

## دراسة مقارنة النظام الغذائي الغني و الخالي من سكر الغلوكوز في السرطان شائك الخلايا الفموي عند الهامستر

صفا زكريا<sup>1</sup>، د. شريف بركات<sup>2</sup>

<sup>1</sup> طالبة دكتوراه في قسم النسيج والتشريح المرضي بكلية طب الأسنان جامعة دمشق.  
<sup>2</sup> أستاذ في قسم النسيج والتشريح المرضي بكلية طب الأسنان جامعة دمشق.

### الملخص:

**خلفية البحث:** سرطان الفم هو ورم شائع في جميع أنحاء العالم، حوالي 90% يتم تشخيصها على انها سرطان شائك الخلايا الفموي OSCC ، واستقلاب الورم يساهم بشكل أساسي في تطور وتقدم المرض والاستجابة للعلاج .  
**الهدف من البحث:** دراسة تأثير الحمية الغذائية الحاوية او الخالية من سكر الغلوكوز على مراحل التطور النسيجي للسرطان شائك الخلايا المستحدث عند الهامستر، والمقارنة بينهما.  
**مواد وطرائق البحث:** تم حضن 40 من حيوانات التجربة وهي عبارة عن الهامستر السوري، وتم تقسيم الهامسترات إلى مجموعتين، المجموعة الأولى تألفت من 20 هامستر (مجموعة طبقت عليها المادة المسرطنة ضمن الجيب الخدي بمعدل ثلاث أيام في الأسبوع مع إتباع حمية غذائية غنية بسكر الغلوكوز)، بينما المجموعة الثانية تألفت من 20 هامستر (المجموعة طبقت عليها المادة المسرطنة بمعدل ثلاث أيام في الأسبوع مع حمية غذائية خالية من سكر الغلوكوز) تمت التضحية بالهامسترات في كلا المجموعتين على مجموعات مؤلفة من 5 هامسترات في كل مرة وبفترات زمنية متباعدة (5 بعد أسبوعين و 5 بعد 6 أسابيع و 5 بعد 10 أسابيع و 5 بعد 14 أسبوعاً)، تم إجراء الدراسة النسيجية بعد التلوين التقليدي بالهيماتوكسيلين والإيوزين.

**النتائج:** لا توجد فروق دالة إحصائياً بين الحمية الغذائية الغنية بالسكر الغلوكوز والحمية الخالية من سكر الغلوكوز.  
**الاستنتاجات:** لا يمكن تجويع السرطان شائك الخلايا الفموي من خلال قطع السكر اذ انه يجد بدائل لاستحداث السكر .

**الكلمات المفتاحية:** السرطان البشري شائك الخلايا، الغلوكوز، الهامستر.

تاريخ القبول: 2022/4/28

تاريخ الإيداع: 2022/2/16

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## comparative study of glucose rich and glucose free diet in oral squamous cell carcinoma induced in hamsters

Safa Zakaraia<sup>1</sup>, Dr. Charif Barakat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PHD student at oral pathology department of faculty of dentistry Damascus University  
<sup>2</sup>professor at oral pathology department of faculty of dentistry –Damascus university.

### Abstract:

**Introduction:** Oral cancer is common neoplasia worldwide, of which nearly 90% are diagnosed as oral squamous cell carcinoma (OSCC), Tumor metabolism is an essential contributor to disease progression and response to treatment.

**Aim of the research:** Studying the effect of a diet (glucose-rich) or (glucose-free) on the stages of histological development of squamous cell carcinoma induced in hamsters, and compare them.

**Materials and Methods:** 40 of the experiment's Syrian Hamsters were incubated in tow groups: 1st one consisted of 20 hamsters (group on which the carcinogenic material was applied within the cheek pocket three days per week with a diet glucose-rich) ،while the 2nd one was 20 hamsters (group which the carcinogenic material was applied within the cheek pocket three days per week with a diet glucose-free), Hamsters in both groups were sacrificed to groups of 5 hamsters at a time and at intervals (5 after 2 weeks, 5 after 6 weeks, 5 after 10 weeks and 5 after 14 weeks). Histological study was performed after conventional staining with hematoxylin and eosin

**Results:** There are no statistically significant differences between a glucose-rich diet and a glucose-free diet.

**Conclusion:** It cannot be starved oral squamous cell carcinoma by cutting sugar as it finds alternatives to gluconeogenesis.

**Key Words:** Oral Squamous Cell Carcinoma, Glucose, Hamester.



Submitted: 16/2/2022

Accepted: 28/4/2022

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

**المقدمة:**

بتحطيم لجزيئات الجلوكوز بشكل جزئي، حيث تفرط بالخطوة الأولى من عملية التنفس الخلوي وهي تحلل السكر glycolysis، في السيتوبلازما ولا تكمل الخطوات التالية من عملية التنفس الخلوي (معالجة البيروفات - دورة كريبس - الفسفرة التأكسدية)، نتيجة لذلك تنتج فقط جزيئين من ATP لكل جزيء من الجلوكوز بدلاً من 38، فالخلايا السرطانية تحتاج إلى كمية أكبر من جزيئات الجلوكوز لإنتاج كمية كافية من الطاقة للبقاء على قيد الحياة (Kroemer and Pouyssegur, 2008, 474).  
تغير استقلاب الطاقة هو بصمة حيوية كيميائية للخلايا السرطانية التي تمثل واحدة من أهم الصفات المميزة للسرطان. يتميز هذا النمط الظاهري للاستقلاب بأنه يعتمد بشكل تفضيلي على تحلل السكر glycolysis (وهي عملية تحويل الجلوكوز glucose إلى بيروفات pyruvate يتبعها إنتاج اللاكتات lactate) لإنتاج الطاقة بطريقة مستقلة عن الأوكسجين. على الرغم من أن تحلل السكر أقل كفاءة من الفسفرة التأكسدية في إنتاج ATP بشكل صافي، الخلايا السرطانية تتكيف مع التغيير الاستقلابي عن طريق زيادة امتصاص الجلوكوز، الأمر الذي يسهل بدوره معدل أعلى من تحلل السكر. بصرف النظر عن توفير الطاقة الخلوية، فإن الوسائط الاستقلابية في تحلل السكر تلعب دور محوري في التركيب الحيوي للجزيئات الكبيرة، وتشير البيانات بأن تراكم ATP داخل الخلايا هو أحد العوامل الحاسمة في المقاومة الكيميائية. وتنظيم المكون الورمي Oncogenic لتحلل السكر والادوار المتعددة لمكونات تحلل السكر تؤكد الأهمية البيولوجية لتحلل السكر في الورم، وبالتالي لا يزال استهداف تحلل السكر جذاباً لتدخلات العلاجية على الورم ( Ganapathy-Kanniappan and Geschwind, 2013, 152).

