

# Dieta Chetogenica in Neurologia

## VIII CONGRESSO NAZIONALE B&M



**S.G. Sukkar**  
**U.O.D. Dietetica e Nutrizione Clinica**  
**Ospedale Policlinico**  
**San Martino di Genova**  
**IRCCS per l'Oncologia e la Neurologia**



**BRAIN AND  
MALNUTRITION**  
Chronic Diseases Association



Certificazione UNI EN ISO 9001:2000 N° 9122.OSSM relativa a:  
*Errogazione di Servizi di Dietetica e Nutrizione Artificiale Enterale e  
Parenterale*

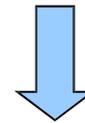


# Dieta Ketogena

Trattamento non farmacologico alternativo  
efficace

nella cura di

**EPILESSIA FARMACORESISTENTE**



apporto di grassi /

carboidrat

i adeguato apporto

proteico

Analogia con la risposta biochimica al digiuno in cui i  
CORPI KETONICI e non il glucosio costituiscono la fonte

# Dieta Ketogena

- 20-30% dei pazienti sviluppa una forma di epilessia farmacoresistente

**DK** “last treatment option” effettivo dopo il fallimento di due o più farmaci antiepilettici dal lattante all’adulto

- Efficacia a 3 mesi: 27-62%( riduzione crisi > 50%) ( Neal EG et al, Hum Nutr Diet 2010)  
a 12 mesi:9-83% (Levy RG Cochrane Database Syst Rev 2013)

# Dieta Ketogena

## Principali indicazioni DK

- **malattie metaboliche**  
trattamento elettivo  GLUT-1 deficiency  
PDH deficiency
- alcuni casi  complesso I catena respiratoria def.  
fosfofruttochinasi def.  
glicogenosi tipo V

# Dieta Ketogena

## Principali indicazioni DK

- Sindromi epilettiche  
epilessia mioclonica severa infanzia (S.Dravet)  
epilessie farmacoresistenti  
gravi intolleranze ai farmaci AEDs  
epilessia mioclono-astatica

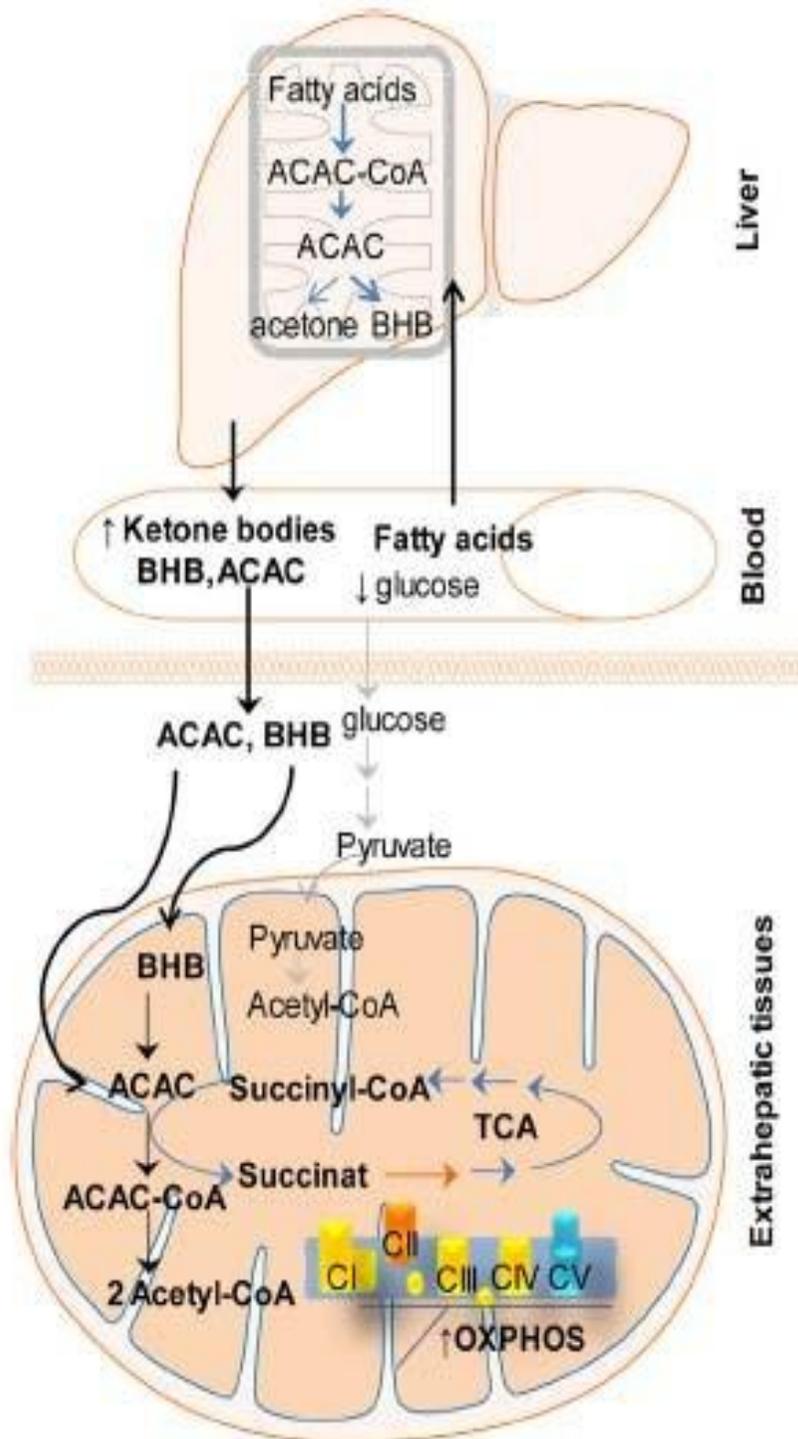


TIPO DI CRISI

particolare efficacia in SPASMI INFANTILI

# DIETA KETOGENICA

- MECCANISMI FIOSIOLOGICI
  - Corpi Ketonici
  - MCT



**CORPI KETOGENI**  
 principalmente prodotti nella  
 matrice mitocondriale epatica  
 esportati per via ematica ai vari organi  
 per soddisfare le richieste energetiche

**Fig. 1.** The three ketone bodies acetoacetate (ACAC),  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB), and acetone are majorly produced in the mitochondrial matrix of liver cells during oxidation of fatty acids. ACAC and BHB are exported to extrahepatic tissues, where they are converted to acetyl-CoA. The acetyl-CoA is fueled into the citric acid cycle (TCA) to produce ATP via the OXPHOS. KD leads to an upregulation of fatty acid oxidation, concomitant lower blood glucose levels and subsequently lower glycolytic rate. Abbreviations: ACAC-CoA: acetoacetyl-CoA, CI: complex I, CII: complex II, CIII: complex III, CIV: complex IV, CV: complex V.

## Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy

Patricia Azevedo de Lima,<sup>1</sup> Leticia Pereira de Brito Sampaio,<sup>11</sup> Nágila Raquel Teixeira Damasceno<sup>1111</sup>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Post-Graduate Program in Applied Human Nutrition, São Paulo/SP, Brazil. <sup>11</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Children's Institute, São Paulo/SP, Brazil. <sup>111</sup> Universidade de São Paulo, School of Public Health, Department of Nutrition, São Paulo/SP, Brazil.

### I meccanismi neurobiochimici coinvolti nella DK non sono del tutto chiariti

Azione dei corpi chetonici

Risorsa energetica

La Modificazione del pH

influenza il comportamento

dei canali ionici e dei

recettori dei neurotrasmettitori

Modulazione neurotrasmettitoriale (GABA, Glutammato)

Modulazione dei livelli delle monoamine biogeniche

Neuroprotezione

modificazioni epigenetiche cromatina

Beta OH butirrato inibitore della istone deacetilasi

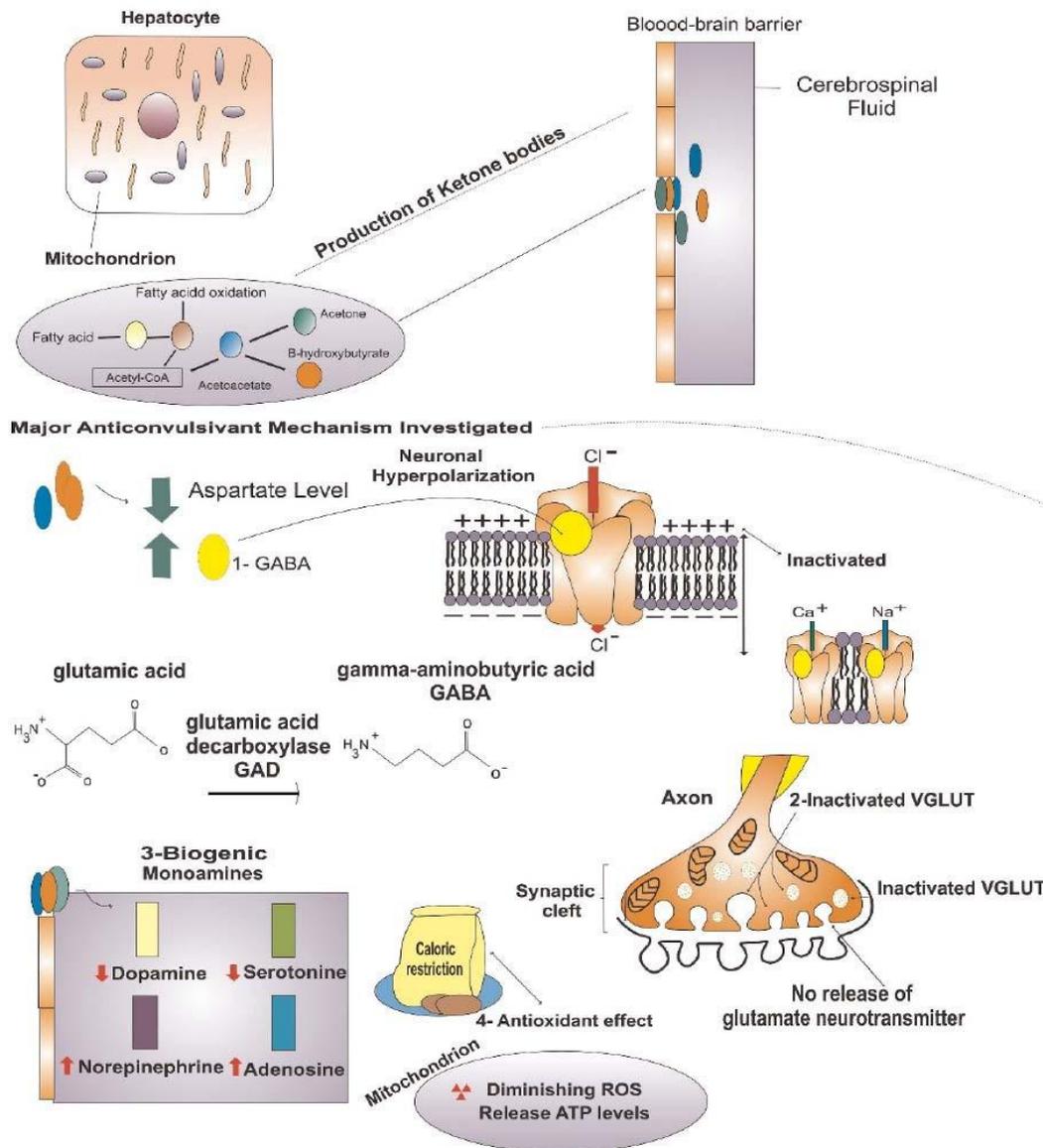


Figure 1 - Production of ketone bodies and potential primary anticonvulsant mechanisms: (1) GABA neurotransmitter (neuronal hyperpolarization and membrane channels); (2) inactivation of VGLUT and inhibition of glutamate neurotransmitter; (3) modified concentrations of biogenic monoamines; and (4) antioxidant mechanism of diminishing reactive oxygen species. For more information, please see text.



