

## MCT (טריגליצרידים של חומצות שומן בינוניות שרשרת) בהשריית קטוזים ושיפור קוגניטיבי באנשים הסובלים מהפרעה קוגניטיבית וחולי אלצהיימר.

*Hypometabolism as a therapeutic target in Alzheimer's disease*

ציטוט רשמי לביבליוגרפיה:

*Costantini LC, Barr LJ, Vogel JL, Henderson ST. Hypometabolism as a therapeutic target in Alzheimer's disease. BMC Neurosci. 2008;9 Suppl 2(Suppl 2):S16. Published 2008 Dec 3. doi:10.1186/1471-2202-9-S2-S16*

המוח האנושי הוא בין האיברים הפעילים ביותר מטבולית בגוף ודורש כמויות גדולות של אנרגיה לצורך תפקוד תקין. המוח משתמש בכ- 16% מסך החמצן הנצרך. זה מדהים מכיוון שהמוח מהווה רק כ- 2% מסך מסת הגוף. רוב החמצן משמש לחמצון אירובי של גלוקוז ליצירת אנרגיה.

התלות בגלוקוז כדלק העיקרי למוח מסכנת את יכולת התפקוד הקוגניטיבית במידה ואספקת הגלוקוז מופרעת, או אם מתרחשים הפרעות בקצב חילוף החומרים של גלוקוז במוח. אחד מהמאפיינים הפיזיולוגיים המוכרים של מחלות דמנציה ובייחוד מחלת האלצהיימר הוא היפו-מטבוליזם (הפרעה בקצב חילוף החומרים של גלוקוז) במוח שמשמש בין היתר לאבחון בבדיקות דימות.

בשנת 1983, מחקר חלוצי אשר בדק 24 חולים קשישים (גיל ממוצע 73 שנים) עם דמנציה סנילית הראה ירידות של 17% עד 24% בקצב חילוף החומרים של גלוקוז באזורים שונים במוח בהתאמה לירידה עם הביצועים הקוגניטיביים, מחקרים רבים שנעשו לאחר מכן אישרו תוצאות אלו וכיום מדובר במאפיין מוקדם ומתקדם של מחלת האלצהיימר.

מחקרים נוספים הראו כי ירידה זו בחילוף החומרים של הגלוקוז המוחית מתרחשת **עשרות שנים** לפני שהפתולוגיה והתסמינים הקליניים של המחלה מתגלים, נמשכת עם התקדמות הסימפטומים והיא חמורה יותר מזו של ההזדקנות הרגילה. כיום לא יודעים לאפיין את הסיבה לירידה בחילוף החומרים הגלוקוזי במוח אך ברור כי שיטה יעילה לטיפול ושיפור איכות החיים יכולה להיות אספקת "דלק חליפי" למוח.

לעומת זאת, חילוף החומרים של גופי הקטון, שהם דלק חליפי יעיל לתאים שאינם מסוגלים לחילוף חומרים של גלוקוז או 'מורעבים' מגלוקוז, אינם יורדים עם ההזדקנות הרגילה ואף נשארים תקינים במוח של סובלים מהפרעה קוגניטיבית קלה ועד חולי אלצהיימר.

\* חשוב לציין, כי רמות הקטונים במוח הן בקורלציה לרמות הקטונים בדם ולכן טיפול שמטרתו להגדיל את רמות הקטונים בדם צפוי גם להגדיל את רמות הקטונים במוח ובכך להגדיל את הזמינות הביולוגית של האנרגיה, ובכך לפצות על "ההרעבה" של המוח מגלוקוז.

הגישות העיקריות שנקטו עד כה להעלאת רמת הקטונים בדם וכתוצאה מכך במוח הן באמצעות צום, פעילות גופנית ושינוי תזונתי על ידי דיאטות קיטוגניות (דלות פחמימות עתירות שומן או דלות קלוריות). כל אלו מהווים אתגר משמעותי לטיפול בעיקר אם מדובר באוכלוסיות מבוגרות וחולה. דרך אלטרנטיבית היא באמצעות נטילה של תוספים כגון אסטרים אקסוגניים א מלחי קטון או באמצעות צריכה של שמן MCT (טריגליצרידים של חומצות שומן בינוניות שרשרת). מדובר בחומצות שומן בעלות התכונה הייחודית לעקוף את מערכת העיכול והלימפה (זרימת הדם ההיקפית) ולהיכנס ישירות לכבד דרך וריד השער, שם הם גורמים לייצור קטונים מהיר ויעיל. חלב אם אנושי הוא המקור הטבעי ל MCT, אך בחיים הבוגרים, המקורות העיקריים במזונות הם שמן גרעיני דקל ושמן קוקוס. שמן MCT מיוצר מזיקוק המאפשר ריכוז של חומצות שומן אלו מתוך זרעי הדקל והקוקוס ונחשבים כמזון בטוח.

Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. Clinical Nutrition. October 2019

ציטוט רשמי לביבליוגרפיה:

Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zhou B, Mo R, Li Y, Li H, Li F, Tao Y, Liu Y, Xue C. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4<sup>ε</sup>: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clin Nutr.* 2020 Jul;39(7):2092-2105. doi: 10.1016/j.clnu.2019.10.017. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31694759.

מחקר כפול סמיות, אקראי, מבוקר עם קבוצת פלצבו נערך ב-53 חולי אלצהיימר קלים עד בינוניים. המשתתפים חולקו באקראי בין שני שלבים (פלצבו ואחריו MCT או MCT ואחריו פלצבו) ונטלו כמוסות שמן MCT או כמוסות פלצבו (שמן קנולה) דרך הפה שלוש פעמים ביום (סך כל המינון היומי היה: 17.3 גרם MCT, או 19.7 גרם שמן קנולה) למשך 30 יום לכל שלב. התוצאה העיקרית שנמדדה הייתה הערכת מחלת האלצהיימר בקנה מידה קוגניטיבי במבחן ADAS-Cog-C, והתוצאה המשנית הייתה טיפול עצמי כפי שנמדד על ידי פעילות סולם החיים היומיומי (ADL) ושינויים במטבוליטיים בפלסמה.

מחקר זה הראה ירידה משמעותית ( $p < 0.01$ ) בציוני ADAS-Cog-C בין MCT לבין קבוצת הפלצבו. נותחו נתונים מ-46 (86.8%) נבדקים שהשלימו את המחקר כולו. הריכוזים של הקטונים בדם היו גבוהים משמעותית בקבוצה שקיבלו MCT בהשוואה לקבוצת הפלצבו. מסקנת החוקרים הייתה של MCT ישנם השפעות חיוביות על היכולת הקוגניטיבית בחולי אלצהיימר קלים עד בינוניים.

Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies

ציטוט רשמי לביבליוגרפיה:

Avgerinos KI, Egan JM, Mattson MP, Kapogiannis D. Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews.* 2020 Mar;58:101001. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001.

ביולי 2020 פורסמה סקירה שיטתית ומטא-אנליזה, אשר חקרה את ההשפעות של MCT על רמות הקטונים בדם ועל ביצועים קוגניטיביים באנשים הסובלים מהפרעה קוגניטיבית קלה (MCI) וממחלת האלצהיימר (AD), על ידי בחינה של כל הראיות והספרות המדעית הקיימת ממחקרים בבני אדם בלבד. התוצאות ממטא-אנליזה של מחקרים מבוקרים כפולי סמיות (RCTs), הראו כי MCTs גורם לעלייה של קטונים בפלזמה בצורה משמעותית ובכך מביא למצב של קטוזיס ב-MCI / AD. בנוסף, המטא-אנליזה שבוצעה למחקרים אלו על בסיס מדד קוגניטיבי משולב הצביעה על כך ש MCT עשויים לשפר את הביצועים הקוגניטיביים ב-MCI / AD.

כאמור דיאטות קטוגניות קפדניות יעילות בהשראת קטוזיס ומיושמות באופן נרחב כטיפול יעילים לאפילפסיה, בין היתר לשיפור תוצאות קוגניטיביות. מטעמים אלה, דיאטות קטוגניות נוסו גם בחולי אלצהיימר. במחקר קליני בו נרשמו חולי MCI, קטוזיס תזונתי נקשר לשיפור ביצועי הזיכרון המילולי. עם זאת, דיאטות קטוגניות או דרכים ידועות אחרות לגרום לקטוזיס, כגון צום ופעילות גופנית יכולות להיות קשות מאוד לביצוע במיוחד לחולי אלצהיימר. ללא ספק, הגישה הנחקרת ביותר כיום היא מתן תוספי שמן MCT אשר נחשב לבטוח באוכלוסיות כלליות.

ממצאי המטא-אנליזה מצאו כי לרוב לאחר צום של 12-24 שעות (המקביל לריכוז גוף קטון בפלזמה של 0.3-0.5 מילימולר), המוח שואב 3-5% מכלל האנרגיה שלו מקטונים. לפיכך, עבור 0.36 מילימולר ריכוז קטון בפלזמה המיוחס ל-MCTs, המוח עשוי לקבל לפחות 3-5% אנרגיה נוספת מקטונים. פרופורציה זו עשויה להיות גבוה יותר במוח של חולי אלצהיימר בהתחשב במצב "ההרעב הכרוני מגלוקוז" ואספקת אנרגיה נוספת זו עשויה לאזן את הגירעון האנרגטי שנראה במוח של חולי אלצהיימר עקב היפו-מטבוליזם של גלוקוז. בהתחשב בכך שרוב המחקרים שנכללו במטא-אנליזה שלנו יישמו מינוני MCT יומי של כ-20 גרם, יתכן שיש מקום למתן מינונים גבוהים יותר של MCT, וכך

לצפות לתוצאות אף טובות יותר. למשל, מספר מחקרים דיווחו על רמה גבוהה יותר של קטונים בדם מצריכה של 40-50 גרם MCT ביום.

