الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

النظام الغذائي المنتج للكيتون

Ketogenic Diet

مشروع تخرج أعدّ لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات:

نغم أحمد جمعة
سيدرا كلمه الحسن
بشرى أحمد المفعلاني

إشراف الدكتورة:

لمى محمد سعيد عمران

2025-2024

الملخص:

تدخل الأمراض عن طريق الفم هذا هو المعنى الحرفي للمثل الصيني (bìng cóng kǒu rù)، كان من المفترض في البداية أن ينقل المثل مفهوم النظافة الغذائية؛ ومع ذلك، فإنه في الوقت الحاضر يؤكد بشكل واضح على حقيقة أن العوامل الغذائية ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالعديد من الأمراض. أصبح التخطيط الغذائي شائعاً بشكل متزايد، ليس فقط كتدخل للحفاظ على الصحة ولكن أيضاً كخيار غير دوائي مهم لمكافحة الأمراض. يشمل التخطيط الغذائي أنواعاً عديدةً من الأنظمة الغذائية منها الأنظمة الغذائية التقليدية، ومنها ما هو مخالف للأنظمة التقليدية مثل النظام الغذائي المنتج للكيتون.

بدأ استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون منذ أوائل عشرينيات القرن الماضي حيث تم استخدامه أول مرة سريرياً للسيطرة على النوبات لدى مرضى الصرع، وذلك بعد ملاحظة تراجع النوب عند الصيام، لذلك تم صياغة هذا النظام ليحاكي التأثيرات الأيضية للصيام. لاحقاً أثبتت السنوات الأخيرة جدارة هذا النظام الغذائي في معالجة أمراض أخرى إضافة إلى الصرع.

يعتمد النظام الغذائي المنتج للكيتون في آليته على تناول كمية كبيرة من الدهون وكمية منخفضة جداً من الكربوهيدرات وكمية معتدلة من البروتين، مما أدى إلى تغير مسار استقلاب الجسم من كون الكربوهيدرات مصدراً للطاقة إلى استخدام الدهون كمصدر للطاقة عبر الأكسدة البيتائية للدهون في الكبد وإنتاج الأجسام الكيتونية التي تصل إلى مستوى معين في الدم وهذا ما يسمى بالكيتوزية. تستهلك الأنسجة المحيطية هذه الأجسام الكيتونية بهدف الحصول على الطاقة.

رغم تميز النظام الغذائي المنتج للكيتون بالاعتماد على الدهون بشكل رئيس إلا أن لهذا النظام مجموعة أنواع تختلف من حيث نسبة الدهون والكربوهيدرات والبروتين مما يؤدي إلى اختلاف درجة الكيتوزية. يتم تحديد النوع المستخدم حسب الحالة المرضية وقدرة المريض على تحمل الآثار الجانبية.

للنظام الغذائي المنتج للكيتون تاريخ طويل من الاستخدام السريري إلا أنه اكتسب مؤخراً اهتماماً واسعاً بسبب استخدامه في علاج العديد من الأمراض بآليات مختلفة، منها مرض الصرع والبدانة والنمط الثاني للداء السكري ومتلازمة المبيض عديد الكيسات. رغم نجاعة هذا النظام في علاج الكثير من الأمراض إلا أنه يحذر من استخدامه في حالات مرضية أخرى، كبعض الحالات الوراثية الاستقلابية ومرضى السكري من النمط 1 والنساء الحوامل.

يؤدي النظام الغذائي المنتج للكيتون إلى آثار جانبية، نذكر منها التأثيرات على الجهاز الهضمي (الإمساك والإقياء) والجهاز البولي، إضافة إلى نقص الفيتامينات والمعادن، مما جعل النظام الغذائي المنتج للكيتون ما بين موضع مؤيد ومعارض، وبرغم الوجود الكثير من الدراسات حول هذا النظام الغذائي إلا أن الكفة لم ترجح إلى أحد الاتجاهين بعد.

فهرس المحتويات:

الباب الأول: القسم النظري 1

1. العناصر الغذائية.....1

1.1 الكربوهيدرات 1

2.1 البروتينات 3

3.1 الدهون 3

2. الأنظمة الغذائية التقليدية 4

3. النظام الغذائي المنتج للكيتون 6

1.3 تاريخ (نشأة) النظام الغذائي المنتج للكيتون 6

2.3 آلية عمل النظام الغذائي المنتج للكيتون 8

1.2.3 الأجسام الكيتونية 11

2.2.3 الكيتوزية 12

3.3 أنواع حمية النظام الغذائي المنتج للكيتون 13

1.3.3 النظام الغذائي المنتج للكيتون التقليدي 15

2.3.3 نظام غذائي يعتمد على الأحماض الدهنية متوسطة السلسلة 16

3.3.3 نظام أتكينز المعدل 17

4.3.3 نظام غذائي منخفض المؤشر الغلايسيمي 18

4.3 استطبابات النظام الغذائي المنتج للكيتون 20

1.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج مرض الصرع 20

2.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج البدانة 23

3.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج النمط 2 للداء السكري...27

4.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج المبيض عديد الكيسات..29

5.3 الآثار الجانبية للنظام الغذائي المنتج للكيتون 31

1.5.3 التأثيرات على الجهاز الهضمي 31

2.5.3 التأثيرات على القلب والأوعية الدموية 31
3.5.3 التأثيرات على الجهاز البولي 32
4.5.3 التأثيرات على الهيكل العظمي 33
5.5.3 التأثيرات على النمو 34
6.3 مضادات استطباب اتباع حمية النظام المنتج للكيتون.....34
1.6.3 داء السكري نمط 1 34
2.6.3 النساء الحوامل والمرضعات 35
3.6.3 المرضى المسنين ومتعاطي المواد المخدرة والكحول 36
4.6.3 المراحل النهائية من القصور الكلوي المزمن 36
5.6.3 التهاب البنكرياس الحاد 37
6.6.3 مرضى هشاشة العظام 37
7.6.3 الأشخاص غير القادرين على استقلاب الأحماض الدهنية 37
8.6.3 حالات صحية معينة 38
7.3 تحديات اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون..... 38
8.3 النظام الغذائي المنتج للأجسام الكيتونية بين مؤيد ومعارض 39
الباب الثاني: القسم العملي 42
الباب الثالث: المراجع 46

الباب الأول: القسم النظري

1. العناصر الغذائية:

تقسم المكونات الغذائية الموجودة في الطعام إلى مغذيات دقيقة ومغذيات كبيرة. يحتاج الجسم المغذيات الدقيقة كالمعادن والفيتامينات بكميات صغيرة حيث تكمن أهميتها في الاستقلاب. بينما يحتاج كميات وافرة من المغذيات الكبيرة لدورها في الحصول على الطاقة إضافة إلى دورها البنيوي في تشكيل هيكل الخلية الحية. تشمل المغذيات الكبيرة الكربوهيدرات والبروتينات والدهون وتؤدي كل مادة مغذية وظائف محددة للحفاظ على صحة الجسم.



