

# Korištenje ketogene dijeta kod onkoloških pacijenata u maloj praksi

---

Hajdin, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:447340>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Helena Hajdin

KORIŠTENJE KETOGENE DIJETE KOD ONKOLOŠKIH  
PACIJENATA U MALOJ PRAKSI

Diplomski rad

Zagreb, 2019.

Zavod za prehranu i dijetetiku životinja

Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: Doc.dr.sc. Hrvoje Valpotić

Mentor: Doc. dr. sc. Hrvoje Valpotić, Dr. sc. Diana Brozić

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Prof. dr. sc. Željko Mikulec
2. Dr. sc. Diana Brozić
3. Doc. dr. sc. Hrvoje Valpotić
4. Prof. dr. sc. Nora Mas (zamjena)

## ZAHVALE

*Ovom prilikom htjela bih se zahvaliti doc.dr.sc. Hrvoju Valpotiću i dr.sc. Diani Brozić na stručnim savjetima, vodstvu, trudu i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se prijateljima i kolegama koji su mi pružali potporu tijekom cijelog studiranja. Posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je omogućila studiranje te pružala podršku, razumijevanje i strpljenje svih ovih godina te bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće.*

## POPIS KRATICA

**AAFCO** (eng. *The Association of American Feed Control Officials*) - Američka udruga službenika za testiranje hrane

**ATP** - adenzin trifosfat

**BCAA** (eng. *branched-chain amino acids*) - aminokiseline razgranatog lanca

**DHA** (eng. *docosahexaenoic acid*) - dokozaheksaenska kiselina

**DHAP** - dihidroksiaceton fosfat

**DNK** - deoksiribonukleinska kiselina

**EPA** (eng. *eicosapentaenoic acid*) - eikozapentaenska kiselina

**FAD** - flavin adenin dinukleotid

**IgA** - imunoglobulin A

**IL-1** - interleukin 1

**IL-6** - interleukin 6

**LCT** (eng. *long chain triglycerides*) - dugolančani trigliceridi

**MCT** (eng. *medium chain triglycerides*) - srednjelančani trigliceridi

**MER** (eng. *maintenance energy requirements*) - održne energetske potrebe

**mGPDH** (eng. *mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase*) - mitohondrijska glicerol-3-fosfat dehidrogenaza

**MMPs** (eng. *matrix metalloproteinases*) - matriksne metaloproteinaze

**NAD<sup>+</sup>/NADH** - nikotinamid adenin dinukleotid

**NADPH** - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

**NET** - nedušične ekstraktivne tvari

**NRC** (eng. *National Research Council*) - nacionalno istraživačko vijeće

**RA** (eng. *recommended allowance*) - preporučeni unos

**RER** (eng. *resting energy requirements*) - energetske potrebe u mirovanju

**ROS** (eng. *reactive oxygen species*) - reaktivne vrste kisika

**SUL** (eng. *safe upper limit*) - sigurna gornja granica

**TNF- $\alpha$**  (eng. *tumor necrosis factor alpha*) - faktor nekroze tumora alfa

## POPIS SLIKA

**Slika 1.** Krebsov ciklus

**Slika 2.** Kruženje ketonskih tijela u organizmu

**Slika 3.** Warburgov efekt

**Slika 4.** Struktura mitohondrija u tumorskim stanicama

**Slika 5.** Utjecaj prehrane na bioluminiscenciju tumora

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1. METABOLIZAM KETONSKIH TIJELA.....	2
2.2. KETOGENA DIJETA NA TEMELJU DUGOLANČANIH TRIGLICERIDA .....	4
2.3. KETOGENA DIJETA NA TEMELJU SREDNJELANČANIH TRIGLICERIDA.....	5
2.4. OTKRIĆE KETOGENE DIJETE KAO OBLIKA TERAPIJE BOLESTI .....	6
2.5. METABOLIZAM U TUMORSKIM STANICAMA.....	7
2.6. METABOLIZAM GLUKOZE U TUMORSKIM STANICAMA .....	8
2.7. WARBURGOV EFEKT I NEDOSTATNO STANIČNO DISANJE KAO UZROK TUMORA.....	10
2.8. METABOLIZAM GLUTAMINA U TUMORSKIM STANICAMA .....	12
2.9. STRUKTURA I FUNKCIJA MITOHONDRIJA U TUMORSKIM STANICAMA .....	13
2.10. OVISNOST TUMORSKIH STANICA O GLUKOZI.....	15
2.11. METABOLIZAM MASTI U TUMORSKIM STANICAMA .....	16
3. RASPRAVA.....	17
3.1. SMJERNICE U HRANJENJU PASA I MAČAKA S NEOPLAZIJAMA .....	17
3.2. TUMORSKA KAHEKSIJA.....	18
3.3. POTREBE ZA BJELANČEVINAMA KOD PASA I MAČAKA S NEOPLAZIJAMA .....	19
3.4. UTJECAJ OMEGA-3 I OMEGA-6 MASNIH KISELINA NA TUMORSKE STANICE... ..	21
3.5. KORIŠTENJE ANTIOKSIDANSA U OBROKU .....	23
3.6. TRENUTNE PREPORUKE ZA MAKRONUTRIJENTE U PREHRANI PASA I MAČAKA S TUMOROM.....	24
3.7. ENERGETSKE POTREBE ONKOLOŠKIH PACIJENATA .....	26
3.8. PROCJENA PREHRAMBENOG REŽIMA I NUTRITIVNOG STATUSA ONKOLOŠKIH PACIJENATA.....	28
3.9. ENTERALNA I PARENTERALNA PREHRANA.....	30



3.10.	OCJENA KOMERCIJALNE HRANE I HRANE PRIPREMLJENE KOD KUĆE ZA PSE I MAČKE S TUMORIMA.....	33
3.11.	KETOGENA DIJETA I KALORIJSKA RESTRIKCIJA: MEHANIZMI DJELOVANJA 35	
3.12.	KETOGENA DIJETA KAO POTPORNNA TERAPIJA KONVENCIONALNOJ ONKOLOŠKOJ TERAPIJI.....	36
4.	ZAKLJUČAK .....	38
5.	POPIS LITERATURE .....	39
6.	SAŽETAK.....	52
7.	<i>SUMMARY</i> .....	53
8.	ŽIVOTOPIS .....	54

## 1. UVOD

Neoplazije predstavljaju jedan od najčešćih uzroka uginuća pasa i mačaka (BONNETT i sur., 2005.). Raspon u populaciji pasa iznosi od 18 - 23% sa većom incidencijom kod ženki (BRONSON, 1982.; EGENVALL i sur., 2005.). Među mačkama, neoplazije također često ugrožavaju život i kvalitetu života (SNYDER i sur., 2004.). Pod pojmom ketogene dijeta podrazumijevamo unos visokog udjela masti, umjerenog udjela proteina te niskog udjela ugljikohidrata, pri čemu dolazi do smanjenja metabolizma ugljikohidrata i proteina, s posljedičnim iscrpljivanjem glikogena u jetri i skeletnoj muskulaturi te povećanja metabolizma masti čime se ograničava opskrba glukozom, istovremeno osiguravajući adekvatne količine energetske supstrate u obliku masti za tvorbu ketonskih tijela (LIMA i sur., 2014., ALLEN i sur., 2014.). Posljedično unosu makronutrijenata u navedenim udjelima, dolazi do promjena u energetskom metabolizmu: koncentracija ketonskih tijela raste i postiže se stanje ketoze, a koncentracija glukoze pada tj. postiže se stanje hipoglikemije (BRANCO i sur., 2016.). Tijekom ketoze, jetra putem oksidacije masnih kiselina stvara acetil koenzim A, prvi supstrat u ciklusu limunske kiseline, koji se može dalje pretvoriti u ketonska tijela: acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat. Ketonska tijela se transportiraju iz jetre u ostala tkiva gdje se mogu natrag pretvoriti u acetil koenzim A. Stanje ketoze može se postići razdobljima posta ili smanjenim unosom tj. restrikcijom ugljikohidrata u prehrani (PAOLI i sur., 2015.). Mozak također može iskorištavati ketonska tijela za 60% energetske potrebe (VEECH, 2004.). Novija istraživanja ukazuju da su neoplazije primarno metabolička bolest, obilježena promjenama u proizvodnji energije putem oksidativne fosforilacije i fermentacije (SEYFRIED i sur., 2014.) te se smatra kako je moguće kontrolirati rast i razvoj tumora promjenom energetskog supstrata, točnije povećanim iskorištavanjem ketonskih tijela u oksidativnoj fosforilaciji te smanjenim iskorištavanjem glukoze i glutamina u fermentaciji i putem sinteze laktata. Budući da svaka životinja ima jedinstven metabolizam, nužno je prilagoditi i sam oblik metaboličke terapije tj. ketogene dijeta koja se koristi u tretiranju onkoloških pacijenata (SEYFRIED i sur., 2014.). Stoga bi promjene u prehrani, poput ketogene dijeta s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata, koje potiču oksidativni metabolizam mitohondrija, istovremeno limitirajući potrošnju glukoze, predstavljale mogući nutritivni pristup selektivnom metaboličkom stresu tumorskih stanica. Opisana su dva osnovna tipa ketogenih dijeta: ketogena dijeta na temelju dugolančanih triglicerida (eng. *long chain triglycerides*, LCT) i ketogena dijeta na temelju srednjelančanih

triglicerida (eng. *medium chain triglycerides*, MCT), od kojih je MCT ketogena dijeta jedina koja se primjenjuje u veterinarskoj medicini dok je korištenje LCT ketogene dijete opisano tek u vidu osobnih iskustava vlasnika koji su samoinicijativno koristili ovaj hranidbeni režim kroz nerecenziranu literaturu (knjige, članci). Dodatno, primjena ketogene dijete kod pasa i mačaka u vidu hranidbenog režima tijekom liječenja ili oporavka, kod onkoloških pacijenata, u postojećoj veterinarskoj znanstvenoj literaturi nije opisana, za razliku od humane medicine gdje postoji značajan broj istraživanja koja ukazuju na primjenu u onkološkom liječenju. Stoga je cilj ovog rada dati pregled dosadašnjih istraživanja iz područja dijetetike onkoloških pacijenata u veterinarskoj medicini, primjene ketogene dijete u navedenom slučaju i ukazati na moguće nedostatke ovakvog vida hranjenja pasa i mačaka.

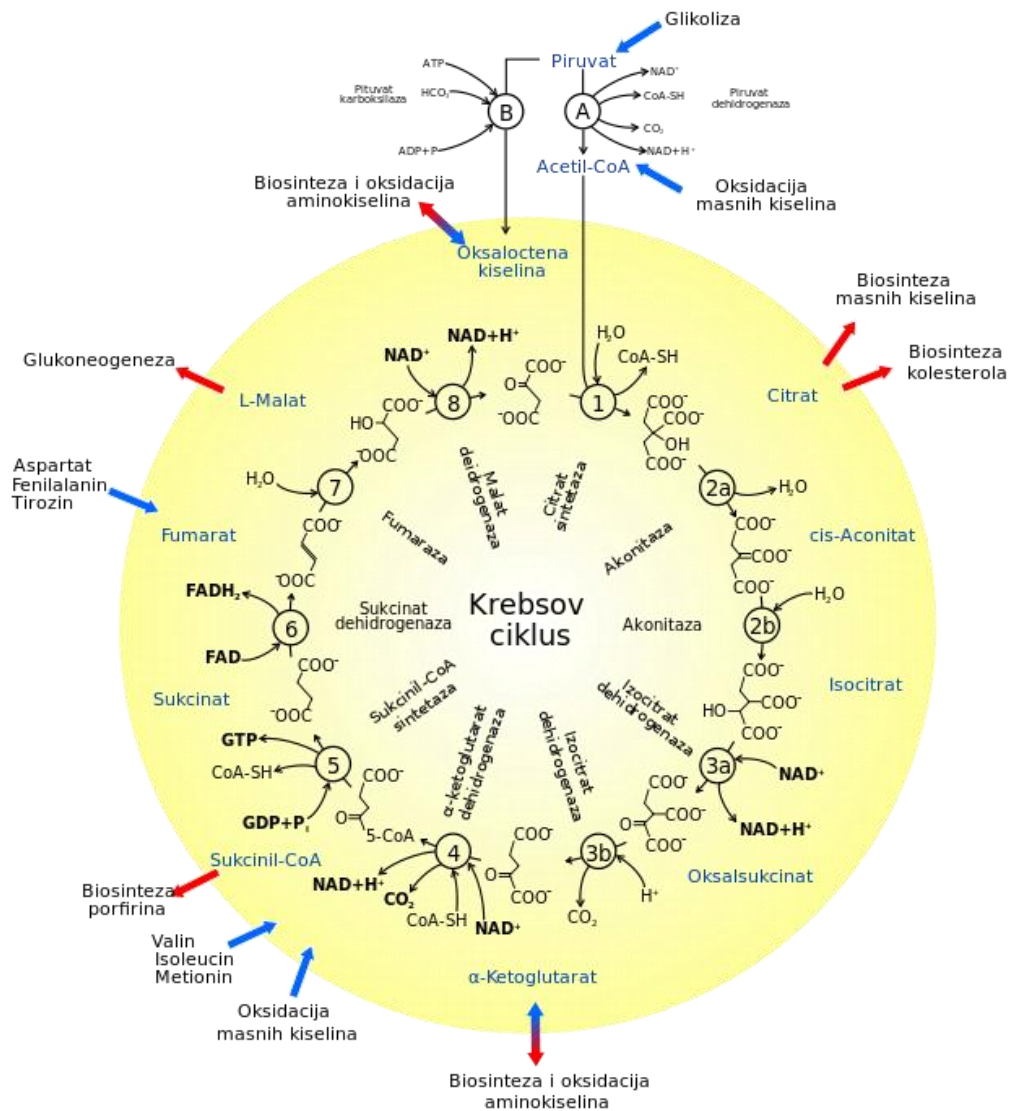
## 2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

### 2.1. METABOLIZAM KETONSKIH TIJELA

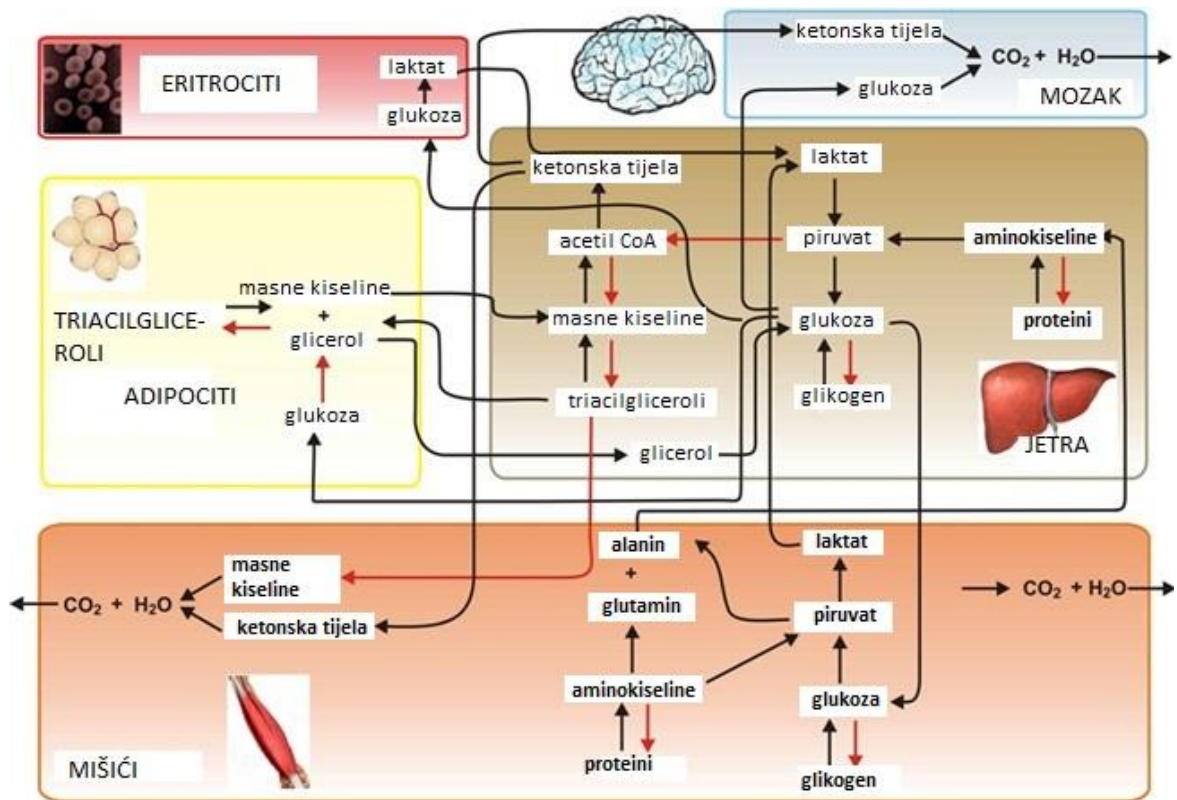
U organizmu, slobodne masne kiseline se u jetri pretvaraju u acil-koenzim A, koji se u mitohondrijima putem  $\beta$ -oksidacije pretvara u acetil koenzim A. Acetil koenzim A zatim ulazi u Krebsov ciklus pri čemu nastaje energija ili se pretvara u ketonska tijela: acetoacetat,  $\beta$ -hidroksibutirat i aceton. Ketonska tijela se dalje krvlju i limfom transportiraju u razna tkiva te se u mozgu, srcu, mišićima i ostalim tkivima koriste kao izvor energije (BRANCO i sur., 2016.).

Najzastupljenije ketonsko tijelo u krvi je  $\beta$ -hidroksibutirat, dok je acetoacetat vrlo nestabilan, a aceton se slabo metabolizira (BENDER, 2014.). Prosječna koncentracija ketonskih tijela u krvi ljudi je relativno niska, ispod 0,2 mM, dok tijekom ketoze raste do koncentracije od 7-8 mM (COURCHENSE-LOYER i sur., 2013.). Kod pasa i nakon dugoročnog posta ne dolazi do razvoja značajne ketonemije (DE BRUIJNE i sur., 1981.). Također, ekskrecija ketonskih tijela urinom tijekom gladovanja ne prelazi više od 1%. Dodatno, distribucijski volumen ketonskih tijela u odnosu na kg tjelesne mase, ne mijenja se tijekom gladovanja. U odnosu na tjelesnu masu, razina pretvorbe ketonskih tijela tijekom noćnog posta dvostruko je veća kod ljudi nego kod pasa, dok je koncentracija ketonskih tijela najmanje deset puta veća kod ljudi. Tijekom dugoročnog posta, pretvorba ketonskih tijela je otprilike trostruko veća kod čovjeka nego kod pasa na postu, dok je ukupna koncentracija ketonskih tijela oko 40 puta viša kod

ljudi. Spomenuti podaci upućuju na to da psi iskorištavaju ketonska tijela daleko učinkovitije od ljudi. Unos ketonskih tijela u ekstrahepatičkim tkivima pasa značajno više ovisi o koncentraciji u odnosu na unos kod ljudi. Stoga je niska koncentracija ketonskih tijela kod pasa tijekom gladovanja posljedica učinkovitog perifernog iskorištavanja, a ne smanjene hepatske proizvodnje. Razina inzulina u krvi ne mijenja se značajno tijekom gladovanja što je bitno za poboljšano iskorištavanje ketonskih tijela (DE BRUJINE i VAN DEN BROM, 1985.).



