

LA DIETA CETOGENICA COMO TERAPIA NUTRICIONAL ADYUVANTE EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA, UNA DESCRIPCIÓN TEÓRICA

THE KETOGENIC DIET AS AN ADJUVANT NUTRITIONAL THERAPY IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA: A THEORETICAL DESCRIPTION

Diana Guadalupe Matadamas Pérez
Camila Fabiana Zarza Camacho
Carolina Morán Raya
María Esmeralda Rivera Castro
Alfonso Daniel Díaz Fonseca
Juan Manuel Bravo-Benítez*

<http://orcid.org/0009-0008-2653-8104>
<http://orcid.org/0009-0009-3801-185X>
<http://orcid.org/0000-0002-2023-2242>
<http://orcid.org/0000-0003-4468-8858>
<http://orcid.org/0000-0003-4092-6636>
<http://orcid.org/0000-0003-2396-7890>

NÚMERO ESPECIAL POSGRADO ICUAP
Recibido: 20/diciembre/ 2023
Aprobado: 26/febrero/ 2024
Publicado: 7/marzo/ 2024

Escuela de Nutrición, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca de Juárez, México.
ORCID id: <http://orcid.org/0009-0008-2653-8104>
Email: dianamatadamas@gmail.com
Dirección: Eulalio Gutiérrez 1002 Col. Miguel Alemán. Oaxaca. Oax. CP 68120

Departamento de Educación en Investigación Clínica, RedOSMO, Oaxaca Site Management Organization,
Oaxaca de Juárez, México.
ORCID id: <http://orcid.org/0009-0009-3801-185X>
Email: camilazarzac@gmail.com

Dirección: Humboldt 302, ruta independencia, Centro, 68000 Oaxaca de Juárez, Oax.
Laboratorio de Aplicaciones Biomédicas, Centro de Investigación en Físicoquímica de Materiales,
Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

RESUMEN

Esta revisión profundiza en las bases fisiológicas de la dieta cetogénica y su capacidad para influir en el entorno metabólico desfavorable que impulsa el crecimiento del Glioblastoma Multiforme. Mediante el análisis de investigaciones recientes, se aporta información sobre la implementación de la dieta cetogénica en pacientes con GBM. Al considerar factores como la composición nutricional, la duración del tratamiento y los resultados alcanzados, se muestran perspectivas alentadoras en términos de supervivencia y calidad de vida. Asimismo, se subraya la importancia de una supervisión médica cercana y de adaptar la dieta a las necesidades individuales para maximizar los beneficios. No obstante, a pesar de las observaciones prometedoras, se recalca la necesidad de futuras investigaciones que establezcan pautas clínicas sólidas y ofrezcan una comprensión más profunda del potencial de la dieta cetogénica como terapia complementaria contra el glioblastoma multiforme. En resumen, esta revisión proporciona información valiosa para profesionales de la salud, nutricionistas y científicos comprometidos en la búsqueda de enfoques innovadores destinados a mejorar los resultados en pacientes con tumores cerebrales primarios como el Glioblastoma Multiforme.

Palabras clave: Dieta cetogénica, cáncer, glioblastoma.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión recopila datos de diversos ensayos clínicos, estudios de caso, artículos en revisión y otras publicaciones en revistas clínicas; relacionados con el metabolismo de las células tumorales y el empleo de una dieta cetogénica. El presente trabajo aborda conceptos concretos de cáncer del sistema nervioso central, glioblastoma multiforme, incidencias en población latinoamericana, dieta cetogénica, fisiología y cómo dicha dieta actúa en el organismo, bajo la premisa de que el tejido nervioso tiene afinidad de utilizar la glucosa como sustrato principal y, por otra parte, la incapacidad de las células tumorales de usar cetonas como fuente alterna de energía, modificando el metabolismo del cáncer, con resultados prometedores.

ABSTRACT

This review delves into the physiological underpinnings of the ketogenic diet and its ability to influence the unfavorable metabolic environment that propels the growth of Glioblastoma Multiforme. Through the analysis of recent research, it illuminates the implementation of the ketogenic diet in GBM patients. By considering factors such as nutritional composition, treatment duration, and attained outcomes, promising perspectives emerge in terms of survival and quality of life. Similarly, it emphasizes the significance of close medical supervision and tailoring the diet to individual needs to maximize benefits. However, despite the promising observations, it underscores the need for future research to establish robust clinical guidelines and provide a deeper comprehension of the potential of the ketogenic diet as a complementary therapy against glioblastoma multiforme. In summary, this review offers valuable information for healthcare professionals, nutritionists, and scientists devoted to exploring innovative approaches aimed at enhancing outcomes in patients with primary brain tumors like Glioblastoma Multiforme.

Keywords: Ketogenic diet, glioblastoma, cancer.

Cáncer en el Sistema Nervioso Central

El cáncer en el sistema nervioso central (SNC) implica una alta tasa de mortalidad. Los tumores malignos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, cuyo diagnóstico por imagen es complicado de diferenciar, dado que los tumores no tienen límites definidos, lo cual complica su intervención quirúrgica. Los tumores primarios en el SNC presentan una incidencia mundial de 10.8 por cada 100,000 habitantes por año, lo que causa el 2.6% de las muertes por cáncer y tienen mayor prevalencia en niños y jóvenes, con una mortalidad del 30%. El cáncer de SNC ocupa el primer lugar en incidencia (después del cáncer de mama y el cáncer de tiroides) (Bray & Piñeros, 2016). Los tumores cerebrales más prevalentes son las metástasis intracraneales de cánceres sistémicos, los meningiomas y los gliomas, específicamente el GBM. En un metaanálisis publicado en 2016, donde se evaluaron poblaciones latinoamericanas de Centroamérica, Sudamérica y el Caribe, de aproximadamente 1,093,000 personas diagnosticadas con cáncer de SNC, se reportó que dentro del 58% de un grupo de adultos (>20 años), el 89% de ellos, presentó GBM (Figura 1) (García-Espinosa et al., 2022). Este tumor se describe en los siguientes apartados y se concluye que es altamente común, agresivo, mortal y muestra una respuesta deficiente al tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico.