المغذيات الكبيرة

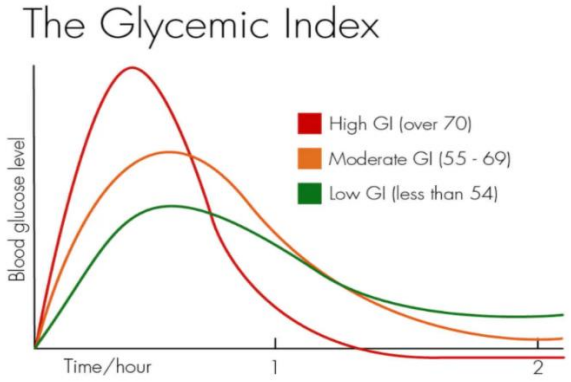
1.1 الكربوهيدرات:

تعتبر الكربوهيدرات جزءاً مهماً من النظام الغذائي حيث تشكل مصدراً هاماً للطاقة إضافة إلى دورها البنيوي في تشكيل النكليوتيدات والنسيج الضام. تكون جميع الكربوهيدرات قابلة

للهضم باستثناء الألياف التي ينحصر دورها في الوقاية من خطر الإصابة بأمراض القلب الإقفارية والسكتات الدماغية ومشاكل الجهاز الهضمي.

تختلف سرعة هضم الأغذية الغنية بالكربوهيدرات حسب تركيبها الكيميائي مما يؤثر على سرعة ارتفاع سكر الدم التالي لتناولها، حيث ترتبط سرعة هضمها طرداً مع حدة زيادتها لسكر الدم.

تم استخدام مقياس لتتبع الكربوهيدرات وتأثيراتها الفردية على سكر الدم يسمى المؤشر الغلايسيمي. يُصنّف هذا المقياس الكربوهيدرات من 0 إلى 100 بناءً على مدى سرعة ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم عند استهلاك هذا النوع من الكربوهيدرات.



تأثير المؤشر الغلايسيمي على مستوى سكر الدم

- الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المنخفض (55 أو أقل): تنتج زيادة تدريجية في نسبة سكر الدم مما يجعلها الأفضل صحياً بين الكربوهيدرات. تشمل هذه الأطعمة أمثلة منها دقيق الشوفان ونخالة الشوفان والبطاطا الحلوة ومعظم الفواكه والخضروات غير النشوية.
- تشمل الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المتوسط (56 إلى 69) الشوفان السريع والأرز البني والخبز المصنوع من القمح الكامل.
- تزيد الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المرتفع (70 إلى 100) من خطر الإصابة بمرض السكري من النمط 2 وأمراض القلب والبدانة. من هذه الأطعمة الخبز الأبيض ورقائق الذرة والبطاطس البيضاء وكعك الأرز.

GLYCEMIC INDEX FOODS

	Low GI		Medium GI		High GI	
Breakfast Cereals	All-Bran (Kellogs –AU)	30	Sustain (Kellogs)	55	Mini Wheats, Blackcurrant	72
	Guardian (Kellogs)	37	Hi Bran Weetbix (Sanitarium)	57	Bran Flakes (Kellogs)	74
	Natural Muesli (Sanitarium)	40	Mini Wheats (Kellogs)	58	Coco Pops (Kellogs)	77
	Toasted Muesli (Purina)	43	All-Bran Wheat Flakes	60	Cornflakes (Kellogs - AU)	77
	Komplete (Kellogs)	48	Sultana Bran (Kellogs)	64	Instant Porridge (Uncle Toby)	82
	Fruit & Nut Mueli (Naytura)	48	Nutrigrain (Kellogs)	66	Puffed Wheat (Sanitarium)	85
	Porridge	49	Shredded Wheat	67	Rice Bubbles (Kellogs)	87
	Natural Muesli (Morning Sun)	49	Special K (Kellogs-US)	69	Crispix (Kellogs)	87
	All-Bran (Kellogs - US)	50	Weetbix (Sanitarium)	69		
	Oat Bran	50				
	Rolled Oats	51				
	Special K (Kellogs)	54				
Breads	Soya and Linseed	36	Pita - white	57	Bagel	72
	Mixed / Multi Grain	43	Sourdough	57	Wholemeal	74
	Heavy Mixed Grain	45	Wholemeal Rye	58	White	80
	Wholegrain Pumpernickel	46	Hamburger Bun	61	Baguette	95
	Sourdough Rye	48	Bran Muffin	65		
	Whole Wheat	49	Croissant	67		
	Dark Rye	51				
	Sourdough Wheat	54				
Pasta/Rice/Carbs	Pearled Barley	22	Doongara Rice	56	Tapioca / Sago	70
	Egg Fettuccini	32	Wild Rice	57	Brown Rice	72
	Spaghetti	42	Basmati Rice	58	Brown Rice (boiled)	72
	Macaroni	45	Couscous	61	Short Grain White Rice	83
	Brown Rice (steamed)	50	Cornmeal	68	Glutinous Rice	86
	Buckwheat	51	Taco Shells	68	Instant White Rice	87
	Instant Noodles	52	Gnocchi	68	Sticky Rice	87
	Rice Noodles	53	Arborio Rice	69	Jasmine Rice	89
	Wheat Pasta Shapes	54				

المؤشر الغلايسيمي

2.1 البروتينات

هناك العديد من الوظائف التي تقوم بها البروتينات في الجسم، فهي ليست فقط اللبنات الأساسية في بناء العضلات والأوتار والأنسجة الرخوة الأخرى، ولكنها ضرورية أيضاً لتكوين الأنزيمات والهرمونات والناقلات العصبية وغيرها. تتكون البروتينات من الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية، حيث لا يمكن الحصول على الأولى بالكامل إلا من خلال التغذية السليمة لأن الجسم لا يستطيع إنتاجها. تعتبر اللحوم والأسماك ومنتجات الألبان والبيض من المصادر الأساسية للبروتينات.

