

# *Krebszellen lieben Zucker, Patientinnen brauchen Fett*

**Ulrike Kämmerer, Catharina Bartmann,  
Achim Wöckel & Monika Reuss-Borst**

**Der Gynäkologe**

ISSN 0017-5994

Volume 52

Number 7

Gynäkologe (2019) 52:519–524  
DOI 10.1007/s00129-019-4459-x

The image shows the front cover of the journal 'Der Gynäkologe'. The title 'Der Gynäkologe' is prominently displayed at the top in large white letters. Below it, a subtitle reads 'Fortschritte der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe'. The central image on the cover is a photograph of a woman with short grey hair, wearing a blue t-shirt and black leggings, sitting on a wooden bench outdoors. She is smiling and holding a green apple in her right hand. A smartphone is attached to her left arm. To the right of the image, there is a column of text titled 'Sport und Ernährung in der gynäkologischen Onkologie' which lists several topics related to exercise and nutrition. At the bottom right of the cover, there is a small logo for 'CME' and the text 'DAOG Empfohlen von der DGG'.

[www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

 Springer Medizin

 Springer

## Leitthema

Gynäkologe 2019 · 52:519–524  
<https://doi.org/10.1007/s00129-019-4459-x>  
 Online publiziert: 3. Juni 2019  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2019

Redaktion  
 M. Kiechle, München  
 K. Fries, Oberaudorf  
 R. Felberbaum, Kempten



Ulrike Kämmerer<sup>3</sup> · Catharina Bartmann<sup>1</sup> · Achim Wöckel<sup>1</sup> · Monika Reuss-Borst<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Frauenklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup> Schwerpunktpraxis am Rehabilitations- und Präventionszentrum, Bad Bocklet, Deutschland

<sup>3</sup> Frauenklinik/Forschungslabor, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

## Krebszellen lieben Zucker, Patientinnen brauchen Fett

### Rationale, Möglichkeiten und Einschränkungen der ketogenen Diät in der gynäkologischen Onkologie

#### Veränderter Stoffwechsel bei Krebserkrankungen

Bei aktiven Krebserkrankungen ist als Ausdruck eines veränderten Stoffwechsels bereits seit langem eine gesteigerte Insulinresistenz der Peripherie bekannt [6, 20]. Damit geht eine reduzierte Fähigkeit gesunder Zellen einher, aus Glukose Energie zu gewinnen. Komplementär steigen Mobilisation und Oxidation von Fetten [13]. Eine wichtige Rolle dabei spielen systemische Entzündungsreaktionen, bei denen Zytokine wie TNF(Tumornekrosefaktor)-α und IL(Interleukin)-6 die Insulinresistenz mit induzieren [15]. Diese und die begleitend auftretende Hyperinsulinämie sind mit der Prognose und dem Progress der Tumorerkrankung assoziiert [7, 9, 15]. Eine gesteigerte Fettoxidation bei reduzierter Glukoseoxidation persistiert bei Brustkrebspatientinnen bis zu 6 Monate nach Therapieabschluss und somit noch in der Rehabilitationsphase [28].

#### Überproportionale Glukoseaufnahme und Laktatbildung durch Tumorgewebe

Schon 1925 beschrieb das Physiologenpaar Cori die gesteigerte Glukoseaufnahme von Malignomen bei starker Laktatproduktion *in vivo* in Tier (Huhn) und Mensch [4] und bestätigte damit die Beobachtungen von Warburg, dass Tumorgewebe *in vitro* trotz Oxy-

genierung Laktat produziert (Warburg-Effekt) [31]. 70 Jahre später wurde die erhöhte Glukoseaufnahme bei unverändertem Fett- und Ketonumsatz von Tumorgewebe intraoperativ an Patienten mit Kolonkarzinom nachgewiesen [14]. Die 18-FDG PET-Diagnostik nutzt den auffälligen Glukosebedarf vieler Tumorgewebe routinemäßig für die Detektion von Tumoren und das Staging.

