
Intervenciones y patrones nutricionales que influyen en la progresión del cáncer o en la respuesta al tratamiento oncológico

-Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autora: Dra. Ilian N. Arsof Saab

Directora: Dra. Begoña Manuel Keenoy

06 julio 2018



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

Tabla de contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	8
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	30
APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	35
RECOMENDACIONES NUTRICIONALES ESPECÍFICAS	35
CONCLUSIONES	35
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	38
BIBLIOGRAFÍA	40

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica para identificar intervenciones nutricionales o patrones alimentarios que impactaran en la progresión del cáncer o, bien, en la respuesta al tratamiento oncológico. Diecinueve artículos evaluaron la dieta cetogénica o la restricción calórica y 23 artículos evaluaron diferentes patrones alimentarios, suplementos alimenticios o alimentos específicos. Resultados principales: la dieta cetogénica ejerce efectos diferentes y se tolera en grados diversos entre los distintos tipos de cáncer, además de no existir un protocolo estandarizado para su implantación y medición de su eficacia, en tanto que el ayuno no interfiere con la eficacia antitumoral del tratamiento oncológico y disminuye la toxicidad derivada de éste, principalmente la hematológica; pero también se carece de un protocolo estandarizado para su implantación. En pacientes con cáncer de próstata debería ser una recomendación rutinaria limitar la grasa saturada así como el consumo de leche entera, pollo/aves con piel y huevo entero a menos de 3 raciones por semana. En pacientes con cáncer de mama una dieta rica en vegetales y frutas, y que mantenga un peso corporal en rango normal disminuye el riesgo de muerte de manera significativa, ya que ha demostrado modificar el patrón de metilación del ADN e interactuar con ciertos genes, como aquellos de la familia MAPK, de manera favorable; además, es recomendable que integren crucíferas y alimentos altos en lignanos en su dieta habitual también para disminuir el riesgo de muerte. Alimentos como la frambuesa negra parecen prometedores, pero estudios a largo plazo y en muestras más grandes deberán confirmar los hallazgos actuales.

Abstract

A bibliographic review was performed in order to investigate nutritional interventions having a role in cancer progression in humans or in patients' responsiveness to the oncological therapy. Nineteen papers were identified on ketogenic diet or caloric restriction or fasting. And 23 papers were identified on dietary patterns, food supplements or specific foods. Main results: Ketogenic diet (KD) exerts different effects and its' tolerability seems to depend on the cancer type. No consensual protocol is in place to implement a KD in cancer patients. Fasting or caloric restriction is helpful to reduce hematological toxicities due to chemotherapy, but there's no guideline to implement such kind of dietary intervention in cancer patients either. In prostate cancer patients it seems to be prudent to limit to <3 portions per week of whole milk, poultry with skin and whole eggs in order to reduce the mortality risk. In breast cancer, a healthy balanced diet plenty of vegetables and fruits and maintaining a healthy body weight is also highly recommended since current evidence shows the effects of such strategies on epigenetic changes and some molecular pathways such as MAPK. A high intake of lignans or cruciferous vegetables is also related with a reduced risk of mortality and should be included as part of dietary habits in breast cancer survivors. Some specific foods like black raspberry seem promising, but further studies are needed to confirm current findings.

Palabras clave

Dieta, cetosis, ayuno, cáncer, progresión, biomarcadores

Key words

Diet, ketosis, fasting, cancer, progression, biomarkers

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad de etiología multifactorial en la que interactúan diversos componentes ambientales físicos, químicos y biológicos mutagénicos, genotóxicos e infecciosos con el genoma y el sistema inmune humanos causando mutaciones, inestabilidad genómica, cambios epigenéticos, daño tisular y autoinmunidad que condicionan y perpetúan un ambiente tumoral de inflamación e inmunovigilancia desde la fase de carcinogénesis hasta la fase de metástasis. (1)

La dieta es un factor ambiental cuyo impacto en el riesgo de cáncer ha quedado bien establecido. La modificación de la dieta forma parte esencial de la **prevención primaria** de enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer, prácticamente en cualquier país en el mundo. No obstante, cuando hablamos del paciente oncológico, es decir, cuando el cáncer ya ha sido diagnosticado, la dieta tiene un papel terapéutico secundario en el manejo del paciente aun cuando desde 1971 fue emitido el primer reporte del uso clínico del soporte nutricional del paciente con cáncer y a pesar de que la nutrición enteral y parenteral ya son parte de la terapia oncológica moderna. (2). Aun así, sigue existiendo necesidad de una intervención dietética sólida no sólo como apoyo para minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, o para contrarrestar la malnutrición y la caquexia, sino como una estrategia para contribuir al tratamiento médico para evitar o revertir la progresión del tumor y mejorar la eficacia del tratamiento oncológico.

Diversos trabajos de investigación preclínica y clínica han evaluado la utilidad de diferentes tipos de dieta para mejorar la respuesta a la terapia oncológica, así como para incidir en la progresión tumoral. La dieta de restricción calórica, la dieta cetogénica, la restricción energética intermitente, la dieta antiinflamatoria, entre otras, han sido evaluadas en distintos modelos animales, así como en pequeños estudios en humanos en cáncer. Respecto a la **dieta de restricción calórica**, su eficacia antitumoral ha sido plenamente demostrada desde 1914 cuando Payton Rous sugirió que la restricción de alimentos disminuía el crecimiento tumoral al reducir el aporte sanguíneo del tumor. Más recientemente, el ayuno ha demostrado proteger a las células normales de la toxicidad de quimioterapia a altas dosis, en tanto que logra causar vulnerabilidad en las células cancerosas en estudios in vitro. (2-5)

Asimismo, la **dieta cetogénica** que restringe el aporte de carbohidratos, mas no el aporte energético total, ha demostrado ofrecer protección metabólica y antioxidante al activar la señalización vía Nrf2 (del inglés *Nuclear factor erythroid 2 p45 (NF-E2)-related factor 2*) en células normales, en tanto que en células cancerosas reactiva la vía Nrf2 al causar efectos epigenéticos desmetilando las islas CpG, inhibiendo a las enzimas histona-desacetilasas (HDAC) y/o a las enzimas histona-acetiltransferasas (HAT), ejerciendo así un efecto antioxidante y antiinflamatorio.

También recientemente, la dieta cetogénica demostró proteger al tejido normal de la toxicidad inducida por la radioterapia y quimioterapia. (2,6,7,8)

Tanto la restricción calórica como la dieta cetogénica impactan **vías moleculares y de señalización celular** que son críticas en la progresión tumoral. Ambas actúan en la vía de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) y en la vía de la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK), además de que el ayuno disminuye significativamente los niveles circulantes de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) (2,4)

Una dieta con un **bajo índice inflamatorio** mejora la supervivencia de pacientes con cáncer de colon después de la resección tumoral. (9) Y una dieta abundante en grasas favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias, promoviendo la progresión tumoral, al menos en cáncer de próstata en modelos animales. (10)

Por otra parte, alimentos o componentes bioquímicos individuales también han demostrado tener un efecto positivo no sólo en la prevención de la carcinogénesis, sino también en la progresión tumoral. Por ejemplo, la apigenina, la crisina y la luteolina de las **flavonas** han demostrado revertir la hipermetilación del DNA en las bases de citosina y disminuir la metilación de histonas de células de cáncer de próstata humanas. (11) Asimismo, un estudio en humanos con cáncer colorrectal demostró que la ingestión de una dosis estándar de **frambuesa negra** es capaz de activar genes supresores de tumor al inducir su desmetilación, modulando así la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis. No obstante, tales efectos no se observaron en las muestras celulares de todos los pacientes. (12)

Los efectos antiinflamatorios y antitumorales de los **ácidos grasos poliinsaturados omega-3** ejercidos mediante su efecto genómico a través de los receptores PPAR γ (del inglés *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) han sido estudiados ampliamente, así como los efectos antiinflamatorios de la **curcumina**, la **bromelina**, la **quercetina**, entre muchos otros componentes químicos de los alimentos, y se han vinculado a efectos anticancerígenos. (13,14)

A pesar de la evidencia disponible, las guías de práctica clínica para el manejo nutricional del paciente con cáncer no recomiendan ni la restricción calórica ni la dieta cetogénica ni la inclusión intencional en la dieta de alimentos específicos. Por ejemplo, las guías europeas (ESPEN, del inglés *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) reconocen la eficacia y la evidencia que sustenta a la dieta cetogénica en cáncer, pero no la recomiendan por su baja palatabilidad y porque conduce a pérdida de peso. (15)

Luego entonces, en este trabajo se revisará la evidencia científica derivada de estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de intervenciones nutricionales específicas, patrones alimentarios o dietas especiales sobre la progresión tumoral y/o la respuesta del paciente al tratamiento oncológico. Asimismo, se identificarán biomarcadores que ayuden a cuantificar o predecir el efecto de la intervención nutricional como parte del monitoreo de la evolución del paciente y su respuesta al tratamiento.

La intención final de este trabajo será identificar con más claridad en qué pacientes y bajo qué condiciones son útiles las diferentes intervenciones nutricionales para que puedan ser integradas a un protocolo de manejo integral del paciente oncológico desde su diagnóstico, y en un futuro cercano formen parte de las guías de práctica clínica oncológicas o, bien, para que sean puestas a prueba a través de estudios clínicos con más rigor científico y se logre dar respuesta a incógnitas que limitan su implantación en la práctica médica nutricional actual.

2. Objetivos

Objetivo general:

Revisar la literatura científica de los últimos 20 años para conocer el estado actual de investigación relacionada con intervenciones nutricionales específicas, patrones alimentarios y dietas especiales, y su impacto en la progresión del cáncer en humanos.

Objetivos específicos:

- a. Identificar intervenciones nutricionales específicas, patrones alimentarios o dietas especiales que contribuyan a una mayor eficacia o una menor toxicidad del tratamiento oncológico en pacientes con cáncer
- b. Correlacionar los efectos biológicos moleculares o celulares de las diferentes intervenciones nutricionales con la progresión del cáncer
- c. Identificar biomarcadores que ayuden a medir y/o predecir el impacto de las diferentes intervenciones nutricionales en la progresión del cáncer y/o la respuesta al tratamiento oncológico

3. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en pubmed utilizando los términos siguientes:

((diet[MeSH Terms]) AND processes, epigenetic[MeSH Terms]) AND cancer progression[MeSH Terms]

((diet[MeSH Terms]) AND cancer progression[MeSH Terms]) AND miRNA[MeSH Terms]

((diet[MeSH Terms]) AND tumor growth[MeSH Terms]) AND miRNA[MeSH Terms]

((diet[MeSH Terms]) AND cancer progression[MeSH Terms]) AND microbiota[MeSH Terms]
(((diet[MeSH Terms]) AND cancer[MeSH Terms]) AND microbiota[MeSH Terms])
((diet[MeSH Terms]) AND cancer[MeSH Terms]) AND process, epigenetic[MeSH Terms]
((((diet[MeSH Terms]) AND cancer[MeSH Terms]) AND miRNA[MeSH Terms]))
((((diet[MeSH Terms]) AND cancer growth[MeSH Terms]) AND miRNA[MeSH Terms]))
((diet[MeSH Terms]) AND inflammasome[MeSH Terms]) AND cancer progression[MeSH Terms]
((diet[MeSH Terms]) AND genomics[MeSH Terms]) AND cancer[MeSH Terms]
(nutrigenomics[MeSH Terms]) AND cancer progression[MeSH Terms]
((((nutrigenomics[MeSH Terms]) AND cancer growth[MeSH Terms])))

Esta estrategia de búsqueda arrojó un total de 399 artículos. Después de eliminar los artículos duplicados, los artículos no disponibles en texto completo, los artículos publicados en un lenguaje diferente al inglés o al español, los artículos de revisión, los estudios *in vivo* e *in vitro* y los estudios que evaluaron intervenciones dirigidas a la prevención primaria del cáncer, quedó un total de 63 artículos.

La selección final de artículos se acotó a **estudios clínicos y reportes de casos** publicados en los últimos 20 años (enero 2000 a mayo 2018) quedando un total final de **42 artículos**.

Es así que el análisis realizado en este trabajo se fundamentó en estos artículos categorizados de la siguiente manera:

- a. **Dieta cetogénica, restricción calórica o ayuno:** 19 artículos
- b. **Patrón alimentario, dieta baja en grasa, dieta para pérdida de peso o intervención con suplementos alimenticios, compuestos químicos o alimentos específicos :** 23 artículos

Los artículos de revisión y artículos de estudios *in vivo* (modelos animales) y estudios *in vitro* fueron utilizados únicamente como sustento para la introducción y para la discusión de los resultados.

4. Resultados

DIETA CETOGÉNICA

Seis artículos correspondieron a **reportes de casos**; dos de éstos correspondieron a reportes retrospectivos mediante revisión de expedientes (Tabla 1). Ocho artículos reportaron los resultados de **estudios piloto** que evaluaron factibilidad, adherencia, tolerabilidad, calidad de vida,

principalmente y, en algunos de ellos, se evaluó la eficacia como objetivo secundario. Dos artículos correspondieron a **estudios aleatorizados prospectivos controlados abiertos**. No se identificó un solo estudio aleatorizado, controlado, con cegamiento (Tabla 2).

Tipo de dieta cetogénica

Cuando hablamos de dieta cetogénica clásica o estricta, nos referimos a una relación entre los gramos ingeridos de lípidos y los gramos ingeridos de carbohidratos de 4:1, lo cual corresponde, aproximadamente a una distribución de macronutrientes de 90% lípidos, 8% proteína y 2% carbohidratos (hidratos de carbono) (17); en tanto que la dieta cetogénica modificada o tipo Atkins consiste en un aporte energético provisto de 60% por lípidos, 30% proteína y 10% carbohidratos, aproximadamente (relación 3:1, aprox). (16) No obstante, como se puede observar en la tabla 1, existe una gran variabilidad en la composición de la dieta cetogénica o dieta alta en grasas entre los estudios evaluados.