تعيش الخلية السرطانية في بيئة مختلفة عن الخلايا الطبيعية ولها متطلبات غذائية مختلفة عن الخلايا الطبيعية أو غير متكاثرة، تنقسم الخلية السرطانية بشكل سريع وتتمو عادةً في بيئة حامضية ناقصة الأوكسجين، كما أن الخلايا السرطانية قادرة على انتقاء المواد المغذية بشكل انتقائي من مجرى الدم من أجل تحقيق استقلاب متوازن لها وتفضل الجلوكوز الذي ينتج عن استقلابه الحموض وبالتالي بيئة مناسبة لنمو الخلايا السرطانية، في الحالة الطبيعية تقوم الخلايا بإنتاج ATP بوجود الأوكسجين الكافي بواسطة الفسفرة التأكسدية للميتوكوندريا (OXPHOS) وتولد 38 جزيء ATP من كل جزيء جلوكوز، لكن في حالة عدم وجود كمية كافية من الأوكسجين تقوم الخلايا الطبيعية بتحلل اللاهوائي للجلوكوز في الدم وتنتج فقط جزيئين من ATP من كل جزيء جلوكوز مع حمض اللاكتيك (lactic acid) كمنتج ثانوي، أما الخلايا السرطانية تقوم بعملية تحلل الجلوكوز ضمن سيتوبلازما الخلية حتى بوجود الأوكسجين وليس بالفسفرة التأكسدية للميتوكوندريا وهذا التكيف عالي التنظيم ومفيد للخلايا السرطانية، وبسبب التحول من الفسفرة التأكسدية إلى التحلل الجلوكوز في السيتوبلازما ينتج حموض اللاكتات ويسمح بتأمين بيئة مناسبة لنمو سريع للخلايا السرطانية (Semenza,2010,625). في هذه الحالة زيادة حمض اللبن Lactic acid يزيد من درجة حموضة الوسط الخارج الخلوي حول الورم، وهذه الظروف تدعم تكاثر الخلايا السرطانية ومطالب الطاقة والاستعمار وتشكل الأوعية الدموية وتثبيط الاستجابة المناعية وتشكل الأوعية الدموية وتشبيط الاستجابة المناعية (Gatenby et al., 2006, 5223). على عكس الخلايا السليمة التي تقوم بإحراق جزيء الجلوكوز بأكمله لإنتاج كمية كبيرة من الطاقة، الخلايا السرطانية مبذرة وتقوم

bicarbonic acid وحمض اللاكتيك (حمض اللبني) Lactic acid كمنتجات بناء تساعد الخلايا السرطانية على البقاء والنمو وتفضل هذه البيئة الورمية المناسبة للغزو، والأبحاث اقترحت او اشارت ايضاً بان استخدم عملية تحلل السكر الهوائي aerobic glycolysis يساعد الخلايا السرطانية انها تتجنب ان تُقتل بواسطة جهاز المناعي، فالتغيرات في البيئة الاستقلابية قد تمنع الخلايا المناعية من إيجاد الخلايا السرطانية وهذا يساعد الخلايا الورمية على النمو (Weinberg and Chandel, 2015, 9).

تعد سرطانات الحفرة الفموية من المشاكل الأساسية في العالم، وتتنبأ منظمة الصحة العالمية باستمرار انتشارها وارتفاع عدد المصابين بها سنوياً. أضافت كذلك أن انتشاره الأساسي الأول في دول آسيا الجنوبية فيما تشكل الإصابة 2% فقط من السرطانات في كل من الولايات المتحدة والمملكة المتحدة. ويشكل السرطان شائك الخلايا الفموي 90% من هذا السرطانات (Akhter et al., 2011, 168). هو سادس أكثر السرطانات شيوعاً في العالم، هو ورم بشروي غازٍ موضعي له عدة درجات نسيجية ويملك القدرة لإعطاء نقائل إلى العقد اللمفية.

يصيب السرطان عادة الأشخاص في الأعمار المتقدمة والذكور بنسبة أعلى من الاناث (Curado and Boyle, 2013, 234).

سرطان SCC هو ورم خبيث يحدث ضمن مواقع تشريحية متعددة، مسؤولاً عن وفيات كبيرة بسبب عدم كفاية الخيارات العلاجية (Hsieh et al., 2019, 1879).

سرطان SCC هو صنف رئيسي من الأورام الخبيثة الناشئة من الخلايا الحرشفية للظهارة ومسؤول عن أكثر من مليون حالة وفاة بالسرطان سنوياً في جميع انحاء العالم (Dotto and Rustgi, 2016, 637). قد ينشأ OSCC من الأفات الفموية الموجودة سابقاً، وهي

حاز العالم الألماني ورايبرغ جائزة نوبل للطب عام 1931 عن اكتشافه بأن الخلايا السرطانية تعشق السكر وتقوم بتحليله إلى غلوكوز بكميات أكبر وأسرع من الخلايا السليمة من خلال رصدها بمواد مشعة ومراقبتها بالمجهر. كما انه وصف مرض السرطان بأنه خلل تنظيم الاستقلاب (Tran et al., 2020, 157). إن معدل تحلل السكر في الخلايا السرطانية أعلى ب 200 مرة من الخلايا الطبيعية، ووفقاً لهذه الظاهرة فإن الخلل الوظيفي في استقلاب الميتوكوندريا هو السبب الرئيسي لحدوث السرطان، وليس النمو الغير المسيطر عليه والغير المنضبط للخلايا (Akram, 2013, 454). والتجارب التي تم تنفيذها على حيوانات التجربة المستحدث لديدوم السرطان وجدت علاقة سببية بين توافر الكربوهيدرات، وتنشيط الأنسولين، مع زيادة نمو السرطان (Pollak, 2012, 159).

السرطانية على استكمال عملية التنفس الخلوي بأكملها هو ان الميتوكوندريا الورمية غالباً ماتكون صغيرة نسبياً، وتفتقر إلى cristae (الأعراف) وهي ناقصة انزيم تركيب الـ ATP (ATP synthases)، وقد يكون السبب هو طفرات في الحمض النووي DNA (mtDNA) التي يؤثر على الأنزيمات التي تشارك في الفسفرة المؤكسدة، على الأقل في 3 أنزيمات من حلقة كريبس، والانزيمات هي SDH (succinate dehydrogenase) وهو انزيم نازعة الهيدروجين السكسينات و FDH (fumarate dehydrogenase) انزيم نازعة الهيدروجين فومارات و IDH (isocitrate dehydrogenase) انزيم نازعة هيدروجين الإيزوستيرات، وقد يكون السبب وراء اعتمادها فقط على تحلل السكر Glycolysis هو تزويد الخلايا السرطانية ببعض الفوائد، حيث يمكن استخدام منتجات تحلل السكر Glycolysis وهي (حمض البيكاربونيك)

**مواد البحث وطرقه:**

تصميم الدراسة: study design

اعتمدنا في هذا البحث إجراء مقارنة بين الحماية الحاوية على سكر الجلوكوز والحماية الخالية من سكر الجلوكوز وذلك من حيث تأثيرها على السلوك النسيجي على السرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث في الجيب الخدي للهامستر. تألفت العينة الدراسية من مجموعة من الهامسترات بلغ عددهم 40 هامستر سوري، حيث حُضِنوا في حواضن كلية الصيدلة\_ جامعة دمشق وخضعوا للظروف ذاتها من حيث الإنارة، وتم اختيارها بحيث تكون متقاربة في الوزن حيث كان وزنها في الأسبوع الأول يتراوح بين 50\_ 80 غراماً. تم اختيار حيوانات الهامستر لأن طبيعتها تتناسب مع طريقة البحث المتبعة وذلك لوجود الجيب الخدي المبطن ببشرة رصفية مطبقة، والمنفصل عن الحفرة الفموية ما يسهل تطبيق المادة المسرطنة ضمنه واستحداث سرطان شائك الخلايا ومتابعة تطوره.

تم تقسيم الهامسترات إلى مجموعتين رئيسيتين حيث ضمت كل مجموعة 20 هامستر المجموعة الأولى طبق عليها المادة المسرطنة ضمن الجيب الخدي وبمعدل ثلاثة أيام في الأسبوع مع إتباع حمية غذائية غنية بسكر الجلوكوز، بينما المجموعة الثانية طبق عليها المادة المسرطنة بمعدل ثلاثة أيام في الأسبوع مع إتباع حمية غذائية خالية من سكر الجلوكوز.