יש לציין כי מדובר בתחום חדש יחסית, עם כמות לא גדולה של מחקרים בייחוד מסוג RCT והחוקרים נזהרים בדבריהם אך יחד עם זאת ברור להם הממצאים והם מציינים גם כי הם רואים בתוצאות הקוגניטיביות של מטה-אנליזה של מחקרי ה-RCT כבסיס הבטוח ביותר להסקת מסקנות.

**לגבי מדדי הקוגניציה, המטה-אנליזה על סמך הציון הקוגניטיבי המשולב (משינויים במבחני MMSE ו-ADAS-Cog) הראתה כי הביצועים הקוגניטיביים של חולי MCI / AD השתפרו משמעותית לאחר מתן MCT בהשוואה לפלצבו.**

את חקר המנגנון הביוכימי כמובן שאי אפשר לבצע על בני אדם אך מחקרי חיות מצביעים על כך שהשיפור הקוגניטיבי בחולים נובע גם מכך שבנוסף לספק מקור אנרגיה נוסף למוח, קטונים קשורים למגוון השפעות מועילות אפשריות לנירונים, כולל הגנה מפני רעילות חוץ תאית הגורמת למוות של תאי המוח, שיפור בתפקוד המיטוכונדריה (המאפשר יותר הפקת אנרגיה), והפעלת מסלולים הקשורים לירידה בדלקת ובהארכת אורך החיים.

### **A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment**

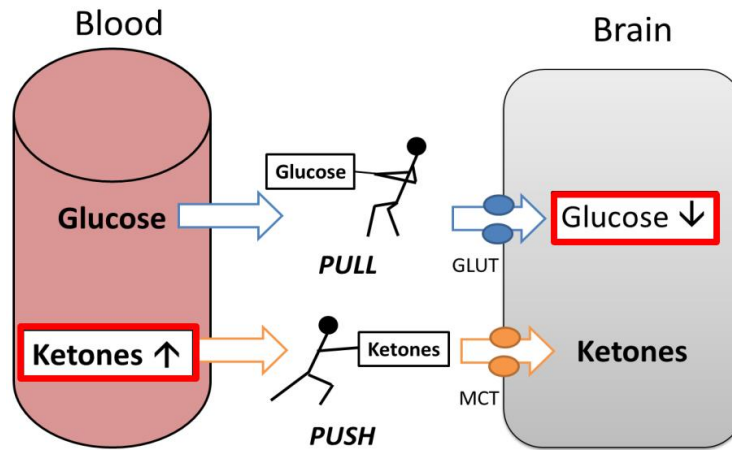
**ציטוט רשמי לביבליוגרפיה:**

*Fortier M, Castellano CA, Croteau E, Langlois F, Bocti C, St-Pierre V, Vandenberghe C, Bernier M, Roy M, Descoteaux M, Whittingstall K, Lepage M, Turcotte ÉE, Fulop T, Cunnane SC. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2019 May;15(5):625-634. doi: 10.1016/j.jalz.2018.12.017. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31027873.*

ישנם מספר מצבים אשר מהווים גורם סיכום משמעותי לפתח מחלת אלצהיימר (AD) קשורים לגירעון בחילוף החומרים של גלוקוז באזורים מסוימים במוח בסדר גודל של כ-10%. מצבים אלה כוללים נשאות למוטציה Presenilin-1, נוכחות של אלל אחד או שניים של אפוליפופרוטאין (APOE4), היסטוריה משפחתית של AD, עמידות לאינסולין או מעבר את גיל 65. מכיוון שגירעון זה מופיע לרוב עוד לפני הנסיגה הקוגניטיבית, מעצם הגדרתו, הוא מוגדר כמצב קדם-תסמיני, ועשוי לתרום להידרדרות במבנה ותפקוד המוח הקשורים להופעת AD.

הדלק העיקר של המוח הוא הגלוקוז אבל כאשר רמת הגלוקוז בדם יורדת לפחות ל-12 שעות המוח מנצל מקור דלק חליפי – גופי הקטון. בצום ארוך טווח קטונים יכולים לספק מעל 60% מצרכי האנרגיה של המוח ולכן הם מהווים את מקור האנרגיה החליפי והמשמעותי ביותר של המוח לגלוקוז. כאשר מתחיל גירעון בחילוף החומרים של הגלוקוז במוח, ותאי המוח לא מצליחים להכניס לתוכם מספיק גלוקוז יכולת כניסת גופי הקטון לתא נשארת ללא שינוי לא רק באנשים מבוגרים בריאים קוגניטיבית אלא גם בסובלים מנסיגה קוגניטיבית קלה - Mild Cognitive Impairment (MCI) המהווה שלב מוקדם לדמנציה ובחולים קלים עד בינוניים במחלת האלצהיימר לעומת אנשים בריאים וצעירים.