TABLA 1. Características de la dieta cetogénica o dieta alta en grasas

ESTUDIO	COMPOSICIÓN DE LA DIETA CETOGENICA O ALTA EN GRASAS	DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN	CONSECUENCIAS METABÓLICAS
REPORTES DE CASOS			
Zuccoli et al, 2010	3 días de ayuno seguidos de DC 4:1 con 42 g grasa/día (378 kcal/día) Restricción calórica: 600 kcal/día	2 meses antes de QT y RT	Hiperuricemia Glucemia de 130 a 60 mg/dl Hipoproteinemia 5.1 g/dL
Chu-Shore et al, 2010	4:1; 3.5:1; y 3:1	5.5 años; 4 años; 2.5 años; 3 meses	No reportado
Champ et al, 2014	4:1 sin restricción calórica (1799 kcal/día), excepto 1 caso	3, 4, 7, 8, 9 ó 12 meses	Glucemia de 128 a 84 mg/dL; nefrolitiasis
Schwartz et al, 2015	3:1 con 20% de restricción calórica	12 semanas	Glucemia 80-100 mg/dL; Colesterol de 206 a 252; LDL de 145 a 182 mg/dL
Schwalb et al, 2016	Sin especificar; uso concomitante de suplemento (vitamina D, condroitin sulfato, leche fermentada, calostro, ácido oleico)	3,4 ó 5 semanas, 6 u 8 meses	No reportados
Elsakka et al, 2018	4:1 con restricción calórica (900 kcal/día) en conjunto con extracto de té verde y cloroquina	9 meses	Glucemia de 89 a 65 mg/dL; colesterol de 115 a 225; LDL de 50 a 159; HDL de 34 a 62; TG de 155 a 101 mg/dL
ESTUDIOS CLÍNICOS			
Breitkreutz et al, 2005	75-80% de energía derivada de lípidos (suplemento graso + dieta normal) = 15-17 kcal/kg/día; 16.5% energía de proteína	8 semanas	Aumento de albúmina sérica y colinesterasa; disminución de 35% aprox. en linfocitos totales
Schmidt et al, 2011	≤70 g carbohidratos/día y ≤20 g carbohidratos/comida; sin restricción calórica; sustitución de 2 comidas/día por malteada de proteína-lípidos y yogur bebible de 264 kcal (21 g grasa, 5 g CHO, 14 g proteína)	3 meses (12 semanas)	Glucemia de 103 a 93 mg/dL; colesterol de 185 a 165; LDL de 108 a 92; HDL de 61 a 52; TG de 89 a 131 mg/dL.
Fine et al, 2012	<10% de energía de CHO; 2:1, 3:1; 3.5:1;5:1 con/sin restricción calórica	28 días	Disminución de 75-90% en insulinemia (incremento de cetosis 10-35 veces más)
Rieger et al, 2014	60 g/día de carbohidratos, 500 mL de yogur altamente fermentado y aceite vegetal, sin restricción calórica	6 a 16 semanas	Glucemia de 99 a 92 mg/dL; colesterol de 228 a 222; LDL de 136 a 134; HDL de 60 a 61; TG de 156 a 131 mg/dL

Jansen et al, 2016	Sin especificar	2 años en promedio	
Klement et al, 2016	0.8:1; 1.2:1; 1.4:1; 1.8:1; sin restricción calórica	32 a 73 días	Incremento de glucemia; disminución de insulina e IGF-1; incremento de LDL y HDL; disminución de colesterol total
Tan-Shalaby et al, 2016	20 a 40 g de carbohidratos al día, sin restricción calórica	16 semanas	Hiperuricemia en 64% de los sujetos; hipoglucemia e hiperlipidemia en 18% de sujetos
Zahra et al, 2017	4:1; 90% energía de lípidos, 8% de proteína y 2% de CHO	5.5 a 7 semanas	Hiperuricemia Deshidratación
Artzi et al, 2017	4:1	2 a 31 meses	No reportado
Guimarães et al, 2018	2:1; 1.5 g/kg/día proteína; colesterol ≤200 mg/día; grasa saturada <7%	3 meses (90 días)	Glucemia de 87.7 a 83.4 mg/dL Colesterol de 260 a 220; LDL de 149 a 122; TG 180 a 154 mg/dL
DC = dieta cetogénica; QT = quimioterapia; RT = radioterapia; CHO = carbohidratos TG = triglicéridos			

Dieta cetogénica en glioblastoma multiforme

Los niveles de glucosa en el cerebro se correlacionan con el nivel de glucemia plasmática sistémica, pero en el cerebro la concentración de glucosa es menor. En situaciones fisiológicas de disminución de la glucemia, las células cerebrales poseen la capacidad de metabolizar **cuerpos cetónicos** como fuente de energía. No obstante, las células cerebrales tumorales, como en el caso del glioblastoma o del astrocitoma, las células no pueden metabolizar los cuerpos cetónicos debido a defectos en sus mitocondrias. Tal fenómeno se conoce como el **efecto Warburg**, el cual explica porqué una dieta cetogénica, es útil en pacientes que padecen algunos tipos de cáncer y particularmente en glioblastoma. Al parecer, el efecto Warburg es consecuencia directa de la activación de oncogenes, así como el mismo efecto Warburg puede conducir a la activación de otros oncogenes. El resultado metabólico final del efecto Warburg es la activación del anabolismo a través de la vía de la **pentosa fosfato** y de la **glutaminólisis**. (18,19) Como veremos a continuación, la mayor evidencia de la eficacia de la dieta cetogénica deriva de los reportes de casos de glioblastoma.

En el caso de **glioblastoma** reportado por Zuccoli et al, una paciente de 65 años de edad se sometió de manera voluntaria a un ayuno de sólo agua en el periodo postoperatorio antes de iniciar la radioterapia y quimioterapia (temozolamida) para posteriormente continuar con dieta cetogénica estricta e hipocalórica de sólo 600 kcal/día, suplementada con vitaminas y minerales durante los 14 días que recibió quimioterapia y radioterapia. La paciente era portadora de la hipermetilación del gen promotor *MGMT* (O6-metilguanina metiltransferasa), lo cual otorga un mejor pronóstico a los pacientes al poder ser tratados con el agente temozolamida. Posteriormente la paciente continuó con dieta cetogénica, pero en una menor relación grasa : carbohidratos y la restricción calórica se suspendió. Al cabo de dos meses de finalizar con la intervención metabólica completa, la paciente mostró una regresión tumoral total, de acuerdo con los estudios de imagenología realizados, además de que su estado general de acuerdo con la escala Karnofsky fue de 100%, lo que significa que la dieta y la restricción calórica no ocasionó deterioro funcional ni físico. Es importante destacar que el tratamiento con **dexametasona** (esteroide indicado para disminuir el edema cerebral) fue suspendido durante la intervención metabólica para lograr el estado de cetosis y mantenerlo. Como consecuencia

de la restricción calórica y de la dieta cetogénica, la paciente presentó un descenso de la glucosa plasmática de hasta 60 mg/dL, pero sin llegar a hipoglucemia (<45 mg/dL), así como elevación del ácido úrico y descenso del nivel plasmático de proteínas (5.1 g/dL), el cual se corrigió haciendo ajustes en la ingestión de proteína de 7 g/día durante un mes, logrando regresar a valores normales (6.4 g/dL). Finalmente, después de 10 semanas de haber suspendido la dieta cetogénica y regresar al aporte calórico normal, la paciente presentó recurrencia del tumor. (18)

En los casos de adultos (34-62 años de edad) con glioblastoma reportados por Champ et al, la dieta cetogénica consistió en sólo 30-50 g de carbohidratos al día, 77% de la energía provista por grasas, 8% por carbohidratos y 15% por proteína, durante un periodo variable desde 3 hasta 12 meses. La dieta fue bien tolerada en general y en 4 de los seis pacientes, permanecieron vivos después de haber suspendido la dieta a los 14 meses de seguimiento. En el resto de los pacientes, el tiempo promedio a la recurrencia tumoral fue de 10.3 meses. Como es de esperar, todos los casos experimentaron descenso de la glucemia plasmática sin llegar a hipoglucemia y también todos sufrieron pérdida de peso, desde 0.5 kg hasta 5.5 kg, excepto un caso que perdió 21 kilogramos, pero tenía obesidad mórbida y estaba bajo régimen para pérdida de peso intencional. (20)

En los dos casos reportados por Schwartz et al, la dieta cetogénica se acompañó también de 20% de restricción calórica con base en los requerimientos energéticos individualizados, durante 12 semanas. Ambos casos también eran adultos (55 y 52 años de edad). Los dos pacientes iniciaron la intervención metabólica al momento de documentarse progresión tumoral después de recibir previamente el tratamiento estándar (cirugía, radioterapia y temozolamida). Un caso se mantuvo en enfermedad estable durante 4 semanas de seguir la dieta; el segundo caso se mantuvo en enfermedad estable hasta las 12 semanas. Cabe señalar que en ninguno de los dos casos se logró mantener la glucemia en el rango meta de 50-70 mg/dL. Estos casos son relevantes, puesto que son los únicos en los que se evaluó el nivel tumoral de **enzimas cetolíticas**, 3-oxoácido CoA transferasa-1 y β -3-hydroxibutirato deshidrogenasa-1 (OXCT-1 y BDH-1), las cuales, como veremos en la discusión, podrían ejercer una función relevante en la respuesta y eficacia de la dieta cetogénica. Las biopsias tumorales de ambos pacientes revelaron zonas con expresión y zonas sin expresión de estas enzimas; es decir, una heterogeneidad intratumoral de la expresión de las enzimas cetolíticas, de las cuales depende que las células cancerosas puedan de manera extraordinaria metabolizar los cuerpos cetónicos y, por ende, obtener energía a partir de estos. Ambos pacientes toleraron adecuadamente la dieta, pero mostraron alteraciones metabólicas (ver tabla 3) sin consecuencias importantes. (21)

El caso reportado por Elsakka et al, se trata de una mujer de 38 años de edad sometida a resección tumoral, radioterapia y quimioterapia con temozolamida, quien antes de iniciar la intervención metabólica padecía de deficiencia de vitamina D, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Su terapia nutricional consistió en 72 horas de ayuno antes de iniciar la dieta cetogénica (4:1) con restricción

calórica de 900 kcal/día y suplementación con vitaminas y minerales, extracto de té verde de epigallocatequina galato (EGCG), además de recibir metformina 1000 mg/día, cloroquina y oxígeno hiperbárico, antes de ser sometida a cirugía para resección tumoral del glioblastoma. Los estudios de imagenología post-cirugía demostraron estabilidad de la enfermedad y disminución significativa del metabolismo tumoral, y al cabo de 20 meses se documentó remisión tumoral completa. Al momento de la publicación del caso, la paciente continuaba viva y sin datos de progresión, 24 meses después de iniciada la intervención. Durante la terapia nutricional la paciente perdió 19% del peso corporal, así como también presentó disminución de la glucemia plasmática sin hipoglucemia, pero mostró normalización de los niveles de insulina, triglicéridos y vitamina D. Los autores atribuyen la respuesta favorable a la combinación de la dieta con la suplementación de EGCG y el uso de cloroquina. El objetivo de utilizar EGCG fue disminuir al glutaminolisis para evitar que las células tumorales obtengan energía a partir de la glutamina, en tanto que la cloroquina disminuye las condiciones favorables del microambiente tumoral y limita el uso de aminoácidos fermentables por parte de las células al inhibir la digestión lisosomal. (22)

En el estudio de Rieger et al, pacientes adultos con glioblastoma recurrente recibieron radioterapia y quimioterapia y al mismo tiempo terapia nutricional con dieta cetogénica, la cual consistió en 60 g/día de carbohidratos con la inclusión de 500 mL de yogur altamente fermentado; aceite vegetal, sin restricción calórica durante 6 a 16 semanas. La cetosis urinaria se alcanzó en 12 de los 13 pacientes evaluados (92%). Tres sujetos abandonaron el estudio de manera temprana por baja tolerabilidad. Diecisiete sujetos mostraron progresión tumoral, pero la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5 semanas en promedio, con un rango de 3 a 13 semanas. Un paciente mostró una respuesta menor y 2 pacientes permanecieron con enfermedad estable durante 6 semanas. De los pacientes que mostraron progresión tumoral, 7 sujetos continuaron con la dieta de manera adyuvante al agente antiangiogénico bevacizumab, como terapia de rescate, logrando una SLP de 20.1 semanas (rango 12-124 semanas), por lo que la SLP a los 6 meses se alcanzó en 43% de los casos. La dieta fue bien tolerada en general con una pérdida de peso de 2.2% en promedio. (23)

El estudio de Guimaráes et al también evaluó sujetos con glioblastoma tratados con temozolamida y radioterapia agrupándolos en 2 brazos, uno tratado con dieta estándar y alcohol pirililo (POH) intranasal, y el brazo de la intervención nutricional con dieta cetogénica y POH. La dieta cetogénica consistió en una relación 2:1 de grasa : carbohidratos, y 1.5 g/kg/día de proteína, y sin exceder de una ingestión diaria de 200 mg de colesterol y de <7% de las kilocalorías totales de grasa saturada, y fibra 20-30 gramos/día. Ocho sujetos del grupo A y 9 sujetos del grupo B completaron el estudio; de los 15 que no completaron, 12 abandonaron por la gravedad de la enfermedad y 3 por la no adherencia a la dieta. En el grupo B después de 3 meses de tratamiento, 77.8% mostró reducción del tamaño tumoral (respuesta parcial) y del edema peritumoral, y algunos beneficios metabólicos, como disminución de colesterol LDL y triglicéridos. (24)

Finalmente, el estudio de Artzi et al, evaluó sujetos con tumores cerebrales primarios a través de resonancia magnética (RM) para conocer el metabolismo de las células cancerosas durante la intervención nutricional que consistió en una dieta cetogénica 4:1 a base del producto KetoCal® durante 2 meses y hasta 31 meses, en algunos casos. Los sujetos fueron aleatorizados a uno de los dos grupos del estudio, uno control tratado con dieta normal estándar y el grupo tratado con la dieta cetogénica. Todos los sujetos se sometieron a 50 escaneos. Únicamente en 4 scans de 2 de los pacientes que se adhirieron a la dieta de manera estricta se detectaron cuerpos cetónicos en sustancia blanca normal e intratumorales; en tanto que en el paciente con gliomatosis-cerebri que se adhirió a la dieta durante 3 años, la enfermedad permaneció estable y disminuyó el N-acetil-aspartato y el mioinositol. Algunos de los pacientes recibieron simultáneamente durante la dieta bevacizumab y/o dexametasona. En los pacientes quienes se adhirieron a la dieta de manera intermitente no se detectaron cuerpos cetónicos. La conclusión de los autores es que sólo una dieta cetogénica estricta logra generar los cuerpos cetónicos y éstos se correlacionan con una mejor respuesta y menor progresión. (26)

Dieta cetogénica en cáncer no cerebral

Entre los estudios que evaluaron la dieta cetogénica en cáncer no cerebral, se observa gran heterogeneidad en los resultados, puesto que el tipo de cáncer y el estadio de la enfermedad fue altamente variable; hay estudios que evaluaron pacientes con diversos estadios del cáncer, desde etapas tempranas potencialmente curables y pacientes con cáncer avanzado, incluso algunos sin opción a recibir algún tratamiento oncológico adicional. Por ejemplo, en los reportes de caso de Schwalb et al, se evaluaron pacientes con cáncer avanzado (metastásico) en 6 órganos diferentes, sin opción a otro tratamiento. Los seis pacientes evaluados mostraron respuestas extraordinariamente favorables a la intervención nutricional; no obstante, no se especifica el tipo de dieta cetogénica que recibieron y, además, la terapia se complementó con un suplemento no habitual a base de vitamina D, condroitín sulfato, leche fermentada, calostro y ácido oleico. La carencia de datos suficientes para poder evaluar de manera objetiva los resultados impide emitir alguna conclusión respecto a la intervención nutricional; sin embargo, un dato relevante a destacar es que en los sujetos se evaluó como biomarcador la **enzima transcetolasa-1 (TKTL-1)**, la cual recientemente se ha perfilado como un potencial indicador pronóstico de la enfermedad y respuesta al tratamiento oncológico. En dos de los casos reportados (cáncer ovárico y cáncer de próstata) por Schwalb et al, se cuantificó el nivel de TKTL-1, disminuyendo significativamente al cabo de 8 meses, en un caso, y de tan sólo 5 semanas de terapia nutricional, en el otro caso (cáncer de próstata) El caso de la paciente con colangiocarcinoma, ella permaneció libre de enfermedad incluso 6 meses después de seguimiento. (27) En este contexto, el estudio de cohorte de Jansen et al, también evaluó los niveles de TKTL-1, así como de Apo10, la cual es un nuevo marcador que indica el nivel

de apoptosis y proliferación celular. En esta serie de 78 casos, los pacientes tenían diagnóstico de cáncer desde etapas tempranas, curable, hasta cáncer avanzado (metastásico; dos casos) fueron tratados con una dieta cetogénica sin especificar la relación grasa:carbohidratos, la cual fue implementada durante 10 meses y hasta 2 años, en algunos de los casos. Los pacientes se clasificaron como no cetogénicos (83% de los casos), parcialmente cetogénicos (8%) y completamente cetogénicos (9%; 7 casos). Cuatro de los 7 casos completamente cetogénicos se adherieron a la dieta de manera estricta y en ellos se mostró una disminución significativa de TKTL-1. Tres pacientes mostraron mejoría de la enfermedad y 1 tuvo una remisión completa. Los autores concluyeron que a mayor cetosis, más descenso de TKTL-1. Una paciente con cáncer de mama en fase de cuidados paliativos, mostró una remisión completa sin evidencia de una sola de las metástasis de pulmón y hueso; y en esta paciente se documentó la adherencia a la dieta desde el año 2009 (hasta el año 2015-2016 cuando se preparó el manuscrito del estudio). En este estudio no se reportaron los eventos adversos ni la tolerancia de la dieta, aunque se evaluó el grado de cetosis, el nivel de TKTL-1 y la adherencia a la dieta cada 3 meses. (28)