Slika 1. Krebsov ciklus (Izvor: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Krebsov\\_ciklus](https://hr.wikipedia.org/wiki/Krebsov_ciklus))



**Slika 2.** Kruženje ketonskih tijela u organizmu (Izvor: EL BACHA i sur., 2010.)

## 2.2. KETOGENA DIJETA NA TEMELJU DUGOLANČANIH TRIGLICERIDA

Najčešće korištena ketogena dijeta u humanoj medicini temelji se na dugolančanim trigliceridima (LCT), a najčešće podrazumijeva unos masti prema proteinima i ugljikohidratima u omjeru 4:1, ili rijede u omjeru 3:1, 2:1 ili 1:1 (WESTMAN i sur., 2008.). Kod pasa i mačaka primjena ovog oblika ketogene dijetе kao hranidbeni protokol u terapiji onkoloških pacijenata (pasa i mačaka) koristi se među pobornicima hranjenja pasa obrokom na bazi sirovog mesa te su zabilježena individualna pozitivna iskustva pri korištenju, pri čemu se koriste omjeri od 1:1 do 2:1 (udio masti: udio bjelančevina i ugljikohidrata) pri čemu je udio ugljikohidrata prisutan u obliku sirove vlaknine u prosjeku od 2% - 3%, a NET-a manje od 2%, na bazi suhe tvari. Međutim, do danas nisu provedena znanstvena istraživanja koja bi navedene pozitivne učinke potvrdila. Mogući razlog za navedeno je izrazito visok udio masti u obroku što u tehnološkom smislu proizvodnje ekstrudirane ili konzervirane hrane može predstavljati izazov, dodatno dokazano je kako visok udio masti uz smanjeni udio bjelančevina 28:60:9 (ugljikohidrati : masti : bjelančevine) može dovesti do visoke incidencije pankreatitisa i masne infiltracije jetre (LINSDAY i sur., 1948.). No navedeno istraživanje je

koristilo obrok u kojem je udio bjelančevina niži od preporučenog, a protokol hranjenja temeljen je na obroku čija je energetska vrijednost bila dvostruko veća od propisanih (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2006.). Nasuprot tomu, istraživanje koje je pratilo biokemijske promjene tijekom rada pasa za vuču saonica pri čemu se koristio obrok koji nije sadržavao ugljikohidrate (ugljikohidrati, masti i bjelančevine u omjerima od 0:37:57 na bazi suhe tvari) nije zabilježilo negativne učinke takvog obroka na biokemijske pokazatelje, pri čemu psi nisu razvili znakove hipoglikemije, ketoze, uremije ili druge metaboličke poremećaja kada su bili hranjeni obrokom bez ugljikohidrata tijekom 9 tjedana (KRONFELD i sur. 1977.). Glukoneogenetski kapacitet pasa prilagođen obroku bez ugljikohidrata mora biti dostatan da se sinteza potrebne glukoze vrši iz prekursora poput aminokiselina i derivata glicerola iz hrane, čak i kada ukupna razina energetskog metabolizma dosegne razinu četiri puta veću od razine uzdržanih potreba, kao što je slučaj u provedenom istraživanju tijekom natjecateljske sezone (KRONFELD i sur. 1977.). Nadalje, istraživanje je dokazalo kako koncentracije uree, kreatinina, bilirubina, eritrocita, amilaze i alkalne fosfataze ne ukazuje na disfunkciju jetre ili bubrega, bez obzira na visok udio bjelančevina u obroku (KRONFELD i sur. 1977.) te se smatra kako korištenjem obroka sa dostatnim udjelom bjelančevina, udio masti može ostati razmjerno visok (omjer bjelančevine : masti na bazi suhe tvari u omjeru većem od 1 : 1), dok se omjer manji od 1 mora koristiti uz oprez (FEDIAF, 2018). Korištenje LCT dijete u pravom smislu u prehrani pasa i mačaka, gdje je udio energije masti 3-4 puta veći od udjela energije dobivenog iz bjelančevina i ugljikohidrata nije znanstveno potvrđeno, iako se njegova primjena promovira putem neregulirane literature, knjiga i članaka.

### 2.3. KETOGENA DIJETA NA TEMELJU SREDNJELANČANIH TRIGLICERIDA

Ketogena dijeta sa srednjelančanim trigliceridima (MCT) osmišljena je kako bi unaprijedila nedostatke klasične ketogene dijete sa dugolančanim trigliceridima. Osnovne masne kiseline koje se koriste u MCT-u su kaprilna i dekanska kiselina te u nešto manjem omjeru kapronska (heksanska) i laurinska kiselina. MCT dijeta, za razliku od LCT dijete, ne bazira se na omjerima makronutrijenata već kalorijama koje potječu od navedenih masnih kiselina s ciljem stvaranja ketonskih tijela (LIU i WANG, 2013.). MCT ketogena dijeta jedina je ketogena dijeta koja bilježi svoju primjenu u veterinarskoj medicini, točnije u hranidbi pasa i mačaka (LAW i sur., 2015.). Osnovna prednost MCT dijete je bolja apsorpcija i brži transport masnih

kiselina u jetru, a posljedično tome i brža  $\beta$ -oksidacija te nastanak ketonskih tijela (GIORDANO i sur., 2014.). Suprotno, dugolančani trigliceridi karakteristični za LCT oblik ketogene dijeta transportiraju se putem *ductus thoracicus* u obliku hilomikrona do krvi. Nadalje, za ulazak dugolančanih triglicerida u mitohondrije, u kojima se odvija proces  $\beta$ -oksidacije, potreban je karnitin kao nosač (FERREIRA i sur., 2014.). Iz navedenog slijedi da je metabolizam dugolančanih triglicerida u odnosu na metabolizam srednjelančanih triglicerida sporiji te iziskuje više energije pa je tako prilikom korištenja srednjelančanih triglicerida tj. MCT oblika ketogene dijeta potrebno manje masti kako bi se postigla određena koncentracija ketonskih tijela i samo stanje ketoze. Također, manji udio masti i samim time veći udio proteina i ugljikohidrata doprinosi većoj palatabilnosti obroka (GIORDANO i sur., 2014.). Ipak, budući da klinički znakovi pojave pankreatitisa mogu nastati kod prehrane pasa i mačaka obrocima s visokim udjelom masnoće, ketogena dijeta trebala bi se primjenjivati s oprezom, posebice kod pasa s povećanim rizikom od razvoja pankreatitisa i kod pretilih pasa (LARSEN i sur., 2014.). Svaka se dijeta mora uskladiti kako bi se postigla idealna razina ketonskih tijela, a samim time i najbolji rezultat primjene. Pri izradi prehranbenog plana bitno je prilagoditi oblik ketogene dijeta svakom pacijentu pojedinačno, uzimajući pritom u obzir kliničku dijagnozu, starost, spol, težinu, razinu aktivnosti te suradljivost pacijenta (LIU i WANG, 2013.). Pridržavanje i učinkovitost ketogene dijeta mogu se određivati mjerenjem koncentracije  $\beta$ -hidroksibutirata u krvi i urinu (GILBERT i sur., 2000.).

#### 2.4. OTKRIĆE KETOGENE DIJETE KAO OBLIKA TERAPIJE BOLESTI

Znanstvena literatura dvadesetog stoljeća pruža nekoliko radova koji predlažu pozitivan učinak kratkog posta kod ljudi u trajanju od 2-3 tjedna na razne bolesti, uključujući epilepsiju (WHELESS, 2004.). S razvojem sigurnih i učinkovitih antikonvulziva, 1950-ih godina, zanimanje za ketogenu dijetu oslabilo je, no ona se i dalje primjenjivala u slučajevima slabog odgovora na ostale oblike terapije. Na temelju kliničkih iskustava, ketogena dijeta ponovo se počela primjenjivati sredinom 1990-ih godina, kao glavna i prihvatljiva alternativa u liječenju epilepsije kod djece koja ne reagiraju na druge oblike terapije (NEAL i sur., 2008.). No kod pasa, moguća učinkovitost primjene ketogene dijeta i dalje ostaje nepoznata. Mogući razlog otežanoj provedbi istraživanja učinka ketogene dijeta na psima je utoliko što psi ne postaju lako ketotični, što je posljedica učinkovitog perifernog iskorištavanja ketonskih tijela (DE

BRUIJNE i VAN DEN BROM, 1985.). Primjena prekursora ketonskih tijela s ciljem izazivanja ketoze kod pasa nije bila učinkovita budući da se prekursori očito iskoriste unutar par sati od same aplikacije (PUCHOWICZ i sur., 2000.). Ipak istraživanja novijeg datuma ukazala su na obećavajuće rezultate kod primjene ketogene dijeta u epileptičnih pasa. Naime, utvrđeno je kako je učestalost napadaja značajno manja kod pasa hranjenih ketogenom dijetom sa srednjelančanim trigliceridima. Također, primjena ketogene dijeta rezultirala je značajnim porastom  $\beta$ -hidroksibutirata u krvi u usporedbi s kontrolnim obrokom, pri čemu nije bilo značajnih promjena u koncentraciji glukoze u krvi i tjelesne težine (LAW i sur., 2015.).

## 2.5. METABOLIZAM U TUMORSKIM STANICAMA

Tumorigeneza ovisi o reprogramiranju staničnog metabolizma, što je izravna i neizravna posljedica onkogenih mutacija. Uobičajeno svojstvo metabolizma tumorskih stanica je sposobnost pribavljanja potrebnih nutrijenata iz često siromašnog okoliša te iskorištavanje tih nutrijenata za održavanje i stvaranje nove biomase. Promjene intra i ekstracelularnih metabolita koje prate metaboličko reprogramiranje svojstveno tumorima, imaju snažan učinak na ekspresiju gena, diferencijaciju stanica i tumorski mikrookoliš. U skladu sa spomenutim, Pavlova i suradnici podijelili su poznate metaboličke promjene povezane s tumorima u 6 skupina: 1. nereguliran unos glukoze i aminokiselina, 2. korištenje oportunističkih oblika nutrijenata, 3. korištenje metabolita glikolize i ciklusa limunske kiseline za biosintezu i sintezu NADPH, 4. povećana potreba za dušikom, 5. promjene u regulaciji gena uzrokovane metabolitima te 6. interakcije metabolita s mikrookolišem. Dok rijetki tumori pokazuju svih 6 obilježja, većina ih pokazuje nekoliko. Poznavanje određenih obilježja individualnog tumora u konačnici može doprinjeti boljoj klasifikaciji tumora i samim time usmjeravanju terapije. Danas je poznato da metaboličke promjene povezane s tumorigenezom prate sve faze interakcije staničnih metabolita: 1. utjecaj na ulazak metabolita u stanicu te povećanje sposobnosti pribavljanja potrebnih nutrijenata, 2. oblikovanje preferiranog načina iskorištavanja nutrijenata metaboličkim putevima koji doprinose staničnim tumorigenim svojstvima te 3. stvaranje dugotrajnih učinaka na sudbinu stanica, među kojima su promjene u diferencijaciji samih tumorskih stanica, kao i komponentama tumorskog mikrookoliša (PAVLOVA i THOMPSON, 2016.).



## 2.6. METABOLIZAM GLUKOZE U TUMORSKIM STANICAMA

Nedavna istraživanja ukazuju na potrebu tumorskih stanica ne samo za ATP-om nastalim procesom glikolize, već i za prekursorima dobivenim iz glikolitičkih metabolita, koji su nužni za proliferaciju i invaziju okolnog tkiva (CHESNEY, 2006.). Intenzivna pretvorba glukoze u piruvat ili laktat, prisutna u tumorskim stanicama, također mijenja intracelularni pH, uzrokujući apoptozu okolnih zdravih stanica. Povećan transport glukoze (BIRNBAUM i sur., 1987.) i pojačana ekspresija onkogenih povezanih s transportom glukoze (FLIER i sur., 1987.), također je prisutna u tumorskim stanicama.

Brojna istraživanja provedena su kako bi se odredio i objasnio promijenjen metabolizam mitohondrija u tumorskim stanicama. Neovisno o mehanizmu, pojačana glikoliza, koja završava proizvodnjom laktata, promovira rast tumorskih stanica u nekoliko vrsta uključujući i pse (OGILVIE i VAIL, 1992.). Domaćin zatim treba utrošiti energiju kako bi pretvorio laktat u glukozu kroz ciklus limunske kiseline, stvarajući tako pozitivan energetske balans za tumorske stanice i negativan energetske balans za domaćina (VAIL i sur., 1990.). Kod pasa su uočene promijene perifernog odlaganja glukoze, jetrene glukoneogeneze, učinka inzulina te ukupne oksidacije i iskorištavanja glukoze (OGILVIE i sur., 1992.). Uspoređujući serumske vrijednosti laktata i inzulina nakon 90 minutnog intravenoznog testa tolerancije glukoze, izmjerene su značajno više vrijednosti kod pasa s limfomom u odnosu na kontrolnu skupinu (VAIL i sur., 1990.). Nadalje, kod podskupine pasa s nehematopoetskim tumorima (npr. osteosarkomom, adenokarcinomom mliječne žlijezde i plućnim bronhogennim adenokarcinomom), bila je prisutna hiperlaktatemija i hiperinzulinemija i nakon potpune ekscizije tumora (OGILVIE i sur., 1997.). Pretpostavlja se da isto vrijedi i za mačke, no do danas nema istraživanja koja bi potvrdila navedene promijene. Hrana bogata ugljikohidratima također povećava ukupnu količinu proizvedenog laktata, kada se daje psima s limfomom. Srednja vrijednost serumskih koncentracija glukoze, laktata i inzulina, mjerena tijekom testa tolerancije hrane, često je bila povišena u pasa hranjenih većim udjelom ugljikohidrata i manjim udjelom masti (9% masti u suhoj tvari i 58% ugljikohidrata u suhoj tvari), u usporedbi sa psima koji su bili hranjeni većim udjelom masti i manjim udjelom ugljikohidrata (37% masti u suhoj tvari i 14% ugljikohidrata u suhoj tvari) (OGILVIE i sur., 1992.).

Izazvan porast koncentracije laktata može dodatno opteretiti metabolizam domaćina koji pretvara laktat natrag u glukozu i tako dodatno povećava energetske potrebe stanice. Ova činjenica može biti iznimno važna kod kritičnih onkoloških pacijenata u septičnom stanju,

koji zahtjevaju intenzivnu tekućinsku terapiju. Također je bitno uzeti u obzir činjenicu da tekućine koje sadrže glukozu mogu dodatno potaknuti razvoj septičnog stanja u takvih pacijenata. Budući da su kod onkoloških pacijenata prisutne promijene u iskorištavanju glukoze i inzulina, briga o prehranbenim ugljikohidratima tj. glukozu dodatno je opravdana ako uzmemo u obzir i promijenjen oksidativni metabolizam tumorskih stanica te metabolički mehanizam stresne hiperglikemije (MECHANICK, 2006.).

Iskorištavanje probavljivih ugljikohidrata može biti smanjeno radi periferne inzulinske rezistencije. Prehrana bogata lakoprobavljivim ugljikohidratima može uzrokovati hiperglikemiju, glukozuriju, hiperosmolarnost, jetrenu disfunkciju, respiratornu insuficijenciju i hiperlaktatemiju. Sve dok nisu prisutne detaljnije informacije o učincima hiperlaktatemije kod kritično bolesnih onkoloških pacijenata, nadoknada tekućine infuzijskim pripravcima koje sadrže glukozu ili laktat generalno treba izbjegavati. Udio lakoprobavljivih ugljikohidrata u suhoj tvari kod pasa s tumorom ne bi smio iznositi više od 25%. Kod mačaka specifična uloga prehranbenih ugljikohidrata još uvijek nije točno objašnjena. Iako se metabolizam ugljikohidrata kod mačaka razlikuje od onog kod pasa, pretpostavlja se da tumorske stanice mačaka iskorištavaju ugljikohidrate kao izvor energije. Redistribucija heksokinaze i njen utjecaj na razinu glikolize u tumorskim stanicama može biti od posebnog značaja prilikom izrade prehranbenog režima mačaka s tumorom (SAKER i SELTING, 2010.).

Odnos onkoloških gena i staničnog energetskeg metabolizma samo je djelomično poznat (RAMANATHAN i sur., 2005.). Nekoliko autora pokazalo je da genetske alteracije koje promoviraju razvoj tumora direktno utječu na energetskeg metabolizam posredovan glukozom (PELICANO i sur., 2006.). Gillies i suradnici smatraju da je glikoliza u tumorskim stanicama pojačana radi stvaranja kisele sredine, koja predstavlja evolucijsku prednost tumorskih stanica u odnosu na zdrave parenhimske stanice koje invadiraju (GILLIES i sur., 2008.). Iskorištavanje glukoze stvara kiselu sredinu, a smanjena perfuzija *in situ* lezija može pogoršati pad intersticijskog pH (SCHORNACK i sur., 2003.). Dokazano je da niži pH povećava invazivnost (SMALLBONE i sur., 2005.). Stoga jedan od mehanizama tumorske progresije može uključivati pojačanu glikolizu koja dovodi do acidoze i invazije. Hipoteza o invaziji posredovanoj kiselim pH pretpostavlja da tumorske stanice izlučuju  $H^+$  dobiven iz glukoze, što uzrokuje razgradnju ekstracelularnog matriksa i tako omogućuje učinkovitiju invaziju. Spomenuta hipoteza potvrđena je teoretski (GATENBY i GAWLINSKI, 2001.) i empirijski (GATENBY i sur., 2006.). Povećan unos fludeoksigluoze je u negativnoj korelaciji s

ishodom mnogih tumora (GAMBHIR i sur., 2001.), kao i povišena koncentracija laktata (BRIZEL i sur., 2001.). Geni za glikolizu su općenito pojačano aktivirani u tumorima (MIKURIYA i sur., 2007.). Gillies i suradnici (2008.) pokazali su da brojni faktori koji utječu na unos i iskorištavanje glukoze sudjeluju u pojačanoj aerobnoj glikolizi tumorskih stanica (GILLIES i sur., 2008.). Povećana proizvodnja i izlazak kiseline iz stanica, uz slabu perfuziju, stvara kiseli ekstracelularni pH tumora (GILLIES i sur., 2002.). Dugo se smatralo da je acidoza toksična posljedica pojačane glikolize no u posljednje vrijeme se pretpostavlja da je selektivno toksična za normalan parenhim. U mnogim vrstama tumora, akutno ili kronično izlaganje niskom pH stimulira *in vitro* invaziju i *in vivo* metastaze (GILLIES i sur. 2008.).

## 2.7. WARBURGOV EFEKT I NEDOSTATNO STANIČNO DISANJE KAO UZROK TUMORA

Obilježje gotovo svih tumorskih stanica je promijenjen metabolički fenotip, kojeg je prvi opisao Otto Warburg (WARBURG i sur., 1927.), a uključuje promjenu metabolizma od staničnog disanja prema glikolizi, neovisno o dostupnosti kisika. Warburgov efekt ili aerobna glikoliza podrazumijeva nastanak laktata iz glukoze, redukcijom piruvata u aerobnim uvjetima. Agresivini tumori često iskazuju tu metaboličku promjenu i veću ovisnost o glikolitičkom nastanku ATP-a. Većina zdravih stanica pak koristi piruvat za proizvodnju ATP-a putem staničnog disanja u mitohondrijima, u prisutnosti kisika. Efraim Racker prvi je opisao pojačanu aerobnu glikolizu u tumorskim stanicama kao „Warburgov efekt“. Warburg je pak taj fenomen nazvao „aerobna fermentacija“ kako bi naglasio neobičnu proizvodnju laktata u aerobnim uvjetima (PEDERSEN, 2007.). Smatra se da je pojačana glikoliza odgovor na hipoksične uvjete karakteristične za mikrookoliš malignih stanica (GATENBY i GILLIES, 2004.).