3.1 الدهون

إضافة إلى دورها في إنتاج الطاقة تعتبر الدهون ضرورية للعديد من العمليات في الجسم، بما في ذلك تكوين بنية غشاء الخلية وامتصاص الفيتامينات الذوابة في الدهون وتخليق الهرمونات وصحة الدماغ. من الهام التركيز على المصادر الجيدة للدهون

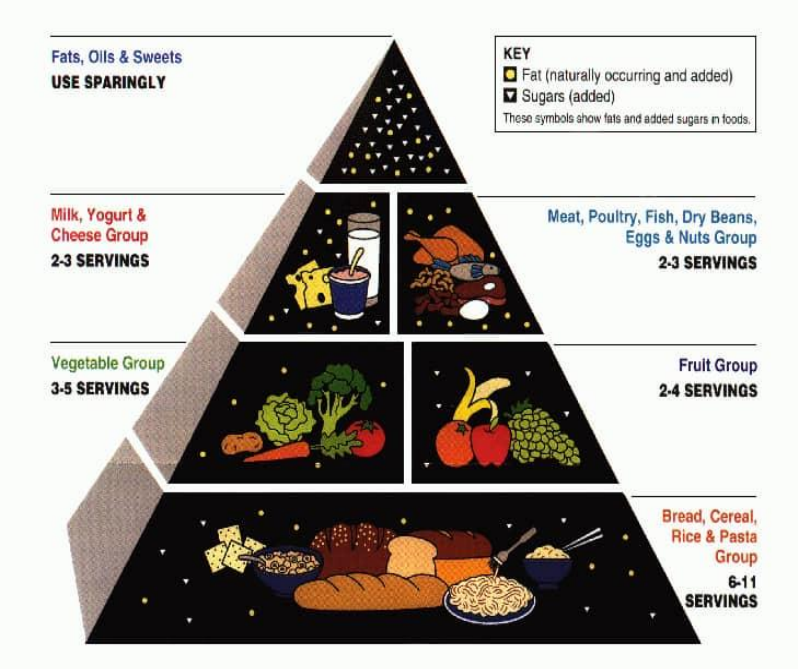
وهي الدهون التي تحتوي على نسبة عالية من الحموض الدهنية غير المشبعة والحموض الدهنية الأساسية وتجنب الدهون المتحولة (المهدرجة). تشمل المصادر الصحية للدهون سمك السلمون والمكسرات وزبدة المكسرات والأفوكادو، بالإضافة إلى زيت جوز الهند وزيت الزيتون.

2.الأنظمة الغذائية التقليدية:

تهدف الأنظمة الغذائية إلى اختيار الأفضل من الأنواع الغذائية من حيث الكمية والنوعية بما يتناسب مع صحة الأنسان ويؤمن احتياجاته ويقيه من الأمراض. تنوعت الأنظمة الغذائية من حيث اختلاف نسب مصادر مدخول الطاقة من العناصر الغذائية الكبيرة.

اعتمدت الأنظمة الغذائية التقليدية على الكربوهيدرات كمصدر رئيسي للطاقة أثناء النشاط عالي الكثافة للجهاز العصبي المركزي وأثناء العمل العضلي، وأوصت أن تكون الكربوهيدرات مصدر 45% إلى 65% من المدخول الطاقي اليومي (كل 1 غ كربوهيدرات يحرر4 كيلوكالوري)، في حين يبلغ مدخول الطاقة من البروتين 15% إلى 25% (كل 1 غ بروتين يحرر4 كيلوكالوري)، بينما تشكل الدهون نسبة 20-30% من مدخول الطاقة (كل 1 غ دهون يحرر 9 كيلوكالوري) شرط أن يتحقق ذلك من الدهون الصحية بشكل رئيسي.

مع تطور علم التغذية وبهدف الحصول على نظام غذائي أكثر صحة، تم تقسيم العناصر الغذائية المذكورة آنفاً إلى مجموعات استناداً إلى تأثيرها على صحة الجسم، وتحديد كمية الوارد اليومي من كل مجموعة عبر نظام الحصص الغذائية وهذا ما يسمى الهرم الغذائي.



الهرم الغذائي

يقدم الهرم الغذائي دليلاً على شكل هرم من الأطعمة الصحية مقسمة الى مجموعات لإظهار الكمية الموصى بها لكل مجموعة غذائية. تشمل مجموعات الأطعمة المتضمنة في الهرم الغذائي مرتبة من القاعدة إلى الهرم:

- الحبوب: 6-11 حصة يومياً، تمثل قاعدة الهرم والمصدر الرئيسي للطاقة في الجسم، وهي غنية بالكربوهيدرات (60-70٪) وأقل ثراءً بالبروتينات والحموض الأمينية الأساسية.
- الخضروات: 3-5 حصة يومياً وهي غنية بالألياف والماء والمعادن والفيتامينات.
- الفواكه: 2-4 حصة يومياً، وهي غنية بالكربوهيدرات والفيتامينات والمعادن والالياف والماء.
- الألبان ومشتقاتها: 2-3 حصة يومياً، وهي هامة جداً خاصة عند الأطفال وغنية بالبروتين والكربوهيدرات والدهون والماء والمعادن وبعض الفيتامينات.

- الأسماك والمكسرات واللحوم والبيض: 2-3 حصة يومياً وهي غنية بالبروتينات والدهون ويوصى بتناول المكسرات والأسماك أكثر من اللحوم والدواجن لاحتوائها على دهون صحية.
- الدهون والمكملات الغذائية: الدهون هي أحد المكونات التي يجب تقليلها في الهرم الغذائي فهي تشكل قمة الهرم.