Organelles in focus

### Mitochondria: The ketogenic diet—A metabolism-based therapy\*



Silvia Vidali<sup>a,1</sup>, Sepideh Aminzadeh<sup>a,1</sup>, Bridget Lambert<sup>b</sup>, Tricia Rutherford<sup>b</sup>, Wolfgang Sperl<sup>c</sup>, Barbara Kofler<sup>a,\*</sup>, René G. Feichtinger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laura Bassi Centre of Expertise-THERAPEP, Research Program for Receptor Biochemistry and Tumor Metabolism, Department of Pediatrics, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

<sup>b</sup> Clinical Nutrition Vitaglo International Ltd, Liverpool, UK

<sup>c</sup> Department of Pediatrics, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

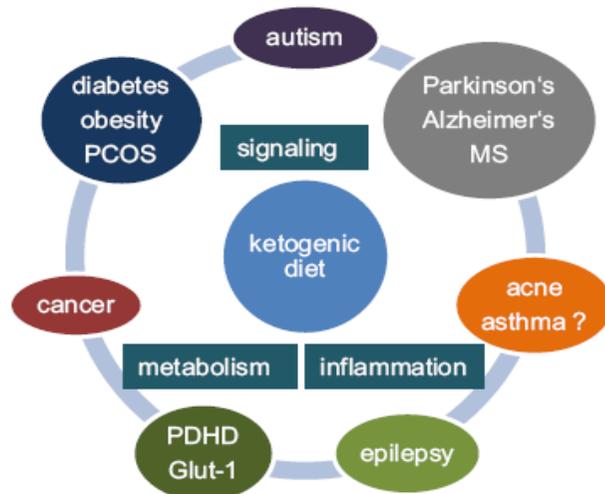


Fig. 2. Pleiotropic effects of the ketogenic diet. The therapeutic efficiency of a KD in a broad variety of diseases is mainly based on its ability to influence metabolism, cell signaling, and inflammation. A high-fat, low-carbohydrate diet causes a reorganization of metabolism. Metabolism: Parameters of metabolism and metabolites are known to correlate with disease severity (Paoli et al., 2011; Sharman et al., 2002;

**modulazione di risposta alla febbre < IL-1beta ,TNFalfa e citokine proinfiammatorie**

In modelli sperimentali: DK protegge il neurone da eccitotossicità glutamato stress ossidativo con > eliminazione eccesso radicali liberi contrastano disfunzione Mitocondriale e attivazione proteine apoptosiche

### Advanced Pharmaceutical Bulletin

Adv Pharm Bull, 2014, 4(Suppl 2), 479-481

doi: 10.5681/apb.2014.071

<http://apb.tbzmed.ac.ir>



Editorial

### Ketogenic Diet Provides Neuroprotective Effects against Ischemic Stroke Neuronal Damages

Sheyda Shaafi, Javad Mahmoudi, Ali Pashapour, Mehdi Farhoudi, Saeed Sadigh-Eteghad, Hossein Akbari\*

Neurosciences Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

### Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties

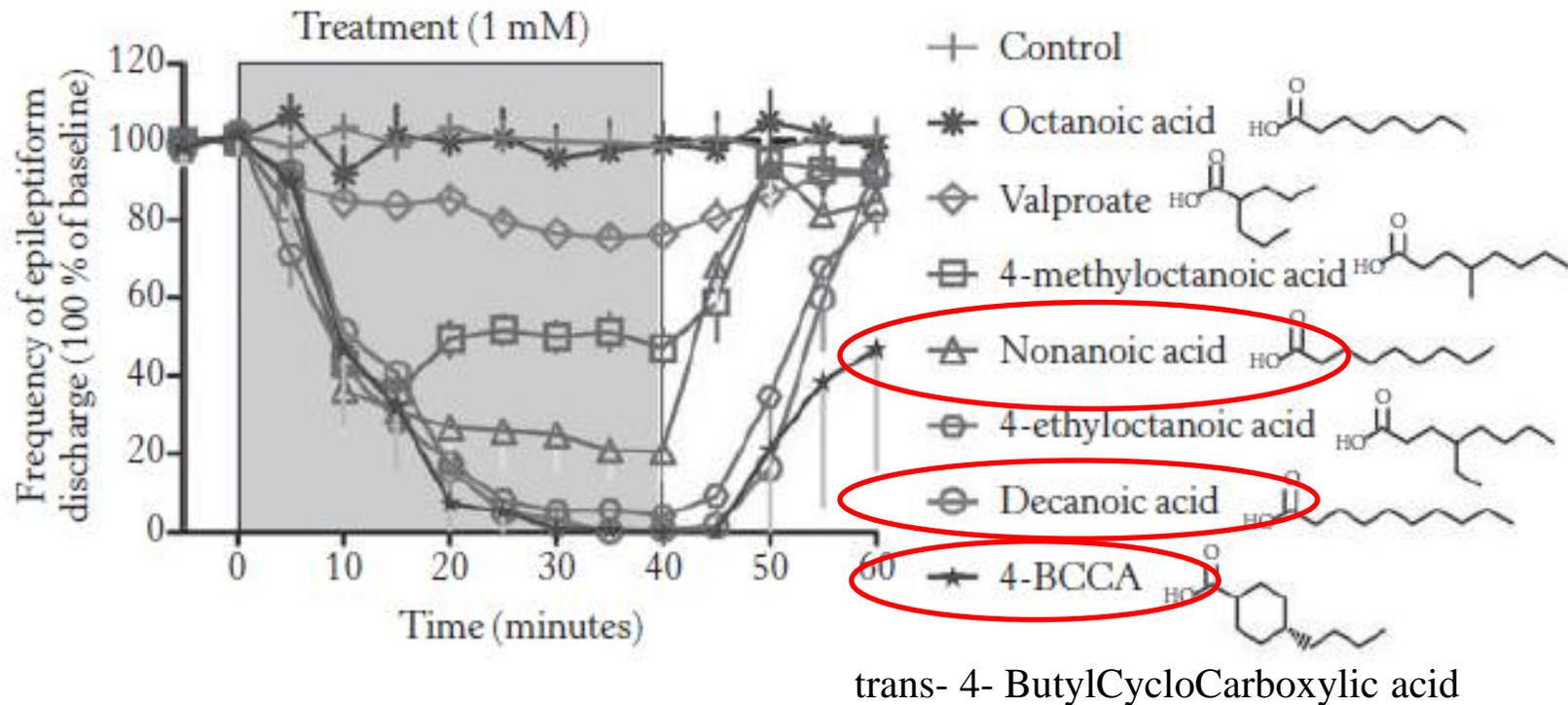
\*†Nina Dupuis, \*Niccolo Curatolo, \*‡Jean-François Benoit, and \*†§Stéphane Auvin

Epilepsia, 56(7):e95–e98, 2015

doi: 10.1111/epi.13038

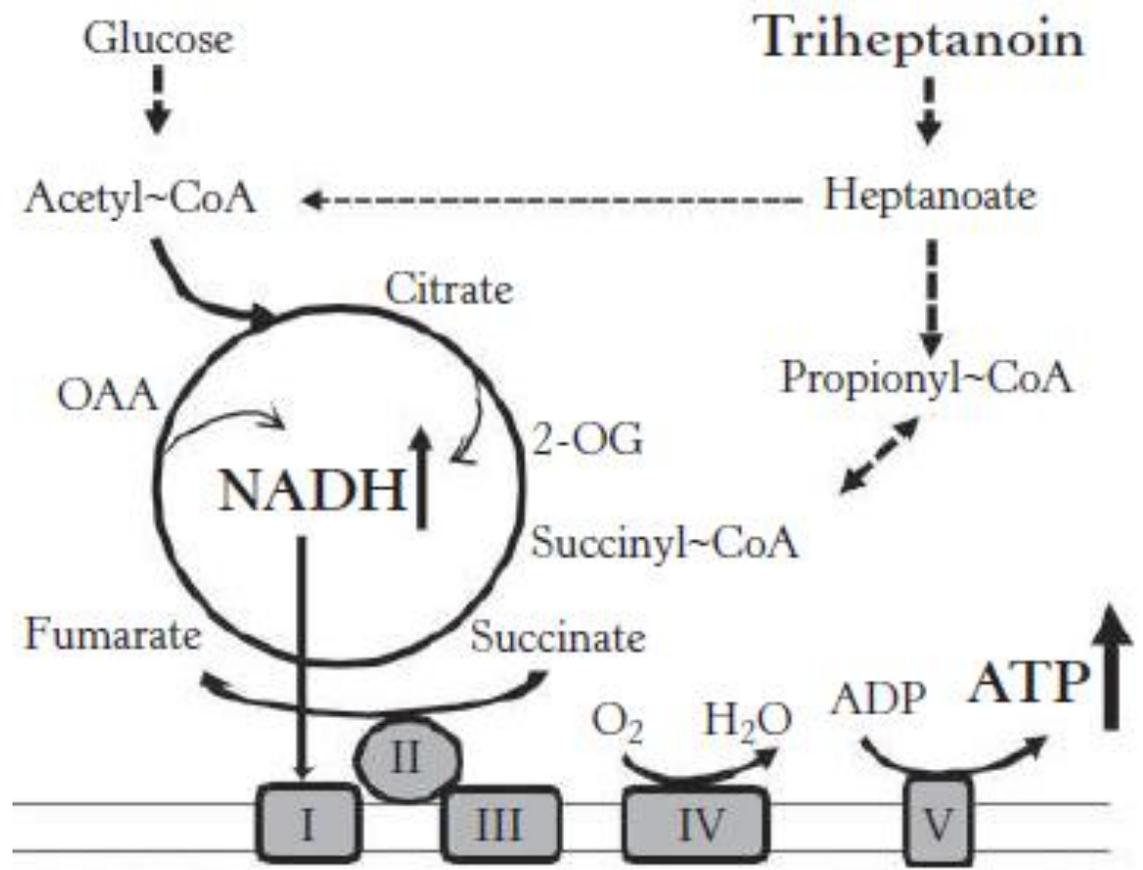
# Ruolo MCT

# MCT e riduzione della frequenza di attività epilettogena in vitro (cell. Ippocampali)



Chang et al. (2014), Chang et al. (2015), and Chang et al. (2016).

Intermediates of the TCA cycle, such as 2-oxoglutarate and oxaloacetate, are precursors of the amino acids and neurotransmitters glutamate, GABA, and aspartate.