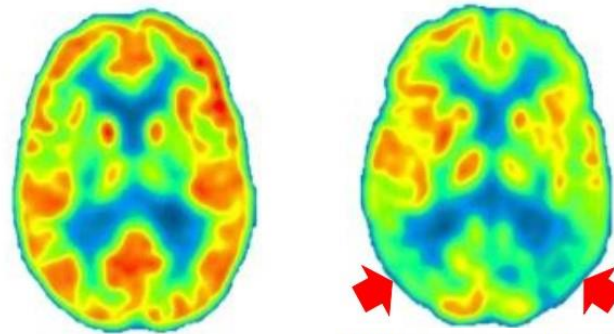
רמת הקטונים בדם לרוב תורמת לעד 5% מצריכת אנרגיית המוח אבל כאשר הם זמינים בכמות גבוהה יותר הם יכולים למעשה להחליף את הגלוקוז כמקור דלק חליפי בגלל היכולת שלהם להיכנס בקלות לתאי המוח כאשר רמתם גבוהה על פני הגלוקוז שהתא נדרש להשקיע אנרגיה בהכנסה שלו. הערה שלי: ניתן לדמות זאת למודל משוך-דחוף אשר פרופ' קונן מתאר בהרצאות שלו (סכמה למטה מצולמת מההרצאה שלו וכמה שקפים איוריים שמאוד עוזרים להבין שערכתי על בסיס התוכן שלו).



### MCT וקטונים: יישומים לטיפול באלצהיימר



Prof. Stephen C.unnane

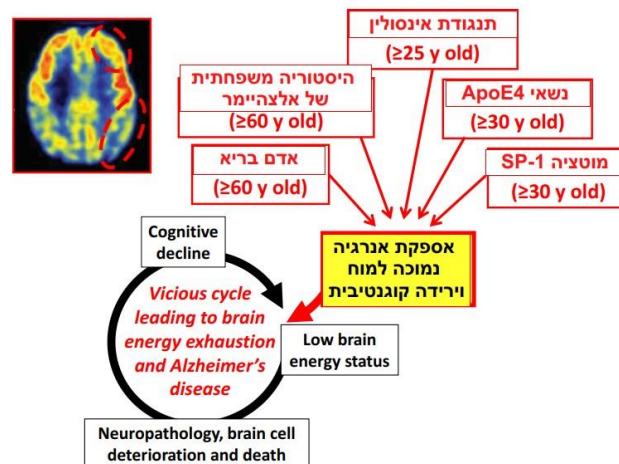


20-40% lower glucose uptake in parietal, temporal association areas  
(25-50 grams less glucose uptake/day)

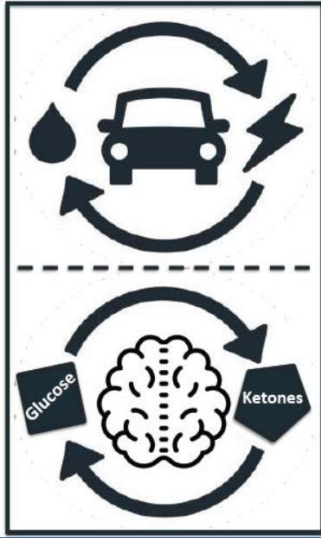
### האקדח המעשן במחלת האלצהיימר - ירידה בספיגה של גלוקוז למוח

ירידה בקצב חילוף החומרים של גלוקוז באזורים שונים במוח (20-40%) נמצאה בהתאמה לירידה עם הביצועים הקוגניטיביים (כיום משמש ככלי אבחון למחלת האלצהיימר) (סכרת סוג 3).

- אספקת אנרגיה נמוכה למוח וירידה קוגניטיבית מאתחלת את מעגל האלצהיימר
- לתופעה זו יכולות להיות מגוון סיבות החל מגילאים שונים



## הפתרון: מערכת דלק חלופית למוח



- גופי הקטון הם דלק חליפי יעיל לתאים שאינם מסוגלים לחלוף חומרים של גלוקוז אומורעבים' מגלוקוז
- הגישות העיקריות שננקטו עד כה להעלאת רמתהקטונים הן צום, פעילות גופנית ושינוי תזונתי על ידי דיאטות קיטוגניות אשר מאתגרות מאוד חולים עם הפרעות קוגניטיביות ולעיתים אף מסכנות אותם
- דרך אלטרנטיבית היא נטילה של MCT בעלות התכונה הייחודית לעקוף את מערכת העיכול והלימפה ולהיכנס ישירות לכבד דרך וריד השעך, שם הם גורמים לייצור קטונים מהיר ויעיל

### חזרה למחקר

המחקר כלל 52 משתתפים הסובלים מנסיגה קוגניטיבית קלה (MCI) מעל גילאי 55 (גברים ונשים). משתתפי קבוצת הניסוי קיבלו סך של 30 גרם משקה ה- kMCT (אמולסיה המכילה 12% Captex® 355 (מתוכם 60% חומצה קפרילית, 40% חומצת קפריית) בחלוקה ל2 מנות ליום למשך חצי שנה וקבוצת הפלסבו קיבלה את אותה כמות שומן בערך הקלורי אך של חומצות שומן ארוכות שרשרת. המשתתפים עברו בדיקות דימות (סריקת PET ו MRI) ומבחינים קוגניטיביים להערכת יכולות קוגניטיביות של זיכרון אפיזודי, תפקוד מנהלים ויכולות שפה ואחד לחודש בדיקות דם למעקב בריאות כללי.