نظراً لارتباط الكربوهيدرات بالعديد من الأمراض، بدأت أنظمة غذائية أخرى بالظهور وتبنّت هذه الأنظمة الجديدة فكرة الاعتماد على مصادر غير سكرية (بروتينية أو شحمية) كمصدر رئيسي للطاقة، من هذه الأنظمة النظام الغذائي المنتج للكيتون.

3.النظام الغذائي المنتج للكيتون Ketogenic Diet (KD):

النظام الغذائي المنتج للكيتون نظام غذائي غني بالدهون وفقير جداً بالكربوهيدرات، ذو سعرات حرارية عادية أو ناقصة. يعتمد هذا النظام بشكل أساسي على الدهون الغذائية لتوليد الكيتونات التي تعمل كوقود بديل لتأمين الطاقة لأنسجة الجسم بدلاً من الاعتماد على الكربوهيدرات.

1.3 تاريخ (نشأة) النظام الغذائي المنتج للكيتون KD:

اعتمد العلماء في العصر الحديث على ملاحظة أن نوب الصرع تقل حدتها في فترة الصيام، فأجرى طبيبين فرنسيين هما جوليب وماري دراسة عام 1911 على 20 طفل وبالغ مصابين بالصرع، وأفادا بأن النوبات كانت أقل حدةً أثناء فترة العلاج بالصيام دون تقديم تفاصيل محددة. تلت هذه الدراسة في عشرينات هذا القرن دراسات أخرى أجريت في جامعة هارفارد الأمريكية وأظهرت تأثيرات إيجابية للجوع في علاج مرضى الصرع حيث تحسنت النوبات بشكل واضح بعد 2-3 أيام من الصيام، وقد وُجد أن السيطرة على النوبات تحدث من خلال تغيير مسار استقلاب الجسم وأن غياب الكربوهيدرات أو ندرتها في الجسم أجبر الجسم على تقويض الدهون.

لاحظ أحد الباحثين عام 1921 أن الأسيتون وبيتا هيدروكسي بوتيريك أسيد (وهي أجسام كيتونية) يظهران في الشخص الطبيعي في كل من حالة الجوع أو اتباع نظام غذائي يحتوي نسبة منخفضة من الكربوهيدرات وعالية من الدهون. من هنا تم اعتماد نظام غذائي مشابه في آلية تأثيره لحالة الصيام مع إمكانية الاستمرار فيه لمدة أطول على عكس الصيام ويسمى هذا النظام بالنظام الغذائي المنتج للكيتون. يعتمد هذا النظام بآلية تأثيره على الحصول على الطاقة من الدهون بشكل رئيسي، حيث يحصل الطفل يومياً على 1 غ/كغ وزن الطفل من البروتين، 10-15غ من الكربوهيدرات، ويكون مصدر باقي السعرات الحرارية من الدهون.

خلال عشرينيات وثلاثينيات القرن العشرين، كان النظام الغذائي المنتج للكيتون مستخدماً على نطاق واسع في علاج الصرع، ثم انخفض استخدامه بشكل كبير عند ظهور أدوية جديدة مضادة للصرع عام 1971، ليقتصر استخدامه على علاج الحالات المستعصية والمقاومة للأدوية.

عاد النظام الغذائي المنتج للكيتون ليحظى باهتمام وسائل الاعلام عندما تم بث برنامج تلفزيوني عام 1994عن وسائل علاج الصرع. استند هذا البرنامج الى القصة الحقيقية لتشارلي، وهو صبي يبلغ من العمر عامين يعاني من نوبات صرع عامة مستعصية، خضع تشارلي للعلاج في المشفى باتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون وسرعان ما تعافى وتراجعت النوبات. قام والد تشارلي بتأسيس مؤسسة تشارلي التي دعمت أول دراسة مستقبلية متعددة المراكز حول فعالية النظام الغذائي المنتج للكيتون عام 1997.



Fig. 4. Charlie Abrahams, age 4, with his parents Jim and Nancy, as they appeared in 1997 in a story on Charlie and the ketogenic diet published in the *New York Times* (Reproduced with permission from Bart Bartholomew.)

شهد النظام الغذائي المنتج للكيتون ظهوراً واسعاً في السنوات الأخيرة، وأثبتت الدراسات السريرية الحديثة أن علاج الصرع بالنظام الغذائي المنتج للكيتون فعال بشكل كبير، حيث أصبح متوفراً في أكثر من 45 دولة. كما أظهرت دراستان حديثتان أمريكية وأوروبية أن النظام الغذائي المنتج للكيتون كان الخيار قبل الأخير أو الأخير لعلاج جميع حالات الصرع عند الاطفال تقريباً.

لم يقتصر استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون على علاج الصرع فقط، بل كان خياراً جيداً لبعض الأمراض مثل مرض السكري. حيث أقرّت الجمعية الامريكية للسكري American diabetes association (ADA) عام 2019 نظاماً غذائياً منخفض الكربوهيدرات كجزء من خيارات العلاج الغذائي الطبي لمرضى السكري. أتى قرار ADA بناءً على نتائج الدراسات التي تشير إلى إمكانية ضبط أفضل لسكر الدم عند مرضى النمط 2 للداء السكري عند اتباع نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات للغاية مما يؤدي الى حالة الكيتوزية الغذائية. قياساً على توصيات ADA تم تجربة النظام الغذائي المنتج للكيتون على مرضى النمط الثاني للداء السكري لأنه يحقق هذه التوصيات كونه منخفض الكربوهيدرات، ثم تم تعميم التجربة لتشمل أمراضاً أخرى. من هنا نجد أن النظام الغذائي المنتج للكيتون كان نظاماً علاجياً على مر السنين أكثر من كونه نظاماً غذائياً.