# Dieta Ketogena

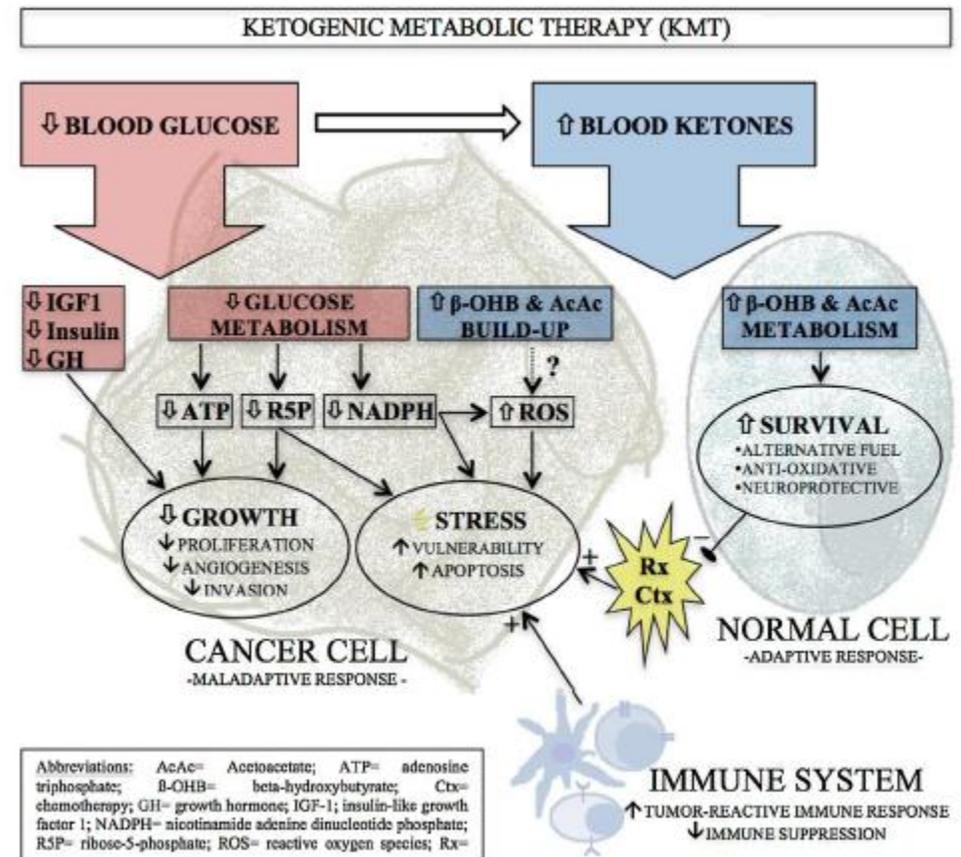
## Indicazioni potenziali alla DK

- Sclerosi laterale amiotrofica
- Parkinson's disease
- Alzheimer's disease
- Emicrania
- Autismo
- Narcolessia
- Tumori cerebrali
- Esiti di trauma cranico

# Dieta Ketogena

## Indicazioni potenziali alla DK

- Sclerosi laterale amiotrofica
- Parkinson's disease
- Alzheimer's disease
- Emicrania
- Autismo
- Narcolessia
- Tumori cerebrali
- Esiti di trauma cranico



# Dieta Ketogena

## Controindicazioni all'uso di DK

### Assolute

- difetti trasporto dei grassi ( carnitina deficit primario,carnitina palmitoil transferasi (CPT) I o II deficit, carnitina translocasi deficit )
- difetti beta-ossidazione dei grassi (MCAD,LCAD,SCAD)
- porfiria
- Deficit Piruvato- carbossilasi

### Relative

- Nutrizione inadeguata per ridotta compliance
- epilessia parziale se indicazione chirurgica ( EEG,RM)

# Complicanze della dieta chetogenica

## Principali complicanze a **breve termine**

- Nausea e vomito
- Diarrea
- Rifiuto del cibo, inappetenza
- Letargia transitoria (sonnolenza)
- Ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue)
- Disidratazione
- Acidosi (aumento di sostanze acide nel sangue)

## Principali complicanze a **lungo termine**

- Stitichezza
- Alterazioni di parametri di laboratorio: Iperuricemia (aumento dell'acido urico nel sangue);
- Ipocalcemia (diminuzione del livello di calcio nel sangue);
- Ipoproteinemia (diminuzione della quantità di proteine nel sangue)
- Calcolosi renale (formazione di calcoli nelle vie urinarie)
- Acidosi (aumento di sostanze acide nel sangue)
- Ritardo della crescita

# Dieta Ketogena

## Effetti collaterali

Basso rischio di eventi avversi gravi.

Ruolo preventivo fondamentale nell'attenzione al monitoraggio.

Metabolici:ipoproteinemia, iperlipidemia o ipercolesterolemia

(14-59%)

ipocalcemia, deficit potassio o selenio ,iperuricemia,  
ipomagnesemia, acidosi, decremento livello  
aminoacidi

Gastrointestinali: vomito, diarrea , stipsi, dolori addominali (12-50%)

Calcolosi renale (3-7%)

Complicanze a lungo termine ( **DK > 2anni**)

fratture ossee, calcolosi renale, riduzione crescita.

**DURATA di DK:** da minimo di 3 mesi, a 2 anni in media, fino a 6-12 anni in casi selezionati.

**SOSPENSIONE** graduale in 2-3 mesi.

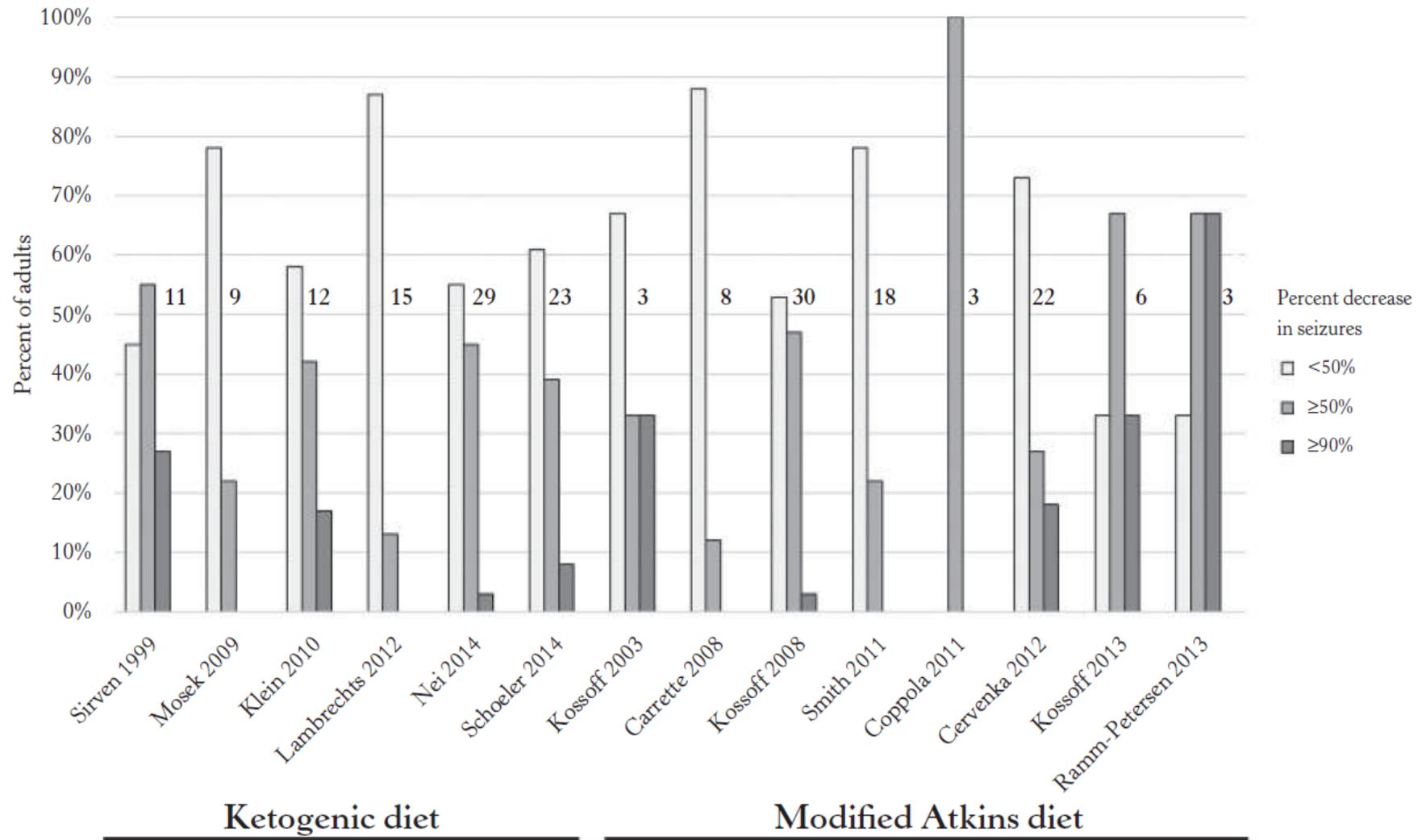
# **RISULTATI**

TABLE 3.1 SUMMARY OF PUBLISHED STUDIES OF THE KETOGENIC DIET AND MODIFIED ATKINS DIET IN ADULTS

Study first author	Year	Journal	Diet	Number of patients	>=50% improvement	>=90% improvement	Retention
Sirven	1999	Epilepsia	Ketogenic	11	55% (6/11)	27% (3/11)	7/11 (63.6%) at 8 months
Coppola	2002	Epilepsy Res	Ketogenic	5 (18–23)	No age-specific information		No age-specific information
Mady	2003	Epilepsia	Ketogenic	45 adolescents (12–19)	13/28 (46%); no age-specific information	8/28 (28%); no age-specific information	28/45 (62%) at 6 months
Groesbeck	2006	Dev Med Child Neurol	Ketogenic	28	No age-specific information	24/28	No age-specific information
Mosek	2009	Seizure	Ketogenic	9	2/9 (22%)		2/9 (22%) at 3 months
Klein	2010	Epilepsy Behav	Ketogenic	12	5/12 (42%)	2/12 (17%)	9/12 (75%) at 4 months
Lambrechts	2012	Epilepsy Behav	KD or MCT	15	2/15 (13%)		5/15 (33%) at 12 months
Nei	2014	Seizure	Ketogenic	29 (11–51)	13 (45%)	1/29 (3%)	Mean 9 months
Schoeler	2014	Epilepsy Behav	Ketogenic	23	9/23 (39%)	2/23 (8%)	9/23 (29%) at 12 months
Kossoff	2003	Neurology	MAD	3 (18–52)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	3/3 (100%) at 3 months
Carrette	2008	Clin Neurol Neurosurg	MAD	8	1 (12%)		3/8 (37.5%) at 6 months
Kossoff	2008	Epilepsia	MAD	30	14/30 (47%)	1/30 (3%)	20/30 (67%) at 3 months
Smith	2011	Epilepsia	MAD	18	4/18 (22%)		14/18 (78%) at 6 months
Coppola	2011	Seizure	LGID	3 adults	3/3 (100%)		3/3 (100%) at 2 months
Cervenka	2012	Epilepsia	MAD	22	6 (27%)	4/22 (18%)	14/22 (64%) at 3 months
Kossoff	2013	Epilepsy Behav	MAD	6 adults	4/6 (67%)	2/6 (33%)	5/6 (83%) 2 months
Ramm-Pettersen	2013	Dev Med Child Neurol	MAD	3 adults	2/3 (67%)	2/3 (67%)*	1 year (at least)

\* suspicion of PNES in remaining patient not seizure-free

## Response rates to dietary therapy for epilepsy in adults (number of patients)





**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy (Review)

Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN

Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN.

Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD001903.

DOI: [10.1002/14651858.CD001903.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4).