قسمت كلتا المجموعة الأولى والثانية إلى أربع فئات تضم كل منها خمسة حيوانات، وتم التضحية بخمسة حيوانات من المجموعة الأولى وخمسة حيوانات من المجموعة الثانية بعد أسبوعين، وكررت عملية التضحية بعد ستة أسابيع وبعد عشرة أسابيع وبعد أربعة عشر أسبوعاً، وذلك لدراسة التغيرات الحادثة في جيب الهامستر مع تقدم الزمن ودراسة تأثير الحماية الغذائية التي تحتوي على سكريات

مجموعة من الآفات تسمى الاضطرابات التي تحمل إمكانية الخباثة والتي تمثل خطراً متزايداً لتطور السرطان. وحالياً اعترفت منظمة الصحة العالمية بأن الطلاوة البيضاء والصفائح الحمراء والتليف تحت المخاطي الفموي وآفات الحنك الناتجة عن التدخين المعكوس والحزاز المسطح الفموي كجزء من هذه الاضطرابات (EI- Naggar et al., 2017). وعلى الرغم من وفرة المعلومات حول استقلاب السرطان وطريقته الخاصة باستهلاك الجلوكوز، إلا ان هناك عدد قليل من التجارب السريرية التي تستهدف النظام الغذائي ك تدخل لمرضى السرطان. والدراسات تتجه نحو مجموعة من الفحوصات المخبرية والسريرية لتحديد ما إذا كان تعديل المدخول الغذائي للمريض يمكن ان يغير من المسارات الجزيئية لمنع التطور التلقائي للسرطان (Fair and Montgomery, 2009, 57). وتعد الاستراتيجيات العلاجية الجديدة لتحسين العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعلاج الموجه هدفاً مهماً في أبحاث السرطان. وتعتبر التداخلات الغذائية جذابة كونها غير مكلفة. ومن هنا انطلقنا في اجراء هذا البحث لمعرفة تأثير الحماية الغذائية الحاوية أو الخالية من سكر الجلوكوز على السلوك النسيجي لسرطان شائك الخلايا الفموي وسيسمح فهم استقلاب سرطان شائك الخلايا الفموي في تطوير استراتيجيات مناسبة مضادة لهذا الاستقلاب.

**الهدف من البحث:**

دراسة تأثير الحماية الحاوية على سكر الجلوكوز والحماية الخالية من سكر الجلوكوز على السلوك النسيجي للسرطان شائك الخلايا المستحدث عند الهامستر وتحري مراحل التقدم الورمي لديها نسيجياً، عبر التضحية بها على فترات زمنية متفاوتة، والمقارنة بينهما.

الشكل الفراغي للجيب الخدي ومنع انكماشه ضمن الفورمول، ومن ثم غمرت في الفورمول الممدد 10% لمدة 24 ساعة، وذلك لتنشيط العينة ومنع التحلل الذاتي للأنسجة، يتم بعد ذلك تحضير العينة من أجل إدماجها بشمع البارافين، لكي تصبح العينة صلبة وقابلة للقطع

**مراحل تلويح الخزعات بالتلوين التقليدي (الهيما توكسلين- إيوزين):**

1. يُثبت القالب الشمعي الحامل للعينات النسيجية على المبشرة النسيجية وتُحدد ثخانة القطع بـ 4 ميكرونات.
2. تُفرش في حمام مائي يحتوي الماء المقطر بدرجة حرارة 40-45%. تُزال التجاعيد ويتم فصل المقاطع المتصلة لتُحمل بعدها على اللامات الزجاجية.
3. يتم تجفيف اللامات من الماء، بوضعها فوق سخان حرارته 45% مدة ربع ساعة
4. تمرر اللامات على ثلاثة حمامات من الكزليلول ولمدة ربع ساعة في كل حمام بغية إزالة شمع البارافين.
5. يتم طرد الكزليلول بتمرير اللامات على أربعة حمامات من الكحول المطلق وذلك لمدة ربع ساعة في كل حمام
6. تُغسل اللامات بالماء وتُمرر على الهيما توكسيلين مدة دقيقتين ثم تُغسل بالماء
7. تُضع بعدها في الإيوزين مدة دقيقة ونصف وتُغسل بعدها بالماء
8. يتم بعدها طرد الماء من العينات النسيجية بتمريرها على حمامات متتالية من الكحول مدة دقيقة في كل حمام، تمرر بعدها على حمامين من الكزليلول لطرد الكحول، لمدة خمس دقائق تقريباً
9. يوضع بلسم كندا فوق العينة النسيجية على اللامة وتُستتر أخيراً بسواتر زجاجية.

على السلوك النسيجي لتطور السرطان شائك الخلايا. وإمتدت التجربة بين فترة نيسان إلى أيلول من عام 2021.

### مواد البحث:

المادة المسرطنة: اخترنا مادة DMBA لإحداث السرطان في الجيب الخدي للهامستر، وهي من المركبات الفحوم الهيدروجينية العطرية المصنعة من قبل شركة SEGMA. تم استخدامها بعد مزج 1 غرام منها في 200 مل من الزيت المعدني مع التسخين والتحرك حتى تم التجانس، وتم استخدام كمادات خاصة وذلك لتجنب الأبخرة السامة الناتجة عن عملية التحضير وحفظها في زجاجة بنية ليتم استخدامها في البحث. استخدمت فرشاة تلوين خشبية وذات حجم 4 لتطبيق المادة في الجيب الخدي للهامستر بمعدل ثلاثة مرات في الأسبوع مع مراعاة تغير الفرشاة كل أسبوعين والانتباه لتغير رقمها تبعاً لتغير حجم الهامسترات مع مرور الوقت. مع ملاحظة أن التطبيق كان يتم على الجيب الخدي في الطرف الأيسر وذلك لاستحداث السرطان البشري شائك الخلايا ضمنه، ولضمان مقدرة الهامستر على تناول غذائه وتخزينه وذلك باستخدام الجيب الخدي في الطرف الأيمن مما يساعد على الحفاظ على حياة الهامستر وعدم تعرضه للموت الناتج عن نقص التغذية (Pourshahidi et al., 2019,402).

**طرائق البحث:** أدوات التضحية بحيوانات الهامستر وأخذ الخزعات وهي: (حامل مشرط، شفرات، ملقط، قطن، كلوروفورم للتخدير، وعبوات الفورمالين، محم صهر الشمع والاندماج)، تم تخدير حيوانات الهامستر المراد التضحية بها باستخدام الكلوروفورم حيث تم الموت بتنشيط التنفس. طريقة تحضير الشرائح:

تتبع الخزعات بعد الاستئصال التسلسل التالي: التثبيت: بعد استئصال عينة البحث وهي عبارة عن الجيب الخدي، تم وضعها حول أمبولة تخدير سنوية وذلك للمحافظة على



الصورة(5): الكحول المستخدم



الصورة (6): الإيكيذلول



الصورة(7): يبين العينات ضمن القوالب الشمعية



الصورة(8): الهيماتوكسيلين والإيوزين



الصورة (1): يظهر حيوانات الهامستر وقد قسمت إلى مجموعتين



الصورة (2): أدوات تطبيق المادة المسرطنة



الصورة (3): علائم تطبيق المادة المسرطنة



الصورة (4): تظهر عملية استئصال الجيب الخدي

## النتائج والدراسة الإحصائية:

### وصف العينة:

تألفت عينة البحث من 40 خزعة نسيجية من الجيب الخدي لحيوان الهامستر، وكانت حيوانات الهامستر في عينة البحث مقسمة إلى مجموعتين مجموعة تطبيق المادة المسرطنة مع حمية تحتوي على السكر، مجموعة تطبيق المادة المسرطنة دون وجود السكر في الحمية الغذائية، وقد كانت كل من المجموعتين مقسمة إلى أربع مجموعات فرعية متساوية وفقاً لزمّن التضحية (بعد أسبوعين اثنين، وبعد ستة أسابيع، وبعد 10 أسابيع، وبعد أربعة عشر أسبوعاً)، إذ تم أخذ خزعة واحدة من الجيب الخدي لكل حيوان هامستر في عينة البحث وتم الحصول على محضرات نسيجية متطابقة من كل خزعة من الخزعات المدروسة في عينة البحث، وتلوينها بالهيماتوكسيلين والإيوزين.