המחקר הזה הראה כי בתגובה לצריכת משקה המספק 30 גרם ליום של טריגליצרידים קטוגניים בשרשרת בינונית (kMCT) למשך חודש, ספיגת הקטונים במוח גדלה בקרב חולים עם AD לאותה הרמה כמו אצל מבוגרים בריאים מבחינה קוגניטיבית. מכיוון שהגירעון האנרגטי במוח בחולי MCI הוא ספציפי לגלוקוז, נראה כי הגדולה באספקת אנרגיה חלופית למוח מקטונים היא בסגירת הפער באספקת אנרגיה למוח או בעצם היכולות להתגבר על הגירעון האנרגטי / "ההרעה לגלוקוז" שנוצרת במוח וזהו המנגנון שמאפשר לשיפור בתוצאות הקוגניטיביות לאחר התערבות תזונתית קטוגנית הן ב- MCI והן ב- AD.

תיסוף MCT זו דרך פשוטה ונוחה יותר להעלות את רמת הקטונים בדם מאשר דיאטות קטוגניות / מופחתות פחמימות למיניהן. בשונה מחומצות שומן ארוכות שרשרת, השרשת הקצרה יחסית של MCT מאפשרת להם להגיע לכבד ישירות דרך וריד השער ולעבור את ממברנת המיטוכונדריה הפנימית (להיכנס למיטוכונדריה) ללא תלות במעבר צמוד ראיקציה של קרניטין ולכן ניתן להפיק מהם אנרגיה מהר יותר מחומצות שומן אחרות ומאפשר להן להיות אף יותר קטוגניות.

\*שמה פה שקף סיכום שלי מהמצגת על הנושא הזה מסביר באופן פשוט יותר:

## מטבוליזם של MCT

אורך שרשרת	קצרה	בינונית	ארוכה	הערות
מספר פחמים	4-6	8-10	12 ומעלה	
עיכול – מלחי מרה	אין צורך כי שרשרת קצרה אין צורך להפריד באמולסיפיקציה	אין צורך כי שרשרת קצרה אין צורך להפריד באמולסיפיקציה	יש צורך בהפרדה באמצעות מלחי מרה	MCT מתאים לאנשים עם בעיות עיכול כמו אבנים בכיס מרה, מצבים של תת ספיגה כמו מעי דליף, אי ספיקת לבלב וכו'. *יש פרוטקולים רפואיים טיפוליים כאלה
עיכול – אנזימי ליפאז מהבלב	אין צורך	אין צורך	יש צורך	
ספיגה	ספיגה ישירות דרך וריד השער לכבד	ספיגה ישירות דרך וריד השער לכבד	תהליך ספיגה מלא (שקף 15) כולל מעבר במערכת הלימפה, זרם הדם ורק אז הגעה לכבד.	מעבר דרך מערכת הלימפה לוקח זמן רב אך הוא מבוקר לעומת ווריד השער היא גישה ישירה לזרם הדם ולכן הוא מאוד בררני בסוגי המולקולות שהוא מעביר (אורך שרשרת 10 ומטה)
כניסה למיטוכונדריה	ישירה	ישירה	תלויה באנזים קרניטין	

MCT הם מעין תזונת VIP בזכות היכולת הזו להתעכל באופן יעיל ומהיר 8 פ מהר יותר מחומצות שומן אחרות, לעקוף את תהליך הבדיקה וההשתהות במערכת הלימפה ולהיכנס במהירות למיטוכונדריה להפקת אנרגיה.

### שאלות המחקר של החוקרים היו:

1. האם ישנו שיפור קוגניטיבי לאחר צריכה של משקה MCT והאם זו פונקציה של עליית רמת הקטונים וזמינות האנרגיה למוח?
2. האם צריכה של משקה MCT מתקבלת באופן חיובי ע"י האוכלוסיה בכדי להפוך אותו לאסטרטגיה אפשרית לטיפול ושיפור הקוגניציה אצל אנשים מבוגרים?