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

**SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON** *[Explanation]*

Ketogenic diets compared to control for people with epilepsy						
<b>Patient or population:</b> people with epilepsy <b>Settings:</b> outpatients <b>Intervention:</b> ketogenic diets <b>Control:</b> control intervention (care as usual)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Ketogenic diets				
<b>Seizure freedom</b> (100% reduction in seizure frequency) Follow-up: 2 months to 12 months	Proportion of individuals achieving seizure freedom ranged from 0% to 9% in the control groups	Proportion of individuals achieving seizure freedom ranged from 0% to 15% in the KD groups	Not estimable	350 (4 studies)	⊕⊕○○ <b>Low</b> <sup>1,2</sup>	No studies reported a statistically significant difference between KD and control
<b>Seizure reduction</b> (50% or greater reduction in seizure frequency) Follow-up: 2 months to 16 months	Proportion of individuals achieving 50% or greater reduction in seizure frequency ranged from 0% to 18% in the control groups	Proportion of individuals achieving 50% or greater reduction in seizure frequency ranged from 35% to 56% in the KD groups	Not estimable	452 (5 studies)	⊕⊕○○ <b>Low</b> <sup>1,2</sup>	All five studies reported a statistically significant advantage to the KD group over the control group
<b>Adverse effects</b> Follow-up: 2 months to 16 months	The most frequent adverse effects reported by participants in dietary intervention groups were: vomiting and constipation. Other adverse effects reported included diarrhoea, dysphagia, lethargy, lower respiratory tract infection, hyperammonaemic encephalopathy, weight loss, nausea, infections (pneumonia, sepsis), acute pancreatitis, decrease in bone matrix density, gallstones, fatty liver, nephrocalcinosis, hypercholesterolaemia,		Not estimable	452 (5 studies)	⊕⊕○○ <b>Low</b> <sup>1,2</sup>	Few statistically significant differences were found between the KD groups and control groups

# Dieta Ketogena

## **Punti cardine per il corretto utilizzo di DK**

- selezione dei pazienti
- pre – DK counseling
- induzione della ketosi
- follow up
- eventuale sospensione

# Dieta Ketogena

## Counseling pre-DK

### Importanza della **Informazione**

- caratteristiche, modalità e finalità di DK e definire aspettative realistiche di miglioramento delle crisi per ogni paziente, per ottenere la maggior compliance possibile alla stretta aderenza alla DK
- potenziali vantaggi dopo un tempo minimo di 3 mesi
- effetti collaterali ( nausea ,vomito,complicanze mediche)
- contatti con la scuola in caso di infanti
- diario per monitoraggio crisi, ipoglicemie, ketosi, adesione alla dieta

# Dieta Ketogena

Importanza del **training** dei familiari (in caso di infanti)  
nella gestione di DK  
durante il ricovero

MEDICO : referente e responsabile principale della dieta

DIETISTA: responsabile compilazione e consegna della  
dieta e

coinvolgimento della famiglia nell'applicazione a domicilio

INFERMIERE : spiega l'uso degli strumenti per il  
monitoraggio metabolico (glicemia, ketoni)

consegna del diario e istruzioni per corretta compilazione dei dati

# Dieta Ketogena

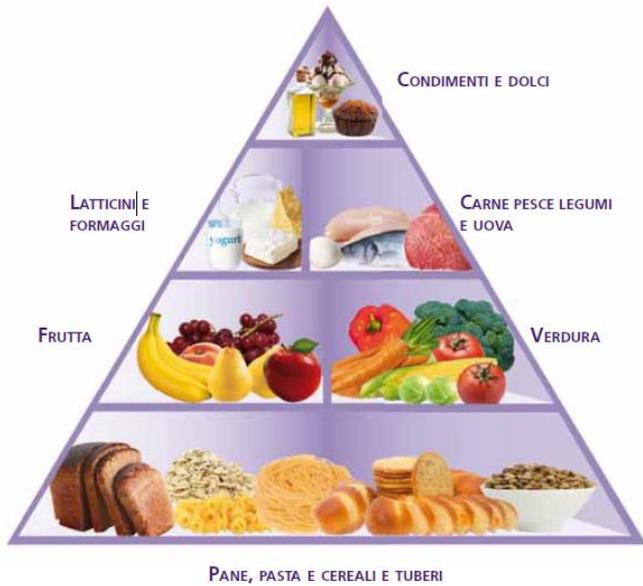
## Counseling pre- DK

### **Valutazione neurologica, pediatrica , nutrizionale**

#### Neurologica

- rivalutazione dell'epilessia , riesame anamnestico della terapia
- EEG veglia e sonno, RM ( eventuali alternative chirurgiche)
- Inquadramento neuropsicologico
- esami del sangue ed urine :  
lattato, ammonio, profilo delle carnitine, determinazione aminoacidi plasmatici, ac. organici urinari, ac.grassi a catena lunga,media,corta

PIRAMIDE ALIMENTARE DIETA NORMALE



# Piramide dieta normale vs piramide dieta chetogenica

PIRAMIDE ALIMENTARE DIETA CHETOGENICA



# Dieta Ketogena

## Dietetica e nutrizionale

- misurazione di peso e altezza ,peso ideale/altezza, BIA
- Storia nutrizionale: preferenze alimentari, allergie, avversioni
- **Decisione del tipo di dieta di inizio:**  
classica, MCT, Atkins modificata,basso indice glicemico (LGIT)
- calcolo delle calorie,liquidi e della ratio ketogena( o % olio MCT)
- utilizzo “ formula “ : età lattante, orale, enterale
- Stabilire i prodotti di supplementazione nutrizionale

# Dieta Ketogena

## Supplementazioni raccomandate

Strettamente indicate

Calcio, vitamina D, multivitaminici, zinco, selenio

Opzionali

Citrato orale

**Carnitina orale ( 50 mg/kg/die) se sintomi compatibili con deficit  
( epatite, cardiomiopatia, deficit stenico diffuso, affaticabilità maggiore)**

# Dieta Ketogena

## FOLLOW UP

### ..... A CASA

- controllo Ketonuria mattino e sera per 3 mesi poi 1 v./sett.
- **livelli ottimali ketoni urinari : 8-16 mM al keto-diastrix**
- controllo Beta-Idrossibutirrato sierico /12 ore fino a stabilizzazione poi a 1-3-6-12-24 mesi  
in caso di sintomi riferibili a iperchetosi o peggioramento delle crisi
- controllo glicemia ogni 12 ore ( ogni 6 ore nelle prime 48 ore se età < 12 mesi). **Livelli ottimali: glicemia >60**

**SE glicemia <60 mg/dl e/o ketoni >6.5mM se sintomatici ( pallore,tremore sudorazione) : somministrare glucosio,maltodestrine o succo di frutta**

**SE coma ipoglicemico: rapida somministrazione E.V. di glucosio**

# Case report

- Pz. f 77 , notaio, 62 h 158 ab vita reg normotesa non diabetica .
- Progrediente neoplasia mammaria operata di quadrantectomia sup lat dx 12 anni prima
- Febbraio 2018 in pieno benessere ricovero al PS per stato confusionale
  - TC neg
  - EEG alterato con anomalie parossistiche diffuse
- Trasferimento in Clinica Neurologica
- Viene sottoposta dapprima vari trattamenti a largo spettro senza risposta terapeutica.
- Dopo 6 giorni presenta stato di male epilettico trattato poi come refrattario in rianimazione . Coma barbiturico .
- Consulenza nutrizionale.



# Case report

- Consulenza nutrizionale
- La pz era in NP con olimel N9 2000.
- Si passa a NP chetogena (Soluzione Aminocidiche, Lipidiche con MCT/LCT 20% elettroliti , vitaminici oligolementi. Circa 1800 Kcal
- dopo 1 giorno la pz sospende il pentobarbital.
- Posizionato SNG inizia enterale mista al parenterale
- Ketocal 4:1 composizione 100gr: cal 700; P: 14,35 C: 2,86; L :69,1
- 300 gr = 1911 Kcal non proteiche; P: 43, 5; C: 8,58; L: 207,3
- + 40 gr di WP : Resource WP.
- Inizia Fenitoina 100 mg in sonda poi per os
- Dopo 2 giorni Normalizzazione EEG .
- Trasferimento in Clinica Neuro e mantenimento con dieta chetogena con alimenti naturali integrati con Ketocal 3:1.
- Attualmente in terapia con Dintoina 100 mg topiramato 100 mg

# Dieta Chetogenica in Neurooncologia

## VIII CONGRESSO NAZIONALE B&M



NOME E COGNOME

**S.G. Sukkar**

**U.O.D. Dietetica e Nutrizione Clinica  
Ospedale Policlinico  
San Martino di Genova  
IRCCS per l'Oncologia e la Neurologia**

CSQ

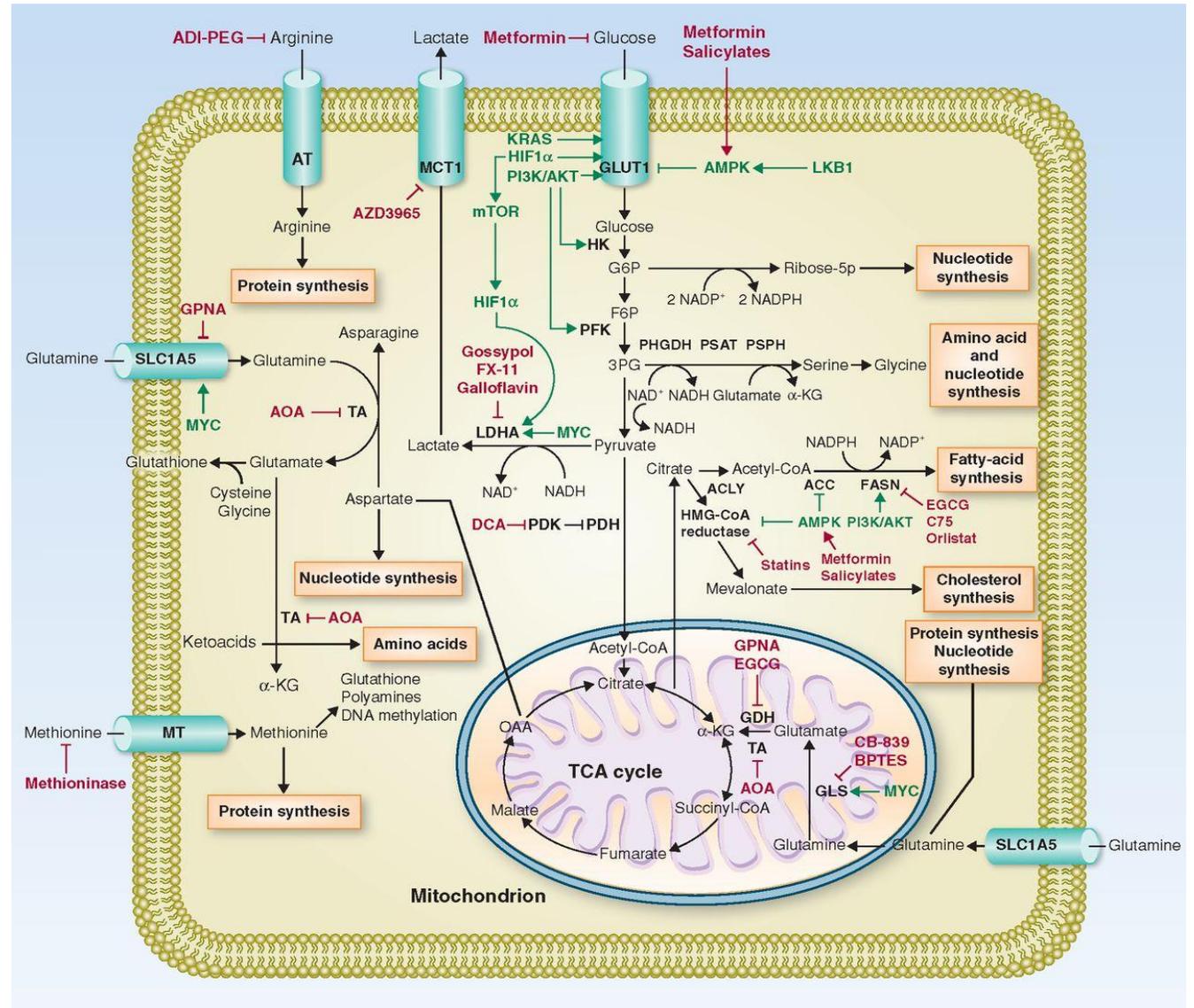
AIN AND  
MALENUTRITION

Chronic Diseases Association ONLUS

Certificazione UNI EN ISO9001 2000N°9122.OSSM relativa a:  
Erogazione di Servizi di Dietetica e Nutrizione Artificiale Enterale e Parenterale



