A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production', *International Journal of Oncology*, 56(2), 606–617.
- Kalemkerian, G.P., Akerley, W., Bogner, P., Borghaei, H., Chow, L.Q., Downey, R.J., Gandhi, L., Kishor, A., Ganti, P., Govindan, R., Grecula, J.C., Hayman, J., Heist, R.S., Horn, L., Jahan, T., Koczywas, M., Loo, B.W., Merritt, R.E., Moran, C.A., Niell, H.B., O'malley, J., Patel, J.D., Ready, N., Rudin, C.M., Williams, C.C., Gregory, K. & Hughes, M., 2013, *Small Cell Lung Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology*.
- Kassem, N.M., Abdelmegid, Y.A., El-Sayed, M.K., Sayed, R.S., Abdel-Aalla, M.H. & Kassem, H.A., 2023, *Nutrigenomics and microbiome shaping the future of personalized medicine: a review article*, *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 21(1).
- Key, T.J., Bradbury, K.E., Perez-Cornago, A., Sinha, R., Tsilidis, K.K. & Tsugane, S., 2020, 'Diet, nutrition, and cancer risk: What do we know and what is the way forward?', *The BMJ*, 368.
- Klement, R.J. & Champ, C.E., 2014, *Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: Exploiting the five R's through dietary manipulation*, *Cancer and Metastasis Reviews*, 33(1), 217–229.
- Klement, R.J. & Kämmerer, U., 2011, *Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?*, *Nutrition and Metabolism*, 8.
- Kohlmeier, M., Caterina, R. De, Ferguson, L.R., Görman, U., Allayee, H., Prasad, C., Kang, J.X., Nicoletti, C.F. & Martinez, J.A., 2016, *Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and*

- Endeavors of Precision Nutrition, Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, vol. 9, 28–46, S. Karger AG.
- Landrigan, P.J. & Straif, K., 2021, *Aspartame and cancer – new evidence for causation*, *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 20(1).
- Lane, A.N. & Fan, T.W.M., 2015, *Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis*, *Nucleic Acids Research*, 43(4), 2466–2485.
- Leon, M.E., Peruga, A., McNeill, A., Kralikova, E., Guha, N., Minozzi, S., Espina, C. & Schüz, J., 2015, 'European Code against Cancer; 4th Edition: Tobacco and cancer', *Cancer Epidemiology*, 39, S20–S33.
- Lewandowska, A.M., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T. & Laskowska, B., 2019, *Environmental risk factors for cancer - review paper*, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26(1), 1–7.
- Li, L. & Liu, Y., 2015, *Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression*, vol. 5.
- Li, W., Saud, S.M., Young, M.R., Chen, G. & Hua, B., 2015, *Targeting AMPK for cancer prevention and treatment*, vol. 6.
- Liskiewicz, A.D., Kasprowska, D., Wojakowska, A., Polanski, K., Lewin-Kowalik, J., Kotulska, K. & Jedrzejowska-Szypulka, H., 2016, 'Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous Sclerosis', *Scientific Reports*, 6.
- Liu, K., Li, F., Sun, Q., Lin, N., Han, H., You, K., Tian, F., Mao, Z., Li, T., Tong, T., Geng, M., Zhao, Y., Gu, W. & Zhao, W., 2019, 'p53 β -hydroxybutyrylation attenuates p53 activity', *Cell Death and Disease*, 10(3).
- Liu, Y.M. & Wang, H.S., 2013, 'Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets', *Biomedical Journal*, 36(1), 9–15.
- Liu, Y.P., Zheng, C.C., Huang, Y.N., He, M.L., Xu, W.W. & Li, B., 2021, *Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment*, *MedComm*, 2(3), 315–340.
- Lo, J.J., Park, Y.M.M., Sinha, R. & Sandler, D.P., 2020, 'Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study', *International Journal of Cancer*, 146(8), 2156–2165.