Análisis Detallado del Glioblastoma Multiforme: Características y Descripción

El GBM es el tumor cerebral primario maligno más común, agresivo y con alta tasa de mortalidad. En etapas tempranas y dependiendo de la zona en el cerebro donde se ubique, provoca síntomas como debilidad persistente, entumecimiento de extremidades, pérdida de la visión o alteración del lenguaje. Incluso síntomas sutiles como alteración cognitiva, trastornos del estado de ánimo, fatiga y trastornos leves de la memoria dificultando el diagnóstico en las etapas tempranas de la patología. Las cefaleas también se presentan y aumentan en frecuencia debido al constante crecimiento tumoral del GBM. Las convulsiones son infrecuentes en pacientes recién diagnosticados con GBM (aproximadamente 25%) (Alexander & Cloughesy, 2017). La clasificación de este tumor se basa en las características moleculares, así como en las histológicas, según la actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 (Louis et al., 2016; Rivas et al., 2021). Regularmente, para su tratamiento, se recurre al protocolo Stupp (radioterapia posoperatoria más quimioterapia concomitante y adyuvante con temozolomida) y la media de supervivencia general es de 16 meses con tratamiento (Lakomy et al., 2020).

Métodos de Diagnóstico y Biomarcadores para el Glioblastoma Multiforme

Senhaji y col. (2022) describe los biomarcadores principales para diagnosticar el GBM, los cuales incluyen: A) Mutación de genes de isocitrato deshidrogenasa 1/isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH1/IDH2). El IDH participa en el ciclo de Krebs, produciendo NADPH para el cerebro, principalmente. La mutación del gen IDH es específica para gliomas de alto grado (80%) y GBM (10%). Estos suelen ser GBM de tipo silvestre (GB1) (Senhaji et al., 2022). Mientras que la mutación del gen IDH2 es indicador para leucemia mieloide aguda y en fases tempranas (gliomagénesis) de GBM, aunque es infrecuente y suele ser un GBM mutante GB2; B) Gen metilguanina-ADN metil-transferasa (MGMT): metilación del sitio promotor MGMT mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa de tejido tumoral en parafina. El GBM es quimiosensible al tratamiento con temozolomida; C) Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor, por sus siglas en inglés), es un receptor involucrado en diversas vías de señalización de la célula, como la inhibición de la apoptosis y el estímulo de la proliferación celular, entre otros. El EGFR se amplifica en aproximadamente el 60% de los GBM primarios o GB1; en los GBM secundarios, es infrecuente; D) Telomerasa TERT (TERT por sus siglas en inglés, telomerase reverse transcriptase), es un complejo enzimático que extiende y mantiene los telómeros. En el GBM, la

mutación del TERT produce un acortamiento en los telómeros, lo que permite la diferenciación de los GBM (Olympios et al., 2021).

Existen distintas técnicas de diagnóstico por imagen para GBM; entre las más frecuentes se encuentra la resonancia magnética, la tomografía y la angiografía; en estas es común observar una lesión infiltrativa y heterogénea con "realce" en la imagen, además de una necrosis central rodeada por un edema peritumoral. Este tumor compromete la sustancia blanca profunda y el cuerpo caloso. El GBM con mutación IDH2, es decir, el GB2 (aproximadamente el 5% de los casos diagnosticados), presenta un tumor voluminoso sin intensificación, infiltración cortical, gran tamaño, necrosis y edema mínimos (frecuentemente en los lóbulos frontales y temporales) (Banelli et al., 2017; Smith et al., 2022). Además, se observa el progreso tumoral de un GBM mediante resonancia magnética posterior a 20 días. Es importante mencionar que el GBM tiene una progresión rápida. Sin tratamiento, el GBM tiene una mediana de supervivencia de 3 a 4 meses. Es infrecuente que la tasa de supervivencia sea mayor al 5%; los registros mencionan que dichas cifras se encuentran por debajo del 5%. Cuando el tumor presenta recurrencia, la supervivencia disminuye a 3 a 4 meses (Faraz et al., 2016)

Explorando El Metabolismo Del Cáncer: El Impacto Del Efecto Warburg

En la década de los años 1920, Otto Warburg publicó que en el proceso de respiración celular existía una vía metabólica alternativa en la cual la glucosa, al convertirse en piruvato, generaba lactato como residuo (Vaupel et al., 2019). Esto ocurría incluso en

presencia de oxígeno abundante (glucólisis aeróbica), lo que constituía una alteración metabólica universal en la tumorigénesis. Warburg atribuyó este fenómeno a una lesión en las células respiratorias. Hoy en día, existe evidencia de que las mitocondrias presentan

una reprogramación metabólica activa para la producción de energía y la proliferación constante de células cancerosas. Esta reprogramación lleva a una sobreexplotación de los transportadores de glucosa (GLUT) y las enzimas glucolíticas, generando un tráfico glucolítico acelerado que conduce a la acumulación de intermediarios glucolíticos. Estos intermediarios contribuyen a la formación de biomasa cancerosa y a la producción rápida de ATP para satisfacer las demandas energéticas, mientras que el lactato se acumula como residuo. Esta acumulación de lactato crea un ambiente favorablemente ácido que, a su vez, induce resistencia a ciertas terapias antitumorales y compromete la inmunidad antitumoral. En resumen, este

fenómeno implica un aumento en la relación entre la glucólisis y el consumo de oxígeno (Pascale et al., 2020). Específicamente, ocurren cuatro procesos moleculares y funcionales del efecto Warburg incluyen: A) Aceleración significativa de los flujos glucolíticos y el consumo de oxígeno, B) Producción de ATP para satisfacer las altas demandas de energía, C) Respaldo y desviación de intermediarios glicolíticos, incluida la inhibición de la entrada de piruvato en las mitocondrias y D) Sobreexpresión de genes como el factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), p53 mutante, homólogo de fosfatasa, microARN y tensina mutante (PTEN), que inhiben la biogénesis y las funciones mitocondriales saludables (Vaupel & Multhoff, 2021).