# Main metabolic pathways deregulated in cancers and corresponding targeting drugs.

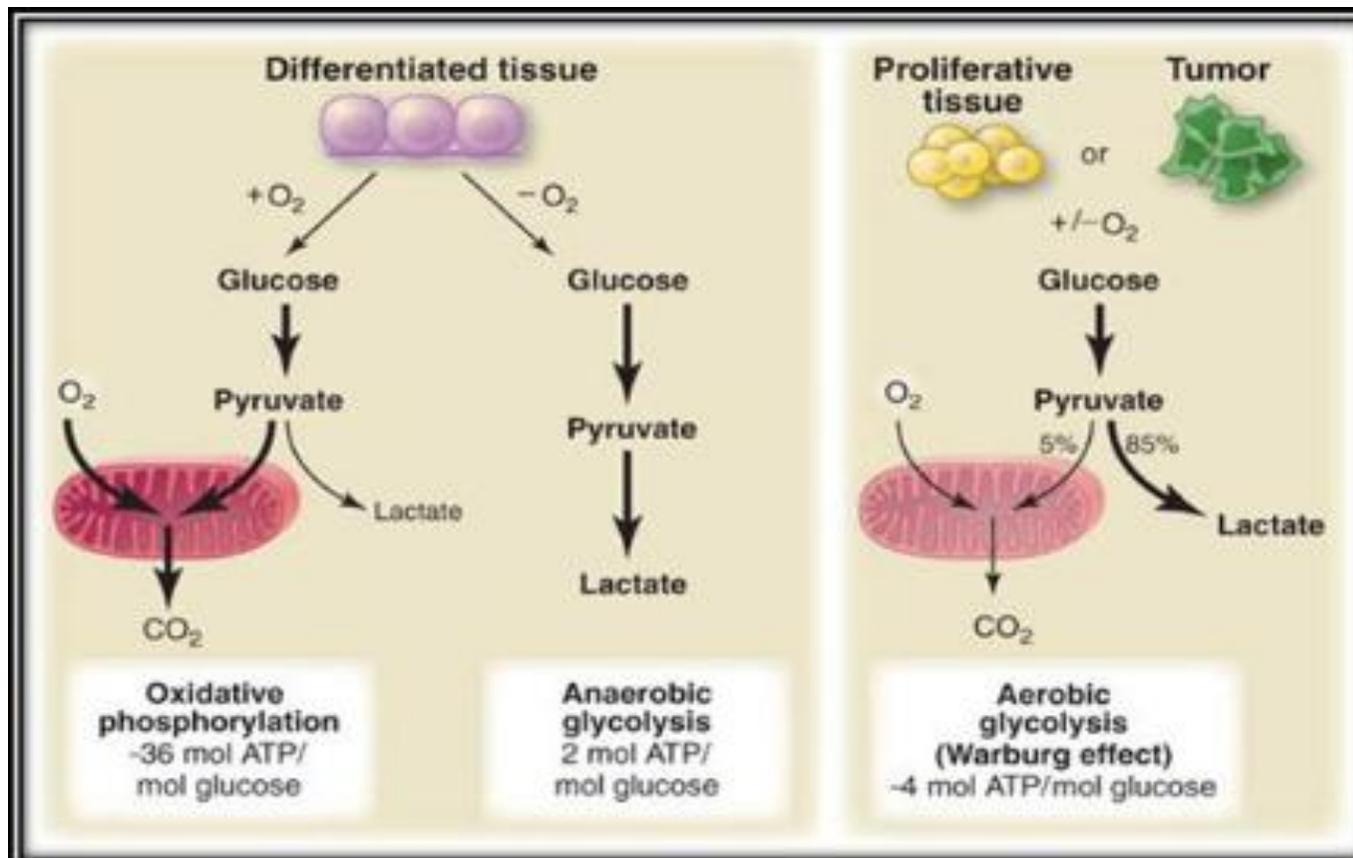


Claudio Vernieri et al. *Cancer Discov* 2016;6:1315-1333

# Effetto Warburg

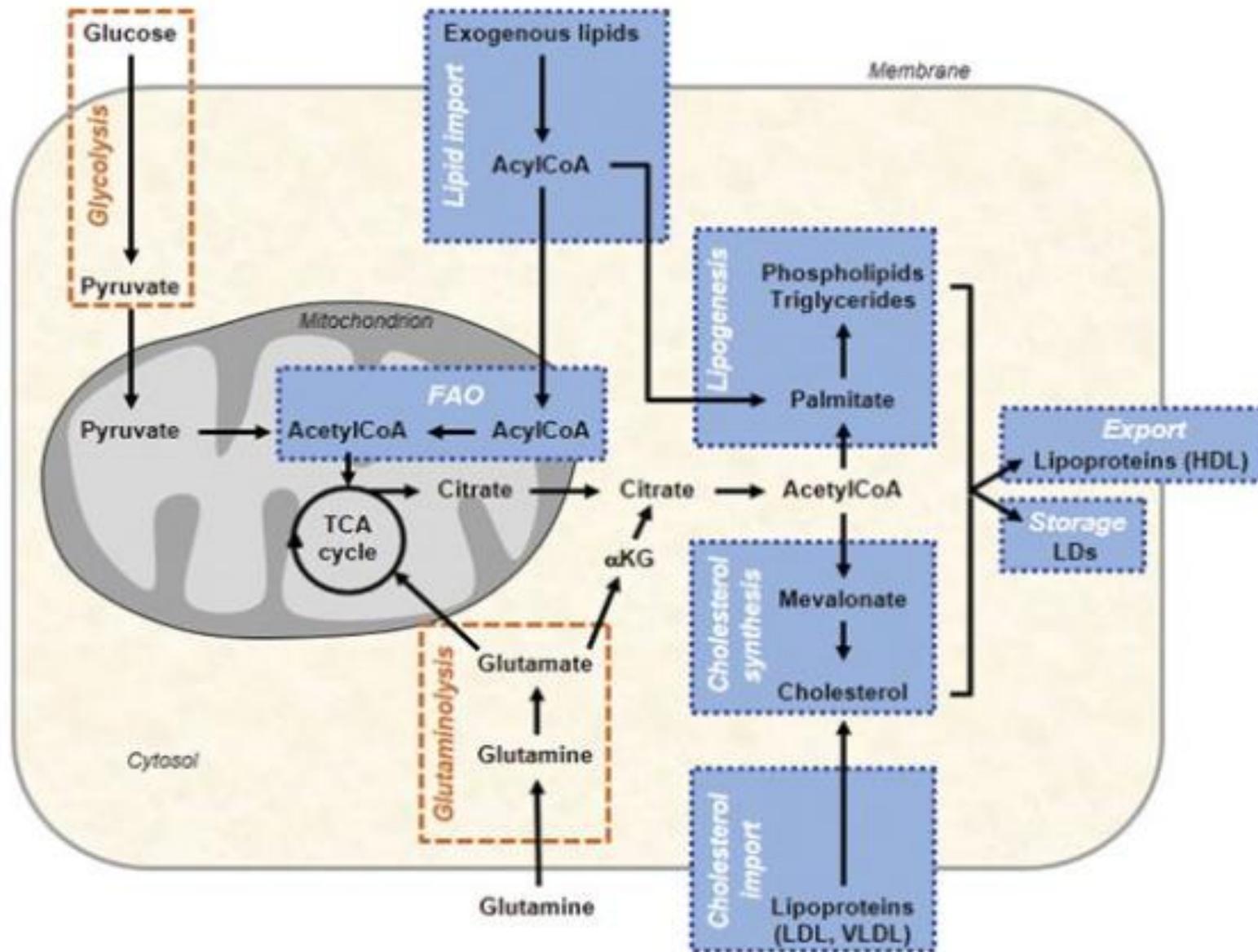
- caratteristico delle cellule tumorali
- conversione eccessiva di glucosio in lattato
- anche in presenza di un'ampia quantità ossigeno

**Switch metabolico** si riduce l'uso del ciclo degli acidi tricarbossilici ed aumenta l'attività della **glicolisi anaerobica**. Elevato consumo di glucosio e produzione di acido lattico



Non sempre questo accade,  
si può osservare addirittura un maggior metabolismo  
ossidativo (riprogrammazione metabolica)  
che può quindi beneficiare degli acidi grassi e dei  
chetoni come energia extra (*Pike, 2011; Carracedo, 2013*).

# Lipid metabolic reprogramming in cancer cells





# Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and $\beta$ -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy

Eric C. Woolf<sup>1,2</sup>, Nelofer Syed<sup>3</sup> and Adrienne C. Scheck<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Neuro-Oncology Research, Barrow Brain Tumor Research Center, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, USA, <sup>2</sup> School of Life Sciences, Arizona State University, Tempe, AZ, USA, <sup>3</sup> The John Fulcher Molecular Neuro-Oncology Laboratory, Division of Brain Sciences, Imperial College London, London, UK

## Journal of Evolution and Health

Volume 3

Issue 1 *Special Issue of the Ancestral Health Symposium 2018*

Article 6

2-19-2019

## Ketogenic Diets and Energy Metabolism in Cancer

Richard D. Feinman

SUNY Downstate Medical Center, feinman@mac.com

Anna Miller

SUNY Downstate Medical Center, Anna.Miller@downstate.edu

Eugene J. Fine

Albert Einstein College of Medicine, eugene.fine@einstein.yu.edu

# Chetosi fisiologica riduce la formazione e aumenta la tolleranza ai ROS nelle cellule sane attraverso diversi meccanismi:

- Ossidazione del NADH mitocondriale e coenzima Q  aumento efficienza sintesi ATP
- Riduzione della formazione del superossido rispetto al glucosio
- Aumento sintesi proteine disaccoppianti UCP-2 che riducono iROS favorendo riduzione del gradiente protonico
- Riduzione della formazione dei ROS
- Aumentata sintesi di ATP
- Aumento della sintesi del glutathione

# I corpi chetonici e la dieta chetogenica si associano a:

- Riduzione permeabilità vasale e possibile riduzione edema
- Riduzione VEGF e angiogenesi
- Aumento efficienza energetica cellulare  minor impiego di Ossigeno a parità di ATP prodotta (inibizione della trascrizioni di geni in risposta a ipossia),
- 
- HIF-1 è coinvolto in angiogenesi, proliferazione e resistenza alle radiazioni
- Fattori che possono amplificare l'attività di CT e RT.