Zdrave stanice mitohondrijima, putem ciklusa limunske kiseline, metaboliziraju piruvat dobiven glikolizom. Suprotno tome, tumorske stanice uglavnom koriste piruvat za nastanak laktata, putem mliječno-kiselog vrenja, što ima određene prednosti (BRANCO i sur.,2016.). Prvo, na taj način nastaje više ugljikovih spojeva, koji se kasnije koriste za sintezu makromolekula i na taj način pospješuju proliferaciju (VANDER HEIDEN i sur., 2009.). Drugo, zaobilazi se oksidativan metabolizam u mitohondrijima i nastanak reaktivnih vrsta kisika (ROS). Time se pospješuje preživljavanje tumorskih stanica, budući da su one u odnosu na zdrave stanice osjetljivije na medijatore koji aktiviraju apoptozu posredovanu reaktivnim

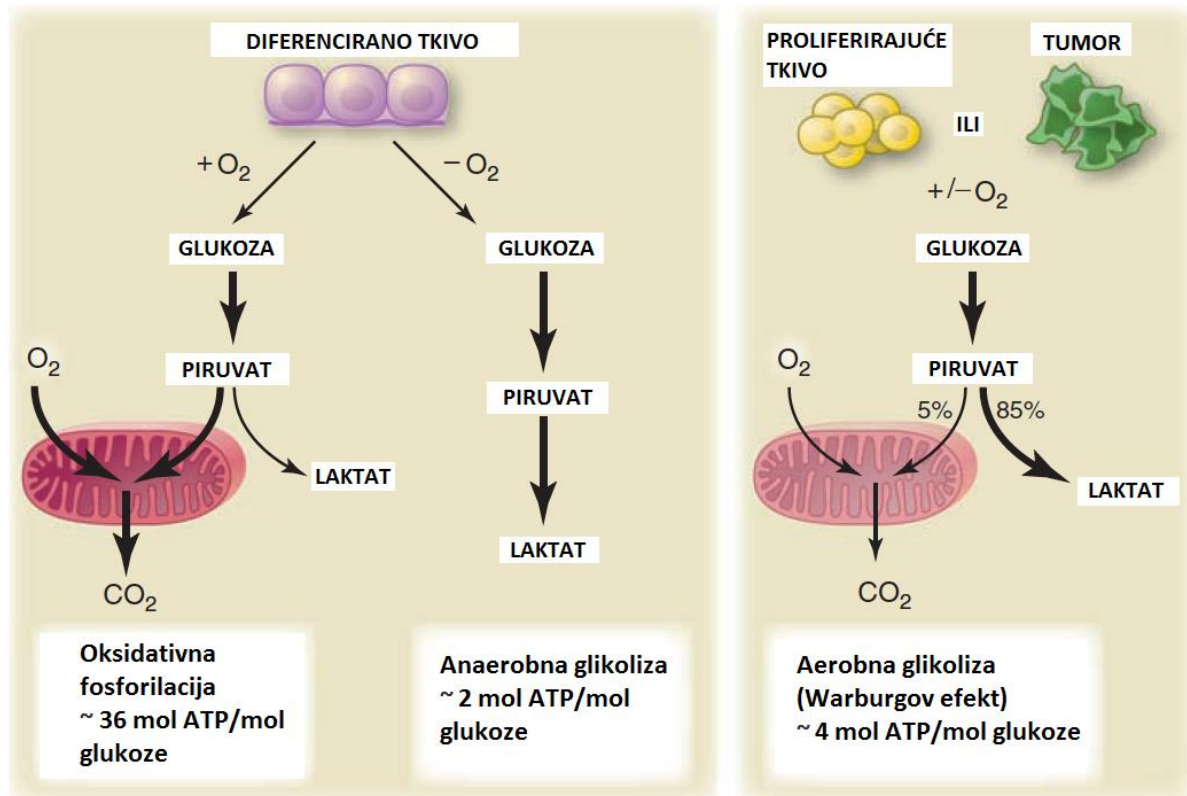
vrstama kisika (AYKIN-BURNS i sur., 2009.). Na kraju, pojačanim iskorištavanjem glukoze nastaje kisela sredina koja pospješuje invazivnost i prodiranje tumorskih stanica u okolno tkivo (PEPPICELLI i sur., 2014.).

Tumorske stanice aerobnom fermentacijom stvaraju ATP u citosolu i konzumiraju značajno veće količine glukoze od zdravih stanica, no manje uspješno. Aerobna fermentacija stvara ukupno 2 molekule ATP-a u usporedbi s otprilike 36 molekula ATP-a nastalih u ciklusu limunske kiseline i oksidativnoj fosforilaciji. Uočeno je do 200 puta veće iskorištavanje glukoze nego u zdravim stanicama. Taj neprirodan oblik bioenergetike i ovisnost o glukozi postali su obilježje karcinoma. Otto Warburg prvi je pretpostavio da tumori nastaju kao posljedica nedostatnog staničnog disanja tj. oštećenog metabolizma mitohondrija, a glavne pretpostavke njegove teorije bile su: 1. Nedostatno stanično disanje potiče kancerogenost i na kraju nastanak tumora., 2. Energija dobivena glikolizom postupno nadoknađuje nedostatak energije dobivene oksidativnom fosforilacijom., 3. Proces glikolize odvija se u tumorskim stanicama i u aerobnim uvjetima., 4. Promijene staničnog disanja vremenom postaju ireverzibilne (PEDERSEN, 2007.).

Jedna od najistaknutijih i općenitih metaboličkih promjena u tumorskim stanicama je pojačana glikoliza čak i u prisutnosti kisika (WARBURG, 1956.). Iako se smatralo da pojačano iskorištavanje glukoze u tumorskim stanicama potpomaže pojačanu proliferaciju i energetske zahtjeve tumorskih stanica, nedavna istraživanja predlažu da pojačana glikoliza u tumorskim stanicama predstavlja adaptacijski odgovor na oksidativni stres uzrokovan promijenjenim oksidativnim metabolizmom mitohondrija (AYKIN-BURNS i sur., 2009.). Ovi podaci podržavaju hipotezu da tumorske stanice ovise o povećanom iskorištavanju glukoze s ciljem očuvanja homeostaze redoks procesa, koja je narušena povećanom redukcijom kisika ( $O_2$ ) u  $O_2^{\cdot-}$  oblik i  $H_2O_2$  u mitohondrijima (ALLEN i sur., 2013.).

Konverzija piruvata u mliječnu kiselinu stvara kisele uvjete u mikrookolišu tumora i tako olakšava invaziju i metastaziranje (STERN i sur., 2002.). Nadalje, laktat suprimira proliferaciju citokina i tvorbu citokina od humanih citotoksičnih T limfocita te značajno smanjuje citotoksičnost (FISCHER i sur., 2007.). Terapije dizajnirane za pogađanje aerobnog metabolizma tumora, mogu selektivno uništiti maligne stanice koje pokazuju spomenutu metaboličku alteraciju. Iz navedenog proizlazi da rast, proliferacija, tvorba energije i transformacija tumorskih stanica uvelike ovise o dostupnosti glukoze. Brojna istraživanja ukazuju na povezanost visoke koncentracije glukoze i njenog iskorištavanja sa lošom prognozom kod onkoloških pacijenata (MAKINOSHIMA i sur., 2015.). Radi navedenih

specifičnosti metabolizma tumorskih stanica te njihove nemogućnosti prilagodbe i genomske nestabilnosti, ketogena dijeta omogućuje njihovo selektivno izgladnjivanje u odnosu na zdrave stanice koje mogu metabolizirati ketonska tijela (SEYFRIED i sur., 2011.).



**Slika 3.** Warburgov efekt (Izvor: <https://medium.com/@drjasonfung/the-paradox-of-cancers-warburg-effect-7fb572364b81>)

## 2.8. METABOLIZAM GLUTAMINA U TUMORSKIM STANICAMA

Nedavno je oksidativna fosforilacija u tumorskim stanicama opisana kao „pseudo respiracija“, koja može djelomično biti posljedica mitohondrijske fermentacije glutamina i fosforilacije na razini supstrata u tumorskim mitohondrijima (SEYFRIED, 2011.). Osim glukoze, glutamin je prepoznat kao značajan izvor energije mnogih tumorskih stanica uključujući gliome (SEYFRIED i SHELTON, 2010.). Dugoročna ovisnost o neoksidativnom energetskom metabolizmu, uključujući fermentaciju glukoze i aminokiselina te fosforilaciju na razini supstrata, može uzrokovati genomsku nestabilnost i ostala prepoznatljiva obilježja raka (SEYFRIED i SHELTON, 2010.). Glukoza i glutamin su bitni izvori energije za metabolizam

tumorskih stanica (SEYFRIED i sur., 2011.). Zabilježeno je da neurotoksičnost od mehaničke traume tj. operacije, radioterapija i kemoterapija pojačavaju upalu i razinu glutamina u tkivu (KALLENBERG i sur., 2009.). Za razliku od ekstrakranijalnog tkiva gdje je glutamin najdostupnija aminokiselina, u mozgu je podrobno reguliran putem glutamat-glutamin ciklusa (HAWKINS, 2009.). Glutamat je važan ekscitacijski neurotransmiter koji mora biti uklonjen ubrzo nakon otpuštanja sa sinapse kako bi se spriječilo ekscitotoksično djelovanje (TAKANO i sur., 2001., HAWKINS, 2009.). Glija stanice posjeduju transportere za uklanjanje ekstracelularnog glutamata, koji se metabolizira u glutamin i vraća natrag u neurone. Neuroni metaboliziraju glutamin u glutamat, koji se zatim ponovo pakira u sinaptičke vrećice za daljnje otpuštanje (HAWKINS, 2009.). Ciklus glutamat-glutamin održava nisku razinu ekstracelularnog glutamata i glutamina u normalnom neuralnom parenhimu. Poremećaj ciklusa glutamin-glutamat može uzrokovati neurotoksičnost i omogućiti tumorskim stanicama glioblastoma pristup glutaminu (SEYFRIED i sur., 2010.).

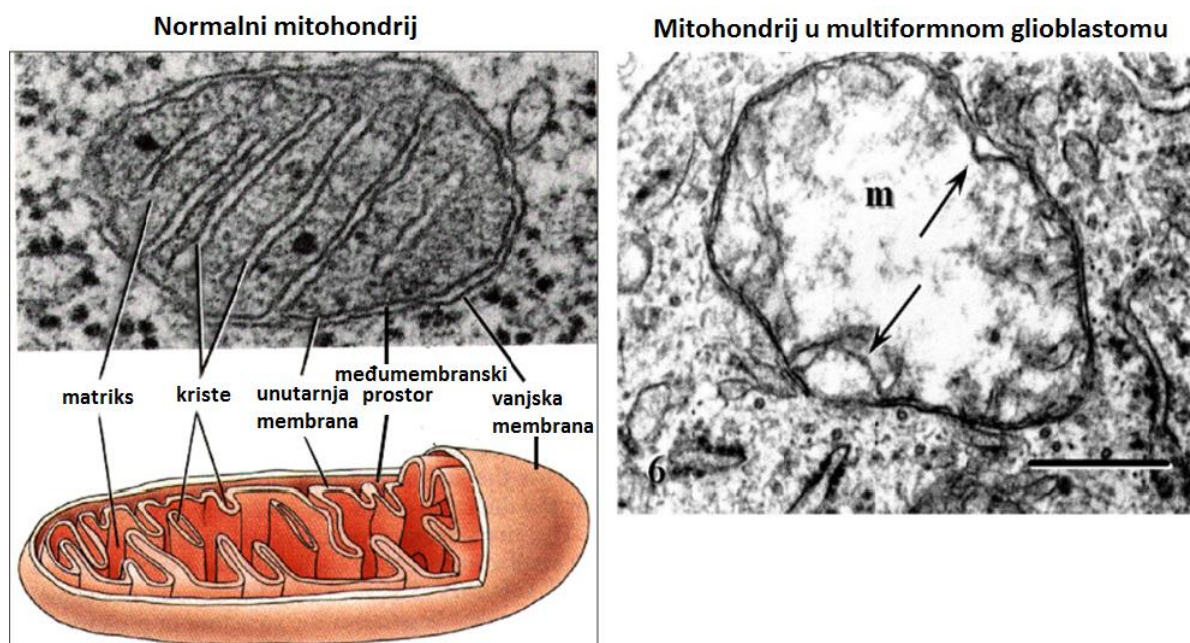
Glutamin, koji je uz glukozu najvažniji supstrat za rast, ne osigurava samo ugljik, već i reducirani dušik za *de novo* biosintezu raznih dušičnih spojeva. Stoga glutamin osigurava dušik potreban za biosintezu purinskih i pirimidinskih nukleotida, glukozamin-6-fosfata te neesencijalnih aminokiselina.

## 2.9. STRUKTURA I FUNKCIJA MITOHONDRIJA U TUMORSKIM STANICAMA

Čvrsti dokazi sakupljeni od brojnih znanstvenika tijekom mnogo godina, indiciraju da su mitohondrijske abnormalnosti obilježje svih karcinoma, uključujući i karcinom mozga. One kompromitiraju nastanak energije dobivene u procesu oksidativne fosforilacije (SEYFRIED i SHELTON, 2010.). Struktura mitohondrija usko je povezana sa njihovom funkcijom. Dokazano je kako se ultrastruktura mitohondrija u tumorskim stanicama znatno razlikuje od one u zdravim stanicama (SEYFRIED i sur., 2010.). Funkcija mitohondrija i proces oksidativne fosforilacije ne mogu biti normalni u tumorskim stanicama koje sadrže manje ili uopće ne sadrže mitohondrije. Stoga bi procesi glikolize i općenito fermentacije trebali biti pojačani, kako bi se nadoknadio nedostatak energije (ELLIOTT, 2012.). Dokazana je povezanost jake glikolitičke aktivnosti i tvorbe laktata, prisutne kod većine malignih tumora, sa nepravilnostima mitohondrijske strukture u tumorskim stanicama (SEYFRIED, 2012.). Za razliku od mitohondrija s urođenim promijenama, u kojima se glikolizom ne može

kompensirati nedostatna proizvodnja energije, mitohondriji u tumorskim stanicama u potpunosti mogu glikolizom nadoknaditi manjak energije nastao nedostatnom oksidativnom fosforilacijom (SEYFRIED, 2012.).

Pedersen (1978.) je zaključio kako 1. Mitohondriji tumorskih stanica imaju nepravilnu morfologiju i ultrastrukturu te reagiraju različito na promjene u staničnom mediju, u odnosu na mitohondrije zdravih stanica., 2. Sastav proteina i masti znatno se razlikuje u mitohondrijima tumorskih stanica, u usporedbi sa zdravim stanicama., 3. Gubitak protona i razdvajanje prijenosa elektrona od sinteze ATP-a veći su u mitohondrijima tumorskih stanica., 4. Regulacija kalcija je oštećena u mitohondrijima tumorskih stanica., 5. Sustav anionskih transportera u membrani mitohondrija je abnormalan ili disreguliran u brojnih vrsta tumora., 6. Oštećenje transportnog sustava elektrona iz citoplazme u mitohondrije nije odgovorno za pojačanu glikolizu u tumorskim stanicama., 7. Piruvat se ne oksidira efikasno u mitohondrijima tumorskih stanica., 8. Mitohondriji tumorskih stanica sadrže heksokinazu sličnu fetalnoj., 9. Nedostatno stanično disanje uzrokuje povećanu proizvodnju laktata u tumorskim stanicama. Iz navedenog se može zaključiti da su struktura, funkcija i respiratorni kapacitet mitohondrija u određenoj mjeri nepravilni u svim vrstama tumorskih stanica (SEYFRIED i sur., 2014.).



**Slika 4.** Struktura mitohondrija u tumorskim stanicama (Izvor: SEYFRIED i sur., 2011.)

## 2.10. OVISNOST TUMORSKIH STANICA O GLUKOZI

Glikoliza je proces enzimatske razgradnje glukoze do piruvata, koji se u prisutnosti kisika pretvara u acetilkoenzim A i ulazi u ciklus limunske kiseline u mitohondrijima. U odsutnosti kisika, piruvat se prevodi u laktat. Zdrave stanice povezuju sintezu piruvata sa procesom oksidativne fosforilacije u mitohondrijima kako bi učinkovito stvorile ATP te obično glikolizu i sintezu laktata drže na niskoj razini. Za razliku od normalnih stanica, tumorske stanice pokazuju povećanu potrošnju glukoze, čak i u aerobnim uvjetima, što se najvjerojatije događa zbog poremećaja u mitohondrijskom staničnom disanju pri čemu pojačana glikoliza predstavlja kompenzatorni odgovor (WARBURG, 1956.)

Uz neobičnu aerobnu glikolizu, tumorske stanice imaju i povećanu aktivnost puta pentozna fosfata (AYKIN-BURNS i sur., 2009.). Put pentozna fosfata oksidira glukozu pri čemu nastaju dvije molekule nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) i riboza-5-fosfat. NADPH djeluje kao kofaktor za sustav glutation/glutation peroksidaza i tioredoksin/tioredoksin reduktaza (BUETTNER, 2011.). Spomenuti tiolni sustavi odgovorni su za detoksikaciju vodikovog peroksida i organskih peroksida, čime preveniraju i popravljaju oksidativna oštećenja i tako održavaju redoks ravnotežu. Poznato je da metabolizam glukoze ima bitnu ulogu u detoksikaciji peroksida, putem stvaranja piruvata (koji neutralizira perokside direktno kroz reakciju deacetilacije) i regeneriranjem redoks kofaktora NADPH.

Sve je više dokaza koji idu u prilog hipotezi o brojnim načinima iskorištavanja glukoze u proliferirajućim stanicama, čime nastaju metabolički intermedijeri za brojne procese biosinteze. Sva glukoza koja nije iskorištena za biosintezu, po mogućnosti se pretvara u laktat kako bi se očuvao  $\text{NAD}^+$  potreban za glikolizu te spriječilo preplavlivanje mitohondrija sa NADH koji bi spriječio ciklus limunske kiseline. Višak NADH nastao glikolizom ne odvodi se isključivo u mitohondrije proliferirajućih stanica, već se iskorištava i za pretvorbu intermedijera glikolize DHAP u glicerol-3-fosfat, koji pak donira elektrone direktno u lanac transportnih elektrona putem glicerol-3-fosfat dehidrogenaze (mGPDH) u vanjskoj membrani mitohondrija. Koristeći FAD za prihvaćanje elektrona, reakcija katalizirana mGPDH smanjuje ukupni električni kemijski potencijal NADH nastalog glikolizom. Štoviše, povećana aktivnost mGPDH uočena je u tumorskih stanicama prostate, inzulinomima i karcinomima (CHOWDHURY i sur., 2005.).

Povećana količina ekstracelularnog laktata utječe na imunološki odgovor, oslabljujući aktivaciju dendritičkih i T stanica te migraciju monocita (GOETZE i sur., 2011.). Nadalje,



laktat stimulira polarizaciju rezidentnih makrofaga u takozvano M2 stanje, koje je bitno za imunosupresiju i cijeljenje rana (COLEGIO i sur., 2014.). Laktat također potiče angiogenezu. Povećana količina laktata također stimulira stvaranje hijaluronske kiseline u fibroblastima, što može doprinjeti invazivnosti tumora (STERN i sur., 2002.). Povećana ekstracelularna kiselost stimulira proteolitičku aktivnost matriksnih metaloproteinaza (MMPs) i katepsina, promovirajući tako degradaciju ekstracelularnog matriksa i potičući invaziju tumora (ROTHBERG i sur., 2013.).

## 2.11. METABOLIZAM MASTI U TUMORSKIM STANICAMA

Nedavna istraživanja otkrila su promjene metabolizma masti u tumorskim stanicama pasa, što je glavno otkriće za izradu hranidbenih protokola. U tumorima visokog stupnja malignosti kod glodavaca i *in vitro* staničnim kulturama, smanjeno je iskorištavanje masnih kiselina do 85%. Spomenuto smanjenje povezuje se sa smanjenom aktivnosti glavnog enzima aktivacije  $\beta$ -oksidacije, acil-koenzim A-sintetaza (RISTOW, 2006.). Suprotno, dobro diferencirani tumori mogu sačuvati sposobnost metaboliziranja masnih kiselina, posebice u hipoksičnim uvjetima (RISTOW, 2006.).

Iako tip tumora može utjecati na iskorištavanje masti, velik udio u gubitku tjelesne mase kahektičnih onkoloških pacijenata čini gubitak tjelesne masnoće. Ne začuđuje činjenica da ljudi i životinje s tumorom imaju značajno poremećen metabolizam masti (OGILVIE i sur., 1994.). Smanjena lipogeneza i povećana lipoliza uočena kod ljudi i glodavaca s tumorskom kaheksijom, značajno mijenjaju lipidni profil. Promjene uključuju povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi, lipoproteina vrlo male gustoće, triglicerida, lipoproteina plazme i aktivnost lipoproteinske lipaze ovisne o hormonima te smanjenu koncentraciju lipoproteinske lipaze endotelijalnog porijekla (MCANDREW, 1986.).

Ogilvie i suradnici (1994.) proučavali su lipidni profil pasa s limfomom kako bi odredili postoje li i kod pasa promjene slične onima u drugih vrsta (OGILVIE i sur., 1994.). Za razliku od zdravih kontrolnih skupina, psi s limfomom imali su značajno promjenjene koncentracije lipoproteina vrlo male gustoće, triglicerida, lipoproteina male gustoće i lipoproteina velike gustoće. U pasa s limfomom, koncentracije lipoproteina velike gustoće i lipoproteina vrlo male gustoće bile su značajno povišene, nakon prestanka remisije, u odnosu na vrijednosti

izmjerene prije liječenja. Nadalje, psi su razvili očite znakove tumorske kaheksije. Spomenute promjene nisu se popravile nakon kliničke remisije (OGILVIE i sur., 1994.).