La Dieta Cetogénica: Una Visión Concisa y Reveladora

Wilder acuñó el término “dieta cetogénica”, haciendo referencia a regímenes alimenticios ricos en grasas y bajos en hidratos de carbono (Hohn et al., 2019). Posteriormente, en 1925, Dowis propuso un cálculo para la dieta cetogénica: 1 gramo de proteína por kilogramo de peso corporal, de 10 a 15 gramos de hidratos de carbono al día, y el resto de las calorías provenientes de las grasas (Dowis & Banga, 2021). Más adelante, Mohorko (17) introdujo una dieta basada en triglicéridos de cadena media (TCM), lo que permitió una restricción menos severa de hidratos de carbono y proteínas.

En los años 1970, la dieta Atkins, concebida por Robert C. Atkins, se volvió ampliamente popular (Tahreem et al., 2022). Este régimen alimenticio impone una restricción total de hidratos de carbono (con una ingesta menor al 10%), mientras prioriza las grasas y no establece límites para la cantidad de proteínas o kilocalorías consumidas. Esta singularidad constituye la característica distintiva central

de la dieta cetogénica. La dieta cetogénica, es un plan alimentario que garantiza un apropiado aporte de proteínas mientras incrementa el consumo de grasas y disminuye la ingesta de hidratos de carbono. Entre los efectos se incluyen la reducción del colesterol total; colesterol LDL y triglicéridos, así como la disminución de los niveles de glucosa sérica y de la presión arterial sistólica y diastólica; sin embargo, puede producir un aumento en la inflamación hepática y el riesgo de esteatosis hepática no alcohólica (Pérez Kast et al., 2021). Los alimentos ricos en lípidos y grasas, como aceites comestibles, mantequilla, manteca, coco, aguacate, mayonesa, tocino y ciertos tipos de queso son parte de esta dieta. La distribución de porcentajes en una dieta cetogénica varía, dado que no existe un modelo estandarizado (Tabla 1) (Dowis & Banga, 2021; Masood et al., 2023; Mohorko et al., 2019).

La Fisiología de la Dieta Cetogénica

Los hidratos de carbono metabolizados en glucosa constituyen la principal fuente de energía en los tejidos corporales. En una dieta cetogénica, el cuerpo se priva de esta fuente al reducir la ingesta a menos de 50 g por día. Como resultado, la secreción de insulina disminuye, reduciendo el estímulo para el almacenamiento de grasa y glucosa. Esto lleva al cuerpo a entrar en un estado catabólico. Las reservas de glucógeno disminuyen, lo que obliga al cuerpo a adaptarse a otras vías metabólicas para producir energía. Cuando hay poca disponibilidad de hidratos de carbono, entran en acción dos procesos metabólicos: la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de sustratos como ácido láctico, glicerol o aminoácidos como alanina y glutamina) y la cetogénesis (formación de cuerpos cetónicos) (Martin-McGill et al., 2019).

La cetogénesis ofrece una fuente alternativa de energía para tejidos como el corazón, el tejido muscular, los riñones y el cerebro, a través de cuerpos cetónicos o cetonas (acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona). Estos se convierten en la principal fuente de energía y se sintetizan en el hígado (se presenta un mapa metabólico en la Figura 1) (Leonard, 2020). Estos cuerpos cetónicos se acumulan en el cuerpo, generando un estado metabólico conocido como cetosis. Este estado se considera seguro, ya que no produce cambios significativos en el pH de la sangre, manteniendo niveles de cetonas superiores a 2 mmol/L (Klement et al., 2020). Los cuerpos cetónicos generan más trifosfato de adenosina (ATP) que la glucosa. Esto permite al cuerpo mantener una producción eficiente de combustible incluso en un déficit calórico. Además, los cuerpos cetónicos reducen el daño causado por los radicales libres y mejoran la capacidad antioxidante (Rojas-Morales et al., 2020).

Se ha observado que la cetogénesis tiene lugar en el hígado, donde la producción

de ácidos grasos se estimula mediante la liberación de adrenalina y glucagón. Estos ácidos grasos ingresan a las células hepáticas y, en las mitocondrias, se forma acetyl-CoA a través de la beta-oxidación (-oxidación) de los ácidos grasos. Cuando el acetyl-CoA se metaboliza con oxaloacetato (obtenido del piruvato mediante la glucólisis), se pone en marcha el ciclo del ácido cítrico, que tiene la capacidad de generar glucosa a través de la gluconeogénesis. Si falta oxaloacetato (debido a la escasez de glucosa), el acetyl-CoA da origen a los cuerpos cetónicos. Estos circulan en la sangre como una alternativa de combustible a través de la cetólisis (la descomposición de los cuerpos cetónicos) (Leonard, 2020). Los niveles normales de cuerpos cetónicos en circulación son inferiores a 0.5 mmol/L, y la cetosis abarca rangos séricos elevados de cetonas, que se pueden presentar en dos etapas: A) Hiperketonemia o cetosis, una respuesta fisiológica al ayuno prolongado, el ejercicio intenso o una dieta cetogénica, y B) Cetoacidosis, una condición patológica y potencialmente peligrosa causada por la diabetes mellitus, la deficiencia de cortisol, la deficiencia de hormona del crecimiento, la intoxicación por alcohol o salicilatos (Bashir et al., 2021).