- Loescher, L.J., Janda, M., Soyer, H.P., Shea, K. & Curiel-Lewandrowski, C., 2013, 'Advances in skin cancer early detection and diagnosis', *Seminars in Oncology Nursing*, 29(3), 170–181.
- Longo, R., Peri, C., Cricrì, D., Coppi, L., Caruso, D., Mitro, N., Fabiani, E. De & Crestani, M., 2019, *Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry*, *Nutrients*, 11(10).

- Lorenzo, C. Di, Ballerini, G., Barbanti, P., Bernardini, A., D'arrigo, G., Egeo, G., Frediani, F., Garbo, R., Pierangeli, G., Prudeniano, M.P., Rebaudengo, N., Semeraro, G., Sirianni, G., Valente, M., Coppola, G., Cervenka, M.C. & Spera, G., 2021, *Applications of ketogenic diets in patients with headache: Clinical recommendations*, *Nutrients*, 13(7).
- Coppola, G., Cervenka, M.C. & Spera, G., 2021, *Applications of ketogenic diets in patients with headache: Clinical recommendations*, *Nutrients*, 13(7).
- Loreto, C., Lombardo, C., Caltabiano, R., Ledda, C., Hagnas, M., Filetti, V. & Rapisarda, V., 2020, 'An In vivo Immunohistochemical Study on MacroH2A.1 in Lung and Lymph-Node Tissues Exposed to an Asbestiform Fiber', *Current Molecular Medicine*, 20(8), 653–660.
- Luo, W., Hu, H., Chang, R., Zhong, J., Knabel, M., O'Meally, R., Cole, R.N., Pandey, A. & Semenza, G.L., 2011, 'Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1', *Cell*, 145(5), 732–744.
- Lussier, D.M., Woolf, E.C., Johnson, J.L., Brooks, K.S., Blattman, J.N. & Scheck, A.C., 2016, 'Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet', *BMC Cancer*, 16(1).
- McDonald, T.J.W. & Cervenka, M.C., 2018a, 'Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders', *Neurotherapeutics*, 15(4), 1018–1031.
- McDonald, T.J.W. & Cervenka, M.C., 2018b, *The expanding role of Ketogenic diets in adult neurological disorders*, *Brain Sciences*, 8(8).
- McPherson, P.A.C. & McEneny, J., 2012, *The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress*, *Journal of Physiology and Biochemistry*, 68(1), 141–151.
- Melnik, B.C., John, S.M., Carrera-Bastos, P. & Cordain, L., 2012, 'The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer', *Nutrition and Metabolism*, 9.
- Melnik, B.C., John, S.M., Carrera-Bastos, P., Cordain, L., Leitzmann, C., Weiskirchen, R. & Schmitz, G., 2023, 'The Role of Cow's Milk Consumption in Breast Cancer Initiation and Progression', *Current Nutrition Reports*, 12(1), 122–140.
- Milder, J.B., Liang, L.P. & Patel, M., 2010, 'Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet', *Neurobiology of Disease*, 40(1), 238–244.
- Miranda, M.J., Turner, Z. & Magrath, G., 2012, 'Alternative diets to the classical ketogenic diet—Can we be more liberal?', *Epilepsy Research*, 100(3), 278–285.
- Møller, H.G., Rasmussen, A.P., Andersen, H.H., Johnsen, K.B., Henriksen, M. & Duroux, M., 2013, *A systematic review of MicroRNA in glioblastoma multiforme: Micro-modulators in the mesenchymal mode of migration and invasion*, *Molecular Neurobiology*, 47(1), 131–144.

- Morscher, R.J., Aminzadeh-Gohari, S., Feichtinger, R., Mayr, J.A., Lang, R., Neureiter, D., Sperl, W. & Kofler, B., 2015, 'Inhibition of neuroblastoma tumor growth by ketogenic diet and/or calorie restriction in a CD1-nu mouse model', *PLoS ONE*, 10(6).
- Mukherjee, P., Augur, Z.M., Li, M., Hill, C., Greenwood, B., Domin, M.A., Kondakci, G., Narain, N.R., Kiebish, M.A., Bronson, R.T., Arismendi-Morillo, G., Chinopoulos, C. & Seyfried, T.N., 2019, 'Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma', *Communications Biology*, 2(1).
- Nasir, A., Bullo, M.M.H., Ahmed, Z., Imtiaz, A., Yaqoob, E., Jadoon, M., Ahmed, H., Afreen, A. & Yaqoob, S., 2020, *Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review*, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(8), 1375–1387.
- Neuhouser, M.L., Aragaki, A.K., Prentice, R.L., Manson, J.A.E., Chlebowski, R., Carty, C.L., Ochs-Balcom, H.M., Thomson, C.A., Caan, B.J., Tinker, L.F., Urrutia, R.P., Knudtson, J. & Anderson, G.L., 2015, 'Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials', *JAMA Oncology*, 1(5), 611–621.
- Oczkowski, M., Dziendzikowska, K., Pasternak-Winiarska, A., Włodarek, D. & Gromadzka-Ostrowska, J., 2021, Dietary factors and prostate cancer development, progression, and reduction, *Nutrients*, 13(2), 1–29.
- O'Neill, B. & Raggi, P., 2020, The ketogenic diet: Pros and cons, *Atherosclerosis*, 292, 119–126.
- Otto Warburg, B., Wind, F. & Negelein, N., 1927, *THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY*, Berlin-Dahlem, Germany.
- Otvos, J.D., Mora, S., Shalaurova, I., Greenland, P., MacKey, R.H. & Goff, D.C., 2011, 'Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number', *Journal of Clinical Lipidology*, 5(2), 105–113.
- Patel, V.G., Oh, W.K. & Galsky, M.D., 2020, 'Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(5), 404–423.
- Peterson, E., De, P. & Nuttall, R., 2012, BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: A systematic review, *PLoS ONE*, 7(1).
- Pierce, E.S., 2018, 'Could *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease, ulcerative colitis...and colorectal cancer?', *Infectious Agents and Cancer*, 13(1).
- Pinto, A., Bonucci, A., Maggi, E., Corsi, M. & Businaro, R., 2018, Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in alzheimer's disease, *Antioxidants*, 7(5).
- Poff, A.M., Ari, C., Arnold, P., Seyfried, T.N. & D'Agostino, D.P., 2014, 'Ketone supplementation decreases tumor cell viability and prolongs survival of mice with metastatic cancer', *International Journal of Cancer*, 135(7), 1711–1720.

- Pokharel, Y., Tang, Y., Bhardwaj, B., Patel, K.K., Qintar, M., O'Keefe, J.H., Kulkarni, K.R., Jones, P.H., Martin, S.S., Virani, S.S. & Spertus, J.A., 2017, 'Association of low-density lipoprotein pattern with mortality after myocardial infarction: Insights from the TRIUMPH study', *Journal of Clinical Lipidology*, 11(6), 1458-1470.e4.
- Przybylska, D., Kurowska, M. & Przybylski, P., 2012, 'Otyłość i nadwaga w populacji rozwojowej', *Hygeia Public Health*, 47(1).
- Retterstøl, K., Svendsen, M., Narverud, I. & Holven, K.B., 2018, 'Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: A randomized controlled study', *Atherosclerosis*, 279, 52–61.
- Rezende, L.F.M. de, Lee, D.H., Louzada, M.L. da C., Song, M., Giovannucci, E. & Eluf-Neto, J., 2019, 'Proportion of cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Brazil', *Cancer Epidemiology*, 59, 148–157.
- Rycerz, K. & Jaworska-Adamu, J.E., 2013, 'Review paper
Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons', *Folia Neuropathologica*, 51(1), 10–17.
- Sampaio, L.P. de B., 2016, Ketogenic diet for epilepsy treatment, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(10), 842–848.