### 3. RASPRAVA

#### 3.1. SMJERNICE U HRANJENJU PASA I MAČAKA S NEOPLAZIJAMA

Stadij tumora u određenim slučajevima može korelirati s kliničkom slikom i olakšati odluku o učinkovitosti prehranbenog režima. Do danas, ocjena tjelesne kondicije i promjene tjelesne mase pasa i mačaka, najpraktičnije su metode procjene sveukupnog nutritivnog učinka terapije tumora kao i samog tumora. Iako nije ustanovljena direktna povezanost stupnja tumora i nutritivnog statusa uključujući kaheksiju, smatra se da agresivniji tumori imaju jači utjecaj na tjelesnu kondiciju. Suprotno tome, čak i benigni tumori mogu značajno utjecati na nutritivni status pasa i mačaka ako remete unos hrane. Oralni tumori poput oralnog karcinoma skvamoznih stanica u mačaka mogu inhibirati unos hrane, a intestinalni tumori poput limfoma mogu smanjiti apsorpciju nutrijenata, apetit i uzrokovati proljev. Stupanj tumora može korelirati s preživljavanjem, metastazama, intervalom remisije ili učestalosti i brzinom povratka tumora. Stupanj tumora ne samo da utječe na donošenje prognoze, već i na intenzitet prehranbenog režima. Očigledno je da ne postoji zlatni standard u određivanju nutritivnog statusa onkoloških pacijenata (SAKER i SELTING, 2010.).

Metaboličke i kliničke promijene onkoloških pacijenata opisane su u četiri faze. Prva faza je pretklinička, „tihan“ faza u kojoj pacijenti ne pokazuju očite kliničke znakove bolesti no često se mogu uočiti suptilne promjene ponašanja. Kako neoplazija napreduje, vlasnici često tvrde da njihov ljubimac ubrzano stari, usporen je ili je manje aktivan. Osim kliničkog izgleda naočigled bez promjena, pacijenti u fazi 1 pokazuju mjerljive metaboličke promjene poput hiperlaktatemije, hiperinzulinemije i promjene u serumskim aminokiselinama. Druga faza je klinički vidljiva faza u kojoj je prisutna anoreksija, letargija te rani znakovi gubitka tjelesne mase. Pacijenti u drugoj fazi skloni su nuspojavama kemoterapije, radioterapije, imunoterapije i kirurških zahvata, koji mogu promijeniti unos i iskorištavanje hranjivih tvari te im je stoga često potreban plan prehrane. Treću fazu (tumorska kaheksija) karakterizira značajna slabost i biokemijski profil negativnog balansa dušika poput hipoalbuminemije. U ovoj fazi onkološki pacijenti počinju gubiti proteine i masne zalihe. Vlasnici pasa i mačaka u

terminalnoj fazi primjećuju povraćanje, proljev, slabost, letargiju i pad tjelesne mase. Četvrta faza (oporavak ili remisija) prisutna je u pacijenata na terapiji sa jasnom eliminacijom bolesti. U nekih pacijenata, unatoč eliminaciji ili kontroli bolesti pomoću kemoterapije, radioterapije ili operacije, metaboličke promjene perzistiraju. U ovoj fazi terapija ponovno može uzrokovati promjene koje utječu na prehrambeni režim. Životinje mogu razviti odbojnost prema hrani bilo kada, radi promijena u okusu i mirisu uzrokovanih terapijom (OGILVIE i VAIL, 1992.).

### 3.2. TUMORSKA KAHEKSIJA

Velik gubitak tjelesne mase onkološkog pacijenta naziva se tumorska kaheksija, sindrom klinički karakteriziran gubitkom tjelesne mase, mučninom, anemijom te gubitkom mišićne tjelesne mase i masnih zaliha (FEARON i sur., 2001.). Neovisno o tipu tumora, gubitak tjelesne mase tj. tumorska kaheksija ima negativan učinak na kvalitetu života i prognozu (FEARON i sur., 2001.). Uzrokuje slabost koja kompromitira mogućnost obavljanja svakodnevnih funkcija, mijenja farmakokinetiku i farmakodinamiku kemoterapeutika, povećavajući toksičnost uzrokovanu terapijom i smanjujući pacijentovu mogućnost podnošenja agresivne terapije. Također je povezana sa smanjenim vremenom preživljavanja i često je izravan uzrok smrti kod ljudi (FEARON i sur., 2001.). Sindrom tumorske kaheksije razlikuje se od izgladnjivanja budući da do gubitka proteina i masnih zaliha dolazi gotovo istovremeno. Tijekom izgladnjivanja, u početku dolazi do iskorištavanja i gubitka masnih zaliha, nakon čega slijedi gubitak proteina.

Tumorska kaheksija može se podijeliti na primarnu i sekundarnu, ovisno o uzroku nastanka (STRASSER i BRUERA, 2002.). Sekundarna tumorska kaheksija uzrokovana je bilo kojom funkcionalnom promjenom koja nije nužno specifična za neoplastičnu bolest. Za razliku od toga, primarna tumorska kaheksija jest nepotpuno shvaćen paraneoplastični sindrom, opisan kod ljudi i životinja s malignostima. Za razliku od sekundarne tumorske kaheksije, ne može se izlječiti povećanim unosom hrane ili primjenom parenteralne prehrane, radi metaboličkih promjena koje nastaju kao posljedica tumora, a uzrokuju neučinkovito iskorištavanje energije izmjenama intermedijarnog metabolizma masti, proteina i ugljikohidrata (BRENNAN, 1977.). Spomenute promjene uzrokuju smanjenje nemasne tjelesne mase i masnih zaliha, što je

karakteristično za tumorsku kaheksiju. Bez obzira na količinu nutrijenata ili način prehrane, nemoguće je zadovoljiti pacijentove potrebe (FEARON i sur., 2001.).

Razlog nastanka tumorske kaheksije djelomično može biti negativan energetska balans, nastao kao posljedica smanjenog unosa ili promijenjene potrošnje energije. Istraživanja su pokazala promjene bazalnog metabolizma i energetskih potreba u mirovanju, koje se povezuju s promijenjenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti u ljudi s tumorskom kaheksijom (LAWSON i sur., 1982.). Nadalje, potrošnja energije u mirovanju i kalorijske potrebe povećane su kod ljudi i pasa s tumorom (FREDRIX i sur., 1991.).

Smatra se da je kaheksija posljedica lošeg podnošenja terapije i jakog oštećenja staničnog disanja, koji na kraju dovode do smanjene stope preživljavanja (TISDALE, 2009.). Radi toga su oblici terapije koji uzrokuju nepotreban gubitak tjelesne težine nepoželjni. Stoga se i sama ketogena dijeta mora oblikovati i primjenjivati na način da povećava ili u najmanju ruku održava postojeću tjelesnu težinu (BRANCO i sur., 2016.). Kako bi se spriječio nastanak ili daljnje pogoršanje tumorske kaheksije, u prehranu onkoloških pacijenata dodaju se omega 3 masne kiseline, eikozapentaenska kiselina (EPA) i aminokiseline razgranatog lanca (BCAA), koje pokazuju anti-katabolično i anabolično djelovanje. (TISDALE, 2009.). Dosadašnja istraživanja na životinjama dala su oprečne rezultate, što je najvjerojatnije posljedica korištenja različitih vrsta tumora, životinja i dijeta u istraživanju (BRANCO i sur., 2016.).

Razdoblje potrebno za razvoj tumorske kaheksije kod pasa i mačaka s tumorom se razlikuje. Michel i suradnici istraživali su stanje pasa prilikom početka onkološke terapije. Tjelesna masa pasa prije dijagnoze tumora bila je poznata kod 64%, pri čemu je 23% pasa izgubilo više od 10% tjelesne mase prije postavljanja same dijagnoze. Prema ocjeni tjelesne kondicije, 4% pasa bilo je kahektično, kod 15% pasa uočen je klinički značajan gubitak mišićnog tkiva, dok je 29% pasa bilo pretilo (MICHEL i sur., 2004.). Iako su ocjena tjelesne kondicije i promjena tjelesne mase dobri klinički pokazatelji, ne uzimaju u obzir složenost čimbenika koji utječu na pojavu kaheksije, poput metaboličkih promjena koje se javljaju prije očitih kliničkih znakova (OGILVIE i VAIL, 1996.).

### 3.3. POTREBE ZA BJELANČEVINAMA KOD PASA I MAČAKA S NEOPLAZIJAMA

Cilj unosa proteina je poticanje anabolizma što je više moguće te samim time sprječavanje proteinske malnutricije. Brojna istraživanja na raznim vrstama indiciraju porast proteinskih

zahtjeva tijekom kritičnih stanja, neovisno o etiologiji (RICHARDSON i DAVIDSON, 2003.), a nužno je da se osigura dostatan proteinski unos kako bi se povećani zahtjevi mogli ispuniti. Budući da je teško precizno odrediti proteinske zahtjeve određenog psa ili mačke, najpraktičnije je osigurati proteine u količini koja zadovoljava sve predviđene potrebe te uključuje dodatna povećanja koja će zadovoljiti dodatne potrebe. Udio proteina od 30-35% ukupnih kalorija zadovoljit će navedene potrebe većine životinja. Aminokiseline iznad poznatih i nepoznatih potreba bit će direktno oksidirane kao nepotrebno skup izvor energije ili kroz proces deaminacije metabolizirane u glukozu. Čini se da pojačana razgradnja skeletnih proteina, sinteza proteina u jetri i sinteza proteina u cijelom tijelu promoviraju rast tumora, budući da tumori često iskorištavaju aminokiseline kao izvor energije (HEBER i sur., 1986.). Ogilvie i Vail (1990.) pokazali su da psi s tumorom imaju značajno nižu plazmatsku koncentraciju treonina, glutamina, glicina, valina, cistina i arginina te značajno višu koncentraciju izoleucina i fenilalanina u odnosu na zdrave pse (OGILVIE i VAIL, 1990.). Rezultati su bili isti kod pasa s različitim vrstama tumora i nisu se poboljšali nakon kirurškog odstranjivanja tumora. Na temelju spomenutog istraživanja možemo zaključiti da neoplazije uzrokuju dugoročne promjene u metabolizmu proteina. Sindrom anoreksije i kaheksije onkoloških pacijenata povezuje se s intenzivnim metaboličkim promjenama, uključujući pojačanu proteolizu mišića. Stoga su smanjena mišićna tjelesna masa i povećana potreba za proteinima u onkoloških pacijenata uzrokovane preraspodjelom aminokiselina za potrebe sinteze jetrenih reaktivnih proteina akutne faze, podršku staničnom imunološkom odgovoru, snabdjevanje glukoneogeneze supstratima i energiju dobivenu izravnom oksidacijom. Arginin u visokim dozama pokazuje brojne pozitivne učinke na imunološki sustav, posebice imunološke reakcije ovisne o timusu i T limfocitima. Pokazuje brojne funkcije, potencijalno bitne kod onkoloških pacijenata u humanoj i veterinarskoj medicini: ima ključnu ulogu u sintezi ureje i kolagena, sudjeluje u otpuštanju inzulina, hormona rasta, faktora rasta sličnog inzulinu 1, sudjeluje u imunomodulaciji te potiče cijeljenje rana (NITENBERG i RAYNARD, 2000.). Limfociti su ovisni o unosu arginina, a veći unos pojačava mitogeni odgovor limfocita, poboljšava funkciju T-limfocita te pojačava *in vivo* i *in vitro* antitumorsku citotoksičnost (MOSKOVITZ i KIM, 2004.). Također može utjecati na rast tumora, intenzitet metastaza i vrijeme preživljavanja onkoloških pacijenata. Parenteralna primjena arginina smanjuje rast tumora i intenzitet metastaza na štakorima (TACHIBANA i sur., 1985.). Povećan unos arginina i omega-3 masnih kiselina utječe na kliničke znakove, kvalitetu života

i vrijeme preživljavanja pasa s limfomom (OGILVIE i sur., 2000.) te poboljšava kvalitetu života pasa s nazalnim karcinomima koji su na radioterapiji (ANDERSON i sur., 1997.).

Najmanja učinkovita doza arginina za pse s tumorom još uvijek je nepoznata, no na temelju radova provedenih na drugim vrstama, smatra se da je potrebno više od 2% arginina u suhoj tvari. Kod mačaka se preporuča doza od najmanje 2% arginina u suhoj tvari, budući da najmanja preporučena doza održavanja za mačke u visokoj gravidnosti i vrhuncu laktacije iznosi 1,5% suhe tvari.

#### 3.4. UTJECAJ OMEGA-3 I OMEGA-6 MASNIH KISELINA NA TUMORSKE STANICE

Medicinska hrana za pse i mačke sa neoplazijama najčešće je obogaćena omega-3 masnim kiselinama, a često se preporuča i unos dodatnih količina. Iako prikladne doze, način aplikacije i indikacije za primjenu omega-3 masnih kiselina nisu potpuno definirane, njihovo korištenje je poduprieto uvjerljivim objektivnim dokazima u pasa i ljudi. Riblja ulja su posebno bogata poželjnim dugolančanim omega-3 masnim kiselinama te su radi toga preferiran izvor masnih kiselina za pse i mačke, koji ne mogu učinkovito pretvarati omega-3 masne kiseline kraćih lanaca, prisutne u biljnim uljima poput lanenog.

Promjena većeg udjela omega-6 masnih kiselina u hrani u korist omega-3 masnim kiselinama, mijenja sastav masnih kiselina u staničnim membranama, što pak utječe na proizvodnju eikozanoida, sintezu citokina i upalnu kaskadu. Točnije, leukotrieni tipa 4 i prostaglandini tipa 2 nastaju iz omega-6 arahidonske kiseline i proupalni su, za razliku od leukotriena tipa 5 i prostaglandina tipa 3, koji se sintetiziraju iz dugolančanih omega-3 masnih kiselina, eikozapentaenske (EPA) i dokozaheksaenske kiseline (DHA) i slabije potiču upalu. Istraživanja su potvrdila da nastanak eikozanoida tijekom upale kod pasa varira ovisno o unosu omega-6 i omega-3 masnih kiselina u različitim omjerima i da omega-3 masne kiseline mogu ublažiti upalni odgovor u stanjima poput atopije (SCOTT i sur., 1997.).

Interakcija omega-3 masnih kiselina s proizvodnjom eikozanoida najvjerojatnije djeluje na upalni odgovor preko sinteze citokina poput IL-1, TNF- $\alpha$  i IL-6 (LeBLANC i sur., 2008.). Stoga je logično za pretpostaviti da upalno stanje poput primarne tumorske kaheksije može biti ublaženo primjenom omega-3 masnih kiselina. Dodatak omega-3 masnih kiselina pokazao je učinak na smanjenje sinteze proinflamatornih citokina i stabilizaciju tjelesne kondicije u

ljudi s karcinomom pankreasa (FEARON i sur., 2001.), kao i smanjenje gubitka tjelesne mase kod miševa s implantiranim tumorima (BECK i sur., 1991.).

Drugo istraživanje, na ljudima s napredovalim neoplazijama koji su dobivali suplemente omega-3 masnih kiselina, pokazalo je poboljšanu imunološku funkciju i produljeno vrijeme preživljavanja (GOGOS i sur., 1998.). Istraživanja na glodavcima pokazala su supresiju rasta tumora, posebice tumora mlječne žlijezde, kolona i prostate, uzrokovanu specifičnim masnim kiselinama. Omega-3 masne kiseline, EPA i DHA, općenito djeluju inhibirajuće na rast tumora, dok omega-6 masne kiseline (linolna i gama-linolenska) potiču metastaze (OGILVIE i sur., 2000.). Navedeno je potvrđeno i kod mačaka (SAKER i sur., 2002.). Iz navedenog se može zaključiti da prehrana bogata omega-3 masnim kiselinama ima antikancerogeni i protuupalni učinak.

Ostale moguće prednosti korištenja omega-3 masnih kiselina odnose se na dokazan antikahektični učinak i smanjenje koncentracije laktata u krvi. EPA smanjuje razgradnju proteina bez utjecaja na sintezu proteina, tj. pokazuje antikahektični učinak (BECK i sur., 1991.). Hrana bogata omega-3 masnim kiselinama smanjuje acidozu induciranu endotoksinom kod zamorčica (POMPOSELLI i sur., 1989.), što je značajno s obzirom na hiperlaktatemiju koja je često prisutna kod pasa s limfomom. Iako su neki mehanizmi iskorištavanja masti kod onkoloških pacijenata poznati, potrebno je više istraživanja kako bi se udio masti i omjer omega-6 i omega-3 masnih kiselina povezao sa specifičnim tipom i stadijem tumora kod pasa i mačaka.

Unatoč spomenutim dobrobitima, postoje rizici koji se povezuju s povećanim unosom omega-3 masnih kiselina u ljudi i životinja. Povećan unos omega-3 masnih kiselina smanjuje sintezu tromboksana A<sub>2</sub> i povećava sintezu prostaglandina I<sub>3</sub> u ljudi, uzrokujući smanjenu agregaciju trombocita i vazokonstrikciju (KRISTENSEN i sur., 1989.). Iako spomenuti učinak može inhibirati metastaze i predstavlja objašnjenje smanjene incidencije ateroskleroze među Inuitima, također može predisponirati određene jedinice na krvarenje. Premda dosadašnja istraživanja nisu pokazala da bi spomenuti učinak bio klinički značajan u pasa (BOUDREAUX i sur., 1997.), u mačaka hranjenih većim udjelom omega-3 masnih kiselina, zabilježena je smanjena funkcija trombocita (SAKER i sur., 1998.). Konzumacija hrane bogate omega-3 masnim kiselinama mogla bi i kompromitirati normalnu imunološku funkciju. Smanjena proliferacija limfocita zabilježena je kod ljudi i pasa (LeBLANC i sur., 2007.), kao i supresija stanične imunosti kod pasa kojima su dodavane omega-3 masne kiseline (WANDER i sur., 1997.).

### 3.5. KORIŠTENJE ANTIOKSIDANSA U OBROKU

Ljudi koji jedu velike količine voća i povrća imaju značajno manji rizik od nastanka određenih vrsta tumora poput karcinoma pluća, glave i vrata te gornjeg gastrointestinalnog trakta (JOHNSON, 2004.). Nutrienti koji bi mogli biti odgovorni za spomenuti zaštitni učinak uključuju antioksidante poput betakarotena, luteina, selena te vitamina A, C i E (MANDELKER, 2008a.). Spomenuti nutrijenti, među ostalima, često se dodaju u komercijalnu hranu za pse i mačke, a može se preporučiti i njihova suplementacija. Antioksidansi se mogu koristiti kao prevencija od nastanka tumora. Kronični oksidativni stres s nastankom reaktivnih spojeva kisika smatra se jednim od osnovnih mehanizama nastanka (MANDELKER, 2008b). Oksidativno oštećenje uzrokuje promjene DNK i na kraju može rezultirati malignom transformacijom i tvorbom tumorskih stanica. Spomenuto će se prije dogoditi u stanjima slabe ili nedostatne antioksidativne zaštite, radi čega bi prikladna suplementacija to potencijalno mogla spriječiti. Preliminarno istraživanje na psima s tumorom mliječne žlijezde pokazalo je veći stupanj lipidne peroksidacije u tumorskom tkivu u odnosu na zdravo tkivo, predlažući mogućnost uloge oksidativnog oštećenja u razvoju tumora (WATERS i sur., 2003.).

Primjena antioksidativnih suplemenata može biti korisna tijekom same onkološke terapije, s primarnom namjerom ublažavanja jakih nuspojava. Kemoterapija i radioterapija oštećuju i ubijaju stanice putem oksidativnog oštećenja i stvaranja slobodnih radikala. Poteškoće nastaju jer je navedeno poželjno za tumorske stanice, ali istovremeno radi pogađanja zdravog tkiva često stvara ozbiljne nuspojave. Brojni humani onkološki centri savjetuju ljude da izbjegavaju korištenje visokih doza antioksidansa tijekom terapije, kako bi se pojačao učinak terapije. Ipak, neki autori se ne slažu i pozivaju se na objavljena istraživanja kako bi potkrijepili svoje mišljenje (SIMONE i sur., 2007.). Svakako je potrebo više kvalitetnih istraživanja na tu temu, kako u ljudi tako i u pasa i mačaka.

Također, primjena antioksidanta može biti indicirana i kao prevencija povratka tumora nakon završene onkološke terapije. Spomenuto je nedavno bilo istraženo u nekoliko velikih istraživanja i meta analizi za ljude. Nažalost, rezultati su često bili razočaravajući. Prvo, nije jasno da li uzimanje antioksidanta u obliku suplemenata stvara isti učinak kao konzumacija istih vitamina i minerala u prirodnom obliku u cjelovitoj hrani (JOHNSON, 2004.). Nadalje, uočen je značajan porast povratka primarnog tumora ili nastanka novog tumora tijekom suplementacije beta karotenima i vitaminom E (BAIRATI i sur., 2005.). Nužan je



sistematičan pristup u procjeni suplemenata, nutraceutika i novih prehrambenih režima koji će osigurati primjenu najprikladnijeg.

### 3.6. TRENUTNE PREPORUKE ZA MAKRONUTRIJENTE U PREHRANI PASA I MAČAKA S TUMOROM

Prema preporukama, udio proteina u suhoj tvari trebao bi biti između 40 i 50%, a udio probavljivih ugljikohidrata u suhoj tvari najviše 25%. Za razliku od dobrog iskorištavanja ugljikohidrata i proteina, neke tumorske stanice teško iskorištavaju masti. Teoretski, radi sklonosti tumorskih stanica iskorištavanju probavljivih ugljikohidrata i proteina, masti ostaju dostupan izvor energije za domaćina (SHEIN i sur., 1986.). To otkriće dovelo je do hipoteze da hrana relativno bogata mašću može biti bolja za onkološke pacijente od hrane bogate ugljikohidratima. Trenutno se za pse i mačke s tumorom preporuča davati hranu s većim udjelom masti (25-40% masti u suhoj tvari), većim udjelom omega-3 masnih kiselina (>5,0% suhe tvari) te omjerom omega-6 i omega-3 masnih kiselina približno 1:1.

Prilikom izrade prehrambenog režima, valja uzeti u obzir upalna stanja, katabolizam i hiperglikemiju koji mogu biti prisutni. Prilagođavajući koncentraciju masti, proteina i probavljivih ugljikohidrata, mogu se ublažiti fiziološki procesi nastali kao posljedica stresnog odgovora te tako usporiti progresija tumora.

Trenutne preporuke za prehrambene proteine temelje se na ograničenom broju istraživanja za kućne ljubimce s tumorom, dobrom poznavanju metabolizma proteina kod kritično bolesnih pacijenata i istraživanjima na drugim vrstama. Razina proteina u prehrani onkoloških pacijenata trebala bi biti viša od razine potrebne za održavanje odraslih životinja, uz pretpostavku da bubrezi i jetra to mogu podnijeti. Ukoliko se jave znakovi intolerancije, potrebno je smanjiti razinu proteina na podnošljivu. Trenutna preporuka za udio proteina u suhoj tvari kod pasa s tumorom je 30-45%. Udio proteina u suhoj tvari za mačke bazira se na poznatim podacima za kritično bolesne mačke, a iznosi 40-50% (SAKER i SELTING, 2010.). Raghavan i suradnici (2005.) istraživali su ulogu prehrane u prevenciji karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog mjehura kod škotskih terijera, koji su pasminski predisponirani za razvoj spomenutog karcinoma. Analizirali su prehranu pasa godinu dana prije dijagnoze i usporedili je s prehranom zdravih pasa iste dobi, spola i tjelesne mase. Rezultati su pokazali statistički značajno manji rizik od nastanka karcinoma kod pasa koji su bili hranjeni zelenim lisnatim i žuto-narančastim povrćem, najmanje tri puta tjedno. Istraživanje je pokazalo potencijalni

utjecaj prehrane na prevenciju ili tretiranje karcinoma mokraćnog mjehura (RAGHAVAN i sur., 2005.).

Promjena prehrane nije automatski uvjetovana kod svakog psa ili mačke s tumorom. Svaka životinja mora se pažljivo i individualno procijeniti, a one koje već održavaju dobru tjelesnu kondiciju i hrane se visokokvalitetnom kompletnom i balansiranom hranom, koju dobro toleriraju i prihvaćaju, mogu tako nastaviti sve dok se ne pokažu objektivni razlozi za promjenom. U slučajevima kada je indicirana promjena prehrane, nekoliko čimbenika se koristi u odluci o najboljem obroku za određenu životinju, no raspodjela kalorija dobivenih iz proteina, masti i ugljikohidrata je jedan od najvažnijih.

Optimalna raspodjela kalorija određuje se prema rezultatima procjene prehrane, vrsti tumora koji se tretira te prisutnosti i jačini ostalih simptoma. Budući da spomenuti čimbenici variraju od životinje do životinje, nije moguće preporučiti isti obrok ili čak tip obroka koji bi pružio optimalnu prehranu u svim slučajevima. Umjesto toga, svaka životinja treba proći temeljitu i standardiziranu nutritivnu procjenu. Tek nakon toga se daju hranidbene preporuke.

Iako neoplazije i onkološka terapija pasa i mačaka uzrokuju brojne metaboličke i nutritivne promjene, neke promjene su uobičajene kod većine i stoga pružaju osnovu pri izradi općeg prehranbenog režima. Prehrana onkoloških pacijenata mora biti individualizirana, uzimajući u obzir prognozu pacijenta i prilagođavajući sam intenzitet i svrhu prehranbenog režima. Vlasnici onkoloških pacijenata trebali bi biti upoznati s integralnom ulogom prehrane u liječenju tumora no istovremeno i razumjeti ograničenja prehranbenog režima u sveukupnom terapijskom planu. Prehranbeni režim ovisi o jačini bolesti, anoreksiji, mučnini, gubitku tjelesne mase i nuspojavama terapije, koje se očituju kod onkoloških pacijenata. Obuhvaća količinu hrane, učestalost i način primjene te je izuzetno bitan, budući da uzima u obzir kalorijske potrebe pacijenta kao i mogućnost uzimanja, žvakanja, gutanja i asimilacije hrane.

Odabrana hrana trebala bi što je više moguće zadovoljiti preporučene razine za onkološke pacijente. Idući kriterij pri odabiru hrane, koji bi trebao biti sve bitniji, je klinička prehrana utemeljena na dokazima. Veterinari bi trebali znati odrediti moguće štetne i pozitivne učinke prehranbenog režima i shodno tome savjetovati vlasnike.

Neki vlasnici hrane oslabljene ili kahektične ljubimce hranom pripremljenom kod kuće, kako bi povećali palatabilnost i unos hrane te se povezali sa svojim ljubimcima. Interes za hranu pripremljenu kod kuće u zadnje vrijeme raste i među vlasnicima zdravih, jednako kao i bolesnih kućnih ljubimaca. Dostupni su brojni izvori koji sadrže objavljene recepte ili računalne programe za izradu obroka. Vrlo je bitno naglasiti da obroci pripremljeni kod kuće

moraju biti izbalansirani u skladu sa smjernicama izdanim od strane NRC-a što je jedino moguće ukoliko je receptura izrađena od strane stručnjaka iz područja veterinarske hranidbe (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2005.). Naglasak kod pripreme obroka za onkološke pacijente trebao bi biti na adekvatnom osiguranju proteina i energije, kao i udjelu pojedinih makronutrijenata i o individualnoj prilagodbi receptura pojedinačnom pacijentu, kliničkoj slici i dijagnozi.

Kompletan i balansiran komercijalno dostupan obrok (konzervirana ili ekstrudirana hrana) najpraktičniji je oblik prehrane jer se osnovne potrebe za svim esencijalnim nutrijentima, uključujući vitamine i minerale, zadovolje kada se unese količina hrane potrebna za ispunjenje dnevnih energetske potrebe. Preporuča se hrana koje je prošla testiranja Američke udruge službenika za testiranje hrane (AAFCO).

Nutritivni status pacijenta utječe na stabilizaciju funkcije organa, proteinskog statusa, broja leukocita, hidrataciju, glukozu u krvi i status elektrolita, koji se lako mogu mjeriti tijekom rutinskog uzorkovanja krvi i urina. Kako se mijenja stanje pacijenta, potrebno je prilagođavati i sam prehrambeni režim. Dio prehrambenog režima svakako čini sam odabir hrane i metoda primjene, koji se također moraju prilagođavati (SAKER i SELTING, 2010.).

### 3.7. ENERGETSKE POTREBE ONKOLOŠKIH PACIJENATA

Konvencionalno liječenje tumora podrazumjeva primjenu kemoterapije, radioterapije i kirurškog odstranjivanja, koji su dostupni za brojne vrste tumora, a tretirane životinje mogu uživati u produljenom životnom vijeku dobre kvalitete. Prehrana uvijek predstavlja središte uspješnog i cjelovitog onkološkog liječenja pasa i mačaka. Ipak, različitosti u biologiji samog tumora kao i velike individualne razlike prethodnog nutritivnog statusa znače da ne postoji jedan oblik prehrane prikladan za svakog onkološkog pacijenta (MAULDIN, 2012.).

Optimalan unos hrane za pse i mačke s tumorom uvjetovan je energetske potrebama životinje. Postoje brojne formule za procjenu dnevnih uzdržnih potreba (MER) zdravih pasa i mačaka, no ne postoji konsenzus o najpreciznijoj. Nadalje, utjecaj neoplastične bolesti na dnevne uzdržne potrebe kućnih ljubimaca nije poznat i promjene energetske potrošnje su svakako moguće. Unatoč tome, računanje dnevnih uzdržnih potreba ipak ostaje najpraktičniji način procjene individualnih energetske potreba pasa i mačaka s tumorom. Obično se prema bazalnom metabolizmu procjenjuju kalorijske potrebe kritično bolesnih pasa i mačaka

(REMILLARD i sur., 2000.). Neki autori množe faktor energetske potrebe u mirovanju sa faktorom bolesti (illness factor), koji je namijenjen individualizaciji energetske potrebe, na temelju jačine prisutne bolesti. Smatra se da su energetske potrebe veće kod kritično bolesnih ljudi i životinja (RICHARDSON i DAVIDSON, 2003.).

Računanje energetske potrebe pacijenta, energetske gustoće hrane, količine pojedene hrane i ocjena tjelesne kondicije životinje, pomažu odrediti dobivaju li pacijenti s gubitkom tjelesne mase dovoljno kalorija i nutrijenata. Ograničenja u preciznom računanju energetske potrebe u mirovanju i dnevnih energetske potrebe kućnih ljubimaca mogu stvarati izazov u održavanju ili poboljšanju tjelesne mase i kondicije pacijenta. Redovito ocjenjivanje temelj je prilagođavanja prehranbenog režima svakom pacijentu pojedinačno. Općenito, okvirno pravilo je da se kod bolesnih, hospitaliziranih pacijenata zadovolji unos preporučene energije potrebne za održavanje, kako bi se održala njihova trenutna tjelesna masa, a unos dnevne preporučene energije za postizanje optimalnije tjelesne mase tijekom hranjenja kod kuće. Budući da prehrana onkoloških pacijenata mora biti individualna, navedene smjernice ne mogu se koristiti u svim slučajevima, već predstavljaju početni prehranbeni režim koji se kasnije prema potrebi prilagođava.

Hospitalizirani pacijenti trebali bi unositi dovoljno hrane da zadovolje barem preporučenu energiju održavanja, a ukoliko to nije moguće tijekom tri ili više dana, potrebno je uvesti parenteralnu prehranu. Pacijenti koji jedu kod kuće trebali bi unositi dovoljno hrane da zadovolje preporučeni dnevni unos energije, s obzirom na povećanu aktivnost i slabiju kontrolu držanja u kućnom okruženju. Početni izračun preporučene dnevne energije trebao bi se računati prema trenutnoj tjelesnoj masi i vrsno specifičnom faktoru za smanjenu aktivnost. Ukoliko pacijent podnosi spomenuti unos hrane, može se uvesti postupno povećanje dnevnih kalorija s ciljem dostizanja preporučene dnevne unosa i optimalnije tjelesne mase. Ovisno o individualnoj procjeni koja uzima u obzir aktivnost, dob, prognozu i slično, preporučeni dnevni unos energije varira od onog za nisku aktivnost (1,1-1,3 x RER) do onog za održavanje odraslih pasa i mačaka (1,4 x RER za mačke i 1,6 x RER za pse).

Psi koji imaju optimalnu tjelesnu masu žive dulje od pretilih pasa (LAWLER i sur., 2005.). Na temelju toga može se pretpostaviti da je gubitak tjelesne mase poželjan kod pretilih pasa i mačaka s neoplastičnim bolestima, iako spomenuto vjerojatno vrijedi samo za životinje čije je predviđeno vrijeme preživljavanja dovoljno dugo da opravda vrijeme i trud potreban za postizanje mršavije tjelesne kondicije. Svejedno, rutinski korišteni protokoli za smanjenje tjelesne mase zdravih životinja nisu nužno prikladni za onkološke pacijente. Najprimjerenije

za klinički stabilne pse i mačke bilo bi smanjenje kalorijskog unosa ispod izračunatih uzdržnih potreba za idealnu tjelesnu masu. Cilj je postepeno postići idealnu ocjenu tjelesne kondicije i nutritivni status. Agresivni protokoli za gubitak tjelesne mase kontraindicirani su tijekom kritične bolesti, čak i kod izuzetno pretilih pasa i mačaka.

Nekoliko istraživanja proučavalo je potrošnju energije u pasa s limfomom i tumorima koji nisu hematopoetskog porijekla. Psi s osteosarkomom uspoređeni su sa zdravim biglima tako da su se mjerile metaboličke promjene. Pomoću indirektna kalorimetrije mjerila se potrošnja energije u mirovanju i respiratorni koeficijent, pomoću stabilnih obilježenih izotopa sinteza proteina i protok glukoze, a pomoću apsorpcijometrije s pomoću x-zraka dviju različitih energija tjelesni sastav, tj. udio nemasne tjelesne mase i masnog tkiva. Psi s osteosarkomom opisani su kao psi sa stabilnom tjelesnom masom. Pokazali su povećanu potrošnju energije u mirovanju prije i nakon operacije, smanjenu sintezu proteina, povećan gubitak dušika i povećan protok glukoze postoperativno (MAZZAFEROO i sur., 2001.). Preliminarna istraživanja na psima ukazuju da metaboličke promijene povezane s tumorom perzistiraju i nakon kirurškog odstranjivanja tumora (OGILVIE i sur., 1997.).

Velika restrikcija kalorija kod bolesnih životinja može doprinijeti razvoju klinički značajne pothranjenosti, hipoproteinemije, gubitka nemasne tjelesne mase, produljenom cijeljenju rana, imunosupresiji i kompromitiranoj funkciji organa. Dobrovoljan unos hrane je najpraktičniji i najučinkovitiji način ispunjavanja energetske potreba pasa i mačaka s tumorom. Ipak, kako bi dobrovoljan unos hrane bio uspješan, energetske potrebe moraju biti izračunate i dnevna količina pojedene hrane mora biti izmjerena što je preciznije moguće, barem u početku.

### 3.8. PROCJENA PREHRAMBENOG REŽIMA I NUTRITIVNOG STATUSA ONKOLOŠKIH PACIJENATA

Učestalo bilježenje tjelesne mase i kondicije pomaže u procjeni prehrambenog režima. Neki onkološki pacijenti s nižom tjelesnom masom će se ustaliti pri vrijednosti ocjene tjelesne kondicije ispod optimalne (2/5 umjesto 3/5). Kod takvih pacijenata može biti teško postići porast tjelesne mase, stoga bi cilj trebao biti održavanje slabije tjelesne kondicije. Prilikom procjene onkoloških pacijenata valja uzeti u obzir učinak tumora na životinju, učinak terapije i prehrambenog režima na tumor te učinak terapije i prehrambenog režima na životinju.

Učestalost procjenjivanja onkoloških pacijenata ovisi o svakom pacijentu i njegovom terapijskom protokolu, odgovoru na terapiju, složenosti prehrambenog režima koji se

primjenjuje i prognozi. U početku je potrebno dnevno ili čak nekoliko puta dnevno ocjenjivati stanje pacijenta. Nakon otpuštanja pacijenta i tijekom njegovog boravka kod kuće, procjena stanja može se obavljati tjedno, mjesečno ili tromjesečno sve dok se njegovo stanje ne stabilizira. Usporedba trenutne tjelesne mase i ocjene tjelesne kondicije s prethodnim vrijednostima najbolje pokazuje sveukupni učinak tumora, terapije i prehranbenog režima na životinju. Potrebno je posebno ocjenjivati apetit i dnevni unos kalorija pacijenta, a to je najlakše u suradnji s vlasnicima pri čemu se mjerenja rade dnevno. Veterinar tada može pregledati i ocijeniti dobivene rezultate te uz klinički pregled ocijeniti uspješnost terapije i prehranbenog režima.

U procjeni nutritivnog statusa, laboratorijske pretrage poput određivanja ukupnog broja limfocita, hematokrita, glukoze u krvi, albumina, ureje, dušika i tiroidnih hormona mogu biti korisne. U kahektičnih mačaka uočene su toksične promjene neutrofila koje se povezuju s produljenim vremenom hospitalizacije i većim ukupnim troškovima liječenja (SEGEV i sur., 2006.). Budući da izgladnjivanje i prejedanje utječu na tiroidne hormone, hormonski status se potencijalno može koristiti u procjeni nutritivnog statusa onkoloških pacijenata (SIROEN i sur., 2006.). Tjelesna masa nije toliko osjetljiv parametar kod pacijenata s poremećajem apsorpcije, hipoalbuminemijom i ascitesom, radi promjena u ukupnoj količini tjelesne tekućine, a ne u bezmasnoj tjelesnoj masi. Osim navedenog, tjelesna masa je vrlo osjetljiv dugoročni indikator poboljšanja ili pogoršanja stanja. Psi i mačke u pretkliničkoj „tihoj“ fazi mogu se činiti klinički zdravi, ali istovremeno postupno gubiti tjelesnu masu unatoč očuvanom dobrom apetitu.

Baez i suradnici (2007.) proučavali su ocjenu tjelesne kondicije i njenu povezanost s prognozom kod mačaka s neoplastičnim bolestima (BAEZ i sur., 2007.). Za razliku od pasa, gotovo polovica mačaka koje su sudjelovale u istraživanju bile su slabije tjelesne kondicije, a čak 90% njih imalo je gubitak mišićne mase. Nadalje, istraživanje je pokazalo jaku povezanost ocjene tjelesne kondicije s vremenom preživljavanja i prognozom. Mačke sa slabijom ocjenom tjelesne kondicije imale su izrazito smanjeno vrijeme preživljavanja. Nekoliko znanstvenika proučavalo je ulogu ocjene tjelesne kondicije pasa tijekom vremena u patogenezi raka. Većina pasa imala je tumor mliječne žlijezde. Sonnenschein i suradnici (1991.) istraživali su povezanost ocjene tjelesne kondicije i prehrane na rizik od tumora mliječne žlijezde te pokazali da je rizik smanjen kod kastriranih i nekastriranih pasa koji su bili slabije tjelesne kondicije u dobi od 9 do 12 mjeseci (SONNENSCHNEIN i sur., 1991.). Slično istraživanje pokazalo je veći rizik za razvoj tumora mliječne žlijezde kod pasa koji su

bili pretili u dobi od 12 mjeseci. Spomenuto istraživanje također je uvidjelo povezanost redovite konzumacije ljudske hrane tj. crvenog mesa s razvojem tumora mliječne žlijezde (ALENZA i sur., 1998.).

### 3.9. ENTERALNA I PARENTERALNA PREHRANA

Enteralno hranjenje gotovo se uvijek preferira, radi očuvanja crijevne funkcije i zdravlja te omogućavanja normalnih metaboličkih putova u probavi nutrijenata (COHEN i LEFOR, 2001.). Nadalje, više odgovara fiziologiji tijela jer poboljšava debljinu crijevne sluznice, stimulira crijevne trofičke hormone i produkciju IgA protutijela. Enteralna prehrana uglavnom je jeftinija i jednostavnija za primjenu od parenteralne te se povezuje s manje komplikacija. Također, postoje dokazi koji pokazuju da parenteralna prehrana stimulira razvoj neoplastične bolesti u ljudi i štakora (MERCADANTE, 1998.).