מטרה 1 הושגה ע"י בדיקות דימות (בדיקות PET לעקיבות של איזוטופ של פחמן מסומן – carbon11 ונגזרת של גלוקוז מסומן - 18F-FDG) אשר תוצאותיה חושפות את קצב חילוף החומרים ויכולות ניצול האנרגיה ממקורות שונים במוח. מטרה 2 הושגה ע"י הערכה האם צריכת MCT משפיע על אנרגיית המוח הכוללת וה"סוללה הניורוקטגנטיבית" כתלות בשינוי במדדים הקוגניטיביים ובמוכנות צריכה של MCT ע"י הנבדקים. בוצעו גם בדיקות פיזיולוגיות כגון הערכה של עובי קליפת המוח, קישוריות פונקציונלית או זרימת דם מוחית ומדדי פלסמה של חומצות השומן 8C 10ci.

1. רמת חומצות השומן הבינוניות (הקפריט (C8:0) והקפירילית/דקנואית (C10:0) שנמדדו במרווחים חודשיים) עלו משמעותית בקבוצת הניסוי מה שמצביע על זמינות ביולוגית וספיגה.
2. בהשוואה לרמה ההתחלתית, בסוף המחקר, רמת הקטונים בפלזמה (BHBI AcAc) היו גבוהים יותר ב 221% - 262% בהתאמה וללא שינוי בקבוצת הפלזמה. הרמת של אצטואצטט (AcAc) הכללית עפ"י מיפוי שנעשה למוח בבדיקת דימות of Global brain CMR (CMRAcAc) הייתה גבוהה יותר ב 211% ביחס לרמה ההתחלתית (כעבור 6 חודשים) וללא שינוי בקבוצת הפלזמה. גם הרמה הכללית של הקטונים במוח (BHB+AcAc) הייתה גבוהה ב 230% ביחס לתחילת המחקר בקבוצה שקיבלה MCT.

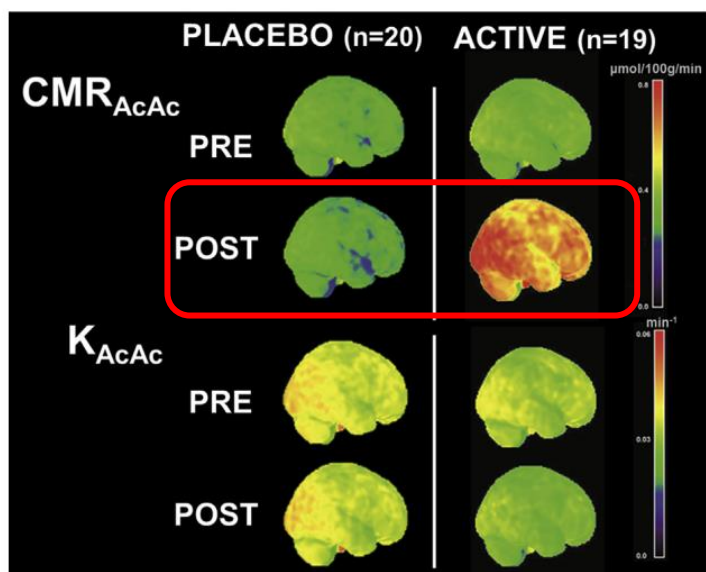


Fig. 1. Surface maps of brain AcAc uptake ( $CMR_{AcAc}$  [ $\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{minute}$ ]) and the rate constant of brain AcAc uptake ( $K_{AcAc}$  [ $\text{minute}^{-1}$ ]) before (PRE) and at the end of (POST) the intervention with the active or placebo drinks. Abbreviations: AcAc, acetoacetate; CMR, cerebral metabolic rate.

3. ביצועים קוגניטיביים: לשתי הקבוצות בנקודת ההתחלה היו ביצועים קוגניטיביים זהים, בתום הניסוי. בתחום הזיכרון האפיזודי המהווה את גורם המפתח לסיכון לפתח אלצהיימר בקבוצת הניסוי המשתתפים זכרו ב 20% יותר מילים ממה שזכרו בניסוי הראשון ואילו בקבוצת הפלסבו זכרו פחות מילים ב 9% ממה שזכרו במבחן הראשון. הערה שלי: כלומר ניתן לראות שבקבוצת הניסוי הושג שיפור במדדים הקוגניטיביים לעומת קבוצת הפלסבו בה המשיכה ההדרדרות האופיינית למחלות אלו. כמו כן, נצפתה הטבה משמעותית במבחן לזיכרון חזותי קצר (ציון גבוה יותר ב -54%). לעומת קבוצת הפלסבו בה נצפה ירידה של 7%. גם יכולת הקשב הסלקטיבית החזותית הייתה טובה יותר בקבוצת הניסוי (המשתתפים סיימו ב 20% פחות זמן את המבחן).
4. קורלציה בין תוצאות המבחנים הקוגניטיביים לסטטוס הקטונים בדם: השיפור במדדים הקוגניטיביים שנמדדו היה ביחס ישר לעלייה ברמת הקטונים בדם לאחר תיסוף MCT מה שמצביע על הקשר בין השניים.