#### Physiologisch gesteigerte Glykolyserate von Tumorzellen

Ein hoher Glukoseumsatz im Tumor ist nicht Ausdruck eines extremen Energiehungers, sondern Glukose wird vor allem als Ausgangsmaterial für die Neusynthese essenzieller Zellbausteine und damit das Wachstum benötigt. Auch können Tumoren via Glykolyse in hypoxischen Bedingungen Energie gewinnen. Hierbei ist die Energieausbeute aber je Mol Glukose nur sehr gering. Somit muss mehr Glukose umgesetzt werden, wie wenn Pyruvat, das Endprodukt der Glykolyse, im weiteren Verlauf per oxidativer Phosphorylierung (OxPhos) in den Mitochondrien „veratmet“ würde. Daher werden auch Tumorzellen unter ausreichender Oxygenierung ihre Energie bevorzugt über die OxPhos generieren [31] und die Glykolyse überwiegend zum Anabolismus „nutzen“.

#### Metabolisch adaptierte Ernährung bei Krebs

Eine an die Stoffwechselbedürfnisse von Krebspatienten „metabolisch“ angepasste Ernährung trägt dem erhöhten peripheren Fettbedarf bei reduziertem Kohlenhydratumsatz Rechnung und bietet viel Fett bei niedrigem Kohlenhydratgehalt. So wird eine ausreichende Energiversorgung gesichert, ein zentrales Ziel der Ernährungstherapie, um eine Malnutrition zu verhindern. Besonders Patienten mit ungewolltem Gewichtsverlust zeichnen sich oft durch eine gesteigerte Fettoxidationsrate bei gleichzeitiger Glukoseintoleranz aus und profitieren von einer Anreicherung der Ernährung mit Fetten [1].

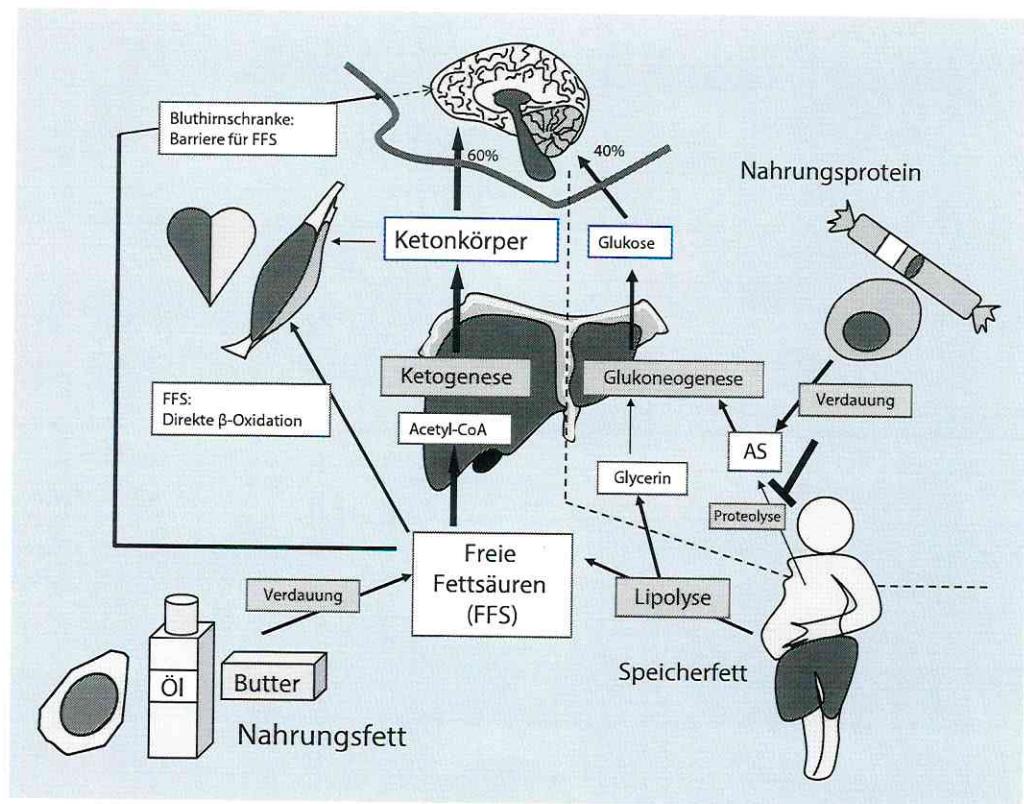
Auch hält eine metabolisch adaptierte Ernährung Blutglukose und Insulin niedrig [10] und begrenzt so „Treibstoff“ und einen Wachstumsfaktor für das Tumorgewicht. Eine Sonderform der metabolisch angepassten Kost ist die ketogene Diät (KD).