Unatoč spomenutim prednostima, ukoliko je stalno prisutna razlika između količine potrebne hrane i hrane koja je pojedena, indicirana je primjena potpomognute prehrane. Parenteralna prehrana treba se primijeniti ukoliko lijekovi ne povećaju apetit ili pacijent nije dobrovoljno uzeo hranu tijekom tri ili više dana. Postoje tri osnovna oblika potpomognute prehrane, koji se mogu koristiti pojedinačno ili u kombinaciji, a to su: farmakološka stimulacija apetita, enteralna prehrana i parenteralna prehrana. Parenteralna prehrana može se koristiti u pojedinim slučajevima u kojima hemodinamičke promjene ili koagulopatije čine opću anesteziju potrebnu za kirurško postavljanje tubusa preriskantnom (MAULDIN i DAVIDSON, 2003.). Predstavlja jedini izbor u slučajevima kada je gastrointestinalni sustav potpuno onesposobljen. Također se može koristiti kao pomoć u tretiranju upalnih stanja crijeva, budući da omogućava potpuno mirovanje crijeva. Primjena potpomognute enteralne ili parenteralne prehrane nužna je i često spašava život mnogim psima i mačkama s tumorom. Povećava toleranciju agresivne onkološke terapije i ubrzava oporavak. Ipak, prije početka primjene potpomognutog oblika prehrane pomno bi trebalo uzeti u obzir indikacije i individualnu dugoročnu prognozu.

Također, kemoterapeutici utječu na zdrave i tumorske stanice, no najveći učinak imaju na brzodjeleće proliferirajuće stanice poput epitelnih stanica gastrointestinalnog trakta. Jačina utjecaja ovisi o kemoterapeutiku, dozi, duljini tretmana, metaboličkom stanju i individualnoj

osjetljivosti pojedine životinje. Mučnina i povraćanje česte su nuspojave kemoterapije. Radi navedenih nuspojava, brojni pacijenti imaju poteškoće s uzimanjem dostatne količine hrane.

Kod veterinarskih pacijenata koji su na radioterapiji, moguće su komplikacije koje utječu na unos hrane, a ovise o području tijela koje se zrači, dozi, frakcioniranju i ostalim onkološkim terapijama koje se primjenjuju poput kemoterapije ili operativnog zahvata. Komplikacije mogu biti akutne te se pojavljuju tijekom samog zračenja, a mogu biti i kronične te progredirati nakon završetka radioterapije (SAKER i SELTING, 2010.). Zračenje u području glave i vrata utječe na oralnu mukozu i sekreciju žlijezda slinovnica na način da smanjuje salivaciju i povećava viskoznost sline. Osim kserostomije i otežanog gutanja, smanjena salivacija uzrokuje promjene u oralnoj bakterijskoj flori, radi čega mogu nastati dentalne bolesti i stomatitis (ROSS, 1990.).

Prilikom zračenja usta i orofarinksa, čija je sluznica osjetljiva na zračenje, mogu se razviti suhoća ustiju ili grla, bolne ulceracije, krvarenja ili kronične ulceracije. Nadalje, ukoliko su uz zračenje prisutne traume ili infekcije, u ozračenom tkivu može doći do razvoja radionekroze. Također, zračenje mijenja tj. suprimira osjećaje mirisa i okusa te utječe na osjetljivost prema teksturi i temperaturi hrane. Kod ljudi se okus vraća postupno kroz dva do četiri mjeseca nakon zračenja, a ponekad je potrebno i godinu dana (SANDOW i sur., 2006.).

Zračenje torakalnog područja uzrokuje ezofagitis i disfagiju, koji najčešće nestaju nakon prestanka terapije. Ipak, nekroza tumora može uzrokovati zakašnjele komplikacije poput ulceracija, fistula i opstrukcija radi fibroze i striktura. Zračenje abdominalne ili lumbalne regije može utjecati na funkciju crijeva. Pacijenti kod kojih se zrači hipogastrij mogu iskusiti mučninu i povraćanje, dok oni kod kojih se zrači hipogastrij često imaju dijareju radi oštećenja crijevne sluznice, gubitka vila i posljedične malapsorpcije. Akutni enteritis uzrokovan zračenjem najčešće nestaje nakon prestanka terapije. Ipak, dugoročne posljedice abdominalnog zračenja mogu se uočiti mjesecima ili godinama nakon završetka terapije kao intestinalne opstrukcije, fistule i kronični enteritis (KOKAL, 1985.). Ukoliko nije omogućen pravilan prehrambeni režim, mnogo pacijenata tijekom radioterapije gubi tjelesnu masu. U slučajevima neadekvatnog unosa hrane nužna je potpomognuta prehrana (SAKER i SELTING, 2010.).

Unatoč spomenutim indikacijama i prednostima, nekoliko istraživanja pokalo je negativan učinak parenteralne prehrane kod ljudi s neoplazijama. Ljudi koji su bili hranjeni parenteralno imali su više komplikacija, slabo poboljšanje nutritivnog statusa te slabiju stopu preživljavanja (FEARON i sur., 2001.). Smatra se kako su navedene promjene barem



djelomično uzrokovane kompromitiranom crijevnom funkcijom. Nedostatak hrane u probavnom traktu uzrokuje atrofiju sluznice, kompromitira crijevni imunitet te povećava bakterijsku translokaciju (MERCADANTE, 1998.). Stoga je poželjna kombinacija parenteralne i enteralne prehrane kada god je to moguće, kod životinja koje to toleriraju, budući da čak i vrlo mala količina hrane unutar probavnog sustava sprječava slabljenje funkcije. Angus i Burakoff (2003.) pokazali su da nutritivna podrška ne poboljšava nutritivni ili funkcionalni status ljudi s rakom, koji imaju jako kratko predviđeno vrijeme preživljavanja (ANGUS i BURAKOFF, 2003.), a čini se da isto vrijedi i za pse i mačke.

Bitan cilj prilikom primjene parenteralne prehrane jest i priprema pacijenta na samostalan unos hrane. Spomenuto se može potaknuti smanjenjem količine hrane ili povećanom učestalosti hranjenja te davanjem palatibilne hrane prije ili tijekom redovnog parenteralnog hranjenja. Kako pacijent unosi sve više hrane tj. kalorija samostalno, proporcionalno se smanjuje razina kalorija koji se unose parenteralno. Nakon što pacijent samostalno unosi 75% preporučene dnevne doze kalorija, može se ukinuti parenteralna prehrana.

Ponekad je potrebno prilagoditi prehranu fiziološkim promjenama koje uzrokuju averziju prema određenoj vrsti hrane ili nemogućnosti pacijenta da konzumira određeni oblik hrane. U slučajevima kada se sumnja na averziju prema hrani, potrebno je odabrati alternativnu prehranu s novim izvorom proteina. Sljedeći pokušaj podrazumijeva povećanje masti ili natrija u hrani. Ukoliko se averzija prema hrani nastavi, može se pokušati s obrocima pripremljenima kod kuće. Potrebno je procijeniti i mogućnost uzimanja i gutanja određenog oblika hrane, pri čemu se prednost daje vlažnoj, a ne suhoj hrani. Dodatak tople vode ili juhe može povećati unos. Poboljšanjem palatibilnosti najlakše se poveća dobrovoljni unos hrane. Ponekad je dovoljno zagrijati hranu kako bi se poboljšala njena aroma i osjećaj u ustima. Također, ručno hranjenje kritično bolesnih, slabih ili depresivnih kućnih ljubimaca može poboljšati unos hrane, a čini se da i samo ljudsko društvo povećava interes kućnih ljubimaca za hranom.

Kada se iscrpe sve mogućnosti i ne postoji razumna mogućnost za stvaranjem prihvatljive kvalitete života, prehrambena potpora može se koristiti samo kako bi produljila neugodnu smrt. Očito je da vlasnici moraju biti uključeni u odlučivanje o primjeni potpomognute prehrane u njihovih životinja, no izuzetno je bitno da kliničar bude vrlo jasan i realan o onome što se uistinu može postići. Potpomognuta prehrana morala bi pružiti stvarna, opipljiva poboljšanja za svakog pacijenta koji ju prima (MCKINLAY, 2004.).

### 3.10. OCJENA KOMERCIJALNE HRANE I HRANE PRIPREMLJENE KOD KUĆE ZA PSE I MAČKE S TUMOROM

Vlasnici iz više razloga odlučuju pripremati hranu za svoje pse s tumorom. Neki vlasnici vjeruju da komercijalna hrana za pse doprinosi razvoju tumora, unatoč nedostatku dokaza koji podupire spomenuto vjerovanje. Drugi pak vjeruju da izbjegavanje konzervansa i nepoželjnih sastojaka poput žitarica može poboljšati prognozu njihovih kućnih ljubimaca. Nadalje, neki vlasnici žele biti direktno uključeni u liječenje svojih kućnih ljubimaca te smatraju da je hrana pripremljena kod kuće palatibilnija (HEINZE i sur., 2012.).

Bez obzira na razlog, mnogo vlasnika jednom kada odluči pripremati hranu za svoje kućne ljubimce kod kuće traži savjete o pripremi obroka od veterinara, na internetskim stranicama, u knjigama, raznim grupama i ostalim izvorima. Osim AAFCO-a, NRC također objavljuje preporuke za pse (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2005.). Njihove objave uključuju preporučene RA količine (preporučeni unos) za svaki esencijalni nutrijent kao i minimalni, adekvatan unos i SUL (sigurna gornja granica) količine za neke nutrijente. NRC vrijednosti mogu se koristiti pri određivanju nutritivne prikladnosti obroka pripremljenih kod kuće (HEINZE i sur., 2012.).

Komercijalni obroci najčešće preporučeni za pse i mačke s neoplastičnom bolesti i normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom sadrže 30-35% kalorija dobivenih iz proteina, čim manje kalorija dobivenih iz ugljikohidrata te visok udio masnoća. Komercijalna hrana koja najviše zadovoljava spomenute preporuke je medicinska hrana, hrana za radne pse te hrana za štence i mačice. Visok udio proteina pomaže očuvanju nemasne tjelesne mase i sprečava štetne posljedice malnutricije. Visok udio masti i nizak udio ugljikohidrata ima nekoliko prednosti. Teoretski, iskorištava metaboličke promjene prisutne u tumorskim stanicama u odnosu na zdrave stanice domaćina. Budući da tumorske stanice ne posjeduju biokemijske procese potrebne za oksidaciju masti, takva hrana trebala bi davati prednost opskrbi zdravih stanica domaćina izbjegavajući „nehotično hranjenje“ tumora. Iako je jedno istraživanje pokazalo da obroci bogati mastima normaliziraju metabolizam ugljikohidrata te produljuju vrijeme preživljavanja pasa s limfomima, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se spomenuto zapažanje potvrdilo (OGILVIE i sur., 2000.).

Nadalje, gram masnoće oslobodi više energije (8,5 kcal/g) od grama proteina (3,5 kcal/g) ili ugljikohidrata (3,5 kcal/g). Veća energetska gustoća obroka bogatih masti korisna je kada je dobrovoljan unos hrane smanjen te prilikom hranjenja preko tubusa. Također, obroci bogati

masti su palatabilniji što može potaknuti veći unos hrane kod nekih životinja. Većina pasa i mačaka može tolerirati do 65% ukupnih energetske potrebe u obliku masti, sve dok im se omogući period prilagodbe (REMILLARD i sur., 2000.).

Unatoč spomenutim prednostima, bitno je naglasiti da je hrana bogata mastima i proteinima kontraindicirana kod nekih pasa i mačaka s tumorom. Životinje koje su pokazale intoleranciju na masnoće trebaju nastaviti konzumirati obroke sa smanjenim udjelom masnoća bez obzira na prisutnost tumora. Hrana bogata mastima također otežava održavanje optimalne tjelesne kondicije mnogih onkoloških pacijenata, koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu.

Promjena prehrane koja uključuje visokoproteinske obroke kod pasa i mačaka s tumorom, sa značajnom hepatickom ili renalnom insuficijencijom, može uzrokovati kliničku dekompenzaciju, koju je kasnije teško izliječiti. Kalorije dobivene iz ugljikohidrata mogu nadoknaditi smanjen udio proteina i masti u obroku, pri čemu je poželjno koristiti što je više moguće složene, a ne jednostavne šećere, kako bi se izbjegle nagle i velike promjene koncentracije glukoze u krvi. Bez obzira na učinak ugljikohidrata na tumor, njihovo iskorištavanje kod onkoloških pacijenata je slabo, radi inzulinske rezistencije i intolerancije na glukozu (OGILVIE i sur., 1997.). Također je bitno uzeti u obzir prethodno prisutne intolerancije na određenu hranu, kao i jake sklonosti konzumiranju određenih oblika ili okusa. Nekoliko istraživanja (LARSEN i sur., 2012.) pokazalo je da obrocima pripremljenima kod kuće nedostaju određeni esencijalni nutrijenti. Psi s tumorom nemaju veće ili manje potrebe za proteinima, mastima, kalorijama ili bilo kojim drugim specifičnim nutrijentom u odnosu na potrebe zdravih pasa. Na veterinarima je velika odgovornost tijekom savjetovanja vlasnika o potencijalnom riziku korištenja obroka pripremljenih kod kuće, posebice ukoliko su pripremljeni na temelju recepata s interneta, knjiga ili časopisa. Stoga je bitno da veterinari potaknu vlasnike na korištenje usluge obrazovanih i certificiranih veterinarskih nutricionista, koji imaju iskustva sa pripremanjem obroka kod kuće (HEINZE i sur., 2012.). Prehrana obrocima na osnovi sirovog mesa kod pasa i mačaka sa neoplazijama zbog imunosupresije, nastale kao posljedica tumora i same terapije, nije podržana od strane veterinarskih nutricionista zbog moguće kontaminacije patogenima poput bakterija roda *Salmonella* i *Campylobacter*.

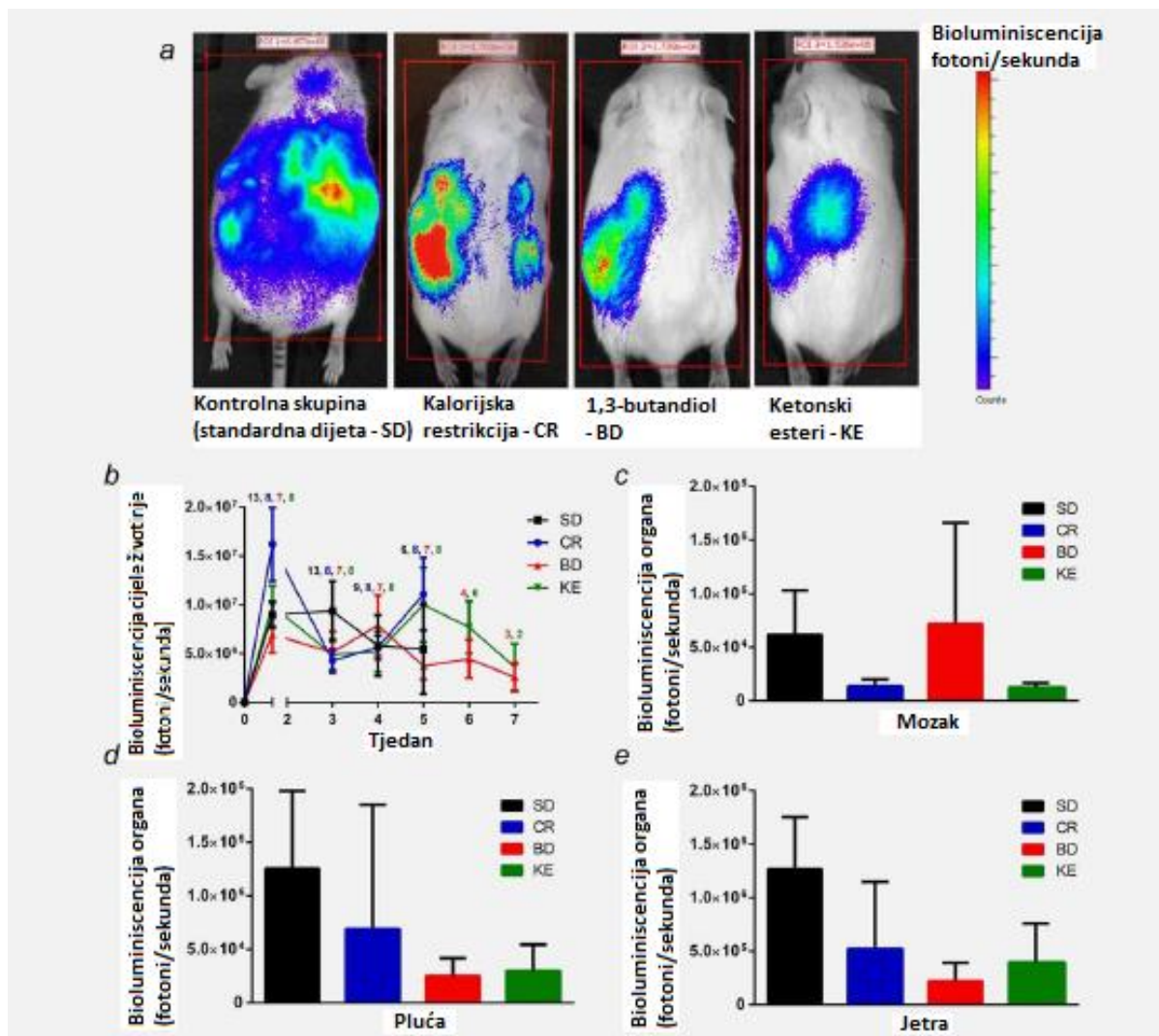
Istraživanje provedeno među 75 vlasnika pasa s tumorom, pokazalo je da 71% vlasnika hrani pse konvencionalnom dijetom, 7% obrocima pripremljenima kod kuće, a samo 4% sirovom hranom pripremljenom kod kuće dok ih je 18% hranilo kombinacijom spomenutih oblika prehrane. Vlasnici su izrazili određeno nepovjerenje prema konvencionalnoj dijeti (51%).

Gubitak apetita uočen je kod 35% pasa tijekom 6 mjeseci od dijagnoze tumora, a promjene u prehrani podrazumjevale su isključivanje konvencionalne prehrane u 25% slučajeva i/ili inkluziju obroka pripremljenih kod kuće kod 54% slučajeva. 90% vlasnika primjetilo je da je promjena prehrane povezana sa dijagnozom tumora. Suplemente je primjenjivalo 39% vlasnika, a 85% vlasnika je izuzetno cijenilo savjet veterinarara o prehrani. Nakon dijagnoze tumora, većina vlasnika promijeni pristup prema prehrani pasa. S obzirom na značaj koji vlasnici pridaju savjetima veterinarara, veterinarari imaju ključnu ulogu u vođenju prehrane pasa kao onkoloških pacijenata. Nadalje, 82% vlasnika koji su pripremali obroke kod kuće izjavilo je da se prethodno nisu konzultirali sa svojim veterinarom (RAJAGOPAL i sur., 2016.).

### 3.11. KETOGENA DIJETA I KALORIJSKA RESTRIKCIJA: MEHANIZMI DJELOVANJA

Restriksijska dijeta je dijeta koja opskrbljuje organizam sa manje ukupnih kalorija, s ciljem smanjenja koncentracije glukoze u krvi. Seyfried i suradnici pokazali su da ketogena dijeta ili kalorijska restrikcija koje povisuju ketonska tijela produljuje vrijeme preživljavanja miševa sa gliomom (MUKHERJEE i sur., 2004.).

Zhou i suradnici (ZHOU i sur., 2007.) pokazali su da je kalorijska restrikcija koja smanjuje razinu glukoze u krvi također značajno produljila vrijeme preživljavanja. Nadalje, kada je ketogena dijeta bila primjenjena u ograničenim količinama, učinak je bio još izraženiji. Suprotno, kada je ketogena ili standardna dijeta bila davana *ad libitum*, pad glukoze u krvi i značajna promjena životnog vijeka nisu uočene. Skupina hranjena ketogenom dijetom te skupina hranjena ketogenom dijetom i tretirana radioterapijom, pokazale su najdulje vrijeme preživljavanja, bez značajne razlike u razini glukoze u krvi ili gubitku tjelesne mase. Spomenuto se slaže s prijašnjim istraživanjem (STAFFORD i sur., 2010.) te upućuje da je vrijeme preživljavanja neovisno o razini glukoze u krvi. Nedavno je pokazano da umjerena kalorijska restrikcija od 30-40% značajno smanjuje angiogenezu i rast CT-2A malignog astrocitoma na miševima (MUKHERJEE i sur., 2002.). Primjena restriktivne ketogene dijete kod pasa i mačaka sa neoplazijama nije istražena. Dodatno, malobrojna su istraživanja koja podupiru restriktivno hranjenje u zdravih pasa i mačaka (KEALY i sur., 2002.). Stoga nema znanstvene utemeljenosti u promoviranju restriktivne hranidbe kod pasa i mačaka kod kojih je upravo malnutricija, anoreksija i tumorska kaheksija česti problem s kojim se vlasnici susreću tijekom terapijskog protokola.



**Slika 5.** Utjecaj prehrane na bioluminiscenciju tumora (Izvor: POFF i sur., 2014.)

### 3.12. KETOGENA DIJETA KAO POTPORNJA TERAPIJA KONVENCIONALNOJ ONKOLOŠKOJ TERAPIJI

Istraživanja ketogene dijeta kao potporne terapije tumora mozga te važnost metabolizma u progresiji tumora, što je opetovano dokazano u humanim istraživanjima, ukazuju kako su ketogena dijeta i/ili kalorijska restrikcija važni terapijski pristupi koji simultano utječu na više obilježja tumora poput energetskog metabolizma, upale, hipoksije, angiogeneze i invazije. Nije jasno da li ketogena dijeta direktno uzrokuje sve navedene promjene u tumoru ili su neke rezultat promjena uzrokovanih ketogenom dijetom u samom tumoru i/ili tumorskom mikrookolišu. Naglašava se i međusobna povezanost metabolizma s ostalim aspektima rasta i progresije tumora te se upućuje na potencijalnu učinkovitost primjene

ketogene dijetе u liječenju malignih tumora (WOOLF i sur., 2015.). Navedeno predstavlja gotovo neistraženo područje znanosti u veterinarskoj medicini. No, u humanoј medicini primjena ketogene dijetе nije bez rizika. Iako se korištenje ketogene dijetе pokazalo učinkovito u terapiji brojnih patoloških stanja, može doći do razvoja određenih kratkoročnih i dugoročnih nuspojava. Kratkoročne nuspojave podrazumijevaju gastrointestinalne poremećaje poput gastroezofagealnog refluksa, konstipacije, acidoze (WIBISONO i sur., 2015.), hipoglikemije (DHAMIJA i sur., 2013.), dehidracije i letargije (BANSAL i sur., 2014.), a najčešće su prolazne i lako se rješavaju (FREEMAN i sur., 2007.). Dugoročne nuspojave obuhvaćaju hiperlipidemiju, hiperkolesterolemiju (WIBISONO i sur., 2015.), nefrolitijazu (SAMPATH i sur., 2007.) i kardiomiopatije (KANG i sur., 2004.). Najčešće nuspojave su povraćanje i hiperlipidemija (KEENE, 2006.). Također, dijeta bogata kolesterolom može uzrokovati prijevremene bolesti srca (MANNINEN i sur., 1992.).

Akutne nuspojave uzimanja velikih količina masti najčešće uključuju letargiju, mučninu i povraćanje (DHAMIJA i sur., 2013.). Prospektivno praćenje ketogene dijetе pokazalo je značajan i progresivan porast razine kolesterola kod humanih pacijenata nakon 1 godine (MOSEK i sur., 2009.). Prijašnja istraživanja također su izvjestila o deficijenciji minerala poput selena, bakra i cinka u krvi pacijenata na ketogenoј dijeti, predlažući potrebu za suplementacijom minerala u tragovima tijekom korištenja dijetе (HAYASHI i sur., 2013.).

Iako nisu zabilježene ozbiljne nuspojave nakon dugotrajnog primjenjivanja ketogene dijetе, moguć je razvoj renalnog oštećenja uzrokovan izlučivanjem dušikovih spojeva (WESTERTER-PLANTENGA, 2009.). Iako nijedno istraživanje nije izvjestilo o jakom bubrežnom oštećenju povezanom s ketogenom dijetom, 6% ljudi s epilepsijom imalo je bubrežne kamence nakon primjene ketogene dijetе u trajanju od 1-5 godina (SAMPATH i sur., 2007.).

Najjače nuspojave zabilježene kod djece javile su se samo kod pacijenata koji su na ketogenoј dijeti više od godinu dana, a uključuju hipertrigliceridemiju, smanjeni rast (smanjena koncentracija inzulinu sličnog čimbenika rasta 1) i progresivan gubitak koštanih minerala. Spomenute nuspojave primjene ketogene dijetе mogu se prevenirati ili ispraviti primjenom vitaminskih suplemenata, procjenjivanjem funkcije kostiju i oralnom primjenom kalijevog citrata s ciljem smanjenja rizika od nastanka bubrežnih kamenaca (SAMPATH i sur., 2007.).

#### 4. ZAKLJUČAK

Iz razloga što do danas nije provedeno istraživanje koje bi ukazalo na moguću primjenu ketogene dijeta, MCT ili LCT, kod pasa i mačaka sa neoplazijama nije moguće sa sigurnošću tvrditi koji su rizici ili prednosti takvog hranidbenog pristupa. Iako postoje mnogobrojni dokazi u istraživanjima provedenim na laboratorijskim životinjama i ljudima, navedeni rezultati i smjernice moraju se uzeti sa zadržkom zbog opsežnih metaboličkih razlika između vrsta. Naime, razlika među vrstama, pas i čovjek, vidljiva je u brzini razvoja i intenzitetu ketonemije, koja se kod ljudi javlja znatno brže i dostiže značajno više vrijednosti u usporedbi sa psima, no nije dokazana razlika u načinu metabolizma ketonskih tijela kod ljudi i pasa (CRANDALL, 1940.). Dodatno, izrazita sposobnost iskorištavanja ketonskih tijela kod pasa otežava praćenje rezultata istraživanja. Međutim, nedavni obećavajući rezultati postignuti korištenjem MCT ketogene dijeta kod pasa s epilepsijom ukazuju kako postoje temelji za provedbu istraživanja kojima bi se utvrdila učinkovitost kod onkoloških pacijenata: pasa i mačaka (LAW i sur., 2015.).

## 5. POPIS LITERATURE

1. ALLEN, B. G., S. K., BHATIA, C. M., ANDERSON, J. M., EICHENBERGER-GILMORE, Z. A., SIBENALLER, K. A., MAPUSKAR, J. D., SCHOENFELD, J. M., BUATTI, D. R., SPITZ, M. A., FATH (2014): Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. *Redox Biol.* 2, 963–970.
2. ALLEN, B.G., S. K., BHATIA, J. M., BUATTI, K. E., BRANDT, K. E., LINDHOLM, A. M., BUTTON, L. I., SZWEDA, B. J., SMITH, D. R., SPITZ, M. A., FATH (2013): Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin. Cancer Res.* 19, 3905–3913.
3. ANDERSON, C. R., G. K., OGILVIE, S. M., LARUE (1997): Effect of fish oil and arginine on acute effects of radiation injury in dogs with nasal tumors: A double-blind, randomized study (abstract). Veterinary Cancer Society/American College of Veterinary Radiology Meeting, Chicago, IL
4. ANGUS, F., R., BURAKOFF (2003): The percutaneous endoscopic gastrostomy tube: Medical and ethical issues in placement. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 272–277.
5. AYKIN-BURNS, N., I. M., AHMAD, Y., ZHU, L. W., OBERLEY, D. R., SPITZ (2009): Increased levels of superoxide and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation. *Biochem. J.* 418, 29–37.
6. BAEZ, J. L., K. E., MICHAEL, K., SORENMO, F. S., SHOFER (2007): A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J. Feline Med. Surg.* 9, 411–417.
7. BAIRATI, I., F., MEYER, M., GÉLINAS, A., FORTIN, A., NABID, F., BROCHET, J. P., MERCIER, B., TÊTU, F., HAREL, B., MÂSSE, E., VIGNEAULT, S., VASS, P., DEL VECCHIO, J., ROY (2005): A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 481–488.
8. BANSAL, S., L., CRAMP, D., BLALOCK, T., ZELLEKE, J., CARPENTER, A., KAO (2014): The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. *Pediatr. Neurol.* 50, 26–30.
9. BECK, S. A., K. L., SMITH, M. J., TISDALE (1991): Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res.* 51, 6089-6093.
10. BENDER, D. A. (2014): Energy Nutrition. *The Metabolism of Carbohydrates and Fats. U: Introduction to Nutrition and Metabolism* (Bender, D., A.), Boca Raton, FL, USA: CRC Press, str. 115–63.



11. BIRNBAUM, M. J., H. C., HASPEL, O. M., ROSEN (1987): Transformation of rat fibroblasts by FSV rapidly increases glucose transporter gene transcription. *Science*. 235, 1495-1498.
12. BONNET, B. N., A., EGENVALL, A., HEDHAMMAR, P., OLSON (2005): Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Vet. Scand.* 46, 105-120.
13. BOUDREAUX, M., K., G., A., REINHART, D. M., VAUGHN, J. S., SPANO, M., MOONEY (1997.): The effects of varying dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on platelet reactivity, coagulation screening assays, and antithrombin III activity in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 33, 235-243.
14. BRANCO, A. F., A., FERREIRA, R. F., SIMÕES, S., MAGALHÃES-NOVAIS, C., ZEHOWSKI, E., COPE, A. M., SILVA, D., PEREIRA, V. A., SARDÃO, T., CUNHA-OLIVEIRA (2016): Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur. J. Clin. Invest.* 46, 285-298.
15. BRENNAN, M.F. (1977): Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res.* 37, 2359–2364.
16. BRIZEL, D. M., T., SCHROEDER, R. L., SCHER, S., WALENTA, R. W., CLOUGH, M. W., DEWHIRST, W., MUELLER-KLIESER (2001): Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51, 349–353.
17. BRONSON, R. T. (1982): Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am. J. Vet. Res.* 43, 2057-2059.
18. BUETTNER, G.R. (2011): Superoxide dismutase in redox biology:the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *AntiCancer Agents Med. Chem.* 11, 341–346.
19. CHESNEY, J. (2006): 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase and tumor cell glycolysis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Carre.* 9, 535-539.
20. CHOWDHURY, S.K., A., GEMIN, G., SINGH (2005): High activity of mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase and glycerophosphate-dependent ROS production in prostate cancer cell lines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333, 1139–1145.
21. COHEN, J., A. T., LEFOR (2001): Nutrition support and cancer. *Nutrition* 17, 698–699.
22. COLEGIO, O.R., N. Q., CHU, A. L., SZABO, T., CHU, A. M., RHEBERGEN, V., JAIRAM, N., CYRUS, C. E., BROKOWSKI, S. C., EISENBARTH, G. M., PHILLIPS, G. W., CLINE, A. J., PHILLIPS, R., MEDZHITOV (2014): Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 513, 559–563.

23. COURCHESNE-LOYER, A., M., FORTIER, J., TREMBLAY-MERCIER, R., CHOUNARD-WATKINS, M., ROY, S., NUGENT, C., A., CASTELLANO, S., C., CUNNANE (2013): Stimulation of mild, sustained ketonemia by medium-chain triacylglycerols in healthy humans: estimated potential contribution to brain energy metabolism. *Nutrition*. 29, 635–40.
24. CRANDALL, L. A., JR. (1940): A comparison of ketosis in man and dog. *J. Biol. Chem.* 138, 123-128.
25. DE BRUIJNE, J., J., N., ALTSZULER, J., HAMPSHIRE, T., J., VISSER, W., H., L., HACKENG (1981): Fat mobilisation and plasma hormone levels in fasted dogs. *Metabolism* 30, 190-19.
26. DE BRUIJNE, J., J., VAN DEN BROM, W., E. (1985): The effect of long-term fasting on ketone body metabolism in the dog. *Comp. Biochem. Physiol.* 2, 391-395.
27. DHAMIJA, R., S., ECKERT, E., WIRRELL (2013): Ketogenic diet. *Can. J. Neurol. Sci.* 40, 158–67.
28. EGENVALL, A., B. N., BONNET, A., HEDHAMMAR, P., OLSON (2005): Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: II. Breed-specific age and survival patterns and relative risk for causes of death. *Acta Vet. Scand.* 46, 121-136.
29. EL BACHA, T., M., LUZ, A., DA POIAN (2010): Dynamic Adaptation of Nutrient Utilization in Humans. *Nature Education* 3, 8.
30. ELLIOTT, R.L., X. P., JIANG, J. F., HEAD (2012): Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity. *Breast Cancer Res. Treat.* 136, 347–354.
31. EUROPEAN PET FOOD INDUSTRY FEDERATION (FEDIAF) (2017): Nutritional Guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs. FEDIAF, Brussels, Belgija.
32. FEARON, K.C.H., M.D., BARBER, A.G.W., MOSES (2001): The cancer cachexia syndrome. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 10,109–126.
33. FERREIRA, L., K., LISENKO, B., BARROS, M., ZANGERONIMO, L., PEREIRA, R., SOUSA (2014): Influence of medium-chain triglycerides on consumption and weight gain in rats: a systematic review. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 98, 1-8
34. FISCHER, K., P., HOFFMANN, S., VOELKL, N., MEIDENBAUER, J., AMMER, M., EDINGER, E., GOTTFRIED, S., SCHWARZ, G., ROTHE, S., HOVES, K., RENNER, B., TIMISCHL, A., MACKENSEN, L., KUNZ-SCHUGHART, R., ANDREESEN, S. W., KRAUSE, M., KREUTZ (2007): Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 109, 3812-3819.

35. FLIER, J. S., M. M., MUECKLER, P., USHER, H. F., LODISH (1987): Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science*. 235, 1492-1495.
36. FREDRIX, E. W., E. F., WOUTERS, P. B., SOETERS, A. C., VAN DER AALST, A. D., KESTER, M. F., VON MEYENFELDT, W. H., SARIS (1991): Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 68, 1616-1621.
37. FREEMAN, J. M., E. H., KOSSOFF, A. L., HARTMAN (2007): The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 119, 535–543.
38. GAMBHIR, S. S., J., CZERNIN, J., SCHWIMMER, D. H., SILVERMAN, R. E., COLEMAN, M. E., PHELPS (2001): A tabulated summary of the FDG PET literature. *J. Nucl. Med.* 42, 1–93.
39. GATENBY, R. A., E. T., GAWLINSKI (2001): Mathematical models of tumour invasion mediated by transformation-induced alteration of microenvironmental pH. *Novartis. Found. Symp.* 240,85–96.
40. GATENBY, R. A., E. T., GAWLINSKI, A. F., GMTRO, B., KAYLOR, R. J., GILLIES (2006): Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer. Res.* 66, 5216–5223.
41. GATENBY, R. A., R. J., GILLIES (2004): Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat. Rev. Cancer.* 4, 891–899.
42. GILBERT, D. L., P. L., PYZIK, J. M., FREEMAN (2000): The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J. Child. Neurol.* 15, 787-790.
43. GILLIES, R. J., I., ROBEY, R. A., GATENBY (2008): Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J. Nucl. Med.* 49, 24-42.
44. GILLIES, R. J., N., RAGHUNAND, G. S., KARCZMAR, Z. M., BHUJWALLA (2002): MRI of the tumor microenvironment. *J. Magn. Reson. Imaging.* 16, 430–450.
45. GIORDANO, C., M., MARCHIÒ, E., TIMOFEEVA, G., BIAGINI (2014): Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Front. Neurol.* 5, 63
46. GOETZE, K., S., WALENTA, M., KSIAZKIEWICZ, L. A., KUNZ-SCHUGHART, W., MUELLER-KLIESER (2011): Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release. *Int. J. Oncol.* 39, 453–463.
47. GOGOS, C. A., P., GINOPOULOS, B., SALSA, E., APOSTOLIDOU, N. C., ZOUMBOS, F., KALFARENTZOS (1998): Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: A randomized control trial. *Cancer* 82, 395–402.

48. HAWKINS, R. A. (2009): The blood-brain barrier and glutamate, *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 867–874.
49. HAYASHI, A., T., KUMADA, F., NOZAKI, I., HIEJIMA, T., MIYAJIMA, T., FUJII (2013): Changes in serum levels of selenium, zinc and copper in patients on a ketogenic diet using Ketonformula. *No. To. Hattatsu.* 45, 288–293.
50. HEBER, D., L. O., BYERLEY, J., CHI, M., GROSVENOR, R. N., BERGMAN, M., COLEMAN, R. T., CHLEBOWSKI (1986): Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient. *Cancer* 58, 1867-1873.
51. HEINZE, C. R., F. C., GOMEZ, L. M., FREEMAN (2012): Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241, 1453-1460.
52. JOHNSON, I. T. (2004): Micronutrients and cancer. *Proc. Nutr. Soc.* 63, 587–595.
53. KALLENBERG, K., H. C., BOCK, G., HELMS, K., JUNG, A., WREDE, J. H., BUHK, A., GIESE, J., FRAHM, H., STRIK, P., DECHENT, M., KNAUTH (2009): Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology.* 253, 805–812.
54. KANG, H. C., D. E., CHUNG, D. W., KIM, H. D., KIM (2004): Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 45, 1116–1123.
55. KEALY, R. D., D. F., LAWLER, J. M., BALLAM, S. L., MANTZ, D. N., BIERY, E. H., GREELEY, G., LUST, M., SEGRE, G. K., SMITH, H. D., STOWE (2002): Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1315-1320.
56. KEENE, D. L. (2006): A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 35, 1–5.
57. KOKAL, W. A. (1985): The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 55, 273-278.
58. KRISTENSEN, S. D., E. B., SCHMIDT, J., DYERBERG (1989): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and human platelet function: A review with particular emphasis on implications for cardiovascular disease. *J. Intern. Med. Suppl.* 731, 141–150.
59. KRONFELD, D., S., E., P., HAMMEL, C., F., RAMBERG, JR., H., L., DUNLAP, JR. (1977): Hematological and metabolic responses to training in racing sled dogs fed diets containing medium, low, or zero carbohydrate. *Am. J. Clin. Nutr.* 30, 419-430.

60. LARSEN, J. A., E. M., PARKS, C. R., HEINZE, A. J., FASCETTI (2012): Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 240, 532–538.
61. LARSEN, J. A., T. J., OWENS, A. J., FASCETTI (2014): Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 245, 504-508.
62. LAW, T. H., E. S., DAVIES, Y., PAN, B., ZANGHI, E., WANT, H., A., VOLK (2015): A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br. J. Nutr.* 114, 1438-1447.
63. LAWLER, D. F., R. H., EVANS, B. T., LARSON, E. L., SPITZNAGEL, M. R., ELLERSIECK, R. D., KEALY (2005): Influence of lifetime food restriction on causes, time, and predictors of death in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226, 225–231.
64. LAWSON, D. H., A., RICHMONS, D. W., NIXON, D., RUDMAN (1982): Metabolic approaches to cancer cachexia. *Ann. Rev. Nutr.* 2, 277-301.
65. LEBLANC, C. J., D. W., HOROHOV, J. E., BAUER, G., HOSGOOD, G. E., MAULDIN (2008): Effects of dietary supplementation with fish oil on *in vivo* production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.* 69, 486–493.
66. LEBLANC, C. J., M. A., DIETRICH, D. W., HOROHOV, J. E., BAUER, G., HOSGOOD, G. E., MAULDIN (2007): Effects of dietary fish oil and vitamin E supplementation on canine lymphocyte proliferation evaluated using a flow cytometric technique. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 119, 180–188.
67. LIMA, P. A., L. P., SAMPAIO, N. R., DAMASCENO (2014): Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo)* 69, 699–705.
68. LINDSAY, S., C., ENTENMAN, I. L., CHAIKOFF (1948): Pancreatitis accompanying hepatic disease in dogs fed a high fat, low protein diet. *Arch. Pathol.* 45, 635-638.
69. LIU, Y. M., H. S., WANG (2013): Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed. J.* 36, 9–15.
70. MAKINOSHIMA, H., M., TAKITA, K., SARUWATARI, S., UMEMURA, Y., OBATA, G., ISHII, S., MATSUMOTO, E., SUGIYAMA, A., OCHIAI, R., ABE, K., GOTO, H., ESUMI, K., TSUCHIHARA (2015): Signaling through the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Axis Is Responsible for Aerobic Glycolysis mediated by Glucose Transporter in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutated Lung Adenocarcinoma. *J. Biol. Chem.* 290, 17495–504.
71. MANDELKER, L. (2008a): Cellular effects of common antioxidants. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 38, 199–211.