### نتائج حالة الخلايا البشرية في التلوين هيماتوكسيلين

#### ايوزين:

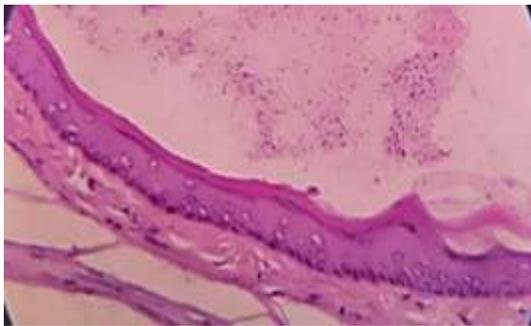
وقد أعطيت كل درجة من درجات تطوّر السرطان شائك الخلايا قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس كما هو موضّح في الجدول التالي: تصنيف منظمة الصحة

العالمية WHO 2005 (Barnes et al., 2005)

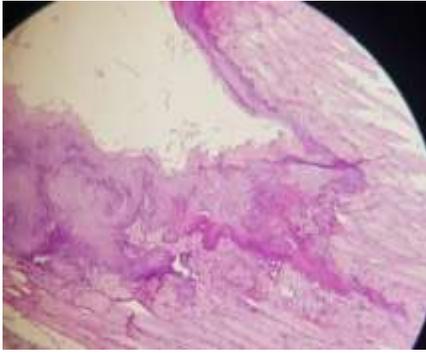
الجدول رقم (1) يبين الدرجات المعتمدة لتطوّر السرطان شائك الخلايا في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.

القيمة الموافقة المعطاة	درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا
0	طبيعي
1	فرط تقرّن hyperkeratosis
2	فرط تصنّع Hyperplasia
3	سوء تصنّع بسيط Mild dysplasia
4	سوء تصنّع متوسط Moderate dysplasia
5	سوء تصنّع شديد Severe dysplasia
6	سرطان موضّع Carcinoma in situ
7	سرطان شائك الخلايا squamous cell carcinoma

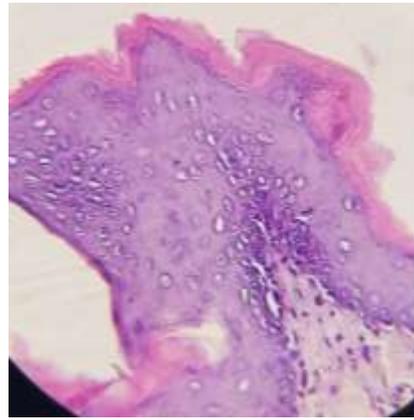
تم تسجيل حالتي فرط تصنع وحالة من سوء التصنع البسيط وحالتي من سوء التصنع المتوسط بعد أسبوعين من تطبيق المادة المسرطنة في مجموعة دراسة تطبيق الحمية الغذائية الحاوية على السكر، بينما في المجموعة دراسة الحمية الغذائية الخالية من السكر تم تسجيل حالتي فرط تقرن وحالتي فرط تصنع وحالة سوء تصنع بسيط. بعد ستة أسابيع من التجربة تم تسجيل حالتي من سوء التصنع المتوسط وحالة من سوء التصنع الشديد وحالتي سرطان موضع في المجموعة الأولى، مقابل حالة من فرط التصنع وحالة من سوء تصنع بسيط وحالتي من سوء التصنع المتوسط وحالة سوء تصنع شديد في المجموعة الثانية. بعد عشر أسابيع من التجربة تم تسجيل حالة سوء تصنع الشديد وحالتي سرطان موضع وحالتي سرطان شائك الخلايا من الدرجة الأولى في المجموعة الأولى، بينما سجلت حالة سوء تصنع المتوسط وحالتي من سوء التصنع الشديد وحالتي من السرطان موضع في المجموعة الثانية. بعد أربعة عشر أسبوعاً من التجربة تم تسجيل خمس حالات سرطان شائك الخلايا، بينما سجلت حالة سوء تصنع شديد وحالتي سرطان موضع وحالتي سرطان شائك الخلايا في المجموعة الثانية.



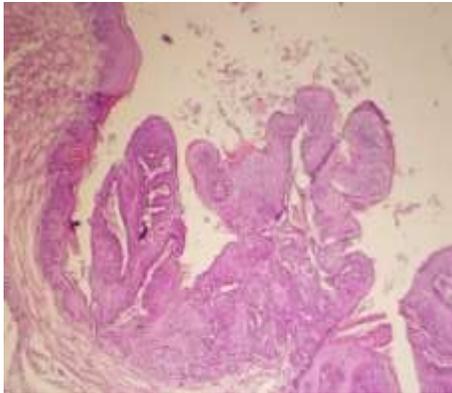
الصورة (9): توضح بشرة الجيب الخدي الطبيعي عند الهامستر



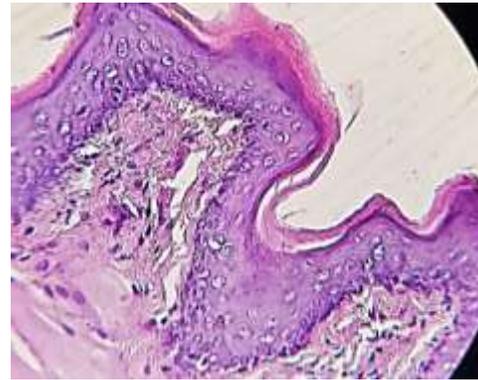
الصورة 13: يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد 10 اسابيع في عينة (غنية بالغلوكوز) ويظهر علائم سوء التصنع



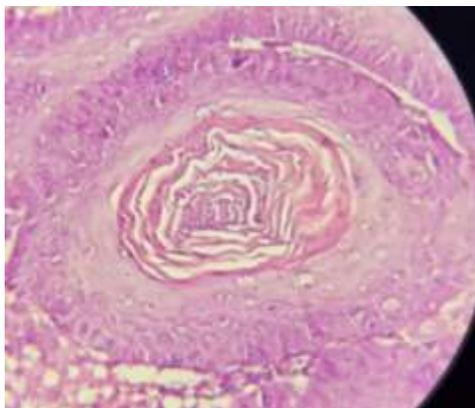
الصورة (10): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد أسبوعين في عينة (غنية بالغلوكوز) ويظهر فرط التصنع البشري



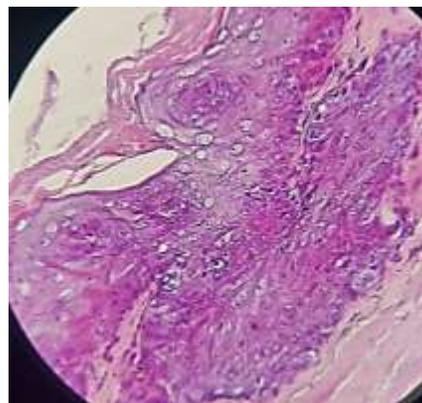
الصورة (14): التشكلات الحليمية بعد 10 أسابيع من تطبيق الحمية الحاوية على الغلوكوز