El estudio de Breitzkreutz et al, evaluó una dieta alta en grasa para mejorar el estado nutricional en pacientes tratados con quimioterapia y con desnutrición moderada. La dieta consistió en 66% de kcalorías derivadas de grasa. Los sujetos fueron aleatorizados a uno de los dos brazos del estudio; un grupo control con dieta normal estándar y un grupo de intervención con la dieta alta en grasa. Como era de esperarse, después de 8 semanas de terapia los sujetos del grupo de intervención aumentaron de peso ($P < 0.01$, vs grupo control) a expensa de la masa magra, principalmente, mostraron mejoría del nivel sérico de albúmina, pero mostraron disminución del nivel total de linfocitos ($P < 0.05$, vs grupo control). Este grupo refirió una mejor calidad de vida en diversos aspectos, pero sin significancia estadística. No se reportaron los resultados de eficacia respecto a progresión de la enfermedad, sólo los resultados del estado nutricional, por lo que no se pueden emitir conclusiones respecto a la intervención nutricional y su eficacia en la evolución del cáncer. (29)

En el estudio de Zahra et al, se evaluaron sujetos con cáncer de pulmón (Ketolung) en un grupo y sujetos con cáncer de páncreas en otro grupo (Ketopan), ambos grupos de pacientes con cáncer avanzado en progresión sin opción a otro tratamiento oncológico. Todos recibieron una dieta cetogénica estricta de 4:1 fundamentada en el producto comercial KetoCal® como desayuno. Además, todos los alimentos eran preparados en un comedor industrial bajo una rigurosa metodología, de manera que la dieta consistía en 90% energía de lípidos, 8% de proteína y 2% de carbohidrato, iniciada 2 días antes de la radioterapia y quimioterapia. En todos los pacientes la cetosis se logró al tercer día; sin embargo, sólo se lograron 16.9 días de dieta en el grupo Ketolung de 42 días planeados; y sólo 21 días de dieta se lograron en el grupo Ketopan de 34 días planeados. Dos de 7 sujetos con cáncer pulmonar y uno de los dos sujetos con cáncer de páncreas completaron el estudio; el segundo sujeto de Ketopan fue retirado por deshidratación grado 3. Cuatro de los 7 sujetos que discontinuaron la dieta y el estudio fue debido a dificultad para adherirse a la dieta y por eventos

adversos, como constipación, fatiga, náusea, distensión abdominal, un sujeto fue retirado por hiperuricemia grado 4. Los investigadores concluyeron que los pacientes mostraron baja adherencia a la dieta y posiblemente en estos pacientes con cáncer avanzado una dieta menos estricta lleve a mejores resultados. (30)

En el estudio de Tan-Shalaby et al, todos los sujetos padecían de cáncer avanzado, pero ninguno se encontraba ya bajo tratamiento con quimioterapia o radioterapia al momento de iniciar la intervención nutricional, la cual consistió en una dieta Atkins modificada de sólo 20-40 g/día de carbohidratos sin restricción calórica, ni proteínica ni grasa durante 16 semanas con evaluaciones cada 4 semanas. En total, sólo 11 de los 17 sujetos incluidos fueron evaluables para el análisis de eficacia. De estos once sujetos ninguno alcanzó el **índice glucosa / cetona (IGC)** mínimo (<1.0). A la semana 4 de iniciada la intervención, 5 pacientes progresaron y 6 se mantuvieron con enfermedad estable o con ligera mejoría. A la semana 8, 1 paciente mostró progresión y 5 continuaron en enfermedad estable. A las 16 semanas, 4 pacientes se mantuvieron con enfermedad estable En cuanto a los eventos adversos, 8 sujetos experimentaron pérdida de peso (~13%); 7 presentaron hiperuricemia; 2 presentaron hiperlipidemia; 2 mostraron anemia; 2 padecieron hipoglucemia; 2 sujetos mostraron hipokalemia; y 2 sujetos experimentaron hipomagnesemia. (31)

TABLA 2. Reportes de casos clínicos: Dieta cetogénica (tradicional o modificada)

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Características de la dieta cetogénica	Biomarcador(es) y parámetros evaluados	Resultados principales y conclusión
Zuccoli et al, 2010	Glioblastoma multiforme	1 Mujer de 65 años de edad tratada con resección tumoral total, RT y QT	Ayuno total (sólo agua) en postoperatorio y antes de la terapia estándar Dieta cetogénica(4:1) hipocalórica de 600 kcal/día, 42 g grasa/día	Peso corporal Glucemia plasmática Cetonas urinarias	Pérdida de peso corporal de 20% Regresión tumoral total Karnofsky 100%
Chu-Shore et al, 2010	Renal (esclerosis tuberosa con/sin astrocitoma)	5 Terapia oncológica estándar	Dieta cetogénica 3.5:1 (2) Dieta cetogénica 4:1 (1) Dieta cetogénica 3:1 (2)	Crecimiento tumoral a través de IRM	Enfermedad estable (2) Incremento tumoral (1) Sin datos evaluables (1)
Champ et al, 2014	Glioblastoma multiforme	6 QT y RT) (temozolomida c/s cediranib) Dexametasona	Dieta cetogénica: 77% grasa, 15% proteína, 8% CHO	Glucemia Cetosis Toxicidad	Supervivencia 4 sujetos Tiempo a la recurrencia: 10.3 meses 1 paciente: fatiga grado II, pérdida de peso, nefrolitiasis, constipación
Schwartz et al, 2015	Glioblastoma multiforme	2	Dieta cetogénica con restricción calórica	Enzimas cetolíticas Glucemia Colesterol total Colesterol LDL	Progresión a las 6 semanas y progresión a las 12 semanas
Schwab et al, 2016	Ovário Esofágico Próstata Mama Origen desconocido Colangiocarcinoma	6 Cáncer avanzado sin opción a tratamiento	Dieta cetogénica + condroitín sulfato + vitamina D3 + ácido oleico + leche fermentada + producto de calostro. Suplementación	α-N-acetil-galactosaminidasa TKTL-1 Apo10 CEA	Respuesta favorable en los 6 casos Disminución de TKTL-1 Disminución de Apo10

			con aminoácidos para evitar la caquexia.		
Elsakka et al, 2018	Glioblastoma multiforme	1	Ayuno y dieta cetogénica (4:1) de 900 kcal/día con suplementación de vitaminas y minerales y extracto de EGCG antes de la cirugía	Cetosis Imagenología Glucemia Insulinemia Perfil lipídico	Regresión tumoral total Pérdida de peso de 19% Normalización de niveles de insulina, triglicéridos y vitamina D plasmáticos

TABLA 3. Estudios clínicos: Dieta cetogénica (tradicional o modificada)

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Características de la dieta cetogénica	Biomarcador(es) y parámetros evaluados	Resultados principales y conclusión
Breitkreutz et al, 2005	Colorrectal Gástrico	n = 23 Desnutrición moderada; tumores no resecables y/o enfermedad avanzada	Grupo A día (n = 11): dieta convencional de 35 kcal/kg/día, 1.1 g proteína/kg/ Grupo B (n= 12): 20 kcal/kg/día, 66% grasa, 1.1 g/kg/día proteína. Asesoría nutricional c/14 días; duración 8 semanas durante QT estándar	Masa magra Linfocitos totales IMC GCT MCC Albumina sérica Colinesterasa CEA	Grupo A: 1556 ± 497 kcal/día; pérdida de peso y masa magra; disminución albúmina sérica; linfocitos estables Grupo B: 1865 ± 317 kcal/día; incremento de peso y masa magra, de albúmina sérica Disminución de linfocitos
Schmidt et al, 2011	Ovárico Mama Osteosarcoma Tiroideo Endometrial Gastrointestinal Pulmonar Pancreático Células granulosas Parótidas	n = 16 Con cáncer avanzado sin opción a quimioterapia o radioterapia	90 días de dieta cetogénica: <70 g/día de carbohidratos + 2.6 g/día de ácidos grasos omega 3 provistos a través de aceite de oliva, de semilla de lino o de cáñamo en las principales comidas	Cetonuria Glucemia HDL LDL Relación LDL/HDL Albumina Creatinina BUN Peso corporal Leucocitos totales	5 pacientes completaron 3 meses; 1 paciente no toleró la dieta; 2 sujetos no lograron adherirse; 4 sujetos la suspendieron por progresión de la enfermedad; 1 sujeto la suspendió por pérdida de peso y debilidad; 2 sujetos fallecieron tempranamente; y 1 suspendió por reinicio de QT
Fine et al, 2012	Mama Colorrectal Ovárico Trompas de Falopio Pulmonar Esófago	n = 10 Con cáncer avanzado	26 a 28 días de dieta cetogénica (5% de energía provista por carbohidratos)	Ingesta calórica Tamaño tumoral Peso corporal Cetosis Glucemia Insulinemia	10 sujetos completaron el periodo de intervención 5 pacientes disminuyeron su ingesta calórica y 5 perdieron peso; 4 pacientes: progresión tumoral; 5 sujetos: enfermedad estable; 1 sujeto: remisión parcial
Rieger et al, 2014	Glioblastoma multiforme	n = 20 RT con/sin QT (temozolimida), y bevacizumab (BEV)	Dieta cetogénica: 60 g/día de carbohidratos, 500 mL de yogur altamente fermentado; aceite vegetal, sin restricción calórica, por 6 a 16 semanas	Cetosis urinaria	SLP de 5 semanas 1 sujeto: respuesta menor; 2 sujetos con enf. estable Terapia de rescate con dieta y BEV en 86%, y con una SLP de 20.1 semanas a los 6 meses en 43%
Jansen et al, 2016	Mama Próstata Colon Pulmonar Orofaringeo Melanoma Astrocitoma Otros	n = 78 Con cualquier estadio de la enfermedad, incluyendo aquellos con antecedente de recurrencia	Dieta cetogénica sin especificar	TKTL-1 Apo10	7 pacientes completamente cetogénicos 3 sujetos: mejoría de la enfermedad 1 sujeto: remisión completa. Disminución de TKTL1

Klement, Sweeney, 2016	Mama Rectal Próstata Pulmonar	n = 6 QT y/o RT	Dieta cetogénica 2:1, de >80% de energía de lípidos, <50 g carbohidratos / día. El inicio de la dieta fue variable e individualizado: en algunos casos fue después del inicio de RT o QT; en otros casos fue antes	Glucemia Perfil lipídico Cetosis urinaria Insulinemia IGF-1 Peso corporal Masa magra Masa grasa Tamaño y carga tumoral	Cetosis en 4 sujetos Pérdida de peso a expensas de masa grasa. Sin eventos adversos relevantes. Regresión tumoral: 5 sujetos Progresión lenta: 1 sujeto
Tan-Shalaby et al, 2016	Gastrointestinal Pulmonar Cutáneo Próstata Tiroideo Cerebral Cabeza y cuello Renal	n = 17 Sujetos con cáncer avanzado y sin quimioterapia	Dieta Atkins modificada de sólo 20-40 g/día de carbohidratos sin restricción calórica, ni proteínica ni grasa) durante 16 semanas con evaluaciones cada 4 semanas	Glucemia Perfil lipídico Peso corporal IGC Albumina sérica Ácido úrico Linfocitos totales BUN, Cr sérica BUN/Cr	5 sujetos: progresión; 6: enf. estable o leve mejoría. A la semana 8, 1 sujeto: progresión; 5 sujetos: enfermedad estable. A las 16 semanas, 4 sujetos: enfermedad estable. Pérdida de peso de 13% Hiperuricemia
Zahra et al, 2017	Pulmonar Pancreático	n = 9 RT y/o QT (gemcitabina o carboplatino + paclitaxel) concomitante	Dieta cetogénica 4:1 con 90% energía de lípidos, 8% de proteína y 2% de CHO KetoCal® en desayuno	Glucemia capilar Cetosis en sangre Perfil lipídico Grupo Carbonilo proteínico (estrés oxidativo) SG SLP	Cetosis al tercer día. Sólo Ketolung: 16.9 días de dieta; 2 sujetos completaron el estudio Ketopan: 21 días de dieta; sólo 1 sujeto completó el estudio 1 sujeto se retiró por deshidratación grado 3. 1 sujeto se retiró por hiperuricemia grado 4.
Artzi et al, 2017 (34)	Cerebral	n = 5 (4 sujetos con glioblastoma recurrente tratados con bevacizumab y 1 sujeto con gliomatosis cerebri sólo tratado con dieta cetogénica)	Grupo control (n = 4): glioblastoma terapia y dieta estándar Grupo dieta cetogénica: 4:1 y KetoCal® . 50 scans a cada paciente.	Metabolismo tumoral mediante H-MRS (resonancia magnética por espectroscopia) Cetosis urinaria SG SLP	Detección cuerpos cetónicos: 2 sujetos en 4 scans Sujeto con gliomatosis-cerebri: enfermedad estable durante 3 años de dieta con disminución del N-acetil-aspartato y el mioinositol.
Guimarães et al, 2018	Glioblastoma multiforme	n = 32 Terapia estándar de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia (temozolamida)	Grupo A (n = 15): dieta estándar + POH intranasal Grupo B (n = 17): dieta cetogénica + POH intranasal. Dieta: 25% energía de CHO, 50% de lípidos, y 1.5 g/kg/día proteína, colesterol ≤200 mg/día, grasa saturada <7%, fibra 20-30 g/día.	Cetosis urinaria Perfil lipídico Peso corporal Masa muscular Masa grasa Respuesta tumoral (completa, parcial, estable) Eventos adversos	Grupo B: 77.8% de sujetos con reducción del tamaño tumoral (respuesta parcial) y del edema peritumoral. Disminución de colesterol LDL y triglicéridos

Tratamiento oncológico de base

Ocho artículos evaluaron la dieta y la respuesta al tratamiento oncológico estándar: quimioterapia sola o con radioterapia (5 casos temozolamida + radioterapia, 5-fluorouracilo + leucovorina), radioterapia sola.

Un estudio, el de Schmidt et al, se realizó en 16 pacientes con cáncer avanzado sin opción a quimioterapia ni radioterapia, por lo que la intervención dietética fue la única terapia después de la cirugía y de los ciclos de quimioterapia (paclitaxel + carboplatino, docetaxel + epirrubicina + ciclofosfamida, gemcitabina, cisplatino + 5-fluorouracilo, irinotecan + ácido folínico, etopósido, interferón alfa, inmunoterapia, etc.) o radioterapia o combinación de ambas (radioterapia +

carboplatino o cisplatino, radioterapia + docetaxel + ciclofosfamida + epirrubicina). (16) Asimismo, en el estudio de Fine et al, los sujetos padecían de cáncer avanzado incurable y la dieta cetogénica se administró en ausencia de tratamiento oncológico, al menos dos semanas después de haber discontinuado la quimioterapia. (32)

Para analizar la eficacia de la dieta cetogénica en la respuesta tumoral, evitando o revirtiendo la progresión, la mayor proporción de la evidencia deriva de los reportes de caso y en menor cantidad de los estudios piloto. Estos estudios carecen de un grupo control y, por ende, no se pueden hacer comparaciones ni hacer una evaluación completamente objetiva de los resultados publicados y, adicionalmente, existen resultados opuestos. Por ejemplo, el caso de remisión completa del glioblastoma reportado por Zuccoli, et al, mostró recurrencia 10 semanas después de la suspensión de la dieta. El caso reportado por Elsakka et al permaneció en remisión tumoral incluso a los 24 meses de seguimiento ya habiendo discontinuado la intervención metabólica. Asimismo, en los casos reportados por Jansen et al 3 de 7 pacientes que alcanzaron la cetosis mostraron mejoría y únicamente uno mostró remisión completa. Uno de estos casos había logrado estabilidad y remisión parcial, pero al suspender la dieta, la metástasis recurrió. Por el contrario, en los 5 casos de cáncer renal reportados por Chu-Shore et al, ninguno logró alguna mejoría respecto al tamaño o la carga tumoral, a pesar de la duración y adherencia a la dieta de más de 2 años (en 4 casos). Un caso en particular llama la atención y es el paciente que fue tratado con sirolimus en conjunto con la dieta cetogénica resultando en una regresión tumoral importante llevándolo a una enfermedad estable sin nuevas tumoraciones. Cabe señalar que los casos de Chu-Shore et al son casos especiales, puesto que los 5 casos padecían como enfermedad de base esclerosis tuberosa, por lo que posiblemente estos casos deberían analizarse de manera independiente. (18–21,26,32,33) Algunos resultados y ciertas variables ameritan un análisis más a profundidad, como son: pérdida de peso corporal, tolerabilidad y logro y mantenimiento del nivel de cetosis.