יש לציין כי מרבית המשתתפים דיווחו על כמה תופעות לוואי במערכת העיכול, במיוחד בקבוצת הניסוי. מתן ה- MCT כתחליב וההמלצה ליטול אותו בארוחות הפחית את התדירות ואת חומרתן של תופעות לוואי אלו, אך שמונה משתתפים עדיין נשרו מהמחקר בעיקר מסיבה זו.

לסיכום המחקר הראה כי משקה ה-kMCT משפר את המצב האנרגטי של המוח הודות לשימוש בגופי הקטון באנשים הסובלים מנסיגה קוגניטיבית. כמו כן הם הראו כי מדובר בפרוטוקול יעיל ובטוח. מינון של 30 גרם ליום של kMCT שנלקח למשך 6 חודשים מספק מספיק קטונים לשיפור משמעותי של רמות האנרגיה במוח באנשים הסובלים מ MCI. מספר היבטים של התפקוד הקוגניטיבי השתפרו ביחס ישר לעלייה במצב האנרגיה במוח שהושגה ע"י ה- kMCT.

**A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT**

ציטוט רשמי לביבליוגרפיה:

Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Côté É, Langlois F, Roy M, Morin MC, Bocti C, Fulop T, Godin JP, Delannoy C, Cuenoud B, Cunnane SC. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement*. 2020 Oct 26. doi: 10.1002/alz.12206. Epub ahead of print. PMID: 33103819.

כעבור מספר חודשים בוצע מחקר המשך למחקר זה שבא במטרה לחקור לעומק את ההשפעות הקוגניטיביות לשם כך בוצעה הגדלה של גודל המדגם על מנת לקבל משמעות וכוח סטטיסטי לתוצאות ההשפעה על הקוגניציה. כמו כן, הופסקה הדמיית PET ונערך מחקר מטבולי כדי להעריך אם תגובת הקטונים בפלזמה השתנתה לאחר 6 חודשים של צריכת משקה ה-kMCT או פלצבו. זמן של 6 חודשים נבחר על מנת להעריך היתכנות ארוכת טווח ומוכנות של האוכלוסייה לטיפול מסוג זה.

כאמור איזון הגירעון האנרגטי במוח אצל הסובלים מנסיגה קוגניטיבית קלה (MCI) וחולי אלצהיימר (AD) מסתמן כאסטרטגיה פוטנציאלית יעילה להאט ההדרדרות הקוגניטיבית האופיינית במצבי בריאות אלו. אסטרטגיה זו מבוססת על שלוש תצפיות הקשורות זו לזו. ראשית, בקרב אלו הנמצאים בקבוצת סיכון לפתח בשלב כזה או אחר מחלת אלצהיימר, היפומטבוליזם במוח (הדרדרות בחילוף החומרים של גלוקוז במוח) מופיע עוד לפני הופעת הסימפטומים הקוגניטיביים. שנית, למרות הירידה בספיגת הגלוקוז במוח, יכולת ספיגת וצריכת קטונים במוח נותרת תקינה הן ב-MCI והן ב-AD. שלישית, ב-MCI, השיפור בגירעון האנרגטי במוח על ידי קטונים הוא בעל קורלציה חיובית לשיפור במדדי הקוגניציה. דבר המעיד על הקשר המובהק בין השיפור באנרגיית המוח לבין השיפור הקוגניטיבי המושג באוכלוסייה זו.

במחקר השתתפו 122 נשים או גברים מעל גיל 55 ועם MCI המאופיינים בבעיות זיכרון ונסיגה קוגניטיבית. תחילה כלל המשתתפים עברו מבחני סקירה קוגניטיביים מסוג Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ו-Mini-Mental State Exam (MMSE) והתוצאות היו דומות אצל רובם. מתוכם 83 משתתפים סיימו את המחקר (\*גם כאן 50-75% מהנושרים היו עקב תופעות לוואי ואי נוחות במערכת העיכול, יחד עם זאת 1/3 מאלו שבחרו להמשיך דיווחו כעבור חודש כי האי נוחות הזו פסקה).

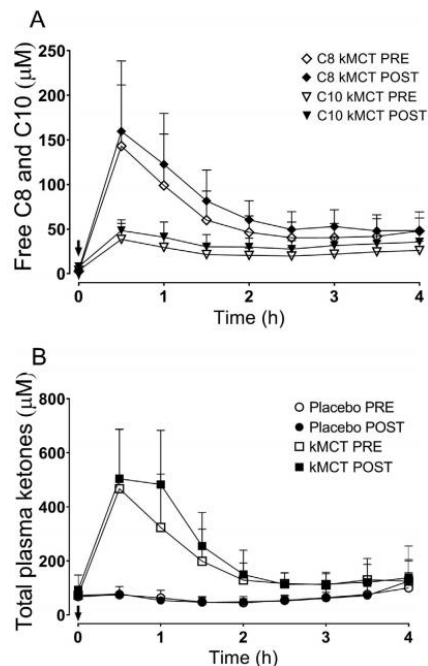
נצפתה הטבה משמעותית בחלק גדול ממבחני הקוגניציה שבוצעו לקבוצת הניסוי (שקיבלה MCT) במספר מבחנים בנושא כישורי השפה והשטף המילולי וזיכרון מילים.

יעילות ובטיחות: לאחר מתן התוספים, סך כל קטוני הפלזמה בקבוצת הניסוי עלו באופן משמעותי בקבוצת kMCT בהשוואה לפלצבו לפחות למשך 4 שעות ( $P < .0001$ ) (איור 3). לא נצפה שום שינוי במדדי מסת הגוף (BMI) או במשקל הגוף בשתי הקבוצות. **בדיקות דם הראו כי ערכי הגלוקוז, ככולסטרול וטרנסמינאז אספרטט היו גבוהים בקבוצת המחקר** מקבוצת הפלסבו אך עדיין שהו בטווח הקליני התקין. לא נצפו שום שינויים אחרים בכימיה בדם. העלייה ברמת הקטונים הכוללת בדם הייתה בקורלציה חיובית ומשמעותית עם ההשפעה החיובית במבחנים הקוגניטיביים של זיכרון אפיזודי, תפקוד ניהולי וכישורי ויכולות שפה.

יש לציין כי למרות שנצפתה שונות יחסית קטנה בתגובה הקטונית סביר להניח כי באוכלוסייה רחבה (שתכלול גם חולי סכרת או קדם סוכרתיים) התגובה עלולה להתערער בעיקר עקב התזונה המערבית בעלת האינדקס הגליקמי הגבוהה. ואז הגישה צריכה גם לשלב גם תזונה דלת פחמימות שיכולה להיטיב עם המטופל באופן משמעותי.

נקודה מעניינת נוספת היא שלמרות העובדה שחומצות שומן חופשיות מסוג C8, C10 הם חומרי מוצא לייצור קטונים מהיר ויעיל בכבד אך הם יכולים גם להיכנס ולעבור מטבוליזם ישירות במוח (ניצול לצרכי אנרגיה ישירות במוח). מסיבה זו ייתכן כי הם בעלי אפקט נוסף וישיר על המצב האנרגטי במוח ללא צורך בהכרח במטבוליזם מוקדם שלהם בכבד (איור 3).





**FIGURE 3** Plasma free caprylic acid (C8) and capric acid (C10) (A) and total ketone response (B) throughout the 4-hour metabolic study day. A dose of 15 g of ketogenic medium chain triglyceride (kMCT) (A, B) or placebo drink (B) was consumed (arrow) before (◊) C8 kMCT; (◻) C10 kMCT; (○) Placebo; (□) kMCT) and 6 months after supplementation (◆) C8 kMCT; (▼) C10 kMCT; (●) Placebo; (■) kMCT). For clarity, placebo data are not shown for C8 and C10 (A) but did not exceed the baseline values shown at T0 for C8 (3.9 µM) or C10 (7.9 µM). Data are means ± standard deviation

**לסיכום:** מחקר זה הראה כי הביצועים הקוגניטיביים במבחני הזיכרון אפיזודי, תפקוד מנהלים וכישורי ויכולות שפה השתפרו במשך 6 חודשים ב-MCI בעת צריכת 30 גרם ליום של משקה kMCT ביחס לפלצבו. מידות אפקט בינוניות עד גדולות נצפו בארבעה מבחנים קוגניטיביים בקבוצת kMCT, מה שמרמז על כך ששיפורים קוגניטיביים אלה הם רלוונטיים מבחינה קלינית. יש לציין כי משקה kMCT שיפר משמעותית את רמת הקוגניציה בסובלים מנסיגה קוגניטיבית קלה - MCI ללא תלות בגיל, מין, השכלה ונשאות ל APOEε4 (גורם סיכון משמעותי לאלצהיימר בגיל צעיר).

הטבה ושיפור במדדים הקוגניטיביים נמצאו בבקורלציה ישירה ומשמעותית לעלייה ברמות הקטונים בפלזמה, אך גם להגברת צריכת הקטונים על ידי המוח, כפי שמוצג במחקר הקודם שלנו, המוכיח את המנגנון הביוכימי בין מצב של קטוזיס קל, מצב אנרגטי מאוזן במוח ע"י ניצול קטונים ושיפור המדדים הקוגניטיביים.

כיום אין תרופות מאושרות לטיפול ב-MCI ותרופות המשמשות ל-AD אינן מעכבות את ההידרדרות הקוגניטיבית. עם זאת, התוצאות החיוביות הנוכחיות עם kMCT בשילוב עם פעילות גופנית, מצביעות על כך שניתן להשיג שיפור קוגניטיבי בחולים אלו על ידי טיפול בגירעון האנרגטי במוח בשיטה זו.