- Sapienza, C. & Issa, J.P., 2016, 'Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics', *Annual Review of Nutrition*, 36, 665–681.
- Sargaço, B., Oliveira, P.A., Antunes, M.L. & Moreira, A.C., 2022, Effects of the Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas: A Systematic Review, *Nutrients*, 14(5).
- Schoen, R.E., Pinsky, P.F., Weissfeld, J.L., Yokochi, L.A., Church, T., Laiyemo, A.O., Bresalier, R., Andriole, G.L., Buys, S.S., Crawford, E.D., Fouad, M.N., Isaacs, C., Johnson, C.C., Reding, D.J., O'Brien, B., Carrick, D.M., Wright, P., Riley, T.L., Purdue, M.P., Izmirlian, G., Kramer, B.S., Miller, A.B., Gohagan, J.K., Prorok, P.C. & Berg, C.D., 2012, 'Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy', *New England Journal of Medicine*, 366(25), 2345–2357.
- Seyfried, T.N., Shelton, L., Arismendi-Morillo, G., Kalamian, M., Elsakka, A., Maroon, J. & Mukherjee, P., 2019, 'Provocative Question: Should Ketogenic Metabolic Therapy Become the Standard of Care for Glioblastoma?', *Neurochemical Research*, 44(10), 2392–2404.
- Shah, U.A. & Iyengar, N.M., 2022, Plant-Based and Ketogenic Diets As Diverging Paths to Address Cancer: A Review, *JAMA Oncology*, 8(8), 1201–1208.
- Shaher, S.A.A., Mihailescu, D.F. & Amuzescu, B., 2023, Aspartame Safety as a Food Sweetener and Related Health Hazards, *Nutrients*, 15(16).
- Sharif, R., Thomas, P., Zalewski, P. & Fenech, M., 2012, 'The role of zinc in genomic stability', *Mutation research*, 733(1–2), 111–121.

- Sharma, B.R. & Kanneganti, T.D., 2021, *NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases*, *Nature Immunology*, 22(5), 550–559.
- Shcherbakova, K., Schwarz, A., Apryatin, S., Karpenko, M. & Trofimov, A., 2022, *Supplementation of Regular Diet With Medium-Chain Triglycerides for Procognitive Effects: A Narrative Review*, *Frontiers in Nutrition*, 9.
- Shea, A., Harish, V., Afzal, Z., Chijioke, J., Kedir, H., Dusmatova, S., Roy, A., Ramalinga, M., Harris, B., Blancato, J., Verma, M. & Kumar, D., 2016, *MicroRNAs in glioblastoma multiforme pathogenesis and therapeutics*, *Cancer Medicine*, 5(8), 1917–1946.
- Shimazu, T., Hirschey, M.D., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Moan, N. Le, Grueter, C.A., Lim, H., Saunders, L.R., Stevens, R.D., Newgard, C.B., Farese, R. V., Cabo, R. De, Ulrich, S., Akassoglou, K. & Verdin, E., 2013, 'Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor', *Science*, 339(6116), 211–214.
- Sondhi, V., Agarwala, A., Pandey, R.M., Chakrabarty, B., Jauhari, P., Lodha, R., Toteja, G.S., Sharma, S., Paul, V.K., Kossoff, E. & Gulati, S., 2020, 'Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet among Children with Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Pediatrics*, 174(10), 944–951.
- Song, M., Fung, T.T., Hu, F.B., Willett, W.C., Longo, V.D., Chan, A.T. & Giovannucci, E.L., 2016, 'Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality', *JAMA Internal Medicine*, 176(10), 1453–1463.
- Strowd, R.E., Cervenka, M.C., Henry, B.J., Kossoff, E.H., Hartman, A.L. & Blakeley, J.O., 2015, 'Glycemic modulation in neuro-oncology: Experience and future directions using a modified Atkins diet for high-grade brain tumors', *Neuro-Oncology Practice*, 2(3), 127–136.