#### Ketogene Diät

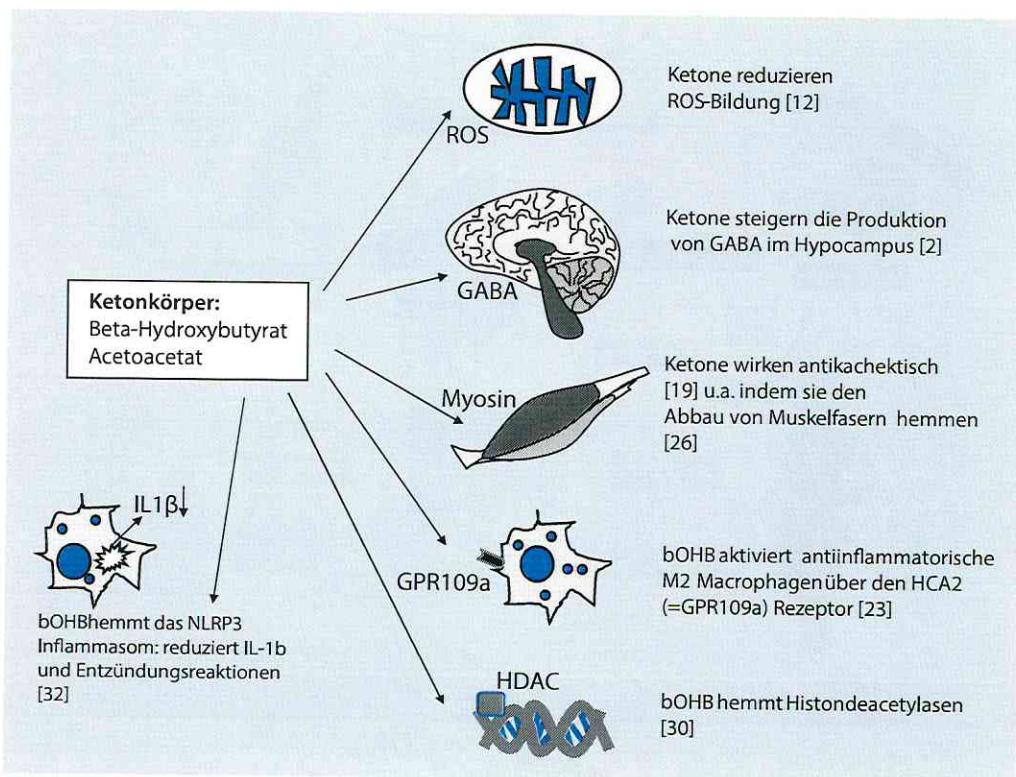
##### Physiologie, Einsatz und pharmakologische Effekte

Definiert wird die KD als eine sehr fettreiche (>75 % der Energie aus Fett), stark kohlenhydratreduzierte (5–10 % der Energie aus Kohlenhydraten) Ernährung mit bedarfsgerechter Eiweißversorgung.