Utilización de la Dieta Cetogénica como Terapia Nutricional para el Glioblastoma Multiforme

En circunstancias normales, en el cuerpo humano, los hidratos de carbono se convierten en glucosa. Esta glucosa estimula las células del páncreas para liberar insulina, permitiendo que el sustrato ingrese a las células y brinde energía. Un alto consumo de hidratos de carbono provoca un aumento en los niveles de glucosa en sangre. Como respuesta, se secreta

más insulina, lo que promueve la interacción de los receptores de la hormona de crecimiento y dichas hormonas. Además, se activa la transcripción del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), el cual impulsa la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en el hígado (Tan-Shalaby, 2017). Este proceso favorece el crecimiento y la proliferación celular, tanto en células normales como en células cancerosas.

Cuando el cuerpo deja de recibir glucosa como sustrato, necesita obtener energía de otra fuente: los lípidos. Estos lípidos son suministrados por una dieta cetogénica (DC), y el hígado es el órgano principal encargado de este metabolismo. En el hígado se generan cetonas y ácidos grasos, que actúan como una fuente alternativa de energía para las células normales. Sin embargo, no alimentan a las células cancerosas del GBM, ya que estas células presentan mitocondrias con defectos en la cadena de transporte de electrones. Esto limita su producción de ATP y justifica la adopción de un régimen cetogénico. El propósito de esta estrategia es intervenir en el metabolismo de las células cancerosas de rápida proliferación en el GBM, ralentizando su actividad (Strickland & Stoll, 2017).

La Proporción de Nutrientes en la Dieta Cetogénica

La distribución óptima de nutrientes en una dieta equilibrada y convencional suele constar de alrededor del 50 al 60% de hidratos de carbono, un 20 a 30% de lípidos y un 15 a 20% de proteínas. En el contexto de la DC, que ha demostrado su capacidad para alterar el metabolismo de las células cancerosas y frenar su propagación, surge una encrucijada clave: la selección de la proporción adecuada de macronutrientes (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). Esta decisión crucial se basa en varios factores, como la adherencia de los pacientes a la dieta, sus preferencias personales, estado nutricional actual, condiciones médicas subyacentes, influencia cultural, variedad de la alimentación disponible, accesibilidad y seguridad alimentaria. Todos estos elementos se consideran al elaborar un plan dietético individualizado (Huq et al., 2021). Siguiendo estos parámetros, se sugiere la adopción de una variante modificada de la DC para garantizar una mayor adhesión. Esta versión implica la limitación de los hidratos de carbono a menos del 15% del valor calórico total, un enfoque en fuentes ricas en grasas que constituyan más del 60% de las calorías totales, y una ingesta de proteínas ajustada con relación a la masa corporal, normalmente de 1.5 a 2 gramos por kilogramo de peso. Este enfoque nutricional optimizado permite alcanzar una cetosis estable y fisiológica sin desencadenar efectos secundarios adversos (Weber et al., 2018). En términos del cálculo dietético, este dependerá de factores como la edad, el género, la composición corporal, el estilo de vida y la posible presencia de estrés metabólico. Estos aspectos influirán en la recomendación precisa para cada paciente, especialmente cuando se trata de hospitalizaciones. En esta situación, se sugiere considerar herramientas como la fórmula de Mifflin o la de Penn State (Teigen et al., 2018).

Seguimiento Del Paciente

A Través De Los Análisis De Laboratorio

La supervisión de los parámetros bioquímicos adquiere una relevancia crucial en la evaluación y seguimiento de los pacientes (Lee et al., 2019). Entre estos indicadores, la medición de la glucosa sérica se destaca al proporcionar una evaluación directa de los niveles de glucosa en la sangre (Ibarretxe & Masana, 2021). Su valor clínico resulta esencial para evaluar la evolución de los pacientes diabéticos que siguen una dieta controlada como la DC (Montemurro et al., 2020). Algunos estudios han corroborado la eficacia de la DC en el control glucémico (Rieger et al., 2014). Asimismo, se exploran los cambios en el metabolismo lipídico,

donde se muestra que no se presentaron anomalías potencialmente peligrosas en una DC supervisada por nutriólogos clínicos y médicos (Batch et al., 2020). Otros estudios apuntan que seguir una DC durante un periodo de 4 días hasta 2 años conduce a perfiles lipídicos mejorados en pacientes diabéticos, incluyendo niveles más bajos de triglicéridos y concentraciones más altas de lipoproteína de alta densidad (HDL), aunque en pacientes no diabéticos se relaciona con un incremento en los niveles de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL)(Dowis & Banga, 2021) (Tabla 2).

Distribución dietética	Descripción	Período de estudio	Resultado
Distribución dietética Dieta cetogénica estricta (4:1) 42 g lípidos total 32 g proteína total 10 g carbohidratos 600 kcal/día	2010 Muestra: 1 Reporte de caso	14 días con DC 2 meses de seguimiento	Respuesta antiinflamatoria favorable. Sin tumor perceptible. Cetosis estable. Disminución de glucosa sérica. Recurrencia de tumor sin DC.
Dieta cetogénica estricta (4:1) 60 g carbohidratos Comer hasta saciedad	2014 Estudio piloto Muestra: 20 Alemania	2 - 86 semanas	Cetosis estable. Reducción de GBM.
Tipo de DC sin especificar 30 a 50 g de carbohidratos	2014 Estudio retrospectivo Muestra: 53 Estados Unidos	3 - 12 semanas	Cetosis estable. Disminución de glucosa sérica. Respuesta tumoral. Sin progresión del tumor durante 12 meses.
Dieta cetogénica estándar (3:1) 0.6 prot*kg/día 20-25 kcal*kg/día	2015 Reportes de caso Muestra: 2 Uso de protocolo ERKD	12 semanas	Control y disminución de progresión de GBM

Dieta cetogénica modificada (2:1) 50% lípidos 1.5 g*kg proteínas 25% de carbohidratos Fibra 20-30 g/día 25 kcal*kg/día	2017 Estudio clínico Muestra: 32 Brasil	12 semanas	Cetosis estable. Reducción de tamaño tumoral, visualización en resonancia magnética. Reducción de edema peritumoral.
Dieta cetogénica estándar (4:1)	2017 Ensayo clínico Muestra: 4	4 - 25 meses	Cetosis estable. Cuerpos cetónicos en tejido cerebral.