I Chetoni aumentano la conversione di glutammato in GABA (neurotrasmettitore inibitorio del SNC)

riducendo:

rischio convulsioni

eccitotossicità da glutammato

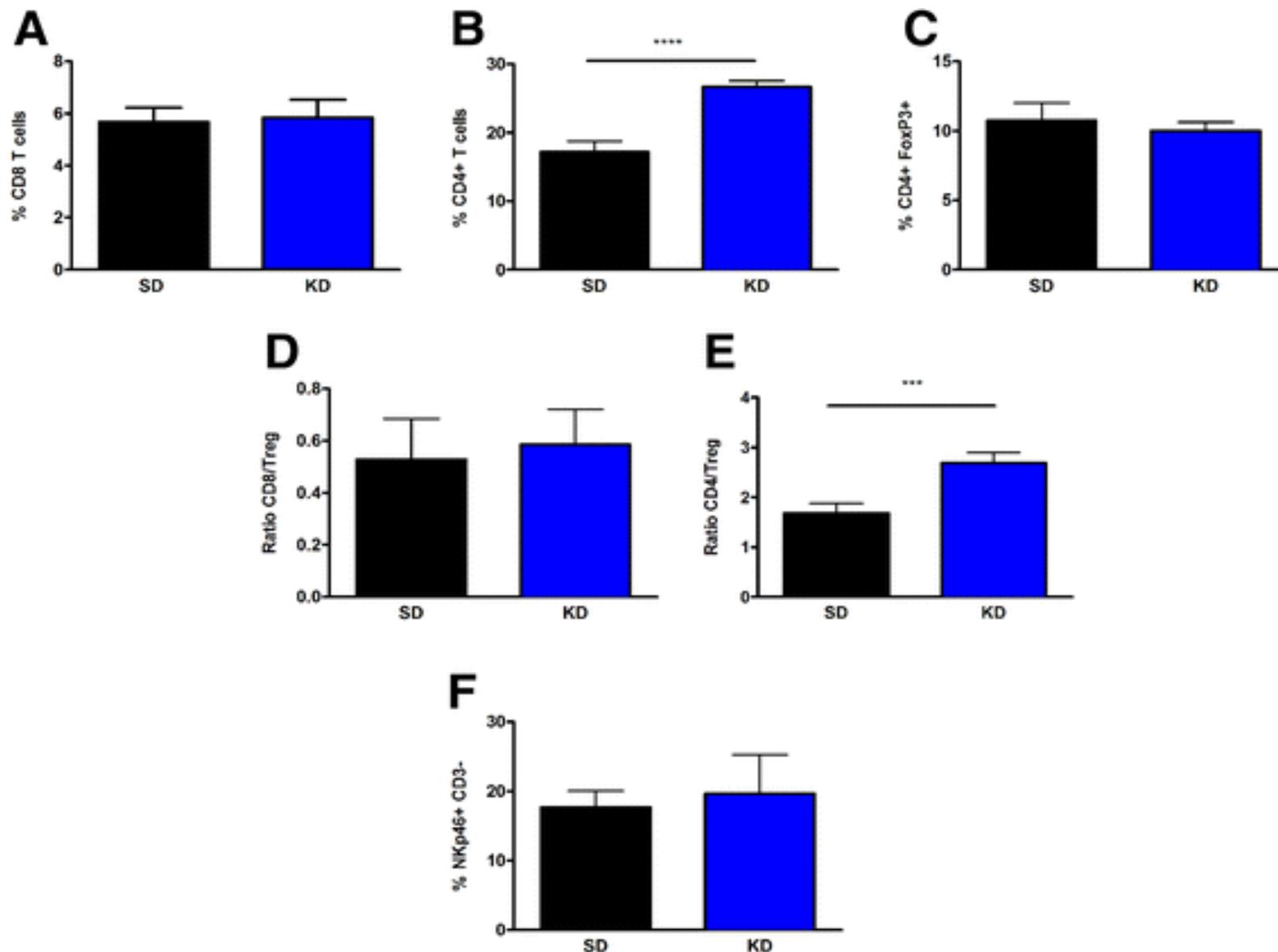
RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet



Danielle M. Lussier<sup>1,2†</sup>, Eric C. Wolf<sup>1,3†</sup>, John L. Johnson<sup>2</sup>, Kenneth S. Brooks<sup>3</sup>, Joseph N. Blattman<sup>1,2</sup> and Adrienne C. Scheck<sup>1,3\*</sup>



CD4+ T cell infiltration increases in mice fed the KD, without increases in Treg cell numbers. Flow cytometry analysis was performed to assess the cell types infiltrating tumors from mice fed both SD and KD. CD8 T cells (a), CD4 T cells (b) and CD4 + FoxP3+ T regulatory cells (c) were assessed. The ratio of CD8 T cells to T regulatory cells (d) and CD4 to T regulatory cells (e) were determined. The percent of infiltrating NKp46 + CD3- natural killer cells (f) were also assessed. N = 5; student's two-tailed t-test; \*\*\*p < 0.001; \*\*\*\*p < 0.0001

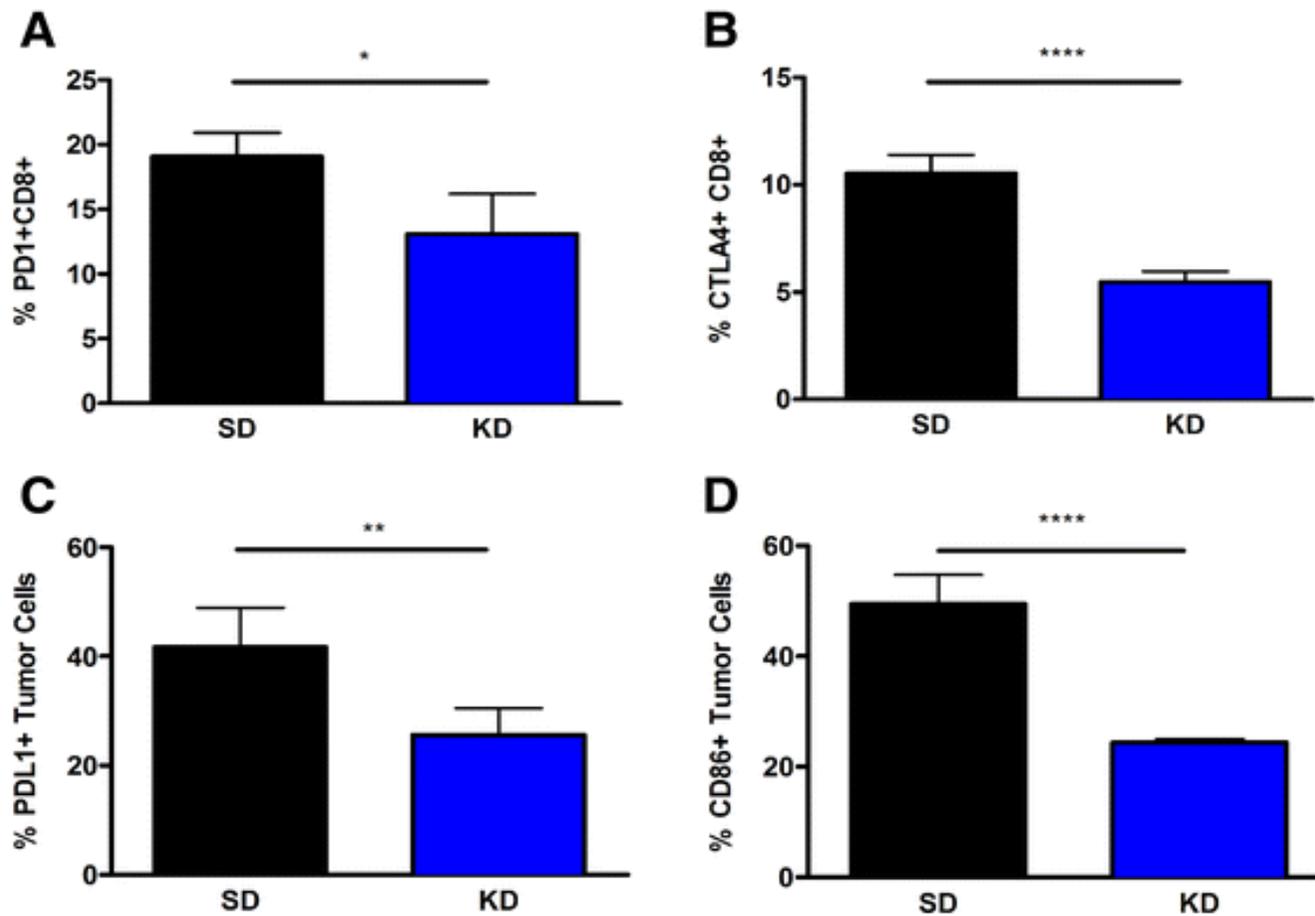
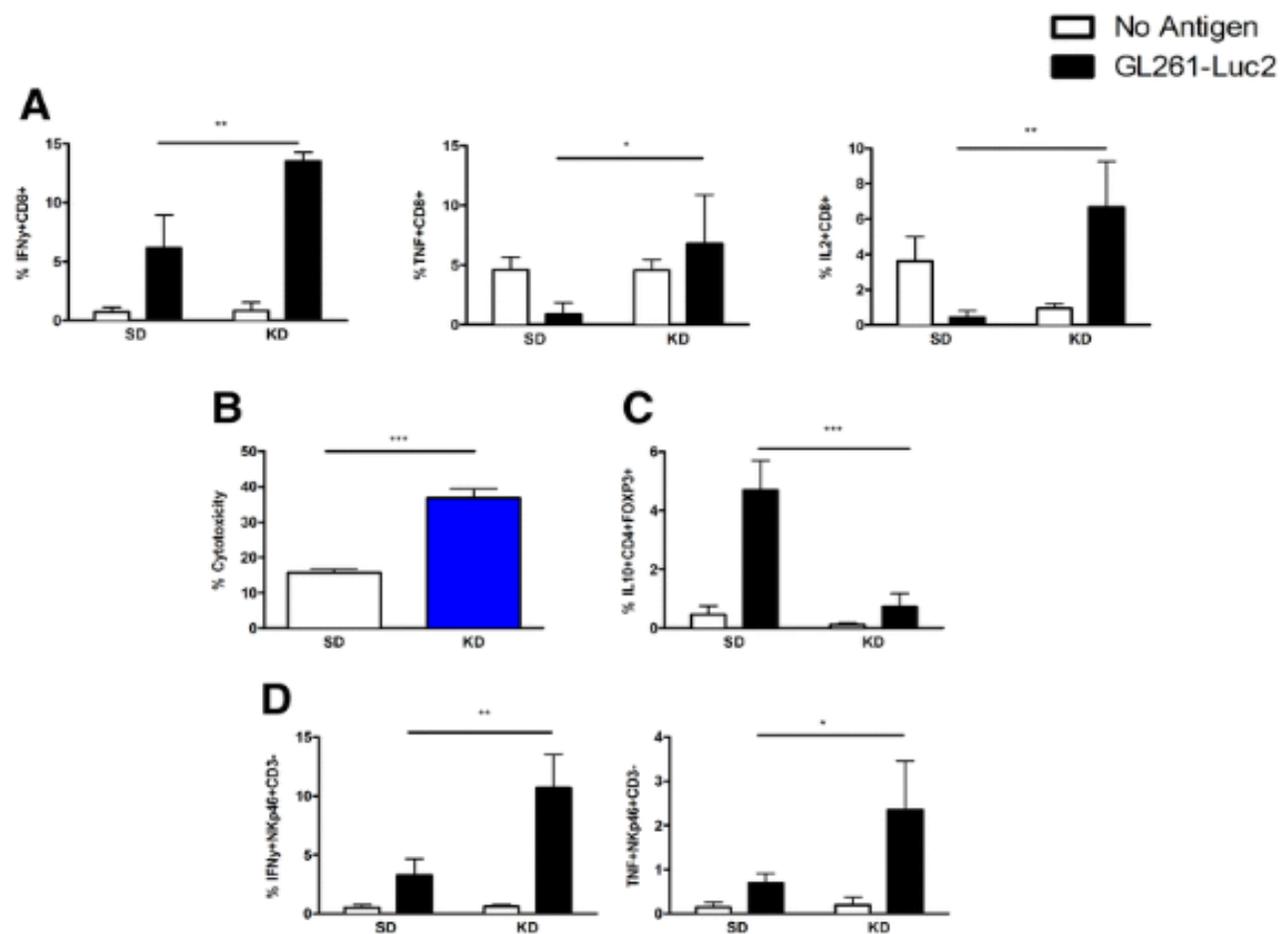


Fig. 3

The ketogenic diet reduces expression of immune inhibitory receptors and ligands expressed in glioma tumors. Expression of the immune inhibitory receptors, PD-1 (a) and CTLA-4 (b) on infiltrating CD8 T cells isolated from tumors from mice fed each diet were assessed. Expression of the immune inhibitory ligands, CD86 (c) and PD-L1 (d), on GL261-Luc2 tumor tissue was also assessed.  $N = 5$ ; student's two tailed  $t$ -test; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\*\* $p < 0.0001$