Pérdida de peso corporal

Con ciertas excepciones, como en el estudio de Breitzkreutz et al, una consecuencia frecuente de la dieta cetogénica es la pérdida de peso; sin embargo, un hallazgo común es que la pérdida es a expensa de la **masa grasa** con la conservación e incluso el incremento de la masa magra y que a pesar de la pérdida de peso, el estado nutricional y general de los pacientes no se deteriora hasta el punto de recurrir a la suspensión. Esto es particularmente cierto cuando la dieta cetogénica no implica restricción calórica, ya que en el caso contrario, como en dos de los casos reportados por Champ et al, la pérdida de peso fue notable, pero ambos casos estaban bajo un régimen intencional hipocalórico para pérdida de peso debido a obesidad. En el estudio de Fine et al, la pérdida de peso y la ingesta calórica diaria no difirieron de manera significativa entre los pacientes que mostraron enfermedad estable o remisión parcial y aquellos que experimentaron progresión. Incluso, en el

estudio de Tan-Shalaby et al, los pacientes que perdieron al menos 10% de peso corporal fueron los que mejor respuesta mostraron. **(29–31)**

ESTUDIO	PÉRDIDA DE PESO Y CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL	IMPACTO ADVERSO
REPORTES DE CASOS		
Zuccoli et al, 2010	Pérdida de peso: 20%	Ninguno
Chu-Shore et al, 2010	No reportado	No reportado
Champ et al, 2014	Pérdida de peso: 2 kg; 0.5 kg; 6 kg; 12.5 kg; 21 kg*; 5.5 kg	Fatiga en el paciente que perdió 21 kg
Schwartz et al, 2015	Pérdida de peso: 6%	ninguno
Scwhalb et al, 2016	No reportado	
Elsakka et al, 2018	Pérdida de peso: 19%	ninguno
ESTUDIOS CLÍNICOS		
Schmidt et al, 2011	Pérdida de peso: 2 kg en promedio; IMC de 23.5 a 22.5 promedio	1 sujeto requirió abandonar la dieta por pérdida excesiva de peso; debilidad
Beitkreutz et al, 2005	Aumento de peso; aumento de masa magra	Ligera mejoría en calidad de vida
Fine et al, 2012	Pérdida de peso: 3 kg en promedio	ninguno
Rieger et al, 2014	Pérdida de peso: 2.2% en promedio	Hambre; necesidad de glucosa
Jansen et al, 2016	No reportado	
Klement et al, 2016	Pérdida de peso: 2.2 a 4.4 kg en promedio; incremento masa magra 1.8 a 3.6%	ninguno
Tan-Shalaby et al, 2017	Pérdida de peso: 13% (12.3 kg) en promedio; IMC de 29.5 a 27.0 en promedio	ninguno
Zahra et al, 2017	Pérdida de peso promedio: 6% (5.6 kg) – Ketolung Pérdida de peso promedio: 9.7% (8.2 kg) - Ketopan	ninguno
Artzi et al, 2017	No reportado	
Guimarães et al, 2018	Pérdida de peso de 2.7 kg en promedio (1.8 a 7.5 kg) Aumento de peso en 3 sujetos	ninguno
*Paciente con obesidad mórbida y bajo dieta con restricción calórica para pérdida intencional de peso;		

Tolerabilidad

Llama la atención que la tolerabilidad pareciera depender del tipo y estadio del tumor y no de la dieta directamente. Por ejemplo, 4 de los 5 casos reportados por Chu-Shore lograron completar al menos 2 años y medio de dieta cetogénica estricta (relación grasa:carbohidratos 4:1, 3.5:1 o 3:1) con buena a excelente tolerabilidad. De manera similar, los casos de glioblastoma reportados por Zuccoli et al, por Champ et al, por Rieger et al, y por Elsakka et al, así como los sujetos del estudio de Klement et al, del estudio de por Fine et al, y de Guimarães et al, aun cuando la dieta fue menos estricta (1.8, 1.4:1, 1:2:1), lograron respuestas favorables. En los casos de Klement et al, cuatro de los seis sujetos alcanzaron el estado de cetosis. Por el contrario, los pacientes con enfermedad avanzada, como son los casos de Schmidt et al, de Zahra et al, de Tan-Shalaby et al, una característica común entre ellos es que no lograron adherirse por completo o no toleraron la dieta. Una excepción en este grupo serían tres de los casos reportados por Schwalb et al, donde la paciente con cáncer ovárico y metástasis hepáticas, el paciente con adenocarcinoma y adenocarcinoma esofágico y metástasis pulmonares, y la paciente con colangiocarcinoma prácticamente estaban desahuciados sin opción a ningún otro tratamiento oncológico y en quienes el suplemento inmunonutricional y la dieta cetogénica lograron respuestas inesperadas; sin embargo, es probable que tales resultados hayan

sido consecuencia del suplemento y no de la dieta, puesto que no se describen las características de la dieta ni la duración de la misma, y las respuestas parecen atribuirse más a la inmunoterapia o incluso al posible efecto “placebo”. En relación al estudio de Klement et al, es importante señalar que eran pacientes que se sometieron a dieta cetogénica durante los ciclos de radioterapia, y la evaluación global del estado general de salud y del estado funcional no se modificó después de la radioterapia combinada con la dieta cetogénica. **(18,21,24–33)**

Logro y mantenimiento de la cetosis

Un punto a destacar es que en algunos estudios o reportes de casos, algunos pacientes lograron una respuesta favorable a la intervención a pesar de llevar una dieta poco estricta, por ejemplo, relación 1.8:1 o 2:1 como en el estudio de Klement et al, el de Rieger et al, y en el de Guimaráes et al, donde la cetosis se logró en un grupo reducido de sujetos. En cambio, en los estudios con dieta cetogénica estricta (4:1 o 3:1), las respuestas fueron menos favorables. Analizando a detalle estos casos, un rasgo común es el uso concomitante de dexametasona o corticosteroides donde la glucemia se incrementó o no descendió al nivel esperado en tanto que los niveles de insulina se mantuvieron normales o bajos. Esto es indicativo de que no se logró inducir la cetosis posiblemente por la interferencia metabólica por la presencia de glucosa alta en sangre. **(24,25,34)**

RESTRICCIÓN CALÓRICA O AYUNO

Un artículo, el de Safdie et al, fue reporte de casos clínicos, en tanto que 2 artículos correspondieron a estudios piloto que evaluaron factibilidad, adherencia, tolerabilidad, principalmente.

En los casos reportados por Safdie et al el ayuno tuvo una duración variable, desde 48 horas y en un caso, el más extremo, hasta 140 horas antes del tratamiento oncológico (quimioterapia) y de 5 horas y hasta 56 horas después de la quimioterapia. La náusea, el vómito, la diarrea, la fatiga y la debilidad fueron los efectos secundarios de la quimioterapia que más se beneficiaron con el ayuno, siendo prácticamente inexistentes en el caso del vómito y la diarrea y de 50% o menos en el caso de la fatiga y la debilidad comparando los ciclos con y sin ayuno reportados por los propios pacientes. En cambio, la neuropatía, las parestesias, el deterioro cognitivo y la pérdida de pelo parecen ser efectos secundarios que no son impactados por el ayuno. Por otra parte, de acuerdo con el estudio de de Groot et al, el ayuno de corto plazo (24 horas antes de iniciar y 24 horas después de la quimioterapia) favoreció de manera significativa la incidencia de efectos secundarios hematológicos en comparación con el grupo de sujetos tratados con dieta normal y, al igual que en los casos de Safdie et al, el ayuno no interfirió con la eficacia del tratamiento antineoplásico. Un hallazgo del estudio de de Groot et al es que de manera similar a lo que sucede con la dieta cetogénica, la terapia con dexametasona o corticosteroides pudiese atenuar o interferir con el efecto del ayuno. **(34,35)**

En el estudio de Dorff et al, además de confirmar la tolerabilidad y seguridad del ayuno (≤ 200 kcal/día) previo a la quimioterapia, sus resultados contribuyen con evidencia del efecto antitumoral del ayuno,

ya que en el grupo que ayunó durante 48 horas dos sujetos lograron una respuesta completa, en tanto que en grupo que ayunó 72 horas (48 h antes y 24 h después de la quimioterapia) cuatro sujetos lograron una respuesta tumoral completa. Este estudio coincide con el de de Groot et al en que el ayuno o la restricción calórica extrema contribuyen a una menor toxicidad hematológica, protegiendo las células normales, particularmente las hematopoyéticas. (35,36)

En la tabla 5 se resumen los estudios correspondientes a restricción calórica o ayuno.

TABLA 5. Estudios clínicos: Ayuno o restricción calórica

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos n	Características del ayuno o de la restricción calórica	Biomarcador(es)	Resultados principales y conclusiones
Safdie et al, 2009	Mama Próstata Ovárico Pulmonar Esofágico Uterino	10 En diversos estadios de la enfermedad y tratamientos (quimioterapia o cirugía, erlotinib)	Duración variable del ayuno, desde 140 horas antes y hasta 40 horas después del tratamiento oncológico estándar	Variable; en general: biometría hemática, PSA, eventos adversos	En general, menos efectos secundarios de la quimioterapia; en 2 casos de cáncer de próstata, mayor disminución del PSA versus ciclos previos sin ayuno; menor toxicidad hematológica
de Groot et al, 2015	Mama	13 Cáncer de mama HER2 negativo estadios II/III tratadas con 6 ciclos de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (docetaxel + doxorubicina+ ciclofosfamida)	Grupo ayuno (n = 7): 24 horas de ayuno de corto plazo antes y después de la quimioterapia; el resto de los días seguían una dieta equilibrada normal Grupo control (N = 6): sin ayuno, dieta y tratamiento estándar	Biometría hemática Daño ADN en células mononucleares periféricas Eventos adversos no hematológicos IGF-1 IGFBP-1	Menor toxicidad hematológica en el grupo de ayuno vs el grupo control (P<0.007, P< 0.00007, cuenta eritrocitaria y plaquetaria, respectivamente) Recuperación más rápida del daño al ADN
Dorff et al, 2016	Urotelial Pulmonar Ovárico Uterino Mama	20 (85% mujeres)	Cohorte 1: ayuno 24 horas antes de quimioterapia Cohorte 2: ayuno 48 horas antes de quimioterapia Cohorte 3: ayuno 48 horas antes y 24 horas después de quimioterapia Ayuno = ≤200 cal/día	IGF-1 IGFBP-1 Glucemia Cetosis Estrés oxidativo en leucocitos (COMET) Biometría hemática	Eventos adversos grado I (fatiga, cefalea, mareo) Menor daño de ADN leucocitario las cohortes de 48 y 72 horas de ayuno Disminución de IGF-1 en 30%, 33% y 8% en la cohorte de 24h, 48 h y 72h de ayuno respectivamente

Estudios clínicos de patrones alimentarios, dietas bajas en grasa, dietas para pérdida de peso, intervención con suplementos alimenticios o compuestos químicos o alimentos específicos

Veintitrés estudios fueron incluidos y analizados en esta sección. Cabe destacar que la mayoría (13 artículos) fueron estudios de sujetos con cáncer de próstata, seguidos de aquellos de cáncer de

mama (5 artículos), muy pocos estudios en cáncer colorrectal (2 artículos) y sólo uno de cabeza y cuello, por lo que el análisis de los resultados lo realizaré por tipo de cáncer. Un estudio, el de Lu et al, evaluó diversos tipos de cáncer, pero el resultado impacta directamente a cáncer de próstata, por lo que será abordado en este tipo de cáncer.

Cáncer de próstata

El estudio de Wright et al, evaluó una dieta hipocalórica (~ -11% del requerimientos energético total) para **perder peso** durante 6 semanas antes de la prostatectomía radical en pacientes con sobrepeso y recién diagnosticados de cáncer de próstata. Sus resultados sólo denotan factibilidad y adherencia, y el hallazgo más relevante fue el incremento significativo de las proteínas de unión del **factor de crecimiento tipo insulina -1 (IGF-1)** y una disminución de 38% -aunque no significativa *versus* el grupo control- de los niveles de insulina plasmática, por lo que faltaría evaluar el impacto de tales efectos en la progresión tumoral y en la respuesta post-cirugía. (37)

Dos estudios evaluaron directamente el impacto de una **dieta baja en grasa** en la progresión del cáncer de próstata, un estudio evaluó la ingesta de grasa en general y otro estudio evaluó indirectamente una dieta baja en grasa, puesto que fue una intervención con el objetivo de pérdida de peso. Aunque difieren en la proporción de energía provista por lípidos (15% vs <20%), el estudio de Aronson et al y el de Heymach et al, coinciden en que una dieta baja en grasas se correlaciona con un mejor pronóstico y menos riesgo de recurrencia o de muerte por cáncer de próstata. El estudio de Aronson et al evaluó específicamente la proliferación celular dependiente de la relación de ácidos grasos poliinsaturados omega-6/omega-3. En el estudio de Heymach et al, 20 citocinas y factores angiogénicos disminuyeron con la dieta baja en grasa, pero con significancia estadística sólo 6 citocinas, pero por la función que ejercen estas citocinas estos resultados son relevantes. Las 6 citocinas o factores angiogénicos que disminuyeron con la dieta baja en grasa son: ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1), IFN- α 2 (interferón alfa 2), IL-1a (interleucina 1a), IL-2RA (receptor alfa de interleucina 2), M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), SDF1 α (factor derivado estromal 1 α) y TNF- β (factor de necrosis tumoral beta); en tanto que 2 citocinas se incrementaron, el factor hematopoyético SCF (factor de células madre) y β -NGF (factor de crecimiento neurotrófico). Notablemente, a mayor pérdida de peso, independiente del tipo de dieta o suplementación, menos expresión del **VEGF** (factor de crecimiento del endotelio vascular). Algunas citocinas se correlacionaron directamente con el antígeno prostático específico, como son la familia de interleucinas 1, así como el IFN γ (interferón gamma) ($p < 0.05$). (38-41) (Tabla 6)

TABLA 6. Estudios clínicos: Dieta baja en grasa

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Características de la intervención nutricional	Biomarcador(es)	Resultados principales
---	-------------------------	---	--	-----------------	------------------------