Tabla 2 Tipos de dieta cetogénica y distribución de macronutrientos (Elaboración propia).

Es esencial considerar la monitorización de otros parámetros, tales como el colesterol, las lipoproteínas y los triglicéridos, ya que resultan valiosos para detectar riesgos de defectos cardíacos congénitos y sospechas de trastornos metabólicos lipídicos (Salas Noain et al., 2020). La utilización de cetonas como fuente de energía podría potencialmente retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica, reducir la hiperfosfatemia y favorecer el control de la presión arterial, sin comprometer el estado nutricional del paciente (Li et al., 2019). Por otra parte, se ha mostrado que el aumento en la ingesta de proteínas en el contexto de una DC, conlleva una carga adicional para los riñones al promover la hiperfiltración glomerular (Ko et al., 2020). Este hecho subraya la importancia de supervisar la función renal, incluyendo parámetros como el nitrógeno no ureico en sangre, el ácido úrico sérico y los niveles de potasio sérico. Este último desempeña un papel fundamental en la función cardíaca (Jiang et al., 2016), lo que se vuelve particularmente significativo dado que la DC está contraindicada en pacientes con afecciones cardíacas (Watanabe et al., 2020). En resumen, el seguimiento atento y preciso de estos parámetros bioquímicos proporciona las bases esenciales para comprender y gestionar

eficazmente la evolución de los pacientes en diversas condiciones médicas, brindando un fundamento sólido para la toma de decisiones clínicas informadas.

al promover la hiperfiltración glomerular (Ko et al., 2020). Este hecho subraya la importancia de supervisar la función renal, incluyendo parámetros como el nitrógeno no ureico en sangre, el ácido úrico sérico y los niveles de potasio sérico. Este último desempeña un papel fundamental en la función cardíaca (Jiang et al., 2016), lo que se vuelve particularmente significativo dado que la DC está contraindicada en pacientes con afecciones cardíacas (Watanabe et al., 2020). En resumen, el seguimiento atento y preciso de estos parámetros bioquímicos proporciona las bases esenciales para comprender y gestionar eficazmente la evolución de los pacientes en diversas condiciones médicas, brindando un fundamento sólido para la toma de decisiones clínicas informadas.

Como se mencionó previamente, el hígado no utiliza las cetonas como una fuente alterna de energía. En su lugar, obtiene energía a partir de otros sustratos almacenados, como el glucógeno. Sin embargo, es esencial evaluar la función hepática debido al alto consumo de

grasas que caracteriza a la DC (Dhillon & Gupta, 2023). Esta evaluación puede proporcionar información valiosa sobre la salud general del paciente y el estado del órgano. Para ello, es importante vigilar una serie de elementos, como los niveles de bilirrubina, proteínas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (LDH) (Schutz et al., 2021). Además de la función hepática, es recomendable analizar un examen general de orina (EGO) que incluya aspectos como el olor, el pH y la presencia de cetonas. Aunque estas últimas están presentes en todas las personas que siguen una DC sin anomalías sistémicas, su control puede ser informativo (Schutz et al., 2021). En 2019, Kenig publicó un estudio que involucró a 35 adultos que siguieron una DC durante 12 semanas (Kenig et al., 2019). Los resultados indicaron una disminución en los niveles de vitaminas liposolubles y miembros del complejo B.

Además, se observó una disminución en los niveles de vitamina A y D debido al consumo estricto de vegetales y, en algunos casos, la omisión de frutas (Sampaio, 2016). En relación con minerales como el hierro, el fósforo y el potasio, sus valores séricos se mantuvieron dentro de los rangos normales. Sin embargo, el nivel de calcio experimentó una reducción significativa, atribuida a la exclusión de grupos de alimentos como las legumbres y los lácteos en la DC. Otros minerales, como el magnesio y el selenio, también disminuyeron en concentración en suero. Estos datos revisten importancia al evaluar el estado nutricional de los pacientes bajo un régimen cetogénico. En resumen, la evaluación constante y precisa de estos parámetros bioquímicos permite un entendimiento más profundo de la evolución del paciente y respalda la toma de decisiones clínicas fundamentadas.

Evaluación Y Pronóstico A Través De Cribajes Nutricionales

La etiología del cáncer es diversa y las causas específicas detrás de la aparición de un GBM no están completamente definidas. No obstante, el pronóstico nutricional, particularmente en relación con el cáncer de SNC, guarda una relación íntima con su tratamiento, el cual puede involucrar quimioterapia, radioterapia, cirugía y cuidados paliativos (Weber et al., 2020). A raíz de esto y debido a la naturaleza misma de la enfermedad, surge un riesgo potencial de desnutrición. Dicho riesgo está asociado con un pronóstico adverso que impacta directamente en la calidad de vida del paciente. Para establecer un enfoque nutricional efectivo, es esencial llevar a cabo un proceso de cribado nutricional o tamizaje,

seguido de una evaluación exhaustiva del estado nutricional. Por esta razón, se han desarrollado herramientas específicas dirigidas a la población oncológica que son: A) Valoración Global Subjetiva generada por el Paciente (VGS-GP): Utilizada tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, este método de tamizaje se destaca por su alta especificidad en contextos oncológicos. Además, funciona como punto de referencia para la evaluación proactiva del riesgo nutricional y desempeña un papel en la clasificación y seguimiento de intervenciones (Carrico et al., 2021; Jager-Wittenaar & Ottery, 2017), B) Malnutrition Screening Tool for Cancer Patients (MSTC): Conocida