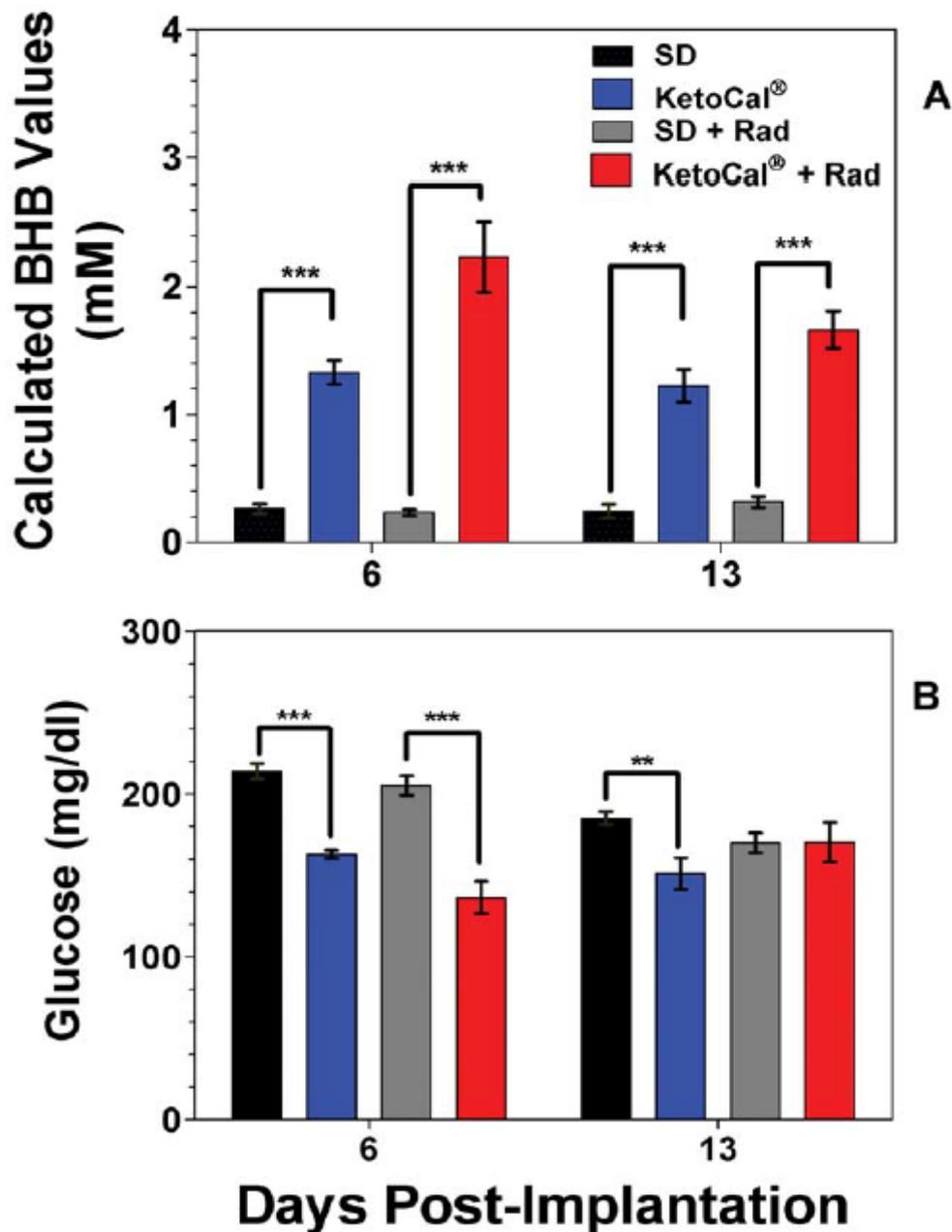
**Fig. 4**

The ketogenic diet significantly enhances tumor-reactive CD8 $^+$  T cell and NK cell activity. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) isolated from gliomas from mice fed KD versus SD were cultured alone (white bar) or in the presence of GL261-Luc2 tumor cells (black bar) to assess activity. Analysis of IFN $\gamma$ , TNF and IL-2 production in tumor-infiltrating CD8 $^+$  T cells was performed (a). Cytotoxic capability of CD8 $^+$  T cells isolated from tumors was assessed following exposure to GL261-Luc2 cells (b). IL-10-production in CD4 $^+$  FoxP3 $^+$  T regulatory cells was also assessed in response to stimulation with GL261-Luc2 cells (c). IFN $\gamma$  and TNF production in the infiltrating NKp46 $^+$  CD3 $^-$  natural killer cells isolated from tumors were assessed (d).  $N = 5$ ; student's two-tailed  $t$ -test between the antigen-challenged SD and KD groups only; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$

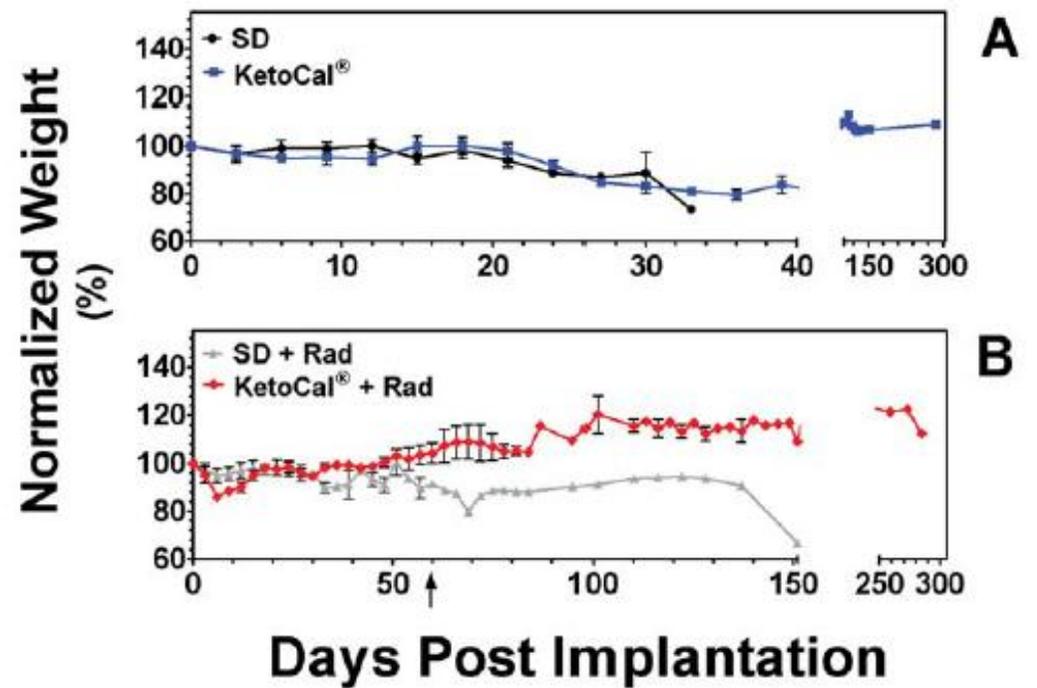
# The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma

**Mohammed G. Abdelwahab<sup>1</sup>, Kathryn E. Fenton<sup>1</sup>, Mark C. Preul<sup>2</sup>, Jong M. Rho<sup>3□</sup>, Andrew Lynch<sup>4</sup>, Phillip Stafford<sup>5</sup>, Adrienne C. Scheck<sup>1,2\*</sup>**

**1** Neuro-Oncology Research, Barrow Neurological Institute<sup>®</sup> of St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona, United States of America, **2** Neurosurgery Research, Barrow Neurological Institute<sup>®</sup> of St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona, United States of America, **3** Pediatric Epilepsy Research, Barrow Neurological Institute<sup>®</sup> of St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona, United States of America, **4** Nutricia Advanced Medical Nutrition, Danone Research, Centre for Specialised Nutrition, Liverpool, United Kingdom, **5** AZ Biodesign, Center for Innovations in Medicine, Arizona State University School of Life Sciences, Tempe, Arizona, United States of America



**Figure 3. Blood ketone and glucose levels.** Measurements of animal ketone and glucose levels show higher  $\beta$ HB blood levels in animals treated with KetoCal<sup>®</sup>. (A)  $\beta$ HB levels (B) Blood glucose measurements. \*\* =  $p < 0.001$ ; \*\*\* =  $p < 0.0001$ .  
doi:10.1371/journal.pone.0036197.g003



**Figure 4. Animal weights.** Weight measurements were taken every 3 days. Graph shows animals weights normalized to the average starting weight of each group on day zero. (B) Arrow denotes a long-term survivor 60 days following tumor implantation in the SD plus radiation group.  
doi:10.1371/journal.pone.0036197.g004

## **Studi *in vitro* e *in vivo* su modelli animali di gliomi**

Evidenza sperimentale suggeriscono di includere nel trattamento la **“terapia metabolica chetogenica”**

come modulazione del metabolismo cellulare attraverso il metabolismo dei chetoni

## Evidenze Precliniche sull'uomo

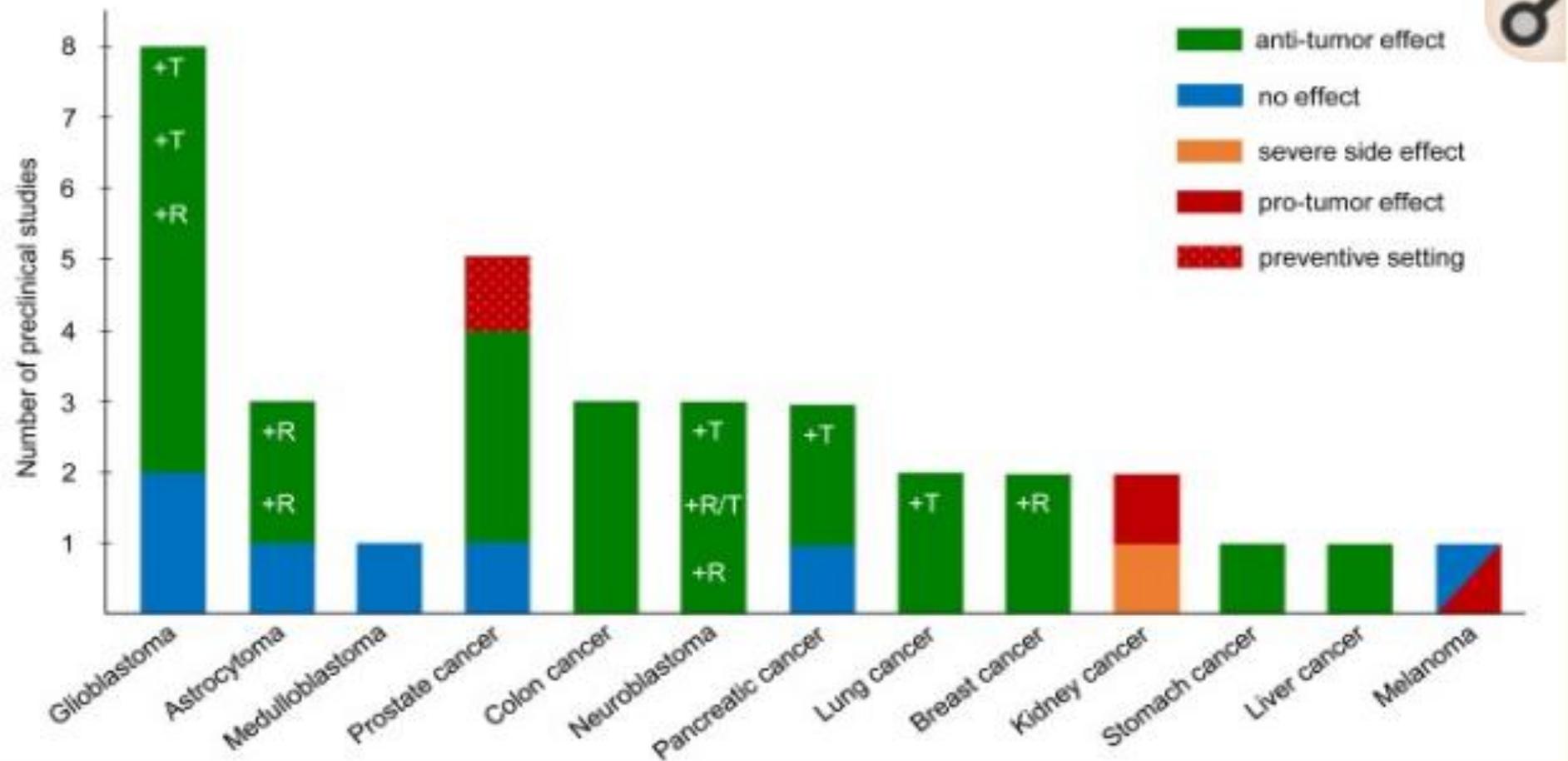


Figure 1

**Preclinical evidence indicating the effect of a KD on tumor growth and progression.** The bar chart shows the number of preclinical studies, which investigated the effect of a KD on different types of cancer. Colors of the bars represent the result of each study as indicated in the color key. Studies on KD and cancer were collected by a literature search covering through the end of 2017. R indicates studies with a calorie-restricted KD; T indicates use of a KD as an adjuvant therapy to classic therapy.