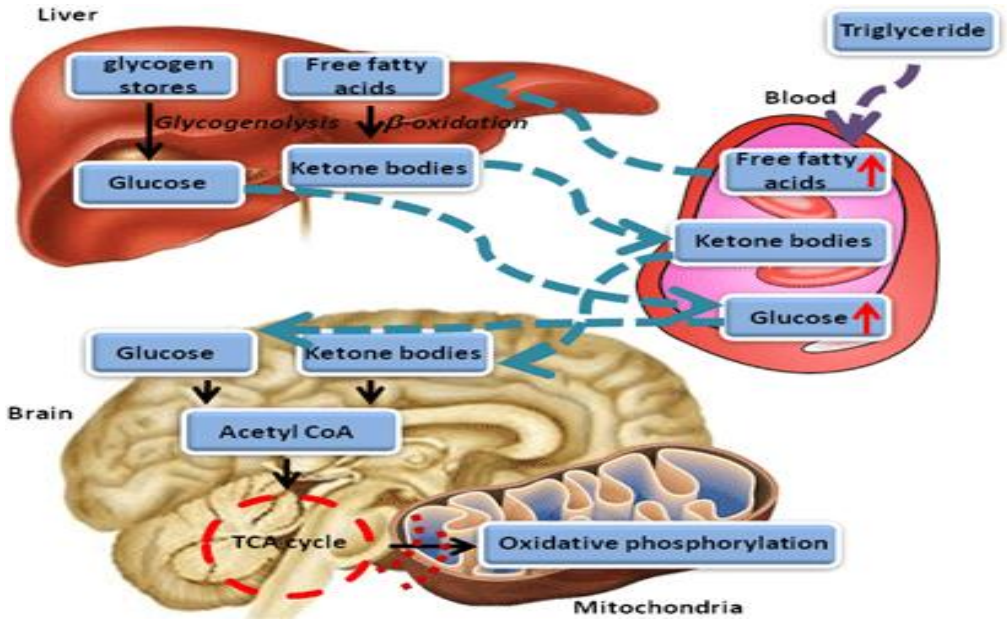
2.3 آلية عمل النظام الغذائي المنتج للكيتون:

يتلخص المبدأ الأساسي للنظام الغذائي المنتج الكيتون بشكل عام في تقييد تناول الكربوهيدرات إلى أقل من 60 غرام في اليوم، مع التركيز بشكل أساسي على الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المنخفض. عند البدء في اتباع نظام غذائي منتج للكيتون يحدث انخفاض في تركيز الغلوكوز في الدم يليه استقرار في هذا التركيز، مما يقلل بشكل فعال إطلاق الأنسولين بعد الوجبة. يتحقق هذا التأثير من خلال توزيع حصص الطعام بالتساوي على مدار اليوم، مما يدفع الجسم إلى الانتقال إلى حالة التقويض.

تبدأ تفاعلات التقويض بتحلل الغليكوجين وعند استنفاد مخازن الغليكوجين يخضع الجسم لتخليق الغلوكوز من مصادر غير سكرية عبر استحداث السكر في الكبد. تستخدم عملية

استحداث السكر (وهي عملية تحتاج إلى طاقة) الحموض الأمينية مثل الألانين والغلوتامين، إلى جانب حمض اللاكتات والغليسرول.

تصبح عملية استحداث الغلوكوز مع استمرار النظام الغذائي المنتج للكيتون عاجزة عن تلبية المتطلبات الاستقلابية المتزايدة، مما يدفع الجسم الى استخدام الحموض الدهنية الحرة Free Fatty Acids (FFAs) الناتجة عن تحلل النسيج الشحمي والناتجة عن المدخول الشحمي من المصادر الغذائية في النظام الغذائي المنتج للكيتون لتحل محل الغلوكوز كمصدر أساسي للطاقة. يؤدي تقويض الحموض الدهنية الحرة في نهاية المطاف إلى تشكيل الأجسام الكيتونية التي تستخدمها الأنسجة خاصة الدماغ كبديل عن الغلوكوز في إنتاج الطاقة.



ألية عمل KD

يعزز انخفاض مستويات الأنسولين لفترات طويلة امتصاص الحموض الدهنية الحرة في ميتوكوندريا الخلايا الكبدية من خلال ناقلة بالمويتويل الكارنيتين1 (CPT-1) carnitine palmitoyl transferase 1. بمجرد دخولها إلى الميتوكوندريا، تخضع الحموض الدهنية للتحلل إلى أسيتيل-CoA من خلال الأكسدة البيتائية. في النظام الغذائي المنتج للكيتون

الكلاسيكي، يسرع الكبد من الأكسدة البيتائية للحموض الدهنية الحرة، مما يؤدي إلى زيادة أسيتيل-CoA. يتم إعادة توجيه هذا الفائض من أسيتيل-CoA إلى إنتاج الأجسام الكيتونية Ketone Bodies (KBs) عبر مسار تخليق الأجسام الكيتونية، حيث يطلق مصطلح الكيتوزية على ارتفاع هذه الأجسام الكيتونية في الدم إلى مستويات معينة.

تتراكم الأجسام الكيتونية في الدم أثناء التعرض المطول لـحمية KD ويمكن نقلها من الدوران إلى الدماغ من خلال ناقل أحادي الكربوكسيل1 (MCT-1).

عند وصول الأجسام الكيتونية إلى الدماغ يتفعل مسار تحلل الأجسام الكيتونية لتتحول إلى أسيتيل- CoA الذي يدخل بدوره الى حلقة كريبس فينتج التمائم الأنزيمية التي تعطي الطاقة للخلايا العصبية.