Aronson et al, 2001	Próstata	9	Dieta baja en grasa suplementada con aceite de pescado durante 3 meses	Relación omega-3/omega-6 en plasma y tejido adiposo mRNA de COX-2 (ciclooxigenasa-2)	Incremento significativo de omega-3/omega 6 en plasma y tejido adiposo glúteo Disminución de 40% no significativa de COX-2 en 4 de 7 pacientes en quienes se pudo cuantificar
Aronson et al, 2010	Próstata	18	Grupo control (n = 9) dieta típica occidental alta en grasa Grupo dieta baja en grasa (n = 9):15% energía de grasas, 55% de carbohidratos y 30% de proteína	PSA IGF-1 IGFBP-1 Insulinemia Perfil lipídico Hormonas sexuales Proliferación celular Ácido linoleico Ácido linolénico	Cambios estadísticamente significativos en la proliferación celular Disminución en triglicéridos y omega-6, e incremento en omega 3
Heymach et al, 2011	Próstata	145 Sujetos programados para prostatectomía radical	Grupo A (n = 37): dieta normal estándar Grupo B (n = 33): dieta baja en grasa Grupo C (n = 40): dieta estándar suplementada con semillas de lino Grupo D (n = 35): dieta baja en grasa suplementada con semilla de lino Durante 21-30 días antes de la cirugía	Proliferación tumoral (Ki-67) 50 citocinas y factores angiogénicos (VEGF, IL-1a, IL-2RA, IL-3, TRAIL, HGF, GRO-α, M-CSF, IL-16, IL-12, IL-3, TNF-β, SDF-1α, IL-18, ICAM-1, etc)	El grupo B tratado con dieta baja en grasa fue el que mostró menores niveles de citocinas inflamatorias y factores angiogénicos, y 6 de estos mostraron niveles estadísticamente significativos (VEGF, TNF-β, SDF-1α, IFN-α2, ICAM-1,M-CSF)

Respecto a los patrones alimentarios, tres estudios son particularmente relevantes: el estudio de Richman et al, el de Yang et al, y el de Lu et al. En el primero, la conclusión es que el consumo de **≥3 raciones de pollo/aves con piel** se relaciona con un riesgo significativo de 4 veces más de recurrencia o progresión del cáncer. Un alto consumo de huevo entero se correlaciona con 2 veces más riesgo de progresión. En el segundo, el de Yang et al, la conclusión es que a mayor consumo de **alimentos lácteos** se incrementa el riesgo de muerte por todas las causas y muerte por cáncer de próstata; específicamente, el consumo de ≥3 raciones/día de lácteos aumenta 76% más el riesgo de muerte por cualquier causa y 141% más el riesgo de morir por el cáncer prostático. Y, finalmente, el estudio de Lu et al, es un **metanálisis** de 11 cohortes que incluyeron 778,929 sujetos con cáncer; entre éstos, sujetos con cáncer de próstata, y también evaluó la relación de la leche y sus derivados con la muerte por cáncer, y el resultado es que los lácteos en general no incrementan el riesgo de muerte de ningún tipo de cáncer, pero el consumo de **leche entera** específicamente sí incrementa el riesgo de muerte por cáncer en sujetos con cáncer de próstata y tal relación es lineal: a mayor consumo mayor riesgo de manera infinita. El riesgo relativo (RR) es de 1.43, con significancia estadística (p = 0.003). **(42-45)** (Tabla 7)

Por último, en el estudio de van Blarigan et al el consumo de **grasa saturada** se relacionó con un riesgo elevado de muerte, en tanto que la ingestión de grasa vegetal disminuyó el riesgo. **(41)**

TABLA 7. Estudios clínicos: Patrones alimentarios

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Biomarcador(es)	Resultados principales
Richman et al, 2010	Próstata	1294 (sin evidencia de progresión al enrolamiento)	Metástasis óseas Recurrencia bioquímica (PSA) Necesidad de iniciar tratamiento secundario Muerte por el cáncer	127 eventos de progresión de la enfermedad durante 2610 persona-años El consumo frecuente (>3 raciones/ semana) de pollo o aves con piel y/o de huevo entero se relaciona con un incremento de 2 veces más de progresión del cáncer. Hombres con riesgo pronóstico alto de recurrencia y alto consumo de pollo/aves (con/sin piel) tienen 4 veces más riesgo de progresión)
George et al, 2010	Mama	746 Supervivientes de cáncer de mama 30 meses después del diagnóstico (estadio 0-IIIa)	Proteína C reactiva (PCR) Leptina Adiponectina Amiloide (SAA) sérico A	Una dieta de mejor calidad (puntuación alta de HEI-2005) se relaciona con niveles más bajos de PCR en mujeres con menor IMC y practicantes regulares de actividad física. El consumo de vegetales verdes y naranjas y legumbres son los grupos de alimentos que mayor relación inversa mostraron con la PCR.
Seibold et al, 2014	Mama	2182 Mujeres postmenopáusicas reclutadas del estudio de casos-controles MARIE en estadios 0-IV con/sin quimioterapia o radioterapia	Mortalidad por todas las causas (HR, hazard ratio) Mortalidad por cáncer de mama (HR) SLP Riesgo de recurrencia	Estudio clínico: 17.4 nmol/L y 22.9 nmol/L fue la mediana de concentración de enterolactona en pacientes que fallecieron y en las que permanecían vivas, respectivamente. Metaanálisis: una exposición alta a lignanos (ya sea a través de la cuantificación de enterolactona o de la ingesta oral) se relaciona inversamente y de manera significativa con menos mortalidad de cáncer y de todas las causas (HR = 0.54 y 0.57, respectivamente).
Slattery et al, 2014	Mama	946 Cáncer de mama invasivo primario	Genotipificación Evaluación de genes: <i>DUSP4</i> , <i>DUSP6</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>MAP3K2</i> , <i>MAP3K3</i> , <i>MAP3K7</i> , <i>MAP3K9</i> , <i>MAPK1</i> , <i>MAPK3</i> , <i>MAPK8</i> , <i>MAPK12</i> , <i>MAPK14</i> y sus SNPs	Consumo bajo de vitamina C, consumo alto de alcohol y dieta hipercalórica vinculados a menor supervivencia y más mortalidad por todas las causas y por cáncer. Interacción significativa entre genes <i>MAPK</i> y <i>DUSP4</i> y el consumo de alcohol, con la ingesta calórica total, con la grasa de la dieta y con la fibra. <i>MAPK14</i> interactúa con la ingesta calórica total, y de folato. <i>MAP3K7</i> interactúa con la ingesta de vitamina C.
van Blarigan et al, 2015	Próstata	926 Sin metástasis de la cohorte del Physicians' Health Study (PHS)	Evaluación de la dieta por grupos de alimentos Desenlaces (recurrencia, muerte)	333 muertes en 10 años por eventos cardiovasculares, principalmente (21%) y por el cáncer (17%). El consumo de grasa saturada incrementa el riesgo de muerte y el consumo de grasa vegetal lo puede disminuir. Obtener 5% más de energía de grasa saturada y 5% menos de carbohidratos incrementa el riesgo en 81%.
Zhang et al, 2015 (56)	Mama	54 Mujeres programadas para biopsia por mamografía anormal	Isotiocianato urinario y plasmático Actividad de histona desacetilasa (HDAC) Ki67 Acetilación de histona H3 en lisina 9 (H3K9) y 19 (H3K18) p21	Consumo total basal de crucíferas de 81.7 g/día El consumo de crucíferas se relaciona con una proliferación significativamente menor de células cancerosas (menor Ki67, P =0.009) en el tejido mamario carcinoma ductal invasivo. Por cada incremento de 1 g/día de crucíferas, el Ki67 disminuye 0.3% en el tejido de carcinoma ductal invasivo. Sin relación con H3K18, H3K9, HDAC
Yang et al, 2015	Próstata	926 Sin metástasis, de la cohorte del PHS	Mortalidad	Durante 8903 persona-años, 333 hombres murieron, 56 a causa del cáncer prostático. El consumo de ≥3 raciones/día de lácteos aumenta 76% más el riesgo de muerte por cualquier causa y 141% más el riesgo de morir por el cáncer prostático. El riesgo es mayor con el consumo de lácteos enteros que con los desnatados, pero no es significativa la diferencia.

Lu et al, 2016	Cáncer en general	778929	Mortalidad por cáncer (Riesgo Relativo, RR) Comparación entre cuartiles	El consumo de lácteos en total no aumenta el riesgo de muerte por cáncer, pero el consumo de leche entera incrementa de manera lineal y significativa el riesgo de morir por cáncer de próstata (RR 1.43, p = 0.003)
Yu et al, 2017	Colorrectal (CRC)	386 (576 casos 513 controles sin CRC)	Polimorfismos (rs847, rs848 y rs1295685) en el sitio de unión del miRNA del gen <i>IL-13</i> microbiota fecal	El consumo de vegetales del género <i>Allium</i> y la comida nocturna se relacionaron con cambios en la microbiota y desarrollo de CRC. Interacción inversa y significativa entre el SNP Rs848 (G-T) y el consumo de <i>Allium</i> , por lo que sujetos con este SNP pierden la "protección" que suele observarse con el ajo.

Por otra parte, el estudio Pomi-T (Thomas et al) y el de Kranse et al, son los únicos estudios con más rigor científico, puesto que fueron estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble-ciego; ambos evaluaron una intervención mediante un **suplemento alimenticio**. En el de Thomas et al se observó una velocidad de elevación del PSA significativamente menor en el grupo que recibió el suplemento que en el grupo control (14.7% vs 78.5%, p = 0.0008), observándose también regresión tumoral en el grupo de la intervención. En el estudio de Kranse et al, aun cuando los niveles de los fitoestrógenos daidzeína y genesteína aumentaron casi 100 veces más en el grupo de la intervención *versus* grupo control, el tiempo para la duplicación del PSA sólo mejoró 3 semanas sin ser estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos; no obstante, en el subanálisis del grupo de sujetos que tuvo un descenso importante del índice de andrógenos libres, el tiempo para duplicación del PSA sí fue estadísticamente mejor en el grupo de la intervención que en el grupo control, siendo de 115 semanas *versus* 36 semanas, respectivamente (p = 0.04). En tanto que el estudio de Hamilton-Reeves et al evaluó un suplemento de isoflavonas de soya administrado en cápsulas durante 6 semanas; este estudio identificó diversos genes regulados a la alta, 12 de los cuales involucrados en el ciclo celular y 9 involucrados con apoptosis; sin embargo, tales cambios no se relacionaron con descenso en el PSA, ni en las hormonas sexuales ni en el colesterol total, por lo que también amerita una investigación más a fondo para poder concluir que las isoflavonas pueden mejorar la evolución de la enfermedad. (45,46,48) (Tabla 8)

TABLA 8. Estudios clínicos: Suplementos alimenticios o alimentos específicos

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Características de la intervención nutricional	Biomarcador(es)	Resultados principales
Kranse et al, 2004	Próstata	37 Sujetos sin tratamiento actual para el cáncer y con elevación gradual de PSA (60% se había sometido a prostatectomía radical)	Suplementación Verum (fitoestrógenos, fitosteroles de aceite de soya, licopeno, luteína, carotenoides de palma, selenio, vitamina E, cafeína, genesteína, daidzeína) + 20 g margarina 3 veces/día durante 6 semanas (12 semanas con el	PSA Hormonas sexuales Tiempo a la duplicación del PSA total Tiempo a la duplicación del PSA libre	Disminución significativa de testosterona (p = 0.02) y dihidrotestosterona (DHT) (p = 0.005) Prolongación no significativa a la duplicación del PSA libre a 68 semanas (y PSA total sólo en un subgrupo) Disminución significativa (p = 0.04) de PSA libre y total

			cruzamiento más el lavado)		
Wang et al, 2011	Colorrectal	20 En estadios tempranos, ya sea CRC primario o recurrente y candidatos a cirugía o estadio IV con metástasis a hígado o abdomen, sin tx actual de quimioterapia o radioterapia	Dosis de 20 g de polvo de frambuesas negras frescas congeladas diluido en 100 mL de agua, 3 veces al día durante 1 a 9 semanas	Metilación DNA Medición de antocianinas en tejido Deshidrogenasa láctica (LDH) Antígeno carcinoembrionario (CEA) Biometría hemática Biopsia para: Ki-67 E-cadherina DNMT1 c-Myc CD105 TUNEL	Adherencia a la intervención de >90% Sin cambios en LDH, CEA y biometría hemática Presencia de antocianinas en tejido colorrectal Disminución de la metilación significativamente estadística de los genes supresores de tumor <i>SFRP2</i> , <i>PAX6a</i> , <i>WIF1</i> y en la expresión de DNMT1 Disminución de Ki67 y e-cadherina (p<0.05)
Azrad et al, 2012 (58)	Próstata	134 Sujetos participantes de un estudio previo aleatorizados en espera de prostatectomía radical	30 gramos de semillas de lino al día (1 g = 0.217 de ácido linolénico alfa – ALA, y 0.057 g de ácido linoleico – LA)	ALA prostático ALA plasmático PSA Ki67 SNP: rs99780, rs174537, rs174545, rs174572, rs498793, rs3834458, rs968567	La concentración de ALA en el tejido prostático es independiente del consumo de ALA y se relaciona con elevación de PSA y es indicador de agresividad del cáncer. La presencia de SNP, como rs174572, se relaciona con más proliferación (Ki67). 4 SNP relacionados directamente con PSA o Ki67.
Hamilton-Reeves et al, 2013	Próstata	86 Programados para prostatectomía radical, sin quimioterapia o radioterapia	Grupo A (n = 42): cápsulas de isoflavona (80 mg/día + 51 mg/día de aglucon) Grupo B (n = 44): placebo Hasta por 6 semanas	Genes de ciclo celular y apoptosis Hormonas sexuales, PSA Colesterol total	Colesterol, testosterona, estrógeno, estradiol y PSA sin cambios 12 genes involucrados en el ciclo celular y 9 genes involucrados en la apoptosis fueron inactivados o regulados a la baja en el grupo de intervención
Thomas et al, 2014	Próstata	199 Con cáncer de próstata localizado bajo vigilancia activa o vigilancia pasiva	Grupo A (n = 65): placebo Grupo B (n = 134): 1 cápsula/día de granada roja, té verde, brócoli y cúrcuma Durante 6 meses	PSA Colesterol total Glucemia PCR	Elevación más lenta del PSA en el grupo de intervención vs placebo (P = 0.0008), incluyendo el subgrupo de pacientes con evidencia radiológica de regresión tumoral (n = 8) Sin cambios en colesterol, glucemia
Hanai et al, 2018	Cabeza y cuello	27 Sujetos programados para cirugía que hayan perdido ≥5% de peso en los últimos 6 meses	Grupo A (n = 14): dieta normal estándar Grupo B (n = 13): suplemento nutricional (Prosure®) de alta concentración de ácidos grasos omega-3 con multivitaminas, minerales, fibra y proteína: 2 paquetes (480 mL) /día en adición a dieta normal estándar durante 2 semanas antes de la cirugía y hasta dos semanas post-cirugía	Estado nutricional Niveles de EPA (ácido eicosapentaenoico) PCR Citocinas Biometría hemática	Muy buena adherencia a la intervención antes de la cirugía (93%) y después de la cirugía (78%), e incremento significativo de EPA en plasma, pero no hubo diferencias entre el grupo control y el grupo tratado con el suplemento ni en el peso ni en los biomarcadores

El estudio de Demark-Wahnefried et al evaluó también la regulación de la expresión génica como efecto de una intervención nutricional; este estudio utilizó únicamente una estrategia de **pérdida de peso** con asesoría y seguimiento profesional muy puntual y encontró que diversos genes supresores de tumor fueron regulados a la alta en el grupo de intervención *versus* el grupo control, sin embargo, el índice Ki67 lejos de disminuir, se incrementó. Este es un hallazgo relevante, puesto que la mayoría de los estudios que han evaluado este tipo de estrategias logran demostrar una disminución significativa o al menos una tendencia de disminución del índice Ki67. Tanto éste como los resultados de diversos marcadores no llevan a una conclusión contundente, puesto que genes supresores tumorales se regularon a la alta, en tanto que otros biomarcadores y genes indicativos de proliferación tumoral también mostraron incrementos, por lo que este estudio genera más preguntas que respuestas. (47)