## Studi sull'uomo

Attualmente solo case reports di trattamento neuroncologico e metabolico.

2 pz pediatriche con astrocitoma di alto grado sono state sottoposte a dieta chetogena.

Tramite PET si è osservata una riduzione del metabolismo glicolitico del tumore.

Una delle due bambine non ha mostrato alcuna progressione della malattia per tutti i 12 mesi di follow up

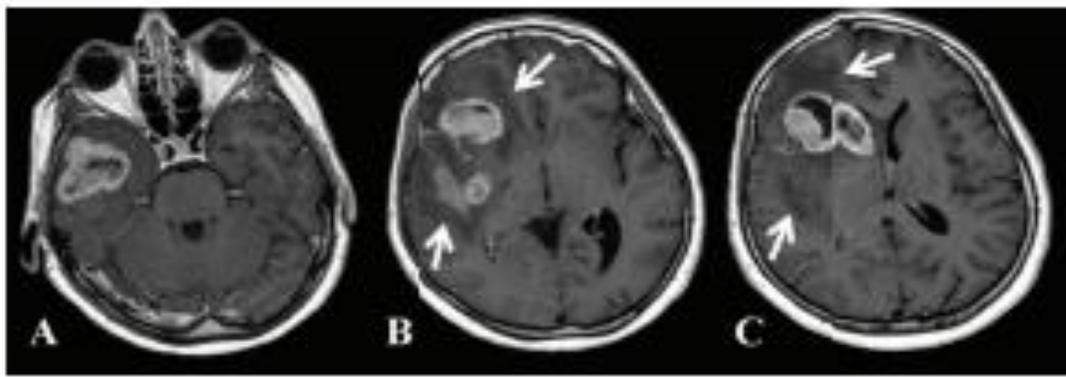


**BRIEF COMMUNICATION**

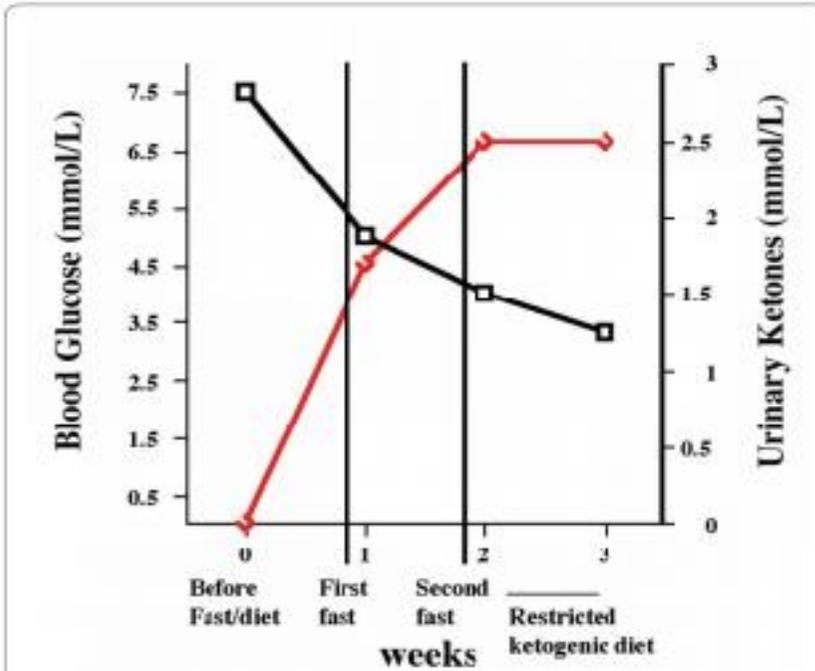
**Open Access**

# Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report

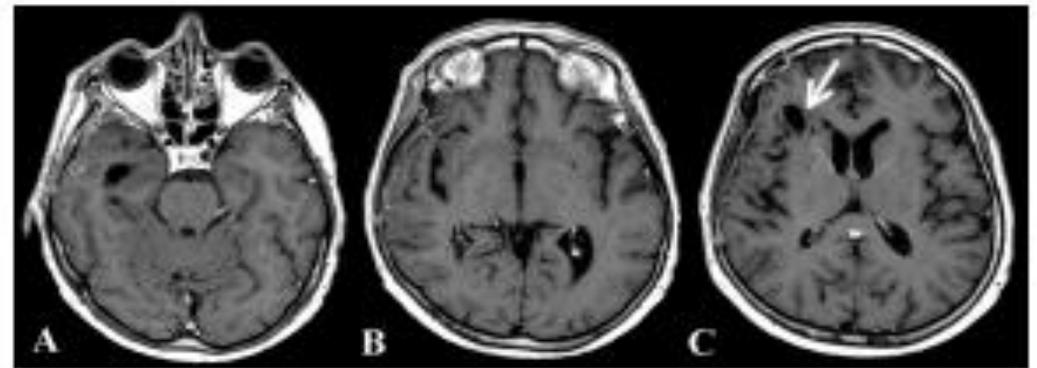
Giulio Zuccoli<sup>\*1,5</sup>, Norina Marcello<sup>2</sup>, Anna Pisanello<sup>2</sup>, Franco Servadei<sup>3</sup>, Salvatore Vaccaro<sup>4</sup>, Purna Mukherjee<sup>6</sup> and Thomas N Seyfried<sup>\*6</sup>



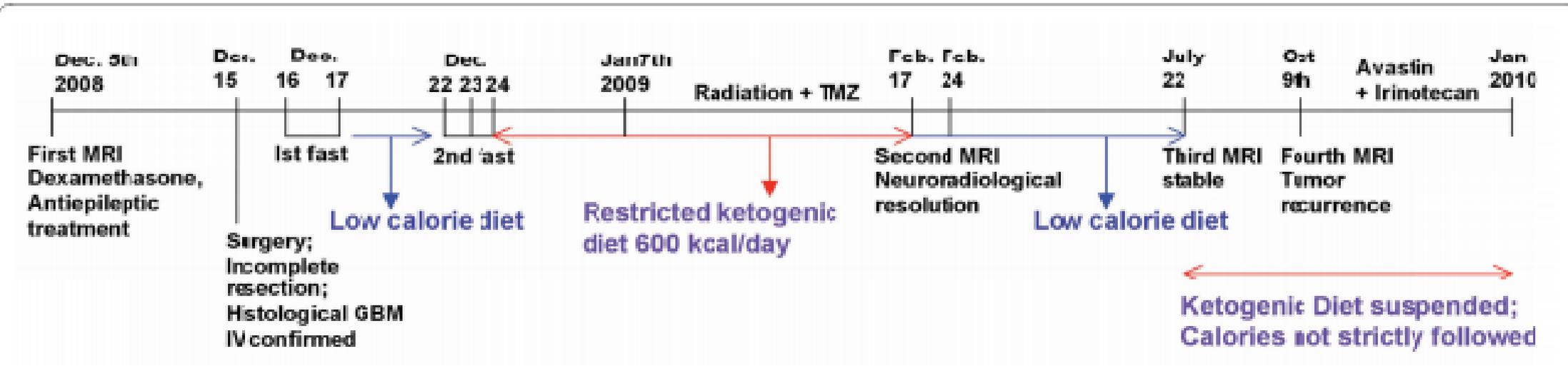
**Figure 1** MRI contrast enhanced images of a large multi-centric mass involving the right hemisphere pole. (A) Temporal pole, (B) frontal operculum, insular lobe, posterior putamen, (C) frontal operculum, head of caudate nucleus. Note the presence of peripheral edema (arrows).



**Figure 3** Levels of circulating glucose (black line) and urinary ketones (red line) in the patient during the period from January 8 to February 7, 2009. The values are within normal physiological ranges for people who maintain low calorie dieting [46].



**Figure 4** Brain MRI taken a few days after ending the standard radiotherapy plus concomitant temozolomide therapy together with KD-CR protocol. No clear evidence of tumor tissue or associated edema was seen. Arrow indicates porencephaly.



**Figure 6** Timeline of clinical course with dates of dietary treatments, MRI, and PET



# Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and $\beta$ -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy

*Eric C. Woolf<sup>1,2</sup>, Nelofer Syed<sup>3</sup> and Adrienne C. Scheck<sup>1,2\*</sup>*

*<sup>1</sup> Neuro-Oncology Research, Barrow Brain Tumor Research Center, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, USA, <sup>2</sup> School of Life Sciences, Arizona State University, Tempe, AZ, USA, <sup>3</sup> The John Fulcher Molecular Neuro-Oncology Laboratory, Division of Brain Sciences, Imperial College London, London, UK*

# Take home message

Analisi combinata tra modelli sperimentale ed evidenze sull'uomo mostra alta probabilità che terapia oncologica e nutrizionale ketogena combinata aumenti la sopravvivenza nell'uomo

# Terapia nutrizionale nel cancro (glioma)

occorre stabilire :

1) l'introito calorico

2) i macronutrienti ideali

3) livello di chetonemia più efficace dal punto di vista terapeutico

4) modalità di inclusione o meno dei pz con gliomi che esprimono enzimi chetolitici (riduzione efficacia terapeutica)

# Grazie e arrivederci



  
**OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO**  
Sistema Sanitario Regionale Liguria  
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

**Direttore:** S. G. Sallikar Responsabile U.O.D. Dietetica e Nutrizione Clinica Ospedale Policlinico San Martino - Sistema Sanitario Regionale Liguria

**Codirettori:** G.F. Adaml Professore di S. cines dell'Alimentazione e Dietetica, Università degli Studi di Genova

A. Nencioni Professore Associato Clinica Geriatrica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - DIME, Università degli Studi di Genova

L. Pirodotta Professore Associato Clinica Geriatrica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - DIME, Università degli Studi di Genova

R. Gradisechi Dietista presso U.O.S.D. Dietetica e Nutrizione Clinica, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**XIV Corso di aggiornamento**  
**X-FILES IN NUTRIZIONE CLINICA ED ARTIFICIALE**  
Brainstorming fra scienza di base e clinica



**Genova, 6-7 giugno 2019**

Centro Congressi Castello Simon Boccanegra  
Policlinico San Martino di Genova  
Largo Rosanna Benzi 10  
[www.xfilesgenova.it](http://www.xfilesgenova.it)