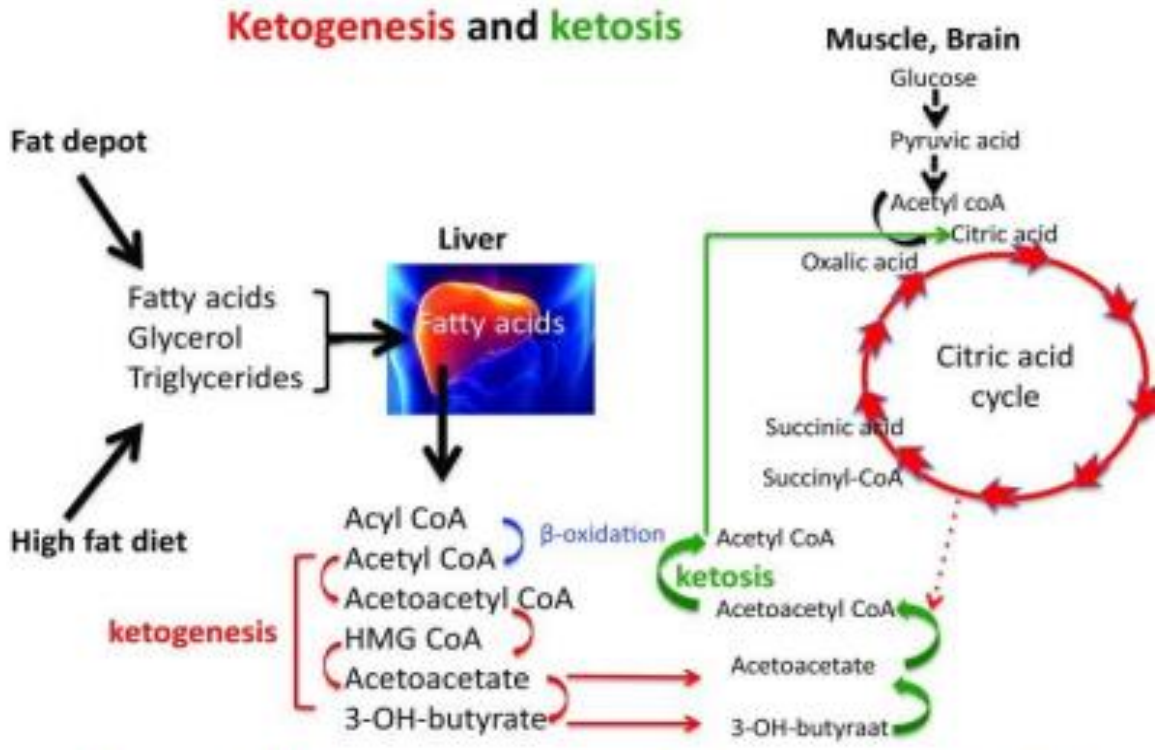


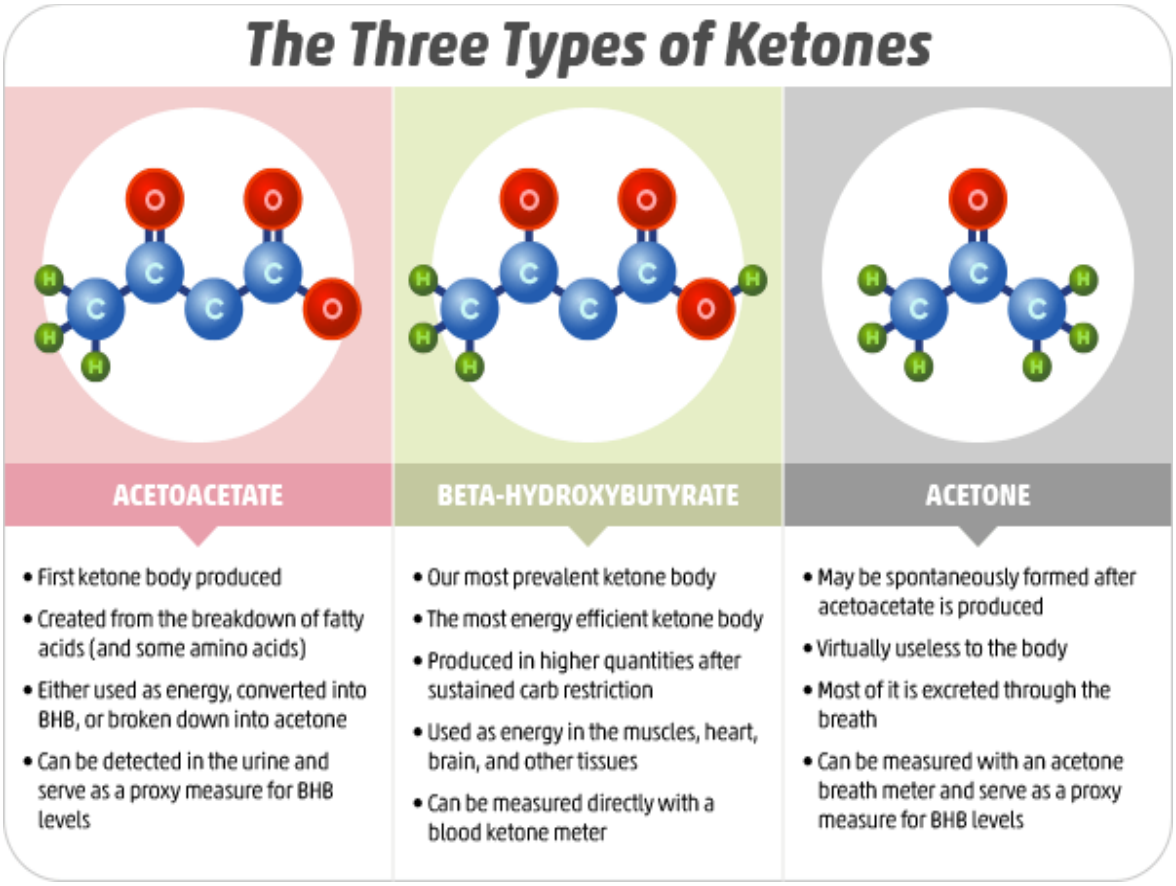
Figure 1. The whole process of ketogenesis in liver [4].

تخليق الأجسام الكيتونية في الكبد

1.2.3 الأجسام الكيتونية:

الأجسام الكيتونية ثلاثة وهي أسيتوأسيتات Acetoacetate (AcAc) وحمض بيتا هيدروكسي بوتيرات Beta-hydroxybutyrate (BHB) والأسيتون acetone، يتم تخليقها بشكل أساسي في ميتوكوندريا الخلايا الكبدية. تُظهِر الأجسام الكيتونية تفاعلاً متبادلاً بين بعضها البعض، حيث يكون BHB و AcAc قابلين للتحول إلى بعضهما البعض، كما يكون لدى AcAc القدرة على التحول إلى أسيتون. يتم طرح أي فائض من الأجسام الكيتونية في البول أو في حالة الأسيتون يتم طرحه عن طريق التنفس.