por su acrónimo en inglés, esta herramienta está diseñada para detectar desnutrición en pacientes hospitalizados (Thompson et al., 2017), C) Malnutrition Universal Screening Tool (MUST): Ofrece una detección universal de la malnutrición, y es aplicable tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios (Kadakia et al., 2022), D) Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE): Utilizado en terapias oncológicas, este criterio compara las toxicidades agudas relacionadas con el tratamiento del cáncer (Basch et al., 2021), E) Karnofsky Performance Scale (KPS): Se trata de un índice de puntuación que varía de 0 a 100 y que vincula el estado funcional del paciente con su condición médica y supervivencia (Gunawan et al., 2020) y F) Prognostic Nutritional Index (PNI): Calculado a partir de la concentración sérica de albúmina y el recuento de linfocitos, este índice refleja el estado de inmunonutrición. Las revisiones exhaustivas de la literatura han enfatizado la relevancia del Índice PNI en la capacidad de anticipar la evolución de los pacientes con GBM, tanto en las fases preoperatorias como posoperatorias (Ding et al., 2018).

Aunque ya se hizo alusión a esto anteriormente, los GBM dependen de la glucosa derivada de los hidratos de carbono de la dieta para la biosíntesis de nucleótidos y para alimentar el crecimiento tumoral, mientras que se suprime el metabolismo oxidativo (Nguyen et al., 2021). La desnutrición surge como una problemática que puede afectar a un porcentaje considerable, oscilando entre el 20% y el 70%, de los pacientes oncológicos. Esto se debe a una ingesta calórica insuficiente, una disminución en la actividad física, inflamación sistémica y las alteraciones metabólicas provocadas tanto por el tumor como por los tratamientos

correspondientes (Rigamonti et al., 2019). Consecuentemente, se postula que el estado nutricional desempeña un papel determinante en el pronóstico de supervivencia en los casos de GBM.

Además, se han documentado antecedentes de resultados prometedores en la esfera científica en relación con el uso de la DC para optimizar las perspectivas de los pacientes que padecen GBM. En la Tabla 1 se presenta una síntesis abarcadora de distintos informes de casos (Artzi et al., 2017; Champ et al., 2014; Elsakka et al., 2018; Santos et al., 2018; Schwartz et al., 2015; Zuccoli et al., 2010), a su vez en esta tabla se detalla minuciosamente el tipo de dieta adoptada en cada reporte, así como los aportes específicos de macronutrientes, detalles generales de la intervención y los resultados obtenidos. Esta recopilación se construyó mediante un riguroso análisis bibliográfico de ocho artículos publicados entre 2010 y 2018, recopilados de fuentes como PubMed, Elsevier, entre otras. Los ocho reportes de caso comparten un denominador común: la utilización terapéutica de la DC en pacientes que enfrentan un cáncer en el sistema nervioso central. Aunque se valen de diferentes enfoques de DC, todos estos están respaldados por un fundamento científico anclado en la fisiología de la dieta y en su interacción con la fisiopatología del cáncer en el SNC, aspecto que fue previamente mencionado en esta revisión.

Descripción	Proporción	Porcentaje
Dieta cetogénica restringida	4:1	90% Lípidos 8% Proteína 2% CHO
Dieta cetogénica estándar, hiperproteica	3:1	75% Lípidos 20% Proteína 5% CHO
Recomendado para personas con resistencia a la insulina	4:1	80% Lípidos 15% Proteína 5% CHO
Dieta americana estándar, hiperproteica	2:1	55% Lípidos 30% Proteína 15% CHO
Dieta cetogénica terapéutica	4:1	90% Lípidos 5% Proteína 5% CHO

Tabla 1 Tipos de dieta cetogénica y distribución de macronutrientos (Elaboración propia).

Conclusiones

En conclusión, la dieta cetogénica y su enfoque en la manipulación metabólica ofrece una perspectiva única y complementaria a las terapias convencionales para tratar el GBM. Sin embargo, se necesita una investigación continua y rigurosa para comprender completamente su alcance, eficacia y limitaciones. La colaboración entre investigadores, médicos y nutricionistas es esencial para descubrir cómo integrar de manera óptima la dieta cetogénica en el régimen terapéutico del cáncer de SNC. En última instancia, es a través de la comprensión profunda y la innovación audaz que podremos avanzar en la lucha contra esta enfermedad devastadora y ofrecer nuevas esperanzas a aquellos afectados por ella.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia. Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS

- Alexander, B. M., & Cloughesy, T. F. (2017). Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol*, 35(21), 2402-2409. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.0119>
- Artzi, M., Liberman, G., Vaisman, N., Bokstein, F., Vitinshtein, F., Aizenstein, O., & Ben Bashat, D. (2017). Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: (1)H-MRS study. *J Neurooncol*, 132(2), 267-275. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2364-x>
- Banelli, B., Forlani, A., Allemanni, G., Morabito, A., Pistillo, M. P., & Romani, M. (2017). MicroRNA in Glioblastoma: An Overview. *Int J Genomics*, 2017, 7639084. <https://doi.org/10.1155/2017/7639084>
- Basch, E., Becker, C., Rogak, L. J., Schrag, D., Reeve, B. B., Spears, P., Smith, M. L., Gounder, M. M., Mahoney, M. R., Schwartz, G. K., Bennett, A. V., Mendoza, T. R., Cleeland, C. S., Sloan, J. A., Bruner, D. W., Schwab, G., Atkinson, T. M., Thanarajasingam, G., Bertagnolli, M. M., & Dueck, A. C. (2021). Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Clin Trials*, 18(1), 104-114. <https://doi.org/10.1177/1740774520975120>
- Bashir, B., Fahmy, A. A., Raza, F., & Banerjee, M. (2021). Non-diabetic ketoacidosis: a case series and literature review. *Postgrad Med J*, 97(1152), 667-671. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138513>
- Batch, J. T., Lamsal, S. P., Adkins, M., Sultan, S., & Ramirez, M. N. (2020). Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*, 12(8), e9639. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>
- Bray, F., & Piñeros, M. (2016). Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pública de México*, 58(2), 104-117. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7779>
- Carrico, M., Guerreiro, C. S., & Parreira, A. (2021). The validity of the Patient-Generated Subjective Global Assessment Short-form(c) in cancer patients undergoing chemotherapy. *Clin Nutr ESPEN*, 43, 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.037>
- Champ, C. E., Palmer, J. D., Volek, J. S., Werner-Wasik, M., Andrews, D. W., Evans, J. J., Glass, J., Kim, L., & Shi, W. (2014). Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 117(1), 125-131. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1362-0>
- Dhillon, K. K., & Gupta, S. (2023). Biochemistry, Ketogenesis. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/296320231>
- Ding, J. D., Yao, K., Wang, P. F., & Yan, C. X. (2018). Clinical significance of prognostic nutritional index in patients with glioblastomas. *Medicine (Baltimore)*, 97(48), e13218. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013218>
- Dowis, K., & Banga, S. (2021). The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051654>
- Elsakka, A. M. A., Bary, M. A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2018). Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Front Nutr*, 5, 20. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>
- Faraz, S., Pannullo, S., Rosenblum, M., Smith, A., & Wernicke, A. G. (2016). Long-term survival in a patient with glioblastoma on antipsychotic therapy for schizophrenia: a case report and literature review. *Ther Adv Med Oncol*, 8(6), 421-428. <https://doi.org/10.1177/1758834016659791>
- García-Espinosa, P. G., Botello-Hernández, E., Pérez-García, L., Guerra-Maldonado, P., & Fabela-Rodríguez, J. H. (2022). Tumores primarios de alto grado del sistema nervioso central: análisis clínico y epidemiológico de la experiencia de un centro. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 21, 47-53. https://www.gamo-smeo.com/frame_eng.php?id=280

- Gunawan, P. Y., Islam, A. A., July, J., Patellongi, I., Nasrum, M., & Aninditha, T. (2020). Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 21(11), 3387-3392. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.11.3387>
- Hohn, S., Dozieres-Puyravel, B., & Auvin, S. (2019). History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s. *Epilepsy Behav*, 101(Pt A), 106588. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106588>
- Huq, S., Khalafallah, A. M., Botros, D., Oliveira, L. A. P., White, T., Dux, H., Jimenez, A. E., & Mukherjee, D. (2021). The Prognostic Impact of Nutritional Status on Postoperative Outcomes in Glioblastoma. *World Neurosurg*, 146, e865-e875. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.033>
- Ibarretxe, D., & Masana, L. (2021). Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33, 1-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>
- Jager-Wittenaar, H., & Ottery, F. D. (2017). Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 20(5), 322-329. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000389>
- Jiang, Z., Zhang, X., Yang, L., Li, Z., & Qin, W. (2016). Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 48(3), 409-418. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1170-2>
- Kadakia, K. C., Symanowski, J. T., Aktas, A., Szafranski, M. L., Salo, J. C., Meadors, P. L., & Walsh, D. (2022). Malnutrition risk at solid tumor diagnosis: the malnutrition screening tool in a large US cancer institute. *Support Care Cancer*, 30(3), 2237-2244. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06612-z>
- Kenig, S., Petelin, A., Poklar Vatovec, T., Mohorko, N., & Jenko-Praznikar, Z. (2019). Assessment of micronutrients in a 12-wk ketogenic diet in obese adults. *Nutrition*, 67-68, 110522. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.003>
- Klement, R. J., Champ, C. E., Kammerer, U., Koebrunner, P. S., Krage, K., Schafer, G., Weigel, M., & Sweeney, R. A. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 22(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5>
- Ko, G. J., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., & Joshi, S. (2020). The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *J Am Soc Nephrol*, 31(8), 1667-1679. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020010028>
- Lakomy, R., Kazda, T., Selingerova, I., Poprach, A., Pospisil, P., Belanova, R., Fadrus, P., Vybihal, V., Smrcka, M., Jancalek, R., Hynkova, L., Muckova, K., Hendrych, M., Sana, J., Slaby, O., & Slampa, P. (2020). Real-World Evidence in Glioblastoma: Stupp's Regimen After a Decade. *Front Oncol*, 10, 840. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00840>
- Lee, H., Lee, S. Y., Mtengezo, J. T., Makin, M., Park, J. H., & Thompson, L. (2019). Cancer Screening and Diagnostic Tests in Global Contexts: Case Study and Concept Analysis. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 6(1), 86-93. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_59_18
- Leonard, T. (2020). The physiology of ketosis and the ketogenic diet. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*.
- Li, A., Lee, H. Y., & Lin, Y. C. (2019). The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11050957>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifemberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131(6), 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Martin-McGill, K. J., Lambert, B., Whiteley, V. J., Wood, S., Neal, E. G., Simpson, Z. R., Schoeler, N. E., & Ketogenic Dietitians Research, N. (2019). Understanding the core principles of a 'modified ketogenic diet': a UK and Ireland perspective. *J Hum Nutr Diet*, 32(3), 385-390. <https://doi.org/10.1111/jhn.12637>