- Talib, W.H., Mahmod, A.I., Kamal, A., Rashid, H.M., Alashqar, A.M.D., Khater, S., Jamal, D. & Waly, M., 2021a, 'Ketogenic diet in cancer prevention and therapy: Molecular targets and therapeutic opportunities', *Current Issues in Molecular Biology*, 43(2), 558–589.
- Talib, W.H., Mahmod, A.I., Kamal, A., Rashid, H.M., Alashqar, A.M.D., Khater, S., Jamal, D. & Waly, M., 2021b, 'Ketogenic diet in cancer prevention and therapy: Molecular targets and therapeutic opportunities', *Current Issues in Molecular Biology*, 43(2), 558–589.
- Trayes Kathryn P. & Cokenakes Sarah E.H., 2021, 'Breast Cancer Treatment', *American Family Physician*, 171–178.
- Tsai, Y.J. & Chen, B.H., 2016, 'Preparation of catechin extracts and nanoemulsions from green tea leaf waste and their inhibition effect on prostate cancer cell PC-3', *International Journal of Nanomedicine*, 11, 1907–1926.
- Urzi, A.G., Tropea, E., Gattuso, G., Spoto, G., Marsala, G., Calina, D., Libra, M. & Falzone, L., 2023, *Ketogenic Diet and Breast Cancer: Recent Findings and Therapeutic Approaches*, *Nutrients*, 15(20).

- Valente, M., Garbo, R., Filippi, F., Antonutti, A., Ceccarini, V., Tereshko, Y., Lorenzo, C. Di & Gigli, G.L., 2022, 'Migraine Prevention through Ketogenic Diet: More than Body Mass Composition Changes', *Journal of Clinical Medicine*, 11(17).
- Vendramin, R., Litchfield, K. & Swanton, C., 2021, 'Cancer evolution: Darwin and beyond', *The EMBO Journal*, 40(18).
- Vidali, S., Aminzadeh, S., Lambert, B., Rutherford, T., Sperl, W., Kofler, B. & Feichtinger, R.G., 2015, *Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy*, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 63, 55–59.
- Wang, P., Henning, S.M., Magyar, C.E., Elshimali, Y., Heber, D. & Vadgama, J. V., 2016, 'Green tea and quercetin sensitize PC-3 xenograft prostate tumors to docetaxel chemotherapy', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 35(1).
- Watanabe, M., Tuccinardi, D., Ernesti, I., Basciani, S., Mariani, S., Genco, A., Manfrini, S., Lubrano, C. & Gnessi, L., 2020, *Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update*, *Obesity Reviews*, 21(10).
- Watanabe, S. & Tsujino, S., 2022, *Applications of Medium-Chain Triglycerides in Foods*, *Frontiers in Nutrition*, 9.
- Weber, D.D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R.G. & Kofler, B., 2020, *Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand?*, *Molecular Metabolism*, 33, 102–121.
- Wiley, 2017, 'Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive', *EFSA Journal*, 11(12).
- Williamson, G., Kay, C.D. & Crozier, A., 2018, 'The Bioavailability, Transport, and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Review from a Historical Perspective', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), 1054–1112.
- Wong, N., Ojo, D., Yan, J. & Tang, D., 2015, 'PKM2 contributes to cancer metabolism', *Cancer Letters*, 356(2), 184–191.
- Woolf, E.C., Curley, K.L., Liu, Q., Turner, G.H., Charlton, J.A., Preul, M.C. & Scheck, A.C., 2015, 'The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model', *PLoS ONE*, 10(6).
- Xia, S., Lin, R., Jin, L., Zhao, L., Kang, H.B., Pan, Y., Liu, S., Qian, G., Qian, Z., Konstantakou, E., Zhang, B., Dong, J.T., Chung, Y.R., Abdel-Wahab, O., Merghoub, T., Zhou, L., Kudchadkar, R.R., Lawson, D.H., Khoury, H.J., Khuri, F.R., Boise, L.H., Lonial, S., Lee, B.H., Pollack, B.P., Arbiser, J.L., Fan, J., Lei, Q.Y. & Chen, J., 2017, 'Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth', *Cell Metabolism*, 25(2), 358–373.