Por otra parte, el estudio de Frugé et al, también es de gran relevancia puesto que es el primer estudio que investiga cómo cambios en la **alimentación para perder peso** impactan la **microbiota intestinal** y ésta a su vez impacta en las características tumorales en humanos. Uno de los hallazgos más relevantes es que el **phylum Proteobacteria** prácticamente permanece igualmente alto en cantidad en los pacientes con cáncer de próstata sin importar los cambios en la alimentación. Además, la abundancia de *Proteobacteria* se relacionó directamente con la **puntuación Gleason**. Otro hallazgo es que los hombres que más consumían **pollo/aves** tenían menor abundancia de *Clostridiales* (P = 0.009). También para destacar es el hecho de que el incremento en el aporte de colina, derivada del consumo de alimentos de origen animal, se correlacionó con cambios en diversas unidades taxonómicas, pero con una relación inversamente proporcional con *Lactobacillus* (P =0.024), *Clostridium* (P = 0.038) y *Escherichia* (P = 0.015). Un hallazgo inesperado fue la correlación entre diversos géneros Firmicutes y Proteobacteria y la puntuación Gleason. La conclusión de los investigadores es que el paciente con cáncer de próstata muestra una **disbiosis crónica** con un perfil único de la microbiota intestinal y tal disbiosis condiciona un estado inflamatorio sistémico que pudiese potenciar tanto el inicio de la carcinogénesis como la progresión de la enfermedad. (49) (Tabla 9)

TABLA 9. Estudios clínicos: Dieta para pérdida de peso

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Sujetos n	Intervención nutricional	Biomarcador(es)	Resultados principales
Wright et al, 2013	Próstata	19 Sujetos con sobrepeso u obesidad en vigilancia activa o programados para	6 semanas de restricción calórica (n= 10) (dieta del <i>Diabetes Prevention Program</i>) <i>versus</i> dieta normocalórica (n = 9)	Peso corporal IGF-1 IGFBP-3 Insulinemia Adiponectina	Incremento de IGFBP-3 estadísticamente significativa en el grupo de intervención vs control (p=0.002) y mayor pérdida de peso 1.7% vs 1.0% (p<0.05) Disminución insulinemia de 38%, sin significancia estadística

		prostatectomía radical			
Demark-Wahnefried et al, 2017	Próstata	40 Programados para prostatectomía radical	Grupo A: asesoría nutricional estándar semanalmente Grupo B: Dieta hipocalórica y actividad física para pérdida de peso de 1 kg por semana antes de la cirugía, seguimiento por dietista 1 vez cada 2 semanas, actividad física por cada 250 kcal extra consumidas; podómetros	Peso corporal Grasa y masa magra corporales Expresión de genes Ki67 Citocinas Hormonas sexuales, leptina	Regulación a la alta de genes relacionados con la transcripción, proliferación, migración e invasión (STAT5B, ATF1, TFEB, PHF6, ACVR1B, GSK3B, LAMC2) Incremento de Ki67 (hallazgo inesperado) en el grupo de intervención vs grupo control
Frugé et al, 2018	Próstata	40 Programados para prostatectomía radical	Grupo A : lista de espera, dieta normal estándar Grupo B : dieta para pérdida de peso y ejercicio 30 min/día para lograr 0.9 kg de pérdida peso semanal mediante asesoría 1 vez cada 2 semanas	Gleason Microbiota fecal (ARN ribosomal) α -diversidad β -diversidad	Diferencia significativa en el consumo de pollo/aves, carne, alimentos ricos en luteína y zeaxantina Incremento en la población de Proteobacterias persistieron altas después de la intervención y se relacionaron directamente con la puntuación Gleason y con el consumo de carne roja. El consumo de pollo y aves se relacionó con disminución del orden Clostridiales ($p = 0.009$). A mayor cantidad de Firmicutes y Proteobacteria mayor puntuación Gleason.

Cáncer de mama

El estudio de George et al, encontró que una dieta de mejor calidad, de acuerdo con la puntuación del Índice de Alimentación Saludable 2005 (HEI-2005), se relaciona con niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) en mujeres con menor índice de masa corporal (IMC) y practicantes regulares de actividad física. Particularmente, el consumo de **vegetales verdes y naranjas, y legumbres** son los grupos de alimentos que mayor relación inversa mostraron con la PCR. Un estudio similar, el de Greenlee et al, encontró que la intervención nutricional de asesoría profesional logró incrementar 2 raciones de frutas / vegetales al día ($p = 0.006$), sin cambio en calorías totales ni en el peso, además de relacionarse con un incremento significativo de luteína plasmática. El hallazgo más relevante es que los cambios dietéticos sí impactaron en la **metilación del ADN** observándose un incremento significativo en la metilación global de ADN. Otro estudio interesante es el de Slattery et al, el cual demostró que el consumo bajo de **vitamina C**, consumo alto de **alcohol** y una **dieta hipercalórica** están estrechamente relacionados con una menor supervivencia y más mortalidad por todas las causas y por cáncer. Además, este estudio evaluó la interacción entre la dieta y la modulación de la expresión de diversos genes y sus polimorfismos más comunes; de los cuales, los genes *MAPK* mostraron una interacción significativa entre *DUSP4* y el consumo de alcohol, con la ingesta calórica total, con la grasa de la dieta y con la fibra. Notablemente, *MAPK14* interactúa con la ingesta calórica total, y de folato. *MAP3K7* interactúa con la ingesta de vitamina C. Por ejemplo, el genotipo salvaje o común de *MAPK14* interactúa con la ingesta total de calorías: a mayor ingesta, mayor riesgo de muerte por cáncer de mama; el genotipo común de *MAP3K7* interactúa con la

vitamina C de manera que se pierde el efecto protector con un consumo bajo de vitamina C, en tanto que el genotipo menos común protege aun con un aporte bajo de vitamina C. **(50-52)** (Tablas 7 y 10)

Por último, el estudio de Seibold et al fue simultáneamente un estudio clínico de cohorte y un metaanálisis en el que se evaluaron 5 cohortes y cuyo objetivo fue investigar si el consumo de **lignanos**, reflejado en una concentración alta de sus metabolitos, particularmente de **enterolactona**, se correlaciona con un mejor o peor pronóstico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. El estudio de cohorte identificó que a mayor concentración de enterolactona, menos riesgo de morir por cáncer de mama. El riesgo de muerte (HR, *hazard ratio*) fue menor en el grupo de mayor concentración (22.9 nmol/L). El metaanálisis concluyó que una exposición alta a lignanos se relaciona inversamente y de manera significativa con menos mortalidad de cáncer y de todas las causas (HR = 0.54 y 0.57, respectivamente). Cabe señalar que la ingesta de lignano provino principalmente de **semillas de girasol**, de **calabaza (pepita)**, de **lino**, y del **ajonjolí (sésame)**. **(53)** (Tabla 7)

Cáncer colorrectal

Uno de los dos estudios que evaluaron intervenciones nutricionales en cáncer colorrectal (CRC) investigó el efecto de la **frambuesa negra** y aunque no evidenció cambios significativos en biomarcadores de progresión, como es el antígeno carcinoembrionario (CEA), sí identificó una disminución de la metilación de genes supresores tumorales, como *SFRP2*, *PAX6a*, *WIF1* y en la expresión de DNMT1, así como una disminución del índice Ki67 y de e-cadherina ($p < 0.05$). **(54)** (Tabla 8)

El segundo estudio evaluó la microbiota intestinal y su efecto en el sitio de unión del miRNA (microRNA) del gen de la interleucina 13 (IL-13) y específicamente con sus polimorfismos principales. Aunque los resultados de esta investigación aplican más a la carcinogénesis del CRC, un hallazgo relevante es que el consumo del ajo o de especies **Allium** puede interactuar con algunos polimorfismos que pudiesen disminuir el efecto beneficioso del ajo en comparación con el genotipo salvaje. Los investigadores concluyen que la ingestión de ajo o de otras especies *allium* más de 7 veces por semana no es aconsejable. **(55)** (Tabla 7)

Cáncer de cabeza y cuello

Un estudio japonés, de Hanai et al, evaluó un suplemento de **inmunonutrición** con alto contenido de **ácidos grasos omega-3** en sujetos programados para cirugía de cáncer de cabeza y cuello con desnutrición leve a moderada (pérdida de peso de $\geq 5\%$ del peso corporal en los 6 meses previos). El objetivo era saber si tal estrategia de nutrición mejoraba el estado nutricional y, por ende, la respuesta al trauma quirúrgico. El resultado fue negativo; no hubo diferencia alguna entre el grupo que recibió la inmunonutrición y el grupo control. **(56)** (Tabla 8)

TABLA 10. Estudios clínicos: Otras intervenciones

Investigador principal & Año de publicación	Tipo de cáncer evaluado	Número y características de los sujetos	Intervención nutricional	Biomarcador(es)	Resultados principales
Saxe et al, 2008 (54)	Próstata	14	Dieta basada en alimentos vegetales (vegetales, frutas, legumbres, cereales integrales y menor consumo de carne, lácteos y carbohidratos refinados) y terapia antiestrés (meditación, yoga, tai-chi) a través de asesorías semanales de 10 horas en el primer mes, 10 horas al mes en el mes 2 al 5, y dos veces al mes en el mes 6	PSA Hormonas sexuales Índice cintura-cadera	Disminución significativa del índice cintura-cadera ($p = 0.03$), de la globulina de unión a hormonas sexuales ($p = 0.04$) y en la velocidad de aumento del PSA ($p=0.002$ al mes 0 y $p<0.01$ al mes 3)
Greenlee et al, 2016	Mama	70 Supervivientes de cáncer de mama estadio 0-III y ≥ 3 meses de post-cirugía, quimioterapia, radioterapia, con o sin hormonoterapia actual	Grupo control (n = 36): recomendaciones estándar por escrito sobre buena alimentación Grupo intervención (n = 34): Asesoría nutricional y talleres de cocina: 9 sesiones de 24 h cada una durante 12 semanas. Seguimiento a 6 y 12 meses de la intervención	Consumo de frutas y vegetales Peso corporal Metilación del ADN Carotenoides séricos Insulinemia Glucemia Citocinas (IL-1 α , IL-6, TNF- α , GM-CSF, IL-8, IL-10)	Incremento de 2 raciones de frutas / vegetales al día ($p = 0.006$), sin cambio en calorías totales ni en peso. Incremento significativo de luteína plasmática. Incremento significativo en la metilación global de ADN a los 6 meses que se mantuvo (límitrofe) a los 12 meses Citocinas sin cambios

5. Discusión

Dieta cetogénica, restricción calórica y ayuno

Los estudios y reportes de casos analizados para dieta cetogénica difieren en la mayoría de sus resultados. Por ejemplo, el estudio de Tan-Shalaby concluyó que los pacientes que perdieron al menos 10% de peso mostraron una mejor respuesta, en tanto que el estudio de Schmidt et al concluyó que alcanzar el estado de cetosis sin pérdida de peso ni restricción calórica se relacionaba con enfermedad estable o con remisión parcial. Lo que sí parece ser una constante es que el estado de cetosis debe ser un objetivo del tratamiento; lo que aún continúa generando preguntas e incertidumbre es cómo llegar a ese estado. De acuerdo con Meidenbauer et al, la eficacia terapéutica de la dieta cetogénica o de la restricción calórica es superior cuando el valor del **índice glucosa/cetona** es bajo, idealmente por debajo de 1.0. Este índice es una medición relativamente nueva creado precisamente por Meidenbauer et al y publicado en el año 2015, y aunque fue diseñado para medir la cetosis en los pacientes con glioblastoma, bien podría aplicar a otro tipo de tumores. Los autores de este índice aconsejan realizar las mediciones para calcular el índice 2 a 3 horas postprandiales. Este índice podría ayudar a guiar los ajustes en la dieta cuando los pacientes son tratados con medicamentos que inducen hiperglucemia, como es el caso de la dexametasona, ya que este estado metabólico interfiere con la cetosis y, por ende, con la eficacia terapéutica de la dieta. Entre los estudios aquí evaluados, sólo en dos trabajos, el de Tan-Shalaby et al y el de Elsakka et al, se empleó el **índice glucosa/cetona** en su metodología de medición de la cetosis. En ninguno

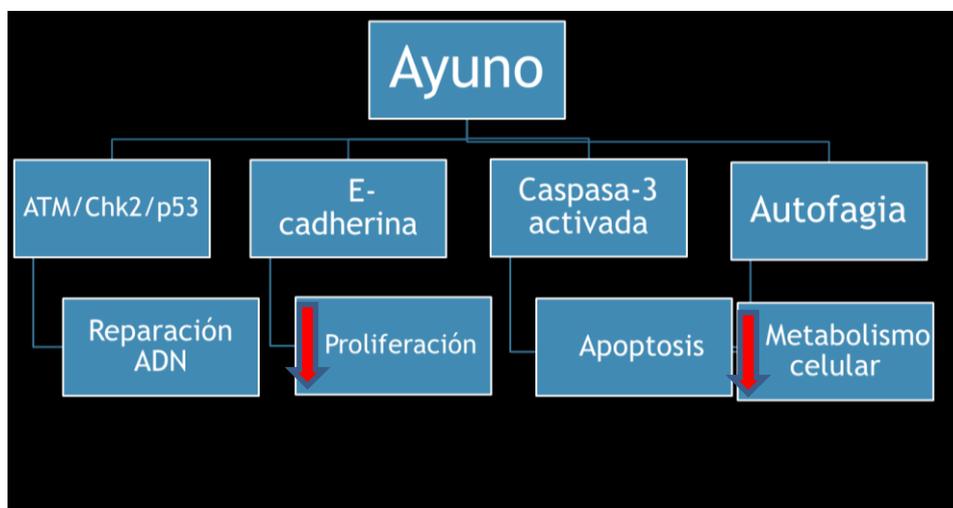
de los sujetos del estudio de Tan-Shalaby et al se alcanzó el nivel <1.0 mínimo considerado para la cetosis. Otro factor que pudiese interferir con el estado de cetosis es el hecho de que algunos pacientes podrían ser portadores de tumores que expresan niveles altos de **enzimas cetolíticas** (3-hidroxiacetil-CoA deshidrogenasa 1 –BDH1- y la succinil CoA:3-oxoácido CoA transferasa 1 –OXCT1-), tal como lo reportaron recientemente Zhang et al, de manera que los tumores que muestran una expresión baja de enzimas cetolíticas serían incapaces de metabolizar los cuerpos cetónicos, lo cual pudiera predecir una mejor respuesta a la dieta cetogénica. Derivado de esta investigación, Zhang et al observaron que células cancerosas de un tipo de tumor en particular expresan más enzimas cetolíticas que las células de otros tumores; las células HeLa (cáncer cervicouterino) fueron las que demostraron el nivel de expresión más bajo en comparación con células cancerosas pancreáticas (PAN-1) y pulmonares (HI229). Este hallazgo podría explicar porqué no todos los pacientes a pesar de llegar a un estado de cetosis no exhiben una respuesta favorable, como se observó en el estudio de Schwartz et al y de Zahra et al. Si se llegaran a replicar los resultados de Zhang et al, tanto BDH1 como OXCT1 podrían perfilarse como **biomarcadores** para predecir la respuesta a la dieta cetogénica en oncología. (22,31,59,60)