يختلف المعنى الأيضي للأجسام الثلاثة، فبينما يشكل AcAc الكيتون الرئيسي الذي ينتج في الكبد، يكون BHB الكيتون الأساسي الجوال في الدوران، أما الكيتون الثالث الأسيتون، فيتم إنتاجه عن طريق نزع الكربوكسيل التلقائي لـ AcAc، ولا يؤدي الأسيتون أي وظائف أيضية، ولكن يمكن استخدامه كعلامة تشخيصية سريرية.



أنواع الأجسام الكيتونية

في ظل الظروف العادية، يكون إنتاج AcAc الحر ضئيلاً حيث يتم نقله عبر مجرى الدم واستقلابه بسهولة بواسطة أنسجة مختلفة بما في ذلك العضلات الهيكلية والقلب. أما في ظروف فرط إنتاج AcAc فوق المستويات الطبيعية ضمن طريق تخليق الأجسام الكيتونية يتحول جزء منه إلى المركبين الآخرين. يؤدي وجود الأجسام الكيتونية في الدم وطرحها عن طريق البول إلى ظهور الكيتون في فحص الدم والبول.

2.2.3 الكيتوزية Ketosis:

تحفز KD حدوث حالة كيتوزية فسيولوجية وهي غير مرضية تحدث على أساس يومي. يمكن الوصول إلى الكيتوزية الفسيولوجية من خلال الصيام أو من خلال اتباع نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات بشكل كبير (أقل من 20 جراماً في اليوم). في هذه الظروف، تصبح احتياطيات الغلوكوز غير كافية لكل من أكسدة الدهون الطبيعية (من خلال إمداد دورة كريبس بالأوكزالوأسيتات) وإمداد الجهاز العصبي المركزي بالغلوكوز.

من المعروف أن الجهاز العصبي المركزي لا يمكنه استخدام الحموض الدهنية كمصدر للطاقة لأن الحموض الدهنية الحرة لا يمكنها عبور حاجز الدم الدماغي (BBB) Brain Blood Barrier وهذا هو السبب في أن الدماغ يستخدم الغلوكوز فقط. بعد 3-4 أيام من عدم تناول الكربوهيدرات كما في اتباع KD أو الصيام يجب على الجهاز العصبي المركزي أن يجد مصادر طاقة بديلة هي أجسام الكيتون. في الأحوال الطبيعية يكون تركيز الأجسام الكيتونية منخفضاً جداً، أقل من 0.3 (مليمول/لتر) مقارنة بالغلوكوز (∽= 4ممول/ل)، مما يمنع الدماغ من استخدام الأجسام الكيتونية ذات التركيز المنخفض نظراً لأن الغلوكوز والأجسام الكيتونية لديهما نفس الألفة للانتقال إلى الدماغ، ولا يبدأ الدماغ باستخدام KBs كمصدر للطاقة إلا عندما يصل تركيزها إلى حوالي 4 مليمول/ل. بمجرد إنتاج KBs بواسطة الكبد تنتقل إلى الدم لتستخدمها الأنسجة كمصدر للطاقة. على الرغم من انخفاض نسبة السكر في الدم خلال KD، إلا أنها تظل ضمن المستويات الفسيولوجية، وهو الأمر الهام لدور الغلوكوز في تجديد حصة الأوكزالوأسيتات ذات الدور الوسيط الرئيسي في حلقة كريبس.

من المهم ملاحظة أنه أثناء الكيتوزية الفسيولوجية (الأنظمة الغذائية المنتجة للكيتون أو منخفضة السعرات الحرارية للغاية) تصل نسبة KBs في الدم إلى مستويات قصوى تبلغ 7-8 مليمول/لتر دون إحداث أي تغيير في درجة حموضة الدم، بينما في الحماض الكيتوني السكري غير المنضبط يمكن أن يتجاوز تركيز KBs في الدم 20 مليمول/لتر ما يسبب انخفاض PH الدم.

Urine Ketone Levels	0.1 - 0.2 mmol/L	**0.3 - 0.6 mmol/L**	**0.7 - 5 mmol/L**	5 – 8 mmol/L	9 – 15 mmol/L
What This Means	High-carb diet, low ketone levels	**Beginning nutritional Ketosis**	**Nutritional Ketosis**	Medically therapeutic Ketosis	Starvation Ketosis

الكيتوزية

3.3. أنواع النظام الغذائي المنتج للكيتون Types of ketogenic diets:

يعتمد نظام KD على مبدأ تقليل السعرات الحرارية وتغيير نسب مدخول السعرات من الدهون والكربوهيدرات والبروتين بهدف الوصول إلى الحالة الكيتوزية.

يتم حساب السعرات الحرارية لكل مريض حسب وزنه وعمره ونشاطه الفيزيائي ثم يتم تقليص مدخول السعرات إلى حوالي 80 % من السعرات المحسوبة، يكون مصدر هذه السعرات بشكل رئيسي من الدهون وبشكل أقل من الكربوهيدرات والبروتين.

هناك أنماط مختلفة من الأنظمة الغذائية المنتجة للكيتون، تختلف هذه الأنماط من حيث عدد السعرات المسموحة، ومن حيث النسبة بين وزن الدهون المسموح تناولها بمقابل وزن الكربوهيدرات والبروتينات، إضافةً إلى اختلاف الوارد من الكربوهيدرات والبروتين. يسبب اختلاف نسبة الوارد من الدهون إلى الوارد من الكربوهيدرات والبروتين اختلافاً في درجة الكيتوزية، حيث تزداد درجة الكيتوزية كلما ازدادت النسبة لصالح الوارد من الدهون.

يمكن تعديل نسبة الدهون إلى الكربوهيدرات والبروتين خلال فترة المعالجة بنظام KD بغية الوصول إلى الهدف العلاجي المطلوب من استخدام هذا النظام. حيث تختلف درجة الكيتوزية بين شخص وآخر وينتج هذا الاختلاف عن اختلاف الاستقلاب واستهلاك الطاقة بين الأشخاص، بالتالي قد يحتاج مريضين من نفس العمر ونفس الوزن إلى درجة مختلفة من الكيتوزية لتحقيق نفس الهدف العلاجي. كما يتم تعديل المدخول من العناصر الغذائية في نهاية فترة تطبيق نظام KD بهدف تقليص تدريجي للكيتوزية والانتقال إلى الوضع الطبيعي.