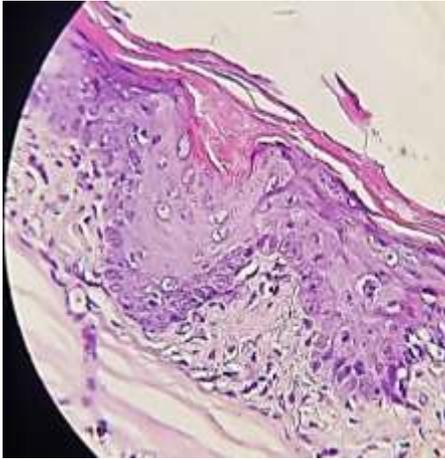
الصورة (11): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد أسبوعين في عينة الحمية (غنية بالغلوكوز) ويظهر علائم سوء التصنع



الصورة (15): يبين السرطان شانك الخلايا من الدرجة الاولى بعد 14 اسابيع في عينة الحمية (غنية بالغلوكوز) ويظهر كرات التقرن والخلايا الشاذة ضمن الجزر المرتشحة للنسيج الضام



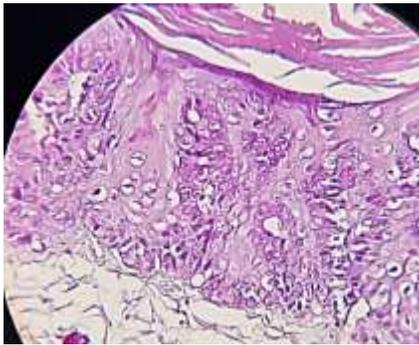
الصورة (12): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد 6 اسابيع في عينة (غنية بالغلوكوز) ويظهر علائم سوء التصنع



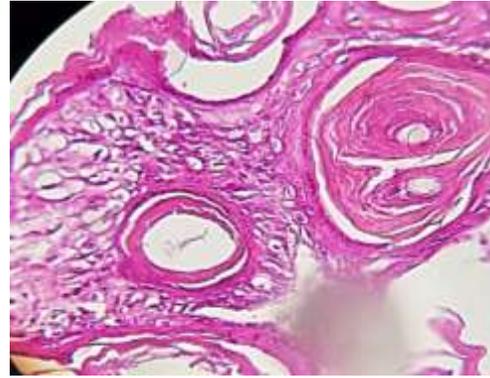
الصورة (19): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد 6 اسابيع في عينة الحمية خالية من الجلوكوز ويظهر علائم سوء التصنع



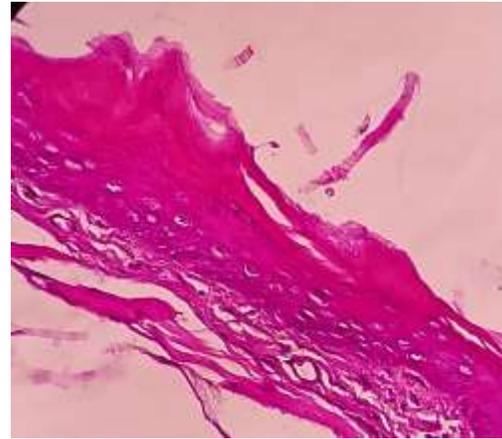
الصورة (20): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد 10 اسابيع في عينة الحمية خالية من الجلوكوز ويظهر التشكلات الحليمية



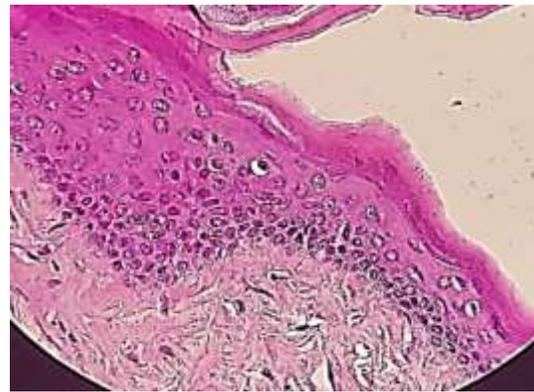
الصورة (21): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد 14 اسابيع في عينة الحمية خالية من الجلوكوز ويظهر علائم سوء التصنع البشري



الصورة (16): يبين السرطان شائك الخلايا من الدرجة الاولى بعد 14 اسابيع في عينة الحمية (غنية بالجلوكوز) ويظهر كرات التقرن والخلايا الشاذة ضمن الجزر المرتسحة للنسيج الضام



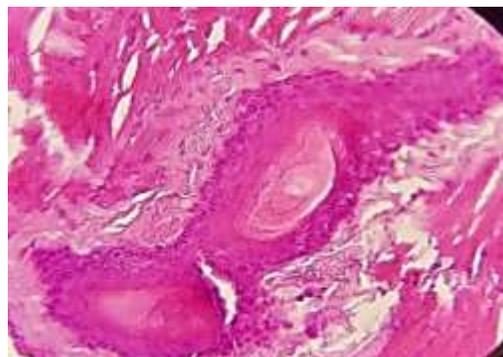
الصورة (17): بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد أسبوعين من مجموعة الحمية الخالية من الجلوكوز تظهر فرط التقرن



الصورة (18): يبين بشرة الجيب الخدي للهامستر بعد أسبوعين في عينة الحمية الخالية من الجلوكوز ويظهر فرط التصنع البشري وفرط التقرن

**الدراسة الاحصائية :**

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا بين مجموعة تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز ومجموعة تطبيق المادة المسرطنة مع حمية خالية من سكر الغلوكوز في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:



الصورة (22): يبين السرطان شائك الخلايا من الدرجة الأولى بعد 14 اسابيع في عينة الحمية خالية على الغلوكوز ويظهر كرات التقرن والخلايا الشاذة ضمن الجزر المرتسحة للنسيج الضام

مخطط رقم(1) دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا في عينة دراسة أثر سكر الغلوكوز في السلوك النسيجي للسرطان وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

المتغير المدروس = درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا					
الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الخزعات النسيجية	متوسط الرتب	U قيمة	قيمة مستوى الدلالة
بعد أسبوعين اثنين	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز	5	7.00	5.0	0.100
	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية خالية من سكر الغلوكوز	5	4.00		
بعد ستة أسابيع	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز	5	6.50	7.5	0.281
	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية خالية من سكر الغلوكوز	5	4.50		
بعد عشرة أسابيع	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز	5	6.70	6.5	0.178
	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية خالية من سكر الغلوكوز	5	4.30		
بعد أربعة عشر أسبوعاً	تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز	5	6.50	7.5	0.134

المسرطنة مع حمية خالية من سكر الغلوكوز مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة في عينة البحث.

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة تطوّر السرطان شائك الخلايا بين مجموعة تطبيق المادة المسرطنة مع حمية حاوية على سكر الغلوكوز ومجموعة تطبيق المادة

**المنافشة:**

يعد السرطان مرض القرن أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في هذا العصر في جميع انحاء العالم، والذي أصبح أكثر خطورة يوماً بعد يوم بسبب تزايد عدد حالات السرطان وقدرة هذا المرض على مقاومة العوامل العلاجية والعقاقير الدوائية، حيث تم تقدير 18,1 مليون حالة إصابة و9.6 مليون حالة وفاة حتى عام 2018 (Bray *et al.*, 2018,424). في عام 2020 في الولايات المتحدة وحدها تم اكتشاف 1.806.590 حالة سرطانية جديدة وفقاً لجمعية السرطان الأمريكية و606520 حالة وفاة بالسرطان (Institute, 2020, ) (76). على الرغم من ان السرطان لا يزال أحد أهم التحديات العالمية التي تواجه الصحة العامة، إلى أن العالم لا يزال يفتقر إلى الأساليب التكميلية التي من شأنها ان تعزز بشكل كبير فعالية التقليدية المضادة للسرطان، إحدى الاستراتيجيات الأساسية اثناء علاج السرطان هو اتباع نظام غذائي صحي (Talib *et al.*, 2021, 558). ففي الأونة الأخيرة انتشرت فكرة ان السكر يغذي الخلايا الورمية من قبل اخصائين الصحة ووسائل الاعلام. وقد يدخل مريض السرطان في حيرة عما يسمعه عن خطورة تناول السكر وبين المغذيات الحاوية على السكر اثناء فترة وبعد علاجهم.

الدراسات السابقة أبلغت عن وجود ارتباط محتمل بين زيادة استهلاك المشروبات السكرية وزيادة خطر الإصابة بالسرطان (Yeung, 2019, 366). ومن الدراسات المخبرية دراسة لـ HO وزملاؤه تمت على سرطان الثدي التي اعتمدت فيها مقارنة مجموعتين من الفئران، المجموعة الأولى تتبع نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات وعالي البروتين والمجموعة الثانية تتبع نظام غذائي الغني بالسكريات المكررة، فوجدوا انخفاض في مستويات الجلوكوز والأنسولين واللاكتات في دم الفئران في

المجموعة الأولى كمت ان وزن الفئران كان اقل في المجموعة الأولى مقارنة مع المجموعة الثانية كما ان سرطان الثدي تتطور بشكل اسرع في المجموعة الثانية ووصلوا الى نتائج وهي قدرة النظام الغذائي منخفض الكربوهيدرات وعالي البروتين في تقييد الوزن وتطور السرطان (Ho *et al.*, 2011, 484). وفي دراسة تمت فيها متابعة 1542 مريض مشخص بسرطان القولون والمستقيم الذين أكلوا استبيان يتعلق بالنظام الغذائي لديهم امتدت الفترة مابين 6 شهور إلى 4 سنوات، فكانت النتائج انه يوجد ارتباط بين استهلاك الكربوهيدرات (خاصة السكريات المكررة، النشويات) مع ارتفاع في معدل الوفيات الخاص بسرطان القولون والمستقيم ووجدوا ان النظام الغذائي الغني بالنباتات وقليل بالكربوهيدرات والتركيز على المصادر النباتية للدهون والبروتين يزيد من معد بقاء مرضى السرطان (Song *et al.*, 2018,77). كما في دراسة أخرى لتحديد جدوى وفوائد اتباع نظام غذائي يؤدي لخفض سكر الدم عند مرضى سرطان القولون والمستقيم وجدوا انه يحسن البقاء، وان استهلاك النظام الغذائي الغربي (Western diet) المعروف انه يتكون من اطعمة ترفع نسبة سكر الدم تؤدي إلى تأثير سلبي على مريض سرطان القولون والمستقيم (Treasure *et al.*, 2021, 910). وفي دراسة تمت فيها اختبار أنظمة غذائية على مرضى سرطان الثدي ومنها نظام الغذائي منخفض الكربوهيدرات (LCD) و نظام الغذاء الكيتوني KD فوجدوا انها أنظمة غذائية آمنة وأظهرت تأثيرات إيجابية على تكوين الجسم وإنقاص وزنهم والأداء البدني ونوعية حياة مرضى سرطان الثدي (Kammerer *et al.*, 2021, 1029).

يتم تشخيص OSCC في المراحل المتقدمة وذلك بسبب لأن OSCC يفتقر للأعراض الواضحة في المراحل المبكرة، ومع تطور السرطان تظهر أعراض مماثلة لأفات الفم الأخرى مثل

هناك عدد قليل من الدراسات التي تناولت تطبيق حمية غذائية اثناء الخطوات المتعددة للتطور النسيجي للسرطان الفموي، ومن دراستنا من الواضح ان خلايا OSCC تعتمد بشكل أساسي على استقلاب الجلوكوز لإنتاج الطاقة فقد كانت سرعة التطور الورمي في المجموعة الأولى (حمية حاوية على السكر) أكثر من المجموعة الثانية (الحمية الخالية من السكر).

وجدت دراسة Schroeder وزملاؤه انخفاض في تركيز اللاكتات في انسجة الورم بعد اتباع نظام الكيتوني و(هو نظام غذائي منخفض بالكربوهيدرات ) في سرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق (Schroeder et al., 2013, 843). وتحلل السكر متورط مع سلوكيات أكثر عدوانية لـ OSCC وتركيز عالي من اللاكتات، فالمنتج النهائي لتحلل السكر، يمكن ان يتبأ بزيادة حدوث تكوين ورم خبيث وضعف البقاء في مرضى OSCC (Simoes-Sousa et al., 2016, 1865).

وفي دراسة أشارت إلى أن الأنظمة الغذائية التي ترفع من نسبة سكر في الدم ترتبط مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الحرشفي في المريء، كما أشارت إلى دور زيادة الأنسولين والعامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 في تطور سرطان المريء (Eslamian et al., 2013, 29).

في دراسة تمت لمعرفة ما إذا كان هناك ارتباط بين النظام الغذائي وسرطان OSCC عند سكان البرازيل حيث تمت الدراسة من خلال استبيان وضمنت 133 حالة OSCC و532 كحالات شاهدة وكانت النتائج ان تناول الأطعمة الغنية بالكربوهيدرات المكررة ترتبط مع حالات OSCC وهذا يتوافق مع نتائج بحثنا (de Oliveira Bezerra et al., 2017, 2). وفي دراسة تم التحقق فيها من العلاقة بين ارتفاع الجلوكوز (عند مرضى السكري) وسرطان شائك الخلايا في اللسان وجدت ان ارتفاع الجلوكوز عزز من تكاثر الخلايا والهجرة

القرحة. في المراحل المتقدمة يفتقر OSCC للأساليب العلاجية الفعالية والتشخيص الضعيف بشكل عام وعلى الرغم من الجهود المبذولة لا يزال معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات من OSCC أقل من 50% لذلك الحاجة الدائمة للوصول إلى نهج علاجي جديد مطلوب (Chu et al., 2019, 6857). ولا يزال العلاج الجراحي حالياً هو الخيار الأول في OSCC، يتمثل التحدي الرئيسي في العلاج الجراحي أو الشعاعي الكيميائي عادةً لا يكون مثالياً في الحالات المتقدمة وبالتالي فإن البحث عن هدف جديد فعال وداعم للعلاج هو محور الدراسات السريرية الحالية.

من الصعب جداً الحصول على عينات سرطان فم مستمرة من سوء التصنع إلى الورم الخبيث من نفس المرضى، لذلك قمنا بدراسة السلوك النسيجي لتطور سرطان شائك الخلايا على حيوانات التجربة (هامستر) وتأثير الحمية الغذائية الحاوية على السكر على تطور سرطان شائك الخلايا. هذا النوع من الدراسات المعتمدة على حيوانات التجربة توفر وسيلة لتصميم تجارب وقائية كيميائية على البشر.

يسبق تشكل السرطان عند تطبيق DMBA تطور في خلل التنسج وفرط التصنع وثم الورم الحليمي وصولاً لـ OSCC (Periyannan et al., 2020, 574).