En relación a la pérdida de peso, pareciera que este factor no debe ser motivo de preocupación, puesto que la mayoría de los resultados indican que la pérdida de peso se suscita a expensa de pérdida de masa grasa en tanto que la masa muscular se conserva o incluso se incrementa. La pérdida de peso es variable, pero el promedio es de 2 a 6 kilogramos cuando no hay restricción calórica, con base en lo reportado en los estudios y casos aquí analizados. (17,27) Tomando en cuenta la prevalencia de **caquexia** en los pacientes con cáncer, la dieta ideal debería contrarrestar el catabolismo proteico y estimular el anabolismo proteico, por lo que la dieta cetogénica podría cubrir estos requisitos. (2) Los estudios han demostrado que la cetosis disminuye la pérdida urinaria de nitrógeno así como la degradación de masa muscular tanto en sujetos sanos como en pacientes desnutridos con cáncer. (62,63) En cuanto al anabolismo, la fuente de proteína difiere en la **utilización neta de nitrógeno** (NNU, del inglés *net nitrogen utilization*), es decir, el porcentaje de aminoácidos que después de la digestión son derivados a vías anabólicas para síntesis de nuevas proteínas en el cuerpo sin producir energía ni pérdida de nitrógeno. Por lo tanto, una dieta cetogénica debería contener proteína de alto valor biológico, como pescado y huevo, ya que contienen 99% de NNU cuando constituyen la única fuente de proteína, al menos en sujetos sanos. (64)

En referencia al ayuno o restricción calórica, aun cuando tampoco existe un consenso o protocolo que guíe cómo se debería de implementar el ayuno, cuánto tiempo antes y después de la quimioterapia o radioterapia, cuántas kilocalorías por día, qué biomarcadores utilizar para monitorear el efecto, etc., sí parece haber evidencia de sus beneficios en cuanto a menor toxicidad, particularmente hematológica. Los tres trabajos aquí evaluados, aunque pocos, todos coincidieron en este hallazgo. Algunos también evidenciaron eficacia antitumoral en sinergia con la quimioterapia

o radioterapia. El ayuno de corto plazo ejerce diversas respuestas fisiológicas, como es la disminución de 70% de la glucemia dentro de las primeras 60 horas, en tanto que la restricción calórica de 90% sólo disminuye 40% la glucemia después de 96 horas. La inanición “sérica” o “plasmática” activa la vía molecular **ATM/Chk2/p53** en las células cancerosas, la cual las torna más sensibles a la quimioterapia con cisplatino debido probablemente a la pérdida temporal de la coordinación entre la proliferación celular iniciada por las mutaciones oncogénicas y por el crecimiento estimulado por los factores de crecimiento. Adicionalmente, la inanición sérica incrementa la expresión de **E-cadherina**, la cual está involucrada en la fisiopatología de diversos tipos de cáncer, y la pérdida de la función de E-cadherina se relaciona con una mayor proliferación celular e invasividad, al menos en cáncer pulmonar. Asimismo, la inanición sérica incrementa el nivel de **caspasa-3** activada, lo cual resulta en la estimulación de la apoptosis. Por otra parte, la carencia de nutrientes pone en alarma a las células y las induce a la **autofagia**, mediante la cual las células transfieren nutrientes desde los procesos innecesarios hacia los procesos celulares esenciales. La estimulación de la autofagia bajo estas condiciones requiere la activación de la enzima **poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)-1**, la cual se activa en presencia de daño del ADN. En conjunto, la inanición o el ayuno, la producción de especies oxígeno-reactivas (ROS) y el daño del ADN causan activación de la PARP-1, la cual es imprescindible para que se lleve a cabo la autofagia inducida por inanición. En cuanto a la protección de la toxicidad, diversos medicamentos quimioterapéuticos dañan el ADN y causan muerte celular en parte debido al daño oxidativo, el cual no sólo afecta a las células cancerosas, sino también a las células normales. El incremento de las ROS puede actuar sinérgicamente con el ayuno y con la quimioterapia, y tal parece que los diferentes tipos de restricción calórica protegen selectivamente a las células normales de la toxicidad de la quimioterapia, sensibilizando simultáneamente a los tumores a la terapia. En este sentido, el **ayuno de corto plazo** parece ser mucho más eficaz que la restricción calórica o que el ayuno prolongado. (65) Esto está sustentado por los estudios de de Groot et al y de Dorff et al. (35,36) (Figura 1)

Figura 1. Mecanismos mediante los cuales el ayuno ejerce sus efectos en pacientes con cáncer



Patrones alimentarios, dietas bajas en grasa, pérdida de peso, suplementos alimenticios e intervenciones con alimentos específicos

Los beneficios observados con la **dieta baja en grasa** en los estudios de Aronson et al y de Heymach et al obedecen a diversos mecanismos, pero hay uno en particular que explicaría en gran medida parte de los efectos que se observa con la pérdida de peso y particularmente con una dieta baja en grasa, y es el **microambiente tumoral** inducido por los **adipocitos asociados a cáncer** (AAC), los cuales son adipocitos que se someten a una diferenciación inducida por las células cancerosas convirtiéndolos en células tipo fibroblastos. Estos AAC muestran modificaciones importantes en su secretoma, como es la mayor liberación de osteopontina, de metaloproteinasa de matriz -11 y en citocinas inflamatorias como TNF α , IL-6 e IL-1 β . Conforme más se exponen a las células cancerosas, los adipocitos maduros pierden por completo su contenido de lípidos y exhiben características y funciones de fibroblastos. Tales modificaciones son particularmente evidentes en cáncer de próstata y en cáncer de mama. Por otra parte, los adipocitos que no sufren transformación a AAC continúan produciendo y secretando **adipocinas protumorales**, como es la leptina, IL-6, resistina, así como factores de crecimiento, como IGF-1, VEGF-A y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y enzimas, como la aromatasa, contribuyendo así a una mayor producción de estrógenos. Otros procesos en los que intervienen los adipocitos favoreciendo la progresión del cáncer es la **conversión epitelial-mesenquimatosa**, mediante la cual los adipocitos protegen a las células cancerosas incrementando su adhesión a la matriz extracelular a través de la liberación de metaloproteinasas y metalotioneínas; estas últimas desempeñan una función esencial en la resistencia al cisplatino. Los adipocitos también participan en la señal de inicio de la autofagia de las células cancerosas también para protegerlas de la quimioterapia. Son muchos más los mecanismos en los que participan los adipocitos en la progresión del cáncer. **(38,39,66)** Luego entonces, una dieta baja en grasa, la pérdida de peso y la actividad física regular contribuyen a modificar el microambiente tumoral condicionado por los adipocitos favoreciendo la secreción de adipocinas “buenas” como la adiponectina, pero también porque disminuyen el aporte de grasa para la síntesis de membrana de las células nuevas. La disregulación del metabolismo lipídico es una característica de las células cancerosas, ya que existe una regulación a la alta de genes, como *FASN*, *SCDI*, *OLR1* y *ACC* que son lipogénicos y propician la supervivencia y el crecimiento celular. Una dieta hipocalórica y particularmente baja en grasa contrarresta la sobreexpresión de *FASN*, una de las vías es la menor producción de resistina, así como de leptina, la cual potencia a *FASN*. **(67)** Finalmente, otras vías no relacionadas directamente con los adipocitos, como es la vía del factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$) y la vía de la MAPK son moduladas favorablemente a través de una dieta baja en grasa y por el ejercicio. **(68)**

En cuanto a los patrones alimentarios y consumo de alimentos de origen animal, los hallazgos de los estudios de Richman et al, de Lu et al, y de Yang et al, coinciden en algunos resultados. Tanto el

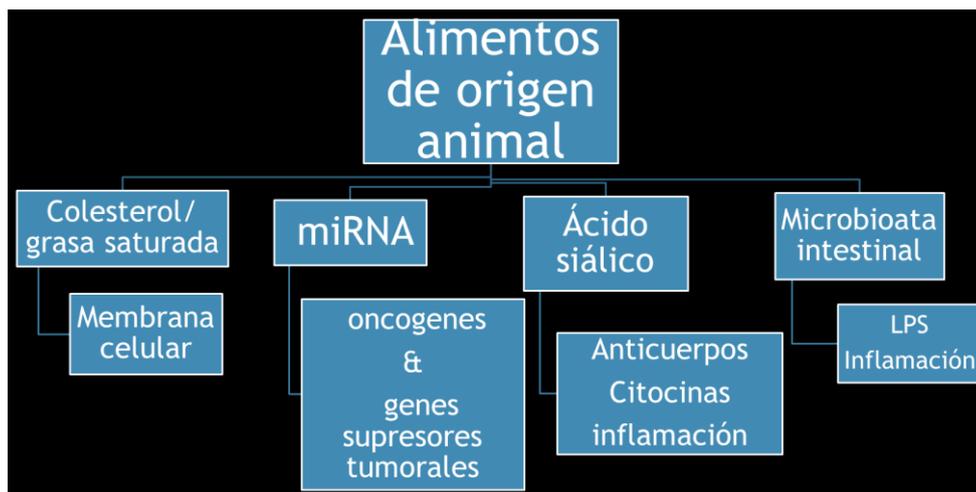
estudio de Lu et al como el de Yang et al encontraron que un mayor consumo de **lácteos** se relaciona con más riesgo de muerte por todas las causas y por cáncer de próstata. En el primero, esto fue cierto específicamente para el consumo de **leche entera**. Los dos coinciden en que la ingesta de más de 2 raciones por semana incrementa el riesgo significativamente. Por otra parte, el estudio de Richman et al observó que el consumo frecuente de pollo con piel y de huevo entero se relaciona con más riesgo de progresión. Existen varias hipótesis que explicarían esto, pero hay dos de ellas que en particular podrían ser más cercanas a la realidad. La primera es la evidencia que existe en relación a la dependencia de colesterol del cáncer de próstata. Son muchos los estudios que han identificado una alta **concentración intratumoral de colesterol**; en algunos estudios, también se ha vinculado a niveles plasmáticos altos de colesterol total, pero las estrategias que se han utilizado para disminuir el colesterol plasmático con fines de disminuir el riesgo de progresión del cáncer prostático a través del uso de estatinas, por ejemplo, no siempre han resultado favorables, e incluso algunos estudios han vinculado niveles bajos de colesterol plasmático con más riesgo de recurrencia o progresión que niveles altos. (42-44,69-74) Los tres alimentos o grupos de alimentos vinculados a más riesgo de proliferación o de muerte por cáncer de próstata son alimentos de origen animal y una de sus características comunes es el colesterol y la grasa saturada, lo cual aunado a la evidencia de la concentración elevada de **colesterol intratumoral**, se antoja proponer como biomarcador colesterol intratumoral, tal como lo han propuesto algunos investigadores. (72)

La segunda hipótesis tiene que ver con todos los alimentos de origen animal. Esta hipótesis se fundamenta en la incapacidad del organismo humano para metabolizar el **ácido N-glucolilneuramínico (Neu5Gc)**, el cual es un tipo de **ácido siálico**. El ser humano sí posee ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), pero no Neu5Gc. Este último, el Neu5Gc, es abundante en los tejidos animales, por lo que el ser humano obtendría Neu5Gc a través del consumo de carnes y lácteos. Un rasgo dominante de los tumores malignos humanos es la expresión aberrante de antígenos que contienen **ácido siálico**. Es también un rasgo frecuente, incluso entre humanos sanos, la presencia de **anticuerpos anti-Neu5Gc**, los cuales se han identificado como detonadores de progresión tumoral mediada por inflamación en modelos animales de cáncer. (76) Si estos hallazgos se logran replicar en humanos, entonces las dietas basadas en alimentos vegetales, como en el estudio de Saxe et al, tendrían aun mayor sustento. (57) Adicionalmente, el estudio de Frugé et al también proporciona aun más sustento a los resultados de Richman et al, ya que el paciente con cáncer prostático parece sufrir una disbiosis crónica con exceso de la abundancia de Proteobacterias y esto se vincula a mayor agresividad tumoral de acuerdo con la puntuación Gleason, y disminución de la abundancia de Clostridiales relacionada con una ingestión alta de pollo. (49) (Figura 2)

La leche, por otro lado, parece ser vehículo de miRNA vinculados a modificaciones epigenéticas que condicionarían carcinogénesis y progresión del cáncer, particularmente de próstata. Se ha identificado que la mayoría de las leches comerciales pasteurizadas son portadoras de miRNA y sólo

el procesamiento con ultrasonido o microondas lograría destruir estos miRNA o, bien, el proceso de fermentación. Llama la atención que en el estudio de Lu et al, los lácteos fermentados como el yogur se relacionaron con un riesgo inversamente proporcional de muerte. Los miRNA de la leche de vaca modifican particularmente a la proteína p53, conocida por su efecto supresor de tumores, así como a la enzima DNMT1 (*DNA methyltransferase -1*). (75)

FIGURA 2. Alimentos de origen animal y su relación con la progresión y muerte en cáncer de próstata



Finalmente, respecto a los lignanos, el metaanálisis de Seibold et al es contundente, por lo que dentro de las recomendaciones dietéticas rutinarias en pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama sería la inclusión de lignanos. Los beneficios de los lignanos son múltiples: además de sus efectos estrogénicos y antiestrogénicos, también representan una fuente importante de fibra soluble, su aporte de compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes, antitumorales, entre otras. Por lo que serían pocos los casos, si los hubiera, en los que se debiera restringir su consumo. (53)

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

La aplicabilidad inmediata de los resultados aquí destacados son:

- Cálculo rutinario del índice glucosa/cetona en dietas cetogénicas
- Terapia médica nutricional en pacientes con cáncer de próstata que recomiende la limitación de alimentos lácteos, particularmente leche entera, así como de pollo con piel y huevo entero
- Una dieta equilibrada, baja en grasa, abundante en vegetales y frutas, y actividad física regular son dos componentes esenciales en pacientes supervivientes de cáncer de mama
- Terapia médica nutricional en pacientes con cáncer de mama que recomiende la inclusión de alimentos ricos en lignanos y de crucíferas en la dieta habitual

Nuevas líneas de investigación:

- e. Investigar el potencial de las enzimas cetolíticas como biomarcadores de predicción de la respuesta a la dieta cetogénica
- f. Investigar la función de la enzima TKTL-1 en la respuesta a la dieta cetogénica en diferentes tipo de cáncer
- g. Concentración de colesterol intratumoral como biomarcador pronóstico de agresividad y letalidad en cáncer de próstata

7. Recomendaciones nutricionales específicas

Analizando en conjunto los resultados más relevantes y con un sustento científico de más rigor, podríamos hacer las siguientes recomendaciones:

▶ **Cáncer de próstata:**

- ▶ Dieta baja en grasa (saturada y colesterol) (aporte de grasa de sólo 15-20% del valor energético total por día)
- ▶ <3 raciones de leche entera por semana
- ▶ <3 raciones de pollo con piel por semana
- ▶ <3 raciones de huevo entero por semana

▶ **Cáncer de mama:**

- ▶ >5 raciones de vegetales y frutas al día
- ▶ Evitar el sobrepeso/obesidad
- ▶ Incorporar lignanos en dieta (>22.9 nmol/L)
- ▶ Incorporar crucíferas en dieta (>60 g/día)

8. Conclusiones

La dieta cetogénica ejerce efectos diferentes y se tolera en grados diversos entre los distintos tipos de cáncer, aunque el glioblastoma multiforme es el que mejor parece responder a esta intervención nutricional. Además, no existe un protocolo estandarizado para la implantación de la dieta cetogénica y para medición de su eficacia. En cuanto a la restricción calórica y el ayuno, al menos dos conclusiones claras y directas se pueden obtener de los estudios y casos reportados: I) el ayuno o la restricción calórica antes o después del tratamiento oncológico estándar (quimioterapia o radioterapia) no interfiere con el efecto antineoplásico, y II) el ayuno o la restricción calórica no incrementa la toxicidad del tratamiento oncológico ni induce efectos secundarios relevantes, e incluso contribuye a una mejor tolerabilidad de la quimioterapia; pero también se carece de un protocolo estandarizado para su implantación.

En pacientes con cáncer de próstata debería ser una recomendación estandarizada limitar la grasa saturada así como el consumo de leche entera, pollo/aves con piel y huevo entero a no más de 2 raciones por semana. En pacientes con cáncer de mama una dieta rica en vegetales y frutas, y que

mantenga un peso corporal en rango normal disminuye el riesgo de muerte de manera significativa, ya que ha demostrado modificar el patrón de metilación del ADN e interactuar con ciertos genes, como aquellos de la familia MAPK, de manera favorable; además, es recomendable que integren alimentos altos en lignanos en su dieta habitual también para disminuir el riesgo de muerte. Alimentos como la frambuesa negra parecen prometedores, pero estudios a más largo plazo y en muestras más grandes deberán confirmar los hallazgos actuales. Nuevos biomarcadores potenciales para monitorear la eficacia de la dieta cetogénica en cáncer serían las enzimas cetolíticas y la enzima TKTL-1; en tanto que la concentración de colesterol intratumoral también parece ser un factor pronóstico relevante de la evolución del cáncer de próstata.

Glosario y Abreviaturas

ADN – ácido desoxirribonucleico

AMPK – proteína cinasa activada por adenosina monofosfato

BDH-1 – β -3-hydroxibutirato deshidrogenasa

BUN – Nitrógeno Ureico Sanguíneo

CEA – antígeno carcinoembrionario

CHO – carbohidratos

CoA – coenzima A

CpG – pares de citosina-guanina enlazadas mediante fosfato

Cr – creatinina

DC – dieta cetogénica

FDG-PET – tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa

GCT – Grasa Corporal Total

HAT – histona-acetiltransferasas

HDAC – histona-desacetilasas

HDL – lipoproteínas de alta densidad

H-MRS – Resonancia Magnética por Espectroscopia

IGF – factor de crecimiento tipo insulina

IMC – Índice de Masa Corporal

IRM – imagen por resonancia magnética

LDL – lipoproteínas de baja densidad

LPS - lipopolisacárido

MAPK – *mitogen-activated protein kinases* (proteína-cinasas activadas por mitógeno)

MCC – Masa Celular Corporal

miRNA – micro-ácido ribonucleico

Nrf2 – *Nuclear factor erythroid 2 p45 (NF-E2)-related factor 2*

OXCT-1 – 3-oxoiácido CoA transferasa-1

PI3K – fosfatidilinositol-3 cinasa

PSA – Antígeno Prostático Específico

QT – quimioterapia

RT – radioterapia

SG – supervivencia global

SLP – supervivencia libre de progresión

TKTL1 – Transcetolasa tipo 1

VEGF – factor de crecimiento del endotelio vascular

Bibliografía

1. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010; 140, 883–899.
2. Bozzetti F, Zupec-Kania B. Toward a cancer-specific diet. *Clin Nutr*. 2016;35:1188- 1195.
3. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*. 2011;30:3305–3316.
4. Nogueira L, Lavigne J, Chandramouli G, Lui H, Barrett JC, Hursting S. Dose-dependent effects of calorie restriction on gene expression, metabolism, and tumor progression are partially mediated by insulin-like growth factor-1. *Cancer Med*. 2012; 1(2): 275–288.
5. Saleh A, Simone B, Palazzo J, Savage J, Sano Y, Dan T, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle*. 2013;12:1955–1963.
6. Chung HY, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev*. 2017;22:127-134.
7. Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice. *Nutrients*. 2018;10;206; doi:10.3390/nu10020206.
8. Su ZY, Shu L, Khor TO, Lee JH, Fuentes F, Kong AT. A Perspective on Dietary Phytochemicals and Cancer Chemoprevention: Oxidative Stress, Nrf2, and Epigenomics *Top Curr Chem*. 2013; 329: 133–162.
9. Galas A, Kulig J. Low-grade dietary-related inflammation and survival after colorectal cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1517–1525.
10. Xu H, Hu M, Bai P, Zhu W, Liu S, Hou J, et al. Proinflammatory Cytokines in Prostate Cancer Development and Progression Promoted by High-Fat Diet. *BioMed Res Int*. 2015; 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/249741>
11. Kanwal R, Datt M, Liu X, Gupta S. Dietary Flavones as Dual Inhibitors of DNA Methyltransferases and Histone Methyltransferases. *PLoS ONE*. 2016; 11(9): e0162956. doi:10.1371/journal.pone.0162956.
12. Wang LS, Arnold M, Huang YW, Sardo C, Seguin E, Martin M, et al. Modulation of Genetic and Epigenetic Biomarkers of Colorectal Cancer in Humans by Black Raspberries: A Phase I Pilot Study. *Clin Cancer Res*. 2011;17(3): 598–610.
13. Carter A, Misyak S, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary Modulation of Inflammation-Induced Colorectal Cancer through PPAR γ . *PPAR Res*. 2009; 9 pages. doi:10.1155/2009/498352.
14. Wallace J. Nutritional and Botanical Modulation of the Inflammatory Cascade- Eicosanoids, Cyclooxygenases, and Lipoxygenases- As an Adjunct in Cancer Therapy. *Integrative Cancer Ther*. 2002;1(1):7-37.
15. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. 2017; 36;11-48.
16. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:54.
17. Oliveira C, Mattingly S, Chirmacher R, Sawyer M, Fine E, Prado C. A nutritional perspective of ketogenic diet in cancer: A narrative review. *J Acad Nutr Diet*. 2018; 118:668-688.
18. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab*. 2010;7:33-39.
19. Schwartz L, Seyfried T, Alfarouk K, Da Veiga Moreira J, Fais S. Out of Warburg effect: An effective cancer treatment targeting the tumor specific metabolism and dysregulated pH. *Sem Cancer Biol*. 2017;43:134-138.
20. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014;117:125–31.
21. Schwartz K, Chang H, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3-12.

22. Elsakka A, Bary MA, Abdelzaher E, Elnaggar M, Kalamian M, Mukherjee P, et al. Management of glioblastoma multiforme in a patient treated with ketogenic metabolic therapy and modified standard of care: A 24-Month Follow-Up. *Fron Nutr*. 2018;8(20). doi.10.3389/fnut.2018.00020
23. Rieger J, Ba'hr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44:1843–52.
24. Guimarães J, Souza WM, Schöntal A, D'alincourt M, Asvolinsque C, Quirico-Santos T, et al. Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett*. 2018;15:1263-1270.
25. Artzi M, Liberman G, Vaisman N, Bokstein F, Vitinshtein F, Aizenstein O, et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *J Neurooncol*. 2017;132:267–75.
26. Chu-Shore CJ, Thiele EA. Tumor growth in patients with tuberous sclerosis complex on the ketogenic diet. *Brain Dev*. 2010;32:318–22
27. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: a case series in general practice. *Oncol Lett*. 2016;11:584–92.
28. Schwalb M, Taubmann M, Hines S, Reinwald H, Ruggiero M. Clinical observation of a novel, complementary, immunotherapeutic approach based on Ketogenic diet, chondroitin sulfate, vitamin D 3, oleic acid and a fermented milk and colostrum product. *Am J Immunol*. 2016;12:91–8
29. Breitzkreutz R, Tesdal K, Jentshura K, Haas O, Leweling h, Holm E. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117:685-692.
30. Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, et al. Consuming a Ketogenic Diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: The University of Iowa experience of two phase 1 clinical trials. *Radiat Res*. 2017;187:743–54.
31. Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies: final results of a safety and feasibility trial within the Med Oncol (2017) 34:132 Page 11 of 15 132 Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:52.
32. Fine EJ, Segal-isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*. 2012;28:1028–35
33. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016;9:143.
34. Safdie F, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and Cancer Treatment in Humans: A Case series report. *Aging*. 2009; 1(12):1-20.
35. de Groot S, Vreeswijk M, Welters M, Gravesteyn G, Boei J, Jochems A. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* (2015) 15:652-660.
36. Dorff T, Groshen S, García A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016;16:360-368.
37. Wright J, Plymate S, D'Oria-Cameron A, Bain C, Haugk K, Xiao L, Lin D, et al. A study of caloric restriction versus standard diet in overweight men with newly diagnosed prostate cancer: a randomized controlled trial. *Prostate*. 2013; 73(12):1345-1351.
38. Aronson W, Barnard J, Freedland S, Henning S, Elashoff D, Jardack P, et al. Growth Inhibitory Effect of Low Fat Diet on Prostate Cancer Cells: Results of a Prospective, Randomized Dietary Intervention Trial in Men With Prostate Cancer. *J Urol*. 2010 January ; 183(1): 345–350.
39. Heymach J, Shachleford T, Tran H, Yoo SY, Do KA, Wergin M, et al. Effect of low-fat diets on plasma levels of NF-κB-regulated inflammatory cytokines and angiogenic factors in men with prostate cancer. *Cancer Prev Res*. 2011;4(10):1590-1598.
40. van Blarigan E, Kenfield S, Yang M, Sesso H, Ma J, Stampfer M, et al. Fat intake after prostate cancer diagnosis and mortality in the physicians' Health Study. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1117-1126.

41. Aronson W, Glaspy J, Reddy S, Reese D, Heber D, Bagga D. Modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. *Urology*. 2001;58:283-288.
42. Richman R, Stampfer M, Paciorek A, Broering J, Carroll P, Chan J. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:712-721.
43. Yang M, Kenfield S, van Blarigan E, Wilston K, Batista J, Sesso H, et al. Dairy intake after prostate cancer diagnosis in relation to disease-specific and total mortality. *Int. J. Cancer*. 2015;137: 2462–2469.
44. Lu W, Chen H, Niu Y, Wu H, Xia D, Wu Y. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutr J*. 2016; 15:91-101
45. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer – the UK NCRN Pomit-T study. *Prost Cancer Prost Dis*. 2014;17:180-186.
46. Kranse R, Dagnelie P, van Kemenade M, de Jong F, Blom J, Tijburg L, et al. Dietary intervention in prostate cancer patients: PSA response in a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Cancer*. 2005;113:835-840.
47. Demark-Wahnefried W, Rais-Bahrami S, Desmond R, Gordetsky J, Hunter G, Yang E, et al. Presurgical weight loss affects tumour traits and circulating biomarkers in men with prostate cancer. *Brit J Cancer*. 2017;117:1303-1313.
48. Hamilton-Reeves J, Banerjee S, Banerjee S, Holzbeierlein J, Thrasher B, Kambhampati S, et al. Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68331-e68338.
49. Frugé A, Travis P, Tsuruta Y, Morrow C, Azrad M, Desmond R, et al. Dietary changes impact the gut microbe composition in overweight and obese men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118:714-723.
50. George S, Neuhouser M, Mayne S, Irwin M, Alanes D, Gail M, et al. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2220-2228.
51. Greenlee H, Ogden A, Aycinena C, Koch P, Contento I, Karmally W, et al. Long-term diet and biomarker changes after a short-term intervention among Hispanic breast cancer survivors: The *¡Cocinar Para Su Salud!* randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(11): 1491–1502.
52. Slattery M, Hines L, Lundgreen A, Baumgartner K, Wolff R, Stern M, et al. Diet and lifestyle factors interact with MAPK genes to influence survival: The Breast Cancer Health Disparities Study. 2014;25(9):1211-1225.
53. Seibold P, Vrieling A, Johnson T, Buch K, Behrens S, Kaaks S, et al. Enterolactone concentrations and prognosis after postmenopausal breast cancer: Assessment of effect modification and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;135:923-933.
54. Wang LS, Arnold M, Huang YW, Sardo C, Seguin C, Martin E, et al. Modulation of genetic and epigenetic biomarkers of colorectal cancer in humans by black raspberries: A phase I pilot study. *Clin Cancer Res*. 2011;17(3):598-610.
55. Yu Y, Zhou J, Gong C, Long Z, Tian J, Zhu L, et al. Dietary factors and microRNA-binding site polymorphisms in the *IL13* gene: risk and prognosis analysis of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(29): 47379-47388.
56. Hanai N, Terada H, Hirakawa H, Suzuki H, Nishikawa, Beppu S, et al. Prospective randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of ω -3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas. *Jap J Clin Oncol*. 2018;48(4):356-361.
57. Saxe G, Major J, Westerberg L, Khandrika S, Downs T. Biological mediators of effect of diet and stress reduction on prostate cancer. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):130-138.
58. Azrad M, Zhang K, Vollmer R, Madden J, Polascik T, Snyder D, et al. Prostatic alpha-linolenic acid (ALA) is positively associated with aggressive prostate cancer: A relationship which may depend on genetic variation in ALA metabolism. *PLoS ONE*;2012;7(12):e53104-e53110.

59. Zhang Z, Atwell L, Farris P, Ho E, Shannon J. Associations between cruciferous vegetable intake and selected biomarkers among women schedules for breast biopsies. *Public Health Nutr.* 2015;19(17):1288-1295.
60. Medenbauer J, Mukherjee P, Seyfried T. The glucose ketone index calculator: a simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. *Nutr Metab.* 2015;12:12-18.
61. Zhang J, Jia PP, Liu QL, Cong MH, Gao Y, Shi HP, et al. Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines in vitro and in vivo. *J Lipid Res.* 2018;59:625-634.
62. Sherwin RS, Hendler RG, Felig P. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest.* 1975;55:1382-90.
63. Rich AJ, Wright PD. Ketosis and nitrogen extraction in undernourished surgical patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 1979;3:350-4.
64. Luca-Moretti M. Discovery of the master amino acid pattern. *Ann R Acad Med Spain.* 1998;115(2):397-416.
65. Cangemi A, Fanale D, Rinaldi G, Bazan V, Galvano A, Perez A, et al. Dietary restriction: could it be considered as speed bum pon tumor progression road? *Tumor Biol.* 2016;37:7109-7118.
66. Duong MN, GEneste A, Fallone F, Li X, Dumontet C, Muller C. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget.* 2017;8(34):57622-57641.
67. Malvi P, Chaube B, Pandey V, Vijayakumar MV, Boreddy P, Mohammad N, et al. Obesity induced rapid melanoma progression is reversed by orlistat treatment and dietary intervention: Role of adipokines. *Mol Oncol.* 2015;9:689-703.
68. Dias J, Fredrikson G, Ericson U, Gullberg G, Hedblad B, Engström G, et al. Low-grade inflammation, oxidative stress and risk of invasive post-menopausal breast cancer – A nested case-control study from the Malmö Diet and Cancer Cohort. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0158959.
69. Allot E, Howard L, Cooperberg M, Kane C, Aronson W, Terris M, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(11):2349-2356.
70. Caro-Maldonado A, Camacho L, Zabala A, Torrano V, Fernández S, Zamacola K, et al. Low-dose statin treatment increases prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget.* 2018;9(2):1494-1504.
71. Meller S, Meyer H, Bethan B, Dietrich D, González S, Lein M, et al. Integration of tissue metabolomics, transcriptomics and immunochemistry reveals ERG- and gleason score- specific metabolic alterations in prostate cancer. *Oncotarget.* 2015;7(2):1421-1435.
72. Stopsack K, Gerke T, Andrén O, Andersson SO, Giovannucci E, Mucci L, et al. Cholesterol uptake and regulation in high-grade and lethal prostate cancers. *Carcinogenesis.* 2017;38(8):806-811.
73. Chen YA, Lin YJ, Lin CL, Lin HJ, Wu HS, Hsu HY, et al. Simvastatin therapy for drug repositioning to reduce the risk of prostate cancer mortality in patients with hyperlipidemia. *Front Pharmacol.* 2018;9:225-231.
74. Moon H, Ruelcke J, Choi E, Sharpe L, Nassar Z, Bielefeldt-Ohmann H, et al. Diet-induced hypercholesterolemia promotes androgen-independent prostate cancer metastasis via IQGAP1 and caveloin-1. *Oncotarget.* 2015;6(10):7438-7453.
75. Melnik B. Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: implications for acne vulgaris and prostate cancer. *Nutr Metab.* 2017;14:55-66.
76. Hedlund M, Padler-Karavani V, Varki N, Varki A. Evidence for a human-specific mechanism for diet and antibody-mediated inflammation in carcinoma progression. *PNAS.* 2008;105(48):18936-18941.