- Xu, X.Y., Zhao, C.N., Cao, S.Y., Tang, G.Y., Gan, R.Y. & Li, H. Bin, 2020, 'Effects and mechanisms of tea for the prevention and management of cancers: An updated review', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(10), 1693–1705.
- Yan, L. & Spitznagel, E.L., 2009, 'Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1155–1163.
- Yang, L., TeSlaa, T., Ng, S., Nofal, M., Wang, L., Lan, T., Zeng, X., Cowan, A., McBride, M., Lu, W., Davidson, S., Liang, G., Oh, T.G., Downes, M., Evans, R., Hoff, D. Von, Guo, J.Y., Han, H. & Rabinowitz, J.D., 2022, 'Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth', *Med*, 3(2), 119-136.e8.
- Youn, Y.H., Nguyen, K.Y., Grant, R.W., Goldberg, E.L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T.D., Kang, S., Horvath, T.L., Fahmy, T.M., Crawford, P.A., Biragyn, A., Alnemri, E. & Dixit, V.D., 2015, 'The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease', *Nature Medicine*, 21(3), 263–269.
- Yue, X., Zhao, Y., Xu, Y., Zheng, M., Feng, Z. & Hu, W., 2017, *Mutant p53 in Cancer: Accumulation, Gain-of-Function, and Therapy*, *Journal of Molecular Biology*, 429(11), 1595–1606.
- Zarogoulidis, P., Tsakiridis, K., Karapantou, C., Lampaki, S., Kioumis, I., Pitsiou, G., Papaiwannou, A., Hohenforst-Schmidt, W., Huang, H., Kesisis, G., Karapantzos, I., Chlapoutakis, S., Korantzis, I., Mpakas, A., Karavasilis, V., Mpoukovinas, I., Li, Q. & Zarogoulidis, K., 2015, *Use of proteins as biomarkers and their role in carcinogenesis*, *Journal of Cancer*, 6(1), 9–18.
- Zarogoulidis, P., Yarmus, L. & Zarogoulidis, K., 2013, 'New insights for IL-6 targeted therapy as an adjuvant treatment for non-small-cell lung cancer', *Therapeutic Delivery*, 4(10), 1221–1223.
- Zilberter, T. & Zilberter, Y., 2018, 'Ketogenic Ratio Determines Metabolic Effects of Macronutrients and Prevents Interpretive Bias', *Frontiers in Nutrition*, 5.
- 'Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive', 2013, *EFSA Journal*, 11(12).
- Longo, D. L. (2011). *Αιματολογία και Ογκολογία*. Αθήνα: Παρισιάνου Γ. Μαρία.
- Robbins, S. L. Stanley L., Kumar, V., Cotran, R. S. (2010). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Saunders/Elsevier
- Runge M.S., Greganti M.A. (2016). *Παθολογία: βασικές αρχές*. Λευκωσία: Π.Χ. Πασχαλίδης
- EU (2020). *Καταπολεμώντας τον καρκίνο στην ΕΕ: στατιστικά και δράσεις*. (n.d.). Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:
- <https://www.europarl.europa.eu/news/el/headlines/society/20200131STO71517/katapolemontas-ton-karkino-stin-ee-statistika-kai-draseis>
- ΕΟΔΥ (2021) (n.d.). Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <https://eody.gov.gr/disease/karkinos/>

The Charlie Foundation (2023) (n.d.) Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο:
<https://charlifoundation.org/diet-plans/classic-keto/>

Charlie foundation for ketogenic therapies, 1993. https://charlifoundation.org. Available at:
<https://charlifoundation.org/diet-plans/>

National Cancer Institute (2020) (n.d.). Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>