تقسم أنماط النظام المنتج للكيتون إلى أربعة أنماط وهي النظام الغذائي الكيتوني "الكلاسيكي" التقليدي، والنظام الغذائي المعتمد على الحموض الدهنية متوسطة السلسلة، ونظام أتكينز المعدل، النظام الغذائي منخفض المؤشر الغلايسيمي.

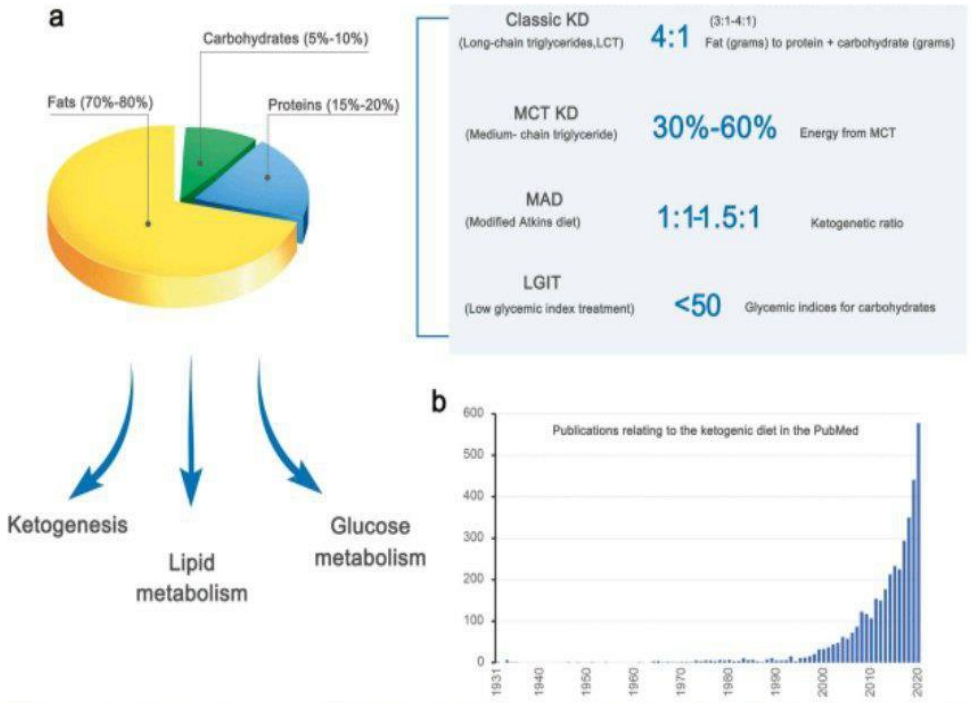


Fig. 1 The composition and metabolic effects of the ketogenic diet, which have increasingly generated interest. **a** The compositional features of the classic KD and its variants are shown. **b** The number of publications obtained for the search term "ketogenic diet" in PubMed is shown by the year of publication. Articles published before 1931 were not included due to the unavailability of PubMed records predating this timepoint

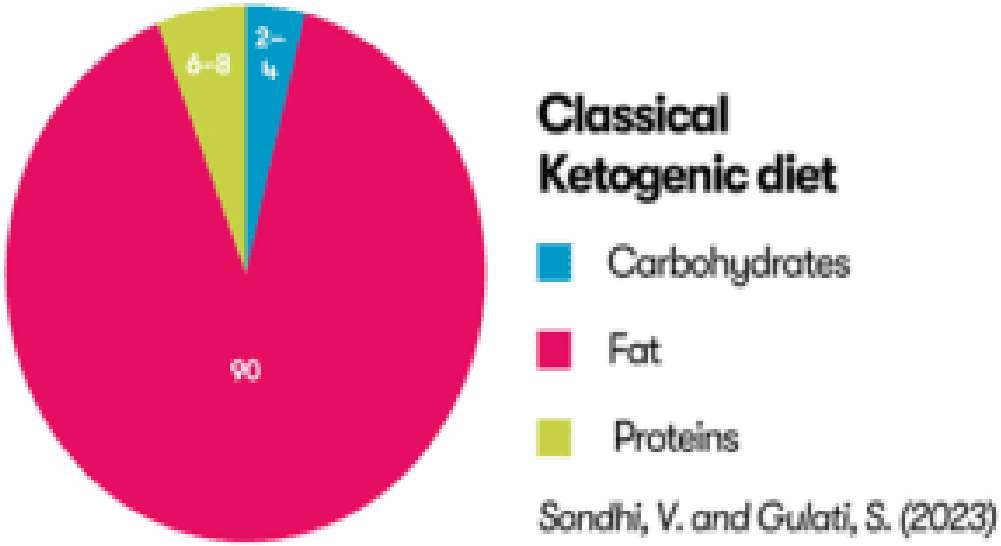
أنماط KD

1.3.3 النظام الغذائي المنتج للكيتون التقليدي (classical ketogenic diet (CKD:

يعتبر CKD النمط التقليدي "الكلاسيكي" والأكثر استخداماً بالنسبة للنظام الغذائي المنتج للكيتون. يتميز CKD بوجود نسبة ثابتة بين الدهون وباقي العناصر وهي 1:4 أي كل 4 غ من الدهون تقابلها 1 غ من مجموع البروتين والكربوهيدرات (ما يحقق نسبة مدخول الطاقة 90% من الدهون، 4% من الكربوهيدرات، 6% من البروتين).
توفر الدهون 90% من السعرات الحرارية، ومصدرها الرئيسي هو حموض دهنية طويلة السلسلة Long-Chain Triglyceride (LCT) المشتقة من الأغذية كالأفوكادو وزيت الزيتون والمكسرات وأسماك السلمون واللحوم الحمراء، إضافةً إلى البذور مثل بذور الشيا وبذور الكتان.

يتميز هذا النمط بسهولة الوصول إلى الكيتوزية، بالإضافة إلى أنه يمكن البدء بنسب منخفