

# דיאטה קטוגנית ואפילפסיה

מיכל לוטהאוז,  
RD, MSc

דיאטנית קלינית, היחידה לתזונה קלינית,  
המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי, תל אביב

האפקט הניורולוגי של דיאטה קטוגנית אינו מוגבל לאפילפסיה בלבד. במדגם של חולי פרקינסון, שהקיפידו על דיאטה קטוגנית, נמצא שיפור משמעותי בתסמיני המחלה (5). ישנם גם ממצאים מקדימים המצביעים על שיפור שחל בקרב ילדים אוטיסטיים שאכלו בהתאם לדיאטה (6), ולבסוף, גם במודל של עכברים טרנסגניים של ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) עיכבה הדיאטה הקטוגנית את מהלך המחלה.

## מהי דיאטה קטוגנית?

הדיאטה הקטוגנית הקלאסית, הידועה גם כ-LCT (Long-Chain Triglyceride Diet), היא הדיאטה המסורתית שלה הנתונים הקליניים הרבים ביותר. בדיאטה זו רוב הקלוריות מקורן בשומן, כמות החלבון ניתנת בהתאם לדרישות המינימליות וכמות הפחמימות מוגבלת ביותר.

יחס אבות המזון בגרמים בין שומן לבין חלבון ופחמימות בדיאטה זאת הוא 4:1 או 3:1 לטובת שומן, ויעילות הטיפול מבוססת על כך שבהיעדר גלוקוזה ובתהליך הקטוזיס המוח מנצל גופי קטו לייצר אנרגיה.

הפרוטוקול הטיפולי המוביל בתחום הוא פרוטוקול ג'ון הופקינס, הכולל אשפוז בן ארבעה עד חמישה ימים. האשפוז מתחיל בצום, ישנה הגבלה בנוזלים, ורק ביום הרביעי מגיעים לדיאטה מלאה. קיים מערך רפואי תומך במהלך האשפוז וגם לאחר השחרור מבית החולים. כיום לא נהוג להגביל בנוזלים וגם אין צורך בצום, מאחר שבמחקרים אחרונים נמצאה יעילות דומה לפרוטוקול הדיאטה עם צום ובלעדיו (7).

הדיאטה מבוססת בעיקרה על מזונות כגון: שומנים, בשר, דגים, ביצים ומעט פרי או ירק. כל המזונות נשקלים בקפידה.

דיאטת MCT (Medium-Chain Triglycerides) היא גרסה אחרת של הדיאטה, ואף שהיא אינה פופולרית כמו זו הקלאסית, היא נמצאה יעילה באותה מידה (8).

מפני ש-MCT הם קטוגניים יותר מ-LCT (Long-Chain Triglyceride), הדיאטה מאפשרת לאכול כמויות גדולות יותר של חלבון ופחמימה ופחות שומן, ולכן נחשבת כמתירנית יותר.

## על המנגונים

עדיין לא ידוע כיצד פועלת הדיאטה הקטוגנית במניעת פרכוסים, אך נראה כי המיטוכונדריון הוא מטרה חשובה

עוד משחר ההיסטוריה היה ידוע טיפול בצום כנוגד פרכוסים. למעשה שימשו צום והגבלה קלורית כטיפולים יעילים ראשונים בהיסטוריה הרפואית לפרכוסים אפילפטיים. היפוקרטס דיווח על חולה אפילפטי שפרכוסיו חלפו לגמרי לאחר צום.

ב-1921 דיווח Dr. Geyelin, רופא ילדים מארה"ב, על כמה ילדים אפילפטיים שטופלו בהצלחה באמצעות צום. באותה שנה תיאר לראשונה Wilder R. מ-Mayo Clinic, ארה"ב, את הדיאטה הקטוגנית, שמחקה למעשה את אפקט הצום - יצירת רמות גבוהות של קטונים בדם (Ketonemia) על ידי כלכלה עשירה בשומן ודלה בפחמימות (1). בדיאטה עשירה בשומן ומוגבלת בפחמימות נאלץ הגוף להשתמש בפירוק חומצות שומן כדלק מטבולי עיקרי לגוף במקום להשתמש בגלוקוזה, והאנרגיה נוצרת מהפיכה של שומנים לקטונים (בעיקר  $\beta$ -Hydroxybutyrate-Acetoacetate).

בשנות העשרים זכתה הדיאטה לפופולריות קלינית ומחקרית רבה בטיפול באפילפסיה בקרב ילדים ומבוגרים כאחד, עד שנזנחה לטובת תרופות חדשות נוגדות פרכוסים, שהיו יעילות ושימשו פתרון קל יותר ליישום.

רק ב-1994 חלה עלייה מחודשת בפופולריות של הדיאטה. הפופולריות המחודשת מיוחסת למקרה שבו ילדו של מפיק הוליוודי ידוע, שלא הגיב לטיפול קונבנציונלי לאפילפסיה, הגיב בהצלחה לדיאטה קטוגנית.

מסקירות מאמרים שנעשו בשנים האחרונות עולה כי אחוזי ההצלחה מרשימים במקרים של אפילפסיה שלא מגיבה לטיפול תרופתי: במחצית מהחולים עוזרת הדיאטה להפחית את תכיפות ההתקפים האפילפטיים ביותר מ-50%, בעיקר בילדים (2), ואף קשורה לשיפור בתפקוד קוגניטיבי (3). לא ידוע אם השיפור הזה נובע משליטה בפרכוסים, מירידה במינון התרופות או מאפקט מגן ניורולוגי עצמאי. עם זאת, רוב הממצאים הקליניים הנוגעים לדיאטה קטוגנית מבוססים על מחקרים תצפיתיים ופחות על מחקרים קליניים מבוקרים. רק ב-2008 פורסם לראשונה מחקר שהיה מבוקר עם הקצאה אקראית, והדגים כי דיאטה קטוגנית יעילה במניעת פרכוסים בילדים הסובלים מאפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי ובשליטה בהם, ויכולה להפחית את שיעור הפרכוסים ביותר מ-50% באוכלוסייה זו (4). גם במודלים של חיות, בדומה לתצפיות בבני אדם, הורידה דיאטה קטוגנית את סף הפרכוסים, את תכיפותם ואת חומרתם. האפקט הזה נגרם על ידי ירידה ברמת העירור של אזורים מסוימים במוח.

## המצב כיום

התכונה נוגדת הפרוסים של הדיאטה הקטוגנית ידועה היטב. עם זאת, חשוב לשים לב שעל פי רוב קשורה הדיאטה בהגבלה קלורית כחלק מפרוטוקול הדיאטה או כתוצאה ממבחר מוגבל של המזונות הקטוגניים (12). דיאטה קטוגנית ניתנת כטיפול משלים לילדים הסובלים מאפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי, והיא חלק מהנחיות רפואיות במדינות רבות. גרסאות נוקשות פחות של הדיאטה, כמו Modified Atkins Diet, ניתנים בעיקר לנוער ולמבוגרים. כיום קיימות גם פורמולות מזון קטוגני מוכנות שניתן לשלב בתפריט או אף להשתמש בהן באופן בלעדי.

מסקר שנערך ב-2005 בקרב רופאי ילדים בארה"ב עולה כי רק שליש מהרופאים ממליצים על הדיאטה, לאחר שטיפול בשלוש תרופות לפחות נכשל. השאר ממליצים עליה כמוצא אחרון או אינם ממליצים כלל. אחד ההסברים האפשריים לפער בין הידע המחקרי הרב ליישום הקליני המצומצם הוא הקושי לעמוד בתפריטים ומחסור בדיאטניות שהוכשרו לכך (13).

לסיכום, דיאטה קטוגנית היא אחד הטיפולים היעילים ביותר הקיימים לאפילפסיה עקשנית בילדים, אף שהיא נמצאת פחות בשימוש קליני. ב-2009 התבסס מעמדה כטיפול רפואי, בעיקר לאחר פרסום שני מחקרים מבוקרים שהדגימו יעילות, וגם בעקבות פרסום בין-לאומי של קווים מנחים בטיפול בדיאטה זו (14).

בשנים האחרונות מציעים יותר ויותר מחקרים שדיאטה קטוגנית עשויה להועיל לא רק לאפילפסיה אלא גם לעוד מחלות נוירולוגיות, כמו: לאלצהיימר, ל-ALS, למיגרנות ואף לגידולי מוח, כך שנראה כי בעתיד הלא רחוק יוכשרו יותר ויותר אנשי רפואה בתזונה קטוגנית.



לדיאטה הקטוגנית, בעיקר בהקשר של אפקט אנטיאוקסידנטי ומטבולי. כך למשל מיטוכונדריה מחיות שניזונו לפי הדיאטה יצרו פחות רדיקלים חופשיים וביטאו יותר חלבוני  $UCP$  (9). הדיאטה הקטוגנית גרמה גם לעלייה בפעילות האנזים גלוטטיון פראוקסידאז (10) ולעלייה בריכוזי ATP ופוספוקראטין במוח.

עוד נמצאה בחיות השפעה אנטי-אפופטוטית ועיכוב נזק מוחי על ידי ירידה ברמת עירור עצבי במוח, שנוצרת בשל עלייה ברמות הניורטרנסמיטר המעכב GABA.

חלק מהשפעות נוירולוגיות אלה מתווכות על ידי חומצות שומן רב בלתי-רוויות במוח ובסרום, שנמצאו כמפחיתות עירור נוירונים לאחר נזק מוחי. דוגמה לכך היא  $HA$ , שעולה לאחר טיפול בדיאטה קטוגנית. לחלופין ישנן עדויות המצביעות על כך שלגופי הקטו עצמם השפעות נוירולוגיות זהות לדיאטה הקטוגנית.

## על תופעות הלוואי

דיאטה קטוגנית אינה נטולת תופעות לוואי. עם זאת, תופעות אלו קלות יותר מאשר תופעות הלוואי הנוצרות כתוצאה מנטילת תרופות או מניתוח. תופעות לוואי אפשריות שדווחו הן אלה: עיכוב בגדילה אצל ילדים, שברים בעצמות, אבנים בכליות ורמות גבוהות של שומנים בדם.

מחקר שהתפרסם לאחרונה מצא כי הדיאטה הקטוגנית הקלאסית דלה במיקרונוטריאנטים, ולכן יש צורך בתוספים של מינרלים וויטמינים (שאינם מכילים פחמימות) (11).

את רוב תופעות הלוואי אפשר למנוע, אך עיכוב בגדילה נשאר עדיין נושא בעייתי בילדים, ולכן יש צורך לעתים לשנות את היחס הקטוגני בדיאטה. מעקב רפואי תדיר אחר המטופל חיוני ביותר כדי לאתר סיבוכים אפשריים ולטפל בהם, ולוודא היענות לתפריט.

## References

- Freeman M, Kossoff H, Hartman L. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007;119:535-543
- Kang C, Lee M, *et al.* Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82-88
- Nordii R, Kuroda M, *et al.* Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108:129-133
- Neal E, Chaffe H, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2008;7:500-506
- Vanitallie B, Nonas C, *et al.* Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 2005;64:728-30.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, *et al.* Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurology* 2003;18:113-118
- Kim W, Kang C, *et al.* Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004;114:1627-1630
- Neal G, Chaffe H, *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1107-1109
- Sullivan G, Rippey A, *et al.* The Ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurology* 2004;55:576-580
- Neal G, Chaffe H, *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1107-1109
- Zupac-Kania A, Zupanc M. Long-term management of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49:23-26
- Cullingford T. The ketogenic diet; fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:253-264
- Mastriani S, Williams C, *et al.* Evidence-based versus reported epilepsy management practices. *J Child Neurology* 2008;23:507-514
- Kossoff H, Zupac-kania A, *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia* 2009;50:304-317