تم اختيار حيوانات الهامستر كحيوانات تجربة، وذلك باستحداث السرطان البشري شائك الخلايا في الجيب الخدي لديها، لسهولة التعامل مع الهامستر من جهة ومن جهة أخرى لإمكانية استحداث السرطان البشري شائك الخلايا الفموي في الجيب الخدي في الحفرة الفموية، التي تعتبر مشابهة للطهارة لدى البشر من ناحية أخرى. درسنا التأثير المحتمل لتطبيق الحمية الغذائية الحاوية على السكر والحمية الخالية من السكر ووتابعنا سرعة التطور الورمي نسيجياً.

يعد استهداف الانزيمات الحالة للسكر أمر مهم للوصول إلى أساليب واعدة في علاج السرطان، ففي دراسة تم تطبيق مركب 3K compound على سرطان المبيض المستحدث عند الفئران، وهذا المركب يسبب تثبيط بـ PKM2 (pyruvate kinase k2) فقد زاد التعبير عن بروتينات الاستماتة بعد العلاج وتسبب مركب 3K في تنشيط AMPK وتثبيط mTOR وهذا أدى إلى منع تحلل السكر وأدى إلى موت الخلايا بالبلعمة الذاتية (Park et al., 2021, 404). وفي دراسة أخرى لتطبيق Benitrobenrazide (BNB2) وهو مثبط لانزيم HK2 (Hexokinase2) هذا الانزيم محفز للخطوة الأولى من تحلل السكر ويتم التعبير عنه بشكل مفرط في معظم السرطانات البشرية، وتوصلوا إلى ان مثبط الـ HK2 يحفز موت الخلايا المبرمج ويمنع من تكاثرها بشكل مفرط فيمكن تطويره كعقار جديد لعلاج السرطان (Zheng et al., 2021, 164) (Zheng et al., 2021).

وفي دراسة أفترضنا ان النظام الغذائي الـ KD يعزز بشكل انتقائي الإجهاد التأكسدي الايضي في خلايا الرأس والعنق، مما يؤدي إلى زيادة تحسسها بالعلاج الشعاعي والكيميائي ودون التسبب بزيادة السمية في الأنسجة الطبيعية المحيطة. وتم اختبار هذه الفريضة في الفئران ذات الطعوم لإستحداث سرطان الرأس والعنق، في هذه الدراسة، تم تغذية الفئران بنظام الغذاء الكيتوني (منخفض الكربوهيدرات) وتعرضها للعلاج الشعاعي المؤين، وتم اختبار الجلوتاثيون وهو مؤشر حيوي للإجهاد التأكسدي، أظهرت الفئران المستحدث لديها السرطان وتلقت العلاج الشعاعي مع الـ KD تحسناً طفيفاً في معدل نمو الورم والبقاء على قيد الحياة مقارنة بالفئران التي تلقت الإشعاع لوحده وهذا يتوافق مع نتائج بحثنا (Ma et al., 2021, 213) (Ma et al., 2021).

والغزو عند الجسم الحي وعزز استعمار الرئة ونمو الورم بالنماذج الحيوانية (Wang et al., 2017, 770).

وتوافقت نتائج بحثنا مع Wei وزملاؤه الذي درس استحداث التسرطن الفموي عند الهامستر بتطبيق مادة الـ DMBA وأظهر التغييرات الاستقلابية اثناء تكوين الورم وبالمقارنة مع أنسجة الفم الطبيعية لوحظ زيادة في التمثيل الغذائي للجلوكوز في أنسجة الفم قبل السرطان وتتطور مع تقدم الورم (Wei et al., 2018, 509). وأشارت نتائج دراسات سريرية إلى عدم تحقيق فعالية علاجية كافية عند استخدام نظام غذائي مقيد بالكربوهيدرات لوحده لمرضى السرطان فيجب استخدام النظام الغذائي جنباً إلى جنب مع استراتيجيات العلاج الأخرى، بما فيها العلاج الكيميائي والشعاعي والعلاجات المضادة لتكوين الأوعية (Abdelwahab et al., 2012, 36197). وهذا ماتوصلنا إليه في بحثنا فقد أظهرت مجموعة الهامسترات التي اتبعت نظام غذائي خالي من السكريات بطيء بتطور بالسرطان مقارنة مع المجموعة الأولى ولكنها لم تمنع تطور او حدوث السرطان.

أظهرت الدراسات ان الخلايا السرطانية تنظم انزيمات استحداث السكر، مما يسمح لها بالنمو والبقاء في بيئتها الاستقلابية المحددة، في حالة عدم وجود جلوكوز، يمكن للخلايا السرطانية تصنيع مستقلبات مهمة من خلال التعبير عن الانزيمات (PEPCK) فوسفوفينول بيروفات كاربوكسيكيناز Phosphoenolpyruvate carboxykinase (FBPase) و Fructose-1<6-bisphosphatase و glucose-6-(G6Pase) phosphatase استخدام أشكال مختصرة من استحداث السكر، لذلك قد يمثل استهداف أنزيمات استحداث السكر أهدافاً علاجية للسرطان (Grasman et al., 2019, 24).

**الاستنتاجات:**

- هناك الحاجة لمزيد من الدراسات السريرية لتوضيح فعالية النظام الغذائي الكيتوني منخفض الكربوهيدرات وسلامته (Yang *et al.*, 2021, 1388). وعلى الرغم من ان الحد من الكربوهيدرات هو اتجاه غذائي شائع ومثير للجدل، إلا ان التأثيرات طويلة المدى المحتملة على الصحة والسرطان بشكل خاص، غير معروفة إلى حد كبير ( Nilsson *et al.*, 2013, 58). يعد إجراء تغييرات صحية في نمط الحياة الطريقة الأكثر فعالية في تقليل مخاطر الإصابة بالسرطان، وتشمل التمارين الرياضية المنتظمة، اتباع نظام غذائي صحي، الابتعاد عن التدخين والكحول (Yeung, 2019, 366).
- بعد دراسة نتائج هذا البحث ومناقشتيها، وضمن محدوديات الدراسة وظروفها يمكن استنتاج ما يلي:
- لا يمكن تجويع سرطان OSCC من خلال الحمية الغذائية الخالية من السكر فقط ولكن، اتباع نظام غذائي خالي من السكر يحد بشكل طفيف من تطور وتقدم سرطان OSCC.
  - من خلال دراستنا وجدنا ان الحمية الغذائية الخالية من السكر قد تكون علاج داعم إلى جانب العلاج التقليدي.

**التمويل :** هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

## References:

1. ABDELWAHAB, M. G., FENTON, K. E., PREUL, M. C., RHO, J. M., LYNCH, A., STAFFORD, P. & SCHECK, A. C. 2012. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PloS one*, 7, e.36197
2. AKHTER, M., HOSSAIN, S., RAHMAN, Q. B. & MOLLA, M. R. 2011. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 15, .168
3. AKRAM, M. 2013. Mini-review on glycolysis and cancer. *Journal of Cancer Education*, 28, -454 .457
4. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC; 2005.
5. BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36cancers in 185countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, .424-394
6. CHU, H., LI, Z., GAN, Z., YANG, Z., WU, Z. & RONG, M. 2019. LncRNA ELF3-AS 1is involved in the regulation of oral squamous cell carcinoma cell proliferation by reprogramming glucose metabolism. *Onco Targets Ther*, 12, .6863-6857
7. CURADO, M. P. & BOYLE, P. 2013. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. *Current opinion in oncology*, 25, .234-229
8. DE OLIVEIRA BEZERRA, K. F., DE OLIVEIRA, D. W. D., MENEZES-SILVA, R., GRANVILLE-GARCIA, A. F., ALVES, P. M., NONAKA, C. F. W., RAMOS-JORGE, M. L., NOBRE, L. N. & GODOY, G. P. 2017. Diet and Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Pharynx: A Case-Control Study. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 17, .13-1
9. DOTTO, G. P. & RUSTGI, A. K. 2016. Squamous cell cancers: a unified perspective on biology and genetics. *Cancer cell*, 29, .637-622
10. EL-NAGGAR, A., CHAN, J., GRANDIS, J., TAKATA, T. & SLOOTWEG, P. 2017. WHO Classification of Head and Neck Tumours (Lyon: International Agency for Research on Cancer.
11. ESLAMIAN, G., JESSRI, M., HAJIZADEH, B., IBIEBELE, T. I. & RASHIDKHANI, B. 2013. Higher glycemic index and glycemic load diet is associated with increased risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Nutr Res*, 33, .25-719
12. Fair, A. M., & Montgomery, K. (2009). Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Cancer epidemiology*, 57-88.
13. GANAPATHY-KANNIAPPAN, S. & GESCHWIND, J.-F. H. 2013. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Molecular cancer*, 12, .152

14. GATENBY, R. A., GAWLINSKI, E. T., GMITRO, A. F., KAYLOR, B. & GILLIES, R. J. 2006. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer research*, 66, .5223–5216
15. GRASMANN, G., SMOLLE, E., OLSCHIEWSKI, H. & LEITHNER, K. 2019. Gluconeogenesis in cancer cells - Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 1872, .36–24
16. Ho, V. W., Leung, K., Hsu, A., Luk, B., Lai, J., Shen, S. Y., ... & Krystal, G. (2011). A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer research*, 71(13), 4484-4493.
17. HSIEH, M.-H., CHOE, J. H., GADHVI, J., KIM, Y. J., ARGUEZ, M. A., PALMER, M., GEROLD, H., NOWAK, C., DO, H. & MAZAMBANI, S. 2019. p 63and SOX 2dictate glucose reliance and metabolic vulnerabilities in squamous cell carcinomas. *Cell reports*, 28, 1878–1860. e.9
18. INSTITUTE, N. N. C. 2020. Cancer facts & figures 2020. *CA Cancer J. Clin.*, .76–1
19. KAMMERER, U., KLEMENT, R. J., JOOS, F. T., SUTTERLIN, M. & REUSS-BORST, M. 2021. Low Carb and Ketogenic Diets Increase Quality of Life, Physical Performance, Body Composition, and Metabolic Health of Women with Breast Cancer. *Nutrients*, .13,1029
20. KROEMER, G. & POUYSSEGUR, J. 2008. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer cell*, 13, .482–472
21. MA, D. C., ANDERSON, C. M., RODMAN, S. N., BURANASUDJA, V., MCCORMICK, M. L., DAVIS, A., LOTH, E., BODEKER, K. L., AHMANN, L & .PARKHURST, J. R. 2021. Ketogenic Diet with Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Preclinical and Phase 1 Trial Results. *Radiation Research*, 196, .224–213
22. NILSSON, L. M., WINKVIST, A., JOHANSSON, I., LINDAHL, B., HALLMANS .G., LENNER, P. & VAN GUELPEL, B. 2013. Low-carbohydrate, high-protein diet score and risk of incident cancer; a prospective cohort study. *Nutr J*, 12, .58
23. PARK, J. H., KUNDU, A., LEE, S. H., JIANG, C., LEE, S. H., KIM, Y. S., KYUNG, S. Y., PARK, S. H. & KIM, H. S. 2021. Specific Pyruvate Kinase M 2Inhibitor, Compound 3K, Induces Autophagic Cell Death through Disruption of the Glycolysis Pathway in Ovarian Cancer Cells. *Int J Biol Sci*, 17, .1908–1895
24. PERIYANNAN, V., ANNAMALAI, V. & VEERASAMY, V. 2020. Syringic acid modulates molecular marker-involved cell proliferation, survival, apoptosis, inflammation, and angiogenesis in DMBA-induced oral squamous cell carcinoma in Syrian hamsters. *J Biochem Mol Toxicol*, 34, e.22574
25. POLLAK, M. 2012. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer*, 12, .159
26. Pourshahidi, S., Hoseini, E. G., Ebrahimi, H., Alaeddini, M., & Etemad-Moghadam, S. (2019). A model for induction of dysplasia in hamster mucosal pouch. *Frontiers in dentistry*, 16(5), 402.

27. Schroeder, U., Himpe, B., Pries, R., Vonthein, R., Nitsch, S., & Wollenberg, B. (2013). Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutrition and cancer*, 65(6), 843-849.
28. SEMENZA, G. L. 2010. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*, 29, .625
29. SIMOES-SOUSA, S., GRANJA, S., PINHEIRO, C., FERNANDES, D., LONGATTO-FILHO, A., LAUS, A. C., ALVES, C. D. C., SUÁREZ-PEÑARANDA, J., PEREZ-SAYÁNS, M. & LOPES CARVALHO, A. 2016. Prognostic significance of monocarboxylate transporter expression in oral cavity tumors. *Cell Cycle*, 15, .1873-1865
30. SONG, M., WU, K., MEYERHARDT, J. A., YILMAZ, O., WANG, M., OGINO, S., FUCHS, C. S., GIOVANNUCCI, E. L. & CHAN, A. T. 2018. Low-Carbohydrate Diet Score and Macronutrient Intake in Relation to Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *JNCI Cancer Spectr*, 2, pky.077
31. TALIB, W. H., MAHMUD, A. I., KAMAL, A., RASHID, H. M., ALASHQAR, A., KHATER, S., JAMAL, D. & WALY, M. 2021. Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Current Issues in Molecular Biology*, 43, .589-558
32. TRAN, Q., LEE, H., KIM, C., KONG, G., GONG, N., KWON, S. H., PARK, J., KIM, S.-H. & PARK, J. 2020. Revisiting the Warburg effect: Diet-based strategies for cancer prevention. *BioMed Research International*, .2020
33. TREASURE, M., THOMAS, A., GANOCY, S., HONG, A., KRISHNAMURTHI, S. S., BAJOR, D. L., BERGER, N. A. & MEROPOL, N. J. 2021. A pilot study of a low glycemic load diet in patients with stage I-III colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 12, .920-910
34. WANG, W., HE, Q., YAN, W., SUN, J., CHEN, Z., LIU, Z., LU, Z., HOU, J., SHAO, Y. & ZHOU, X. 2017. High glucose enhances the metastatic potential of tongue squamous cell carcinoma via the PKM 2 pathway. *Oncotarget*, 8, .111770
35. WEI, J., WU, J., XU, W., NIE, H., ZHOU, R., WANG, R., LIU, Y., TANG, G. & WU, J. 2018. Salvianolic acid B inhibits glycolysis in oral squamous cell carcinoma via targeting PI3K/AKT/HIF-1alpha signaling pathway. *Cell Death Dis*, 9, .599
36. WEINBERG, S. E. & CHANDEL, N. S. 2015. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. *Nature chemical biology*, 11, .9
37. YANG, Y.-F., MATTAMEL, P. B., JOSEPH, T., HUANG, J., CHEN, Q., AKINWUNMI, B. O., ZHANG, C. J. & MING, W.-K. 2021. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet as an Adjuvant Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13, .1388
38. YEUNG, C. A. 2019. Limit consumption of free sugar to reduce cancer risk. *BMJ*, 366, 1.5096
39. ZHENG, M., WU, C., YANG, K., YANG, Y., LIU, Y., GAO, S., WANG, Q., LI, C., CHEN, L. & LI, H. 2021. Novel selective hexokinase 2 inhibitor Benitrobenrazide blocks cancer cells growth by targeting glycolysis. *Pharmacol Res*, 164, .105367