72. MANDELKER, L. (2008b): Introduction to oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 38, 1–30.
73. MANNINEN, V., L., TENKANEN, P., KOSKINEN, J. K., HUTTUNEN, M., MANTTARI, O. P., HEINONEN, M. H., FRICK (1992): Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 85, 37–45.
74. MAULDIN, G. E. (2012): *Nutritional Management of Oncological Diseases*. U: Applied Veterinary Clinical Nutrition, First Edition (Fascetti, A. J., S. J., Delaney), Wiley-Blackwell, Ames, IA, str. 315-327.
75. MAULDIN, G. E., J. R., DAVIDSON (2003): Nutritional support of hospitalized cats and dogs. U: *Textbook of Small Animal Surgery*, Third Edition (Slatter, D.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA, str. 87–113.
76. MAZZAFERRO, E. M., T. B., HACKETT, T. P., STEIN, G. K., OGILVIE, W. E., WINGFIELD, J., WALTON, A. S., TURNER, M. J., FETTMAN (2001): Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1234–1239.
77. MCANDREW, P. F. (1986): Fat metabolism and cancer. *Surg. Clin North Am.* 66, 1003-1012.
78. MCKINLAY, A. W. (2004): Nutritional support in patients with advanced cancer: Permission to fall out? *Proc. Nutr. Soc.* 63, 431–435.
79. MECHANICK, J. (2006): Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 30, 157-163.
80. MERCADANTE, S. (1998): Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: Indications and practice. *Support Care Cancer* 6, 85–93.
81. MICHEL, K. E., K., SORENMO, F. S., SHOFER (2004): Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 692-695.
82. MIKURIYA, K., Y., KURAMITSU, S., RYOZAWA, M., FUJIMOTO, S., MORI, M., OKA, K., HAMANO, K., OKITA, I., SAKAIDA, K., NAKAMURA (2007): Expression of glycolytic enzymes is increased in pancreatic cancerous tissues as evidenced by proteomic profiling by two-dimensional electrophoresis and liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry. *Int. J. Oncol.* 30, 849–855.
83. MOSEK, A., H., NATOUR, M. Y., NEUFELD, Y., SHIFF, N., VAISMAN (2009): Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study, *Seizure* 18, 30–33.

84. MOSKOVITZ, D. N., Y. I., KIM (2004): Does perioperative immunonutrition reduce postoperative complications in patients with gastrointestinal cancer undergoing operations? *Nutr. Rev.* 62, 443–447.
85. MUKHERJEE, P., L. E., ABATE, T. N., SEYFRIED (2004): Antiangiogenic and proapoptotic effects of dietary restriction on experimental mouse and human brain tumors. *Clin. Cancer Res.* 10, 5622–5629.
86. MUKHERJEE, P., M. M., EL-ABBADI, J. L., KASPERZYK, M. K., RANES, T. N., SEYFRIED (2002): Dietary restriction reduces angiogenesis and growth in an orthotopic mouse brain tumour model. *Br. J. Cancer* 86, 1615–1621.
87. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) (2005): Mineral Tolerance of Animals. Committee on Minerals and Toxic Substances, 2nd ed. Washington, DC: National Academies Press.
88. NITENBERG, G., B., RAYNARD (2000): Nutritional support of the cancer patient: Issues and dilemmas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 34, 137–168.
89. OGILVIE, G. K., D. M., VAIL, S. J., WHEELER (1992): Effect of chemotherapy and remission on carbohydrate metabolism in dogs with lymphoma. *Cancer.* 69, 233-238.
90. OGILVIE, G. K., D. M., VAIL (1990): Advances in nutritional therapy for the cancer patient. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 20, 969-985.
91. OGILVIE, G. K., D. M., VAIL (1992): Unique metabolic alterations associated with cancer cachexia in the dog. U: *Current Veterinary Therapy XI* (Kirk, R. W., J. D., Bonagura). Philadelphia, WB Saunders Co, str. 433-438.
92. OGILVIE, G. K., L. M., WALTERS, M. D., SALMAN, M. J., FETTMAN, S. D., JOHNSTON, R. L., HEGSTAD (1997): Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with non-hematopoietic malignancies. *Am. J. Vet. Res.* 58, 277-281.
93. OGILVIE, G. K., M. J., FETTMAN, C. H., MALLINCKRODT, J. A., WALTON, R. A., HANSEN, D. J., DAVENPORT, K. L., GROSS, K. L., RICHARDSON, Q., ROGERS, M. S., HAND (2000): Effect of fish oil, arginine and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A double-blind, randomized study placebo-controlled study. *Cancer* 88, 1916-1928.
94. OGILVIE, G. K., R. B., FORD, D. M., VAIL, L. M., WALTERS, M. D., SALMAN, C., BABINEAU, M. J., FETTMAN (1994): Alterations in Lipoprotein Profiles in Dogs With Lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 8, 62-66.
95. PAOLI, A., G., BOSCO, E. M., CAMPORESI, D., MANGAR (2015): Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front. Psychol.* 6, 27.

96. PAVLOVA, N. N., C. B., THOMPSON (2016): The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell. Metab.* 23, 27-47.
97. PEDERSEN, P. L. (2007): Warburg, me and hexokinase 2: multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *J. Bioenerg. Biomembr.* 39, 211–222.
98. PEDERSEN, P.L. (1978): Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog. Exp. Tumor Res.* 22, 190–274.
99. PELICANO, H., D. S., MARTIN, R. H., XU, P., HUANG (2006): Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 25, 4633-4646.
100. PEPPICELLI, S., F., BIANCHINI, L., CALORINI (2014): Extracellular acidity, a "reappreciated" trait of tumor environment driving malignancy: perspectives in diagnosis and therapy. *Cancer. Metastasis. Rev.* 33, 823–32.
101. PÉREZ-ALENZA, D., G. R., RUTTEMAN, L., PEÑA, A. C., BEYNEN, P., CUESTA (1998): Relationship between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J. Vet. Intern. Med.* 12, 132-139.
102. POFF, A. M., C., ARI, P., ARNOLD, T. N., SEYFRIED, D. P., D'AGOSTINO (2014): Ketone supplementation decreases tumor cell viability and prolongs survival of mice with metastatic cancer. *Int. J. Cancer* 135, 1711-1720.
103. POMPOSELLI, J. J., E. A., FLORES, G. L., BLACKBURN, S. H., ZEISEL, B. R., BISTRIAN (1989): Diets enriched with n-3 fatty acids ameliorate lactic acidosis by improving endotoxin-induced tissue hypoperfusion in guinea pigs. *Ann. Surg.* 213, 166-176.
104. PUCHOWICZ, M. A., C. L., SMITH, C., BOMONT, J., KOSHY, F., DAVID, H., BRUNENGRABER (2000): Dog model of therapeutic ketosis induced by oral administration of R,S-1,3-butanediol diacetoacetate. *J. Nutr. Biochem.* 11, 281–287.
105. RAGHAVAN, M., D. W., KHAPP, P. L., BONNEY, M. H., DAWSON, L. T., GLICKMAN (2005): Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 94-100.
106. RAJAGOPAL, S., J. M., PARR, J. P., WOODS, D. L., PEARL, J. B., COE, A., VERGBRUGGHE (2016): Owners' attitudes and practices regarding nutrition of dogs diagnosed with cancer presenting at a referral oncology service in Ontario, Canada. *J. Small Anim. Pract.* 57, 484-490.



107. RAMANATHAN, A., C., WANG, S. L., SCHREIBER (2005): Perturbational profiling of a cell-line model of tumorigenesis by using metabolic measurements. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 5992-5997.
108. REMILLARD, R. L., P. J., ARMSTRONG, D. J., DAVENPORT (2000): Assisted feeding in hospitalized patients: Enteral and parenteral nutrition. U: *Small Animal Clinical Nutrition, Fourth Edition* (Hand, M. S., C. D., Thatcher, R. L., Remillard, P., Roudebush, B. J., Novotny), Mark Morris Institute, Topeka, KAN, str. 351-399.
109. RICHARDSON, R.A., H.I.M., Davidson (2003): Nutritional demands in acute and chronic illness. *Proc. Nutr. Soc.* 62, 777-781.
110. RISTOW, M. (2006): Oxidative metabolism in cancer growth. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 9, 339-345.
111. ROSS, B. T. (1990): The impact of radiation therapy on the nutrition status on the cancer patient: An overview. U: *Nutrition Management of the Cancer Patient* (Bloch, A. S.), Aspen Publishers, Rockville, MD, str. 173-180.
112. ROTHBERG, J.M., K. M., BAILEY, J. W., WOJTKOWIAK, Y., BEN-NUN, M., BOGYO, E., WEBER, K., MOIN, G., BLUM, R. R., MATTINGLY, R. J., GILLIES, B. F., SLOANE (2013): Acid-mediated tumor proteolysis: contribution of cysteine cathepsins. *Neoplasia* 15, 1125-1137.
113. SAKER, K. E., B. E., COWING, J. H., HERBEIN (2002): Influence of PUFA on a prospective cancer biomarker in feline adipose. *Proceedings of the 6th International Symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies* 300, 133.
114. SAKER, K. E., K. A., SELTING (2010): Cancer. U: *Small Animal Clinical Nutrition, Fifth Edition* (Hand, M. S., C. D., Thatcher, R. L., Remillard, P., Roudebush, B. J., Novotny), Mark Morris Institute, Topeka, KAN, str. 587-607.
115. SAKER, K., A., EDDY, C. THATCHER, J., KALNITSKY (1998): Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. *J. Nutr.* 128, 2645-2647.
116. SAMPATH, A., E. H., KOSSOFF, S. L., FURTH, P. L., PYZIK, E. P., VINING (2007): Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J. Child. Neurol.* 22, 375-378.
117. SANDOW, P. L., M., HEJRAT-YAZDI, M. W., HEFT (2006): Taste loss and recovery following radiation therapy. *J. Dent. Res.* 85, 608-611.
118. SCHORNACK, P. A., R. J., GILLIES (2003): Contributions of cell metabolism and H<sup>1</sup> diffusion to the acidic pH of tumors. *Neoplasia.* 5, 135-145.
119. SCOTT, D. W., W. H., MILLER, JR., G. A., REINHART, H. O., MOHAMMED, M. S., BAGLADI (1997): Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid-containing commercial

- lamb and rice diet on pruritis in atopic dogs: Results of a single-blinded study. *Can. J. Vet. Res.* 61, 145–153.
120. SEGEV, G., E., KLEMENT, I., AROCH (2006): Toxic neutrophils in cats: Clinical and clinicopathologic features, and disease prevalence and outcome retrospective case control study. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 20-31.
  121. SEYFRIED, T. N., M. A., KIEBISH, J., MARSH, L. M., SHELTON, L. C., HUYSENTRUYT, P., MUKHERJEE (2011): Metabolic management of brain cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 1807, 577–594.
  122. SEYFRIED, T. N., R. E., FLORES, A. M., POFF, D. P., D'AGOSTINO (2014): Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis* 35, 515–27.
  123. SEYFRIED, T., N., M. A., KIEBISH, J., MARSH, L. M., SHELTON, L. C., HUYSENTRUYT, P. MUKHERJEE (2010): Metabolic management of brain cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 1807, 577–594.
  124. SEYFRIED, T.N. (2012): Respiratory dysfunction in cancer cells. U: *Cancer As a Metabolic Disease: On the Origin, Management, and Prevention of Cancer* (Seyfried, T. N.), John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, str. 73–105.
  125. SEYFRIED, T.N., L. M., SHELTON (2010): Cancer as a metabolic disease. *Nutr. Metab.* 7, 7.
  126. SHEIN, P. S., D., KISNER, D., HALLER (1986): The oxidation of body fuel stores in cancer patients. *Ann. Surg.* 204, 637-642.
  127. SIMONE, C. B. II, N. L., SIMONE, V. SIMONE, SIMONE, C. B. (2007): Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival. Part I. *Altern. Ther. Health Med.* 13, 40–47.
  128. SIROEN, M. P., M. A., VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M. C., RICHIR, H.P., SAUERWEIN, C. R., LEEMANS, J. J., QUACK, P. A., VAN LEEUWEN (2006): The prognostic value of severe malnutrition in the development of nonthyroidal illness in head and neck cancer patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 30, 415-420.
  129. SMALLBONE, K., D. J., GAVAGHAN, R. A., GATENBY, P. K., MAINI (2005): The role of acidity in solid tumour growth and invasion. *J Theor. Biol.* 235, 476–484.
  130. SNYDER, L. A., E. R., BERTONE, R. M., JAKOWSKI, M. S., DOONER, J., JENNINGS-RITCHIE, A. S., MOORE (2004): p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet. pathol.* 41, 209-214.

131. SONNENSCHNEIN, E. G., L. T., GLICKMAN, M. H., GOLDSCHMIDT, L. J., MCKEE (1991): Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: A case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 133, 694-703.
132. STAFFORD, P., M. G., ABDELWAHAB, D. Y., KIM, M. C., PREUL, J. M., RHO, A. C., SCHECK (2010): The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr. Metab.* 7, 74.
133. STERN, R., S., SHUSTER, B. A., NEUDECKER, B., FORMBY (2002): Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: the Warburg effect revisited. *Exp. Cell. Res.* 276, 24-31.
134. STRASSER, F., E.D., BRUERA (2002): Update on anorexia and cachexia. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 16, 589–617.
135. TACHIBANA, K., K., MUKAI, I., HIRAOKA, S., MORIGUCHI, S., TAKAMA, Y., KISHINO (1985): Evaluation of the effect of arginine enriched amino acid solution on tumor growth. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 9, 428-434.
136. TISDALE, M. J. (2009): Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev.* 89, 381-410.
137. VAIL, D. M., G. K., OGILVIE, M. J., FETTMAN, S.L., WHEELER (1990): Exacerbation of hyperlactatemia by infusion of lactated Ringer's solution in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 4, 228-232.
138. VANDER HEIDEN, M. G., L. C., CANTLEY, C. B., THOMPSON (2009): Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 324, 1029–1033.
139. VEECH, R. L. (2004): The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 70, 309-319.
140. WANDER, R. C., J. A., HALL, J. L., GRADIN, S. H., DU, D. E., JEWELL (1977): The ratio of dietary (n-6) to (n-3) fatty acids influences immune system function, eicosanoid metabolism, lipid peroxidation and vitamin E status in aged dogs. *J. Nutr.* 127, 1198–1205.
141. WARBURG, O. (1956): On the origin of cancer cells. *Science.* 123, 309–314.
142. WARBURG, O., F., WIND, E., NEGELEIN (1927): The Metabolism of Tumors in the Body. *J. Gen. Physiol.* 8, 519–530.
143. WATERS, D. J., S., SHEN, D. M., COOLEY, D. G., BOSTWICK, J., QIAN, G. F., COMBS, JR., L. T., GLICKMAN, C., OTEHAM, D., SCHLITZER, J. S., MORRIS

- (2003): Effects of dietary selenium supplementation on DNA damage and apoptosis in canine prostate. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 237–241.
144. WESTERTERP-PLANTENGA, M. S., A., NIEUWENHUIZEN, D. TOMÉ, S., SOENEN, K. R., WESTERTERP (2009): Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 29, 21–41.
145. WESTMAN, E., C., W., S., YANCY, JR., J., C., MAVROPOULOS, M., MARQUART, J., R., MCDUFFIE (2008): The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism.* 5, 36.
146. WHELESS, J. W. (2004): History and origin of the ketogenic diet. U: *Epilepsy and the Ketogenic Diet* (Stafstrom, C. E., J. M., Rho), Humana Press, Totowa, NJ, str. 31–50
147. WIBISONO, C., N., ROWE, E., BEAVIS, H., KOPREOTES, F. E., MACKIE, J. A., LAWSON, m., cardamone (2015): Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J. Pediatr.* 166, 1030–1036.
148. WOOLF, E. C., A. C., SCHECK (2015): The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *J. Lipid. Res.* 56, 5–10.
149. ZHOU, S., S., KACHHAP, W., SUN, G., WU, A., CHUANG, L., POETA, L., GRUMBINE, S. K., MITHANI, A., CHATTARJEE, W., KOCH, W. H., WESTRA, A., MAITRA, C., GLAZER, M., CARDUCCI, D., SIDRANSKY, T., MCFATE, A., VERMA, J. A., CALIFANO (2007): Frequency and phenotypic implications of mitochondrial DNA mutations in human squamous cell cancers of the head and neck, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 7540–7545.

## 6. SAŽETAK

### Korištenje ketogene dijeta kod onkoloških pacijenata u maloj praksi

Neoplazije predstavljaju jedan od najčešćih uzroka uginuća pasa i mačaka. Raspon u pasa iznosi od 18 - 23% sa većom incidencijom kod ženki. Među mačkama, neoplazije također često ugrožavaju život i kvalitetu života. Pod pojmom ketogene dijeta podrazumijevamo unos visokog udjela masti, umjerenog udjela proteina te niskog udjela ugljikohidrata. Posljedično unosu makronutrijenata u navedenim udjelima, dolazi do promjena u energetskeg metabolizmu: postiže se stanje ketoze i hipoglikemije. Stanje ketoze može se postići razdobljima posta ili smanjenim unosom tj. restrikcijom ugljikohidrata u prehrani. Novija istraživanja ukazuju da su neoplazije primarno metabolička bolest, obilježena promjenama u proizvodnji energije putem oksidativne fosforilacije i fermentacije te se smatra kako je moguće kontrolirati rast i razvoj tumora promjenom energetskeg supstrata. Za razliku od normalnih stanica, tumorske stanice pokazuju povećanu potrošnju glukoze, čak i u anaerobnim uvjetima, što se najvjerojatnije događa zbog poremećaja u mitohondrijskom staničnom disanju pri čemu pojačana glikoliza predstavlja kompenzatorni odgovor. Stoga bi promjene u prehrani, poput ketogene dijeta s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata, koje potiču oksidativni metabolizam mitohondrija, istovremeno limitirajući potrošnju glukoze, predstavljale mogući nutritivni pristup selektivnom metaboličkom stresu tumorskih stanica. Primjena ketogene dijeta kod pasa i mačaka u vidu hranidbenog režima tijekom liječenja ili oporavka kod onkoloških pacijenata, u postojećoj veterinarskoj znanstvenoj literaturi nije opisana. Dosadašnja istraživanja na životinjama dala su oprečne rezultate, što je najvjerojatnije posljedica korištenja različitih vrsta tumora, životinja i dijeta u istraživanju. Svakako je potrebo više kvalitetnih istraživanja na tu temu, posebice u pasa i mačaka. Nužan je sistematičan pristup u procjeni suplemenata, nutraceutika i novih prehrambenih režima koji će osigurati primjenu najprikladnijeg. Kako će biti dostupno sve više predkliničkih i kliničkih istraživanja, odabir hrane za onkološke pacijente trebao bi se proširiti i postati specifičan za određeni tip tumora i stadij bolesti.

Ključne riječi: Ketogena dijeta, onkologija, psi, mačke

## 7. SUMMARY

### Ketogenic diet in tumor patients in small animal practice

Cancer is one of the major causes of the death of dogs and cats. It causes 18-23% of death in dogs with even higher incidence in females. Among cats, it often endangers life or quality of life. Ketogenic diet consists of high fat, medium protein and low carbohydrate content. Consequently, such intake of macronutrients changes energy metabolism: ketosis and hypoglycemia is developed. Ketosis can be achieved by fasting or by reduction or restriction of the carbohydrate in the diet. Recent studies indicate that tumors are primarily a metabolic disease characterized by changes in energy production through oxidative phosphorylation and fermentation. It is also considered that their growth and development can be controlled by altering the energy substrate. Unlike normal cells, tumor cells have increased glucose consumption, even in anaerobic conditions, most likely due to mitochondrial dysfunction, with increased glycolysis as a compensatory response. Therefore dietary changes, such as ketogenic high fat and low carbohydrate diet, which induce oxidative metabolism, while limiting glucose consumption, represent a possible nutritional approach causing selective metabolic stress of tumor cells. The use of a ketogenic diet in dogs and cats as nutritional management during treatment or recovery in tumor patients has not been described in existing veterinary scientific literature. Previous research on animals has given the opposite results, most likely due to the use of different types of tumors, species and diets in research. Certainly more quality research is needed on this subject, especially in dogs and cats. A systematic evaluation of supplements, nutraceuticals and nutritional management is inevitable to ensure the most appropriate application. As more and more pre-clinical and clinical research is available, the selection of diet for tumor patients should become diverse and specific to a particular type of tumor and stage of disease.

Key words: Ketogenic diet, oncology, dogs, cats

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.12.1993. u Varaždinu. II. osnovnu školu Varaždin završila sam 2008. godine. Nakon završetka osnovne škole upisujem Prvu gimnaziju Varaždin, a treći i četvrti razred pohađam Program međunarodne mature (IBDP - International Baccalaureate Diploma Programme) na engleskom jeziku koji završavam 2012. Iste godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija, 2013. godine dodijeljena mi je Dekanova nagrada, a 2015. nagrada za najuspješnijeg studenta.