**Leitthema**



**Abb. 1** ▲ Energiestoffwechsel: Beim Fasten oder bei KD (ketogener Diät) versorgen freie Fettsäuren (FFS) aus der Nahrung oder Lipolyse den Großteil des Körpers. Durch Abbau der FFS anflutendes Acetyl-CoA (Koenzym A) wird via Ketogenese in Ketonkörper umgebaut, die v. a. das Gehirn mit Energie versorgen. Nahrungsprotein stellt essenzielle Aminosäuren (AS) zur Verfügung, verhindert die Proteolyse von Körpergewebe und dient der Glukoneogenese, um eine Basisversorgung des Organismus mit Glukose sicherzustellen



**Abb. 2** ▲ Pharmakologische Wirkungen der Ketonkörper auf verschiedene Zielorgane. *bOHB* „ $\beta$ -Hydroxybutyrat“, *ROS* „reactive oxygen species“, *GABA* „ $\gamma$ -aminobutyric acid“, *HDAC* „histone deacetylase“, *NLRP* „nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat and pyrin domain“, *HCA2* „hydroxycarboxylic acid receptor 2“ [2, 12, 19, 23, 26, 30, 32]

**Zusammenfassung · Abstract**

Der Insulinspiegel bleibt niedrig, der Körper gewinnt seine Energie überwiegend aus Fetten und stellt über die Bildung von Ketonkörpern (Ketogenese) die Energieversorgung im Gehirn sicher. Wie beim Fasten stellt sich eine physiologische Ketose ein. Anders als beim Fasten ist eine suffiziente Energiezufuhr durch die KD gewährleistet. So kann der „Feststoffwechsel“ lange beibehalten werden, ohne ungewollt Substanz abzubauen (Abb. 1).

### » Eine physiologische Ketose führt nicht in die Ketoazidose

Die physiologische Ketose ist durch erhöhte Serumspiegel von Acetoacetat (AcAc) und  $\beta$ -Hydroxybutyrat (bOHB) gekennzeichnet, die von ca. 0,1–0,2 mM (nüchtern) auf 1–6 mM (Ketose) ansteigen und im Urin nachweisbar werden. Blutzucker und Insulinspiegel bleiben auf Nüchternniveau [10], Blut-pH und Elektrolyte in der Norm und Betroffene sind fit und leistungsfähig. Dies sind zentrale Unterschiede zur potenziell lebensbedrohlichen Ketoazidose, die bei relativem oder absolutem Insulinmangel, z.B. bei Diabetespatienten, auftreten kann.

### Ketogene Diäten in der Onkologie

KDs haben eine unterstützende Wirkung bei Krebskrankungen. Ihr hoher Fettanteil kommt dem veränderten Stoffwechsel der Patienten entgegen, eine Ketose wirkt antikachektisch [19, 26]. Ein „Aushungern von Krebs“ durch Zuckertzug, wie fälschlich oft postuliert, ist mit einer KD nicht möglich. Nach KD-Mahlzeiten bleiben jedoch postprandiale Glukosespitzen aus, womit sich eine Wachstumsverlangsamung erwarten und im Mausmodell experimentell bestätigen lässt [17].

Mäuse besitzen allerdings im Vergleich zum Menschen neben einer anderen Insulin- und Blutzuckerregulation [3] einen erhöhten Ruhestoffwechsel und reagieren schneller und drastischer auf jede Form von Diätänderung. Anders als in Tiermodellen zeigten sich in klinischen Studien bisher vereinzelt eine „stable disease“, aber keine lebensver-

längernden Effekte einer alleinigen KD [11, 24, 25], was an der zu kurzen Interventions- bzw. Nachbeobachtungszeit der bisherigen Studien liegen mag.

### Ketogene Diät als supportive Therapieform

Sehr vielversprechend erscheint ein supportiver Therapieansatz, z. B. die Kombination der KD mit oxidativen Therapien wie der Strahlen- und Chemotherapie. Tumorzellen mit einer hohen Glykolyserate haben eine ausgeprägte Strahlenresistenz [27], schon eine leichte Hemmung der Glykolyse führt zu einer Reduktion der antioxidativen Abwehr der Tumorzelle. Sie wird sensibler gegenüber freien Radikalen, die während der Bestrahlung entstehen [16].

Auch bewirkt eine Reduktion von Glukose und Insulin bei gleichzeitiger Ketose eine sog. differenzielle Stressresistenz, die gesunde Zellen, jedoch nicht Tumorzellen, vor zelltoxischen Angriffen schützen soll. In 2 klinischen Studien konnten positive Effekte des Fastens vor Chemotherapie erfasst werden [5, 8]. Eine Interpretation dieser Daten legt eine Rolle der Ketonkörper nahe und spricht so für eine KD als „fastenimitierende Diät“ begleitend zur Chemotherapie, wenn kurzzeitiges Fasten kontraindiziert ist.

### Pharmakologische Wirkung von $\beta$ -Hydroxybutyrat (bOHB)

Ketonkörper, vor allem bOHB, haben im Körper wichtige Funktionen in metabolischer Homöostase und Zellregulation sowie eine antientzündliche Wirkung (Abb. 2; [22]). So hemmt bOHB das NLRP3(„nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat and pyrin domain“)-Inflammasom [32], einen Proteinkomplex, der die Bildung des Zytokins IL-1 $\beta$  und damit Entzündungen regelt, und aktiviert den antiinflammatorischen Ni-  
kotinsäurerzeptor (GPR-109a; [23]).

Ferner kann bOHB essenzielle, das Zellwachstum stimulierende Signalproteine wie mTOR („mammalian target of rapamycin“) und c-Myc hemmen [29] und als HDAC(„histone deacetylase“)-Inhibitor fungieren [30]. Dies sind wichtige Zielstrukturen für aktuelle „targeted therapies“ – mit durchaus nachgewiesenen klinischen Effekten. Daher wird

Gynäkologe 2019 · 52:519–524  
<https://doi.org/10.1007/s00129-019-4459-x>  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

U. Kämmerer · C. Bartmann · A. Wöckel · M. Reuss-Borst

### Krebszellen lieben Zucker, Patientinnen brauchen Fett. Rationale, Möglichkeiten und Einschränkungen der ketogenen Diät in der gynäkologischen Onkologie

#### Zusammenfassung

Wenige Ernährungsmodifikationen werden derzeit so kontrovers diskutiert wie die ketogene Diät (KD). Hier erörtern wir die wissenschaftlichen Hintergründe dafür, dass sich für klinisch tätige Gynäkologen eine intensive Auseinandersetzung mit dieser supportiven (Ernährungs-)Therapie lohnt, und erläutern die korrekte Durchführung der KD, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

#### Schlüsselwörter

Fettreiche Ernährung · Triglyceridstoffwechsel · Lebensqualität ·  $\beta$ -Hydroxybutyrat · Ketonkörper

### Cancer cells adore sugar, patients need fat. Rationale, feasibilities and limitations of a ketogenic diet in gynecological oncology

#### Abstract

Currently, few diet modifications are discussed as controversially as the ketogenic diet (KD). This article comments on the scientific background and why it is worthwhile for clinical gynecologists to intensively examine this supportive dietary treatment. Furthermore, it also explains how to correctly implement a KD to avoid side effects.

#### Keywords

High fat diet · Triglycerides/metabolism · Quality of life ·  $\beta$ -Hydroxybutyrate · Ketone bodies

bOHB zunehmend auch als tatsächlich pharmakologische Komponente (nicht nur) in der Onkologie angesehen.

## Leitthema

**Tab. 1** Beispielplan ketogene Diät (KD)

Frühstück	250 g Quark (40 %) mit 50 ml Sahne + 30 ml Kokosöl + 5 ml Leinöl, Beerenobst (ca. 20g) + 50 g Macadamianüsse (gehackt)
	Omelette mit Speck, Avocado, Butterkäse, Mozzarella, Oliven in viel Kokosöl gebraten
Snack	50 g dunkle Schokolade (85–90 %)
	Käse (fett), Avocado oder Teewurst auf Butter-Keto-Brot
Mittagessen	Überbackene Zucchini mit Feta, fettem Käse und Olivenöl
	Bratwürstchen mit Speckkraut + in Kokosöl gebratenen Selleriescheiben
	Dessert: Macadamia-Schokocreme, Kokos-Panna-Cotta
Kaffee	Keto-Riegel/Keto-Kuchen (z. B. Mascarpone-Nuss-Erdbeere)
Abendessen	Blattsalat mit 1 Avocado, ¼ Tomate, 10 cm Gurke, ½ Karotte, ½ Mozzarella, 50 g Macadamia, frische Kräuter, ½ Teelöffel Balsamico und 50 ml Olivenöl
	„Kalte Platte“ mit Forelle, Lachs, Antipasti, fettem Käse, fetter Wurst, Butter auf Keto-Brot
Getränke	Tee (grün, Kräuter), Kaffee (mit Sahne, Kokosöl), Wasser (5 % Fruchtsaft)

### Praktische Umsetzung

Bei der KD ist eine korrekte Umsetzung unabdingbar, um in eine stabile Ketose zu kommen. Nur so lassen sich mögliche Probleme wie zu geringe Energie- und Nährstoffzufuhr und damit ungewollte Gewichtsabnahme und Leistungseinbußen verhindern. Eine fachkundige Betreuung durch in der KD erfahrene Ernährungsfachkräfte bzw. -mediziner ist daher dringend geboten.

### » Ketogener Quotient 2:1 = 2 g Fett + 1 g (Protein und Kohlenhydrate zusammen)

In der Onkologie ist die aufwendig berechnete strenge KD, wie sie oft noch zur Epilepsietherapie im Kindesalter verwendet wird, nicht notwendig. Eine weniger rigorose KD ist hier ausreichend. Angestrebgt werden sollte initial ein ketogener Quotient von 2:1 (2 g Fett je 1 g Eiweiß und Kohlenhydrate), der im Verlauf meist auf den Quotienten von 1,6:1 gelockert werden kann. Durch den Einbau mittelketiger Triglyceride (MCT) in Mahlzeiten ist auch mit der 1,6:1 KD eine stabile Ketose (Zielwert AcAc 1,5 mM im Urin) zu erreichen. Somit erlaubt die MCT-angereicherte KD größere Freiheiten an Kohlenhydrat- und Eiweißquellen, was die Umsetzung im Alltag erleichtert. Betroffene finden viele Rezepte zur KD, neben Backwaren wie Brot und Torten auch Gerichte mit ballaststofffrei-

chen Blattgemüsen. Ballaststoffe werden durch Darmbakterien u. a. in Acetat und Butyrat abgebaut, die eine ähnlich entzündungshemmende Wirkung wie die Ketonkörper haben und so die Ketose unterstützen. Die häufig von Laien mit einer KD assoziierten „Fleischberge“ sind schon wegen der damit verbundenen großen Proteinmenge für eine korrekte KD kontraindiziert. Es dominieren bei der KD fette Nüsse, Früchte wie Avocados, fette Milchprodukte, MCT-haltige Fette wie Kokosöl und neutrale Öle wie Olivenöl und Rapsöl zu kohlenhydratarmem Gemüse (► Tab. 1).

### Kontraindikationen, Fehler und Nebenwirkungen

Absolute Kontraindikationen gegen eine KD sind Ketogenese-/Ketolysedefekte, Pyruvatcarboxylasemangel und Fettsäureoxidationsstörungen. Relative Kontraindikationen sind mangelnde Compliance, Abneigung gegen Fett, Veganismus (pflanzliche Proteinquellen sind oft zu kohlenhydratreich für eine proteinbalanzierte KD). Bei therapiebedürftigem Diabetes muss eine engmaschige Einstellung der Medikation erfolgen, um Hypoglykämien zu vermeiden. Hohe Glukokortikoidgaben, z. B. begleitend zur Zytostase, können eine Ketose unterbrechen, sind aber per se keine Kontraindikation.

Der häufigste Fehler bei der Durchführung einer KD ist eine „Pseudo-KD“ mit hohen Proteinmengen ohne ausreichend Fett (Keto-Quotient <1,5:1). Hier-

bei entsteht keine stabile Ketose, sondern es kommt zu einem systemischen Energieverlust und einer kalorischen Unterernährung. Folgen sind Schwäche, Gewichtsverlust und Kopfschmerzen. Viele der oft publizierten „Nebenwirkungen der KD“ sind auf diesen Diätfehler zurückzuführen. Daher ist es essenziell, die Ketose engmaschig zu testen. Anfangs sollte diese täglich mehrmals gemessen werden, optimal als bOHB im Kapillarblut und begleitend AcAc im Urin. Bei langfristig stabiler Ketose reicht eine Urinmessung je vor- und nachmittags aus. Zu Beginn der KD können die oben genannten Symptome kurzfristig als „Ketogrippe“ auftreten. Bei einer korrekt fettigen, MCT-angereicherten KD werden nach 2–3 Tagen eine stabile Ketose mit adäquater Energieversorgung und ein Zustand ähnlich dem (ebenfalls ketoninduzierten) „Fastenhoch“ erreicht.

» Nur bei positivem Ketonkörpernachweis (>0,5 mM in Blut/Urin) ist die Patientin in der Ketose

Anfangs kann sich laborchemisch der Cholesterinwert durch den Anstieg von vLDL („very low density lipoprotein“) und HDL („high density lipoprotein“) etwas erhöhen. Die Triglyceride dagegen sinken. Sollte Cholesterin überproportional steigen, empfiehlt sich eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte. Häufig wird eine subklinische Hypothyreose im Rahmen der KD symptomatisch [18], die bei gesteigerten TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)-Werten mit erhöhten LDL-c („low density lipoprotein cholesterol“)-Werten einhergeht [11]. Eine folgende Thyroxinsubstitution reduziert das Cholesterin wieder auf Normwerte, und es stellt sich KD-typisch ein höherer HDL/LDL-Quotient ein [21].

Nur wenn in Blut und Urin Ketonkörper über 0,5 mM nachweisbar sind, handelt es sich um eine Ketose und nur dann ist die KD korrekt durchgeführt.

## Ausblick

Ketogene Diäten zeigen aus wissenschaftlicher Sicht vielversprechende antineoplastische Wirkmechanismen und supportive Effekte bei konventionellen onkologischen Therapien insbesondere in präklinischen Untersuchungen. Inwieweit diese in den klinischen Alltag übertragbar sind, müssen künftig ausgewogene klinische Studien zeigen.

## Fazit für die Praxis

- Die KD (ketogene Diät) ist aus physiologischer Sicht und anhand erster klinischer Berichte und kleinerer Studien als Supportivmaßnahme für die Krebstherapie interessant, und zeigt in den meisten Tierstudien günstige Effekte auf Tumorwachstum und Überleben.
- Die bisherigen klinischen Daten zeigen, dass ihre Stärke vor allem in der positiven Auswirkung auf Körperzusammensetzung oder Lebensqualität und der Kombination mit Standardtherapien zu sehen ist.
- Die kürzlich erkannten pharmakologischen Aspekte von bOHB ( $\beta$ -Hydroxybutyrat) machen die KD darüber hinaus künftig sicherlich noch spannender in der Onkologie. Bisher konnte keine Studie negative Effekte einer korrekt durchgeführten KD auf den Allgemeinen-/Ernährungszustand der Patienten oder ihre Erkrankung feststellen, sodass die KD eine vertretbare und sinnvolle ergänzende Maßnahme in Kombination mit herkömmlichen, kurativen Therapieansätzen darstellt.
- Voraussetzung für eine wirksame KD ist neben der Motivation der Betroffenen eine kundige Betreuung durch Ärzte und Ernährungsfachleute.

## Korrespondenzadresse

### Ulrike Kämmerer

Frauenklinik/Forschungslabor, Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg,  
Deutschland  
Kaemmerer\_U@ukw.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** U. Kämmerer, C. Bartmann, A. Wöckel und M. Reuss-Borst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Barber MD, McMillan DC, Preston T et al (2000) Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)* 98:389–399
2. Calderón N, Betancourt L, Hernández L et al (2017) A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 642:158–162
3. Chandrasekera PC, Pippin JJ (2013) Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research. *ALTEX* 31:157–176
4. Cori F, Cori G (1925) The carbohydrate metabolism of tumors. *J Biol Chem* 65:397–405
5. de Groot S, Vreeswijk MP, al Welters MJ et al (2015) The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* 15:652
6. Di Sebastianio KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM et al (2018) Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise. *Obes Rev* 19:1008–1016
7. Dolan RD, McLees NG, Irfan A (2018) The relationship between tumour glucose metabolism and host systemic inflammatory responses in patients with cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 18:216697
8. Dorff TB, Groshein S, Garcia A et al (2016) Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 16:360
9. Ferroni P, Riondino S, Laudisi A et al (2016) Pretreatment insulin levels as a prognostic factor for breast cancer progression. *Oncologist* 21:1041–1049
10. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD et al (2012) Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition* 28:1028–1035
11. Gong Y, Ma Y, Ye Z et al (2017) Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism* 76:32–41
12. Greco T, Glenn TC, Hovda DA et al (2016) Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 36:1603–1613
13. Hansell DT, Davies JW, Shenkin A et al (1986) The oxidation of body fuel stores in cancer patients. *Ann Surg* 204:637–642
14. Holm E, Hagemüller E, Staedt U et al (1995) Substrate balances across colonic carcinomas in humans. *Cancer Res* 55:1373–1378
15. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ et al (2018) Obesity-induced TNF $\alpha$  and IL-6 signaling: the missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers (Basel)* 11:E24
16. Klement RJ, Champ CE (2014) Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* 33:217–229
17. Klement RJ, Champ CE, Otto C et al (2016) Antitumor effects of Ketogenic diets in mice: a meta-analysis. *PLoS ONE* 11:e155050
18. Kose E, Guzel O, Demir K et al (2017) Changes of thyroid hormonal status in patients receiving ketogenic diet due to intractable epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 30:411–416
19. Koutnik AP, D'Agostino DP, Egan B (2019) Anticatabolic effects of ketone bodies in skeletal muscle. *Trends Endocrinol Metab* 30(4):227–229
20. Lundholm K, Holm G, Scherstén T (1978) Insulin resistance in patients with cancer. *Cancer Res* 38:4665–4670
21. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB et al (2016) Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 115:466–479
22. Puchalska P, Crawford PA (2017) Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 25:262–284
23. Rahman M, Muhammad S, Khan MA et al (2014) The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun* 5:3944
24. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M et al (2011) Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metab (Lond)* 8:54
25. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M et al (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
26. Shukla SK, Gebregiorgis T, al Purohit V (2014) Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab* 2:18
27. Tang L, Wei F, Wu Y et al (2018) Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res* 37:87
28. Tosti KP, Hackney AC, Battaglini CL et al (2011) Exercise in patients with breast cancer and healthy controls: energy substrate oxidation and blood lactate responses. *Integr Cancer Ther* 10:6–15
29. Wang Q, Zhou Y, al Rybachou Pet (2017) Ketogenesis contributes to intestinal cell differentiation. *Cell Death Differ* 24:458–468
30. Wang X, Wu X, Liu Q et al (2017) Ketogenic metabolism inhibits Histone Deacetylase (HDAC) and reduces oxidative stress after spinal cord injury in rats. *Neuroscience* 366:36–43
31. Warburg O (1926) Über den Stoffwechsel der Tumoren. Springer, Berlin
32. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW et al (2015) The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21:263–269