- Masood, W., Annamaraju, P., & Uppaluri, K. R. (2023). Ketogenic Diet. In StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763005>
- Mohorko, N., Cernelic-Bizjak, M., Poklar-Vatovec, T., Grom, G., Kenig, S., Petelin, A., & Jenko-Praznikar, Z. (2019). Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutr Res*, 62, 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.11.007>
- Montemurro, N., Perrini, P., & Rapone, B. (2020). Clinical Risk and Overall Survival in Patients with Diabetes Mellitus, Hyperglycemia and Glioblastoma Multiforme. A Review of the Current Literature. *Int J Environ Res Public Health*, 17(22). <https://doi.org/10.3390/ijerph17228501>
- Nguyen, T. T. T., Shang, E., Shu, C., Kim, S., Mela, A., Humala, N., Mahajan, A., Yang, H. W., Akman, H. O., Quinzii, C. M., Zhang, G., Westhoff, M.-A., Karpel-Massler, G., Bruce, J. N., Canoll, P., & Siegelin, M. D. (2021). Aurora kinase A inhibition reverses the Warburg effect and elicits unique metabolic vulnerabilities in glioblastoma. *Nature Communications*, 12(1), 5203. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25501-x>
- Olympios, N., Gilard, V., Marguet, F., Clatot, F., Di Fiore, F., & Fontanilles, M. (2021). TERT Promoter Alterations in Glioblastoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/cancers13051147>
- Pascale, R. M., Calvisi, D. F., Simile, M. M., Feo, C. F., & Feo, F. (2020). The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery. *Cancers (Basel)*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/cancers12102819>
- Pérez Kast, R. C., Castro Cortez, H. D., Lozano Tavares, A., Arreguín Coronado, A., Urías Orona, V., & Castro García, H. (2021). Dieta cetogénica como alternativa en el tratamiento de la obesidad. *RESPYN Revista Salud Pública y Nutrición*, 20(3), 46-57. <https://doi.org/10.29105/respyn20.3-6>
- Rieger, J., Bahr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., Walenta, S., Kammerer, U., Coy, J. F., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2014). ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*, 44(6), 1843-1852. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>
- Rigamonti, A., Imbesi, F., Silvani, A., Lamperti, E., Agostoni, E., Porcu, L., De Simone, I., Torri, V., Ciusani, E., Bonato, C., & Salmaggi, A. (2019). Prognostic nutritional index as a prognostic marker in glioblastoma: Data from a cohort of 282 Italian patients. *J Neurol Sci*, 400, 175-179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.04.002>
- Rivas, B. A., Toledo, L. M., García Herrera, J. G., Medina Guillen, L. F., & Izaguirre González, A. I. (2021). Glioblastoma de células gigantes: informe de un caso. *Revista Médica Hondureña*, 89(Supl.1), 18-22. <https://doi.org/10.5377/rmh.v89iSupl.1.11893>
- Rojas-Morales, P., Pedraza-Chaverri, J., & Tapia, E. (2020). Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol*, 29, 101395. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101395>
- Salas Noain, J., Minupuri, A., Kulkarni, A., & Zheng, S. (2020). Significant Impact of the Ketogenic Diet on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *Cureus*, 12(7), e9418. <https://doi.org/10.7759/cureus.9418>
- Sampaio, L. P. (2016). Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(10), 842-848. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160116>
- Santos, J. G., Da Cruz, W. M. S., Schonthal, A. H., Salazar, M. D., Fontes, C. A. P., Quirico-Santos, T., & Da Fonseca, C. O. (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett*, 15(1), 1263-1270. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7362>
- Schutz, Y., Montani, J. P., & Dulloo, A. G. (2021). Low-carbohydrate ketogenic diets in body weight control: A recurrent plaguing issue of fad diets? *Obes Rev*, 22 Suppl 2, e13195. <https://doi.org/10.1111/obr.13195>
- Schwartz, K., Chang, H. T., Nikolai, M., Pernicone, J., Rhee, S., Olson, K., Kurniali, P. C., Hord, N. G., & Noel, M. (2015). 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*, 3, 3. <https://doi.org/10.1186/s40170-015-0129-1>

- Senhaji, N., Squalli Houssaini, A., Lamrabet, S., Louati, S., & Bennis, S. (2022). Molecular and Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *Int J Mol Sci*, 23(13). <https://doi.org/10.3390/ijms23137474>
- Smith, K. A., Hendricks, B. K., DiDomenico, J. D., Conway, B. N., Smith, T. L., Azadi, A., & Fonkem, E. (2022). Ketogenic Metabolic Therapy for Glioma. *Cureus*, 14(6), e26457. <https://doi.org/10.7759/cureus.26457>
- Strickland, M., & Stoll, E. A. (2017). Metabolic Reprogramming in Glioma. *Front Cell Dev Biol*, 5, 43. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00043>
- Tahreem, A., Rakha, A., Rabail, R., Nazir, A., Socol, C. T., Maerescu, C. M., & Aadil, R. M. (2022). Fad Diets: Facts and Fiction. *Front Nutr*, 9, 960922. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.960922>
- Tan-Shalaby, J. (2017). Ketogenic Diets and Cancer: Emerging Evidence. *Fed Pract*, 34(Suppl 1), 37S-42S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30766299>
- Teigen, L. M., DiCecco, S. R., Vock, D. M., Vierow, K. L., Andrews, L., Hammel, K. D., Sfeir, J. G., Miles, J. M., & Hurley, D. L. (2018). Use of both quantitative and qualitative methods to improve assessment of resting energy expenditure equation performance in hospitalized adults. *Clin Nutr ESPEN*, 24, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.001>
- Thompson, K. L., Elliott, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Levin, R. M., Voss, A. C., & Piemonte, T. (2017). Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults. *J Acad Nutr Diet*, 17(2), 297-310 e247. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.05.010>
- Vaupel, P., & Multhoff, G. (2021). Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*, 599(6), 1745-1757. <https://doi.org/10.1113/jp278810>
- Vaupel, P., Schmidberger, H., & Mayer, A. (2019). The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol*, 95(7), 912-919. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
- Watanabe, M., Tuccinardi, D., Ernesti, I., Basciani, S., Mariani, S., Genco, A., Manfrini, S., Lubrano, C., & Gnessi, L. (2020). Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev*, 21(10), e13053. <https://doi.org/10.1111/obr.13053>
- Weber, D. D., Aminazdeh-Gohari, S., & Kofler, B. (2018). Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY)*, 10(2), 164-165. <https://doi.org/10.18632/aging.101382>
- Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*, 33, 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
- Zuccoli, G., Marcello, N., Pisanello, A., Servadei, F., Vaccaro, S., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2010). Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond)*, 7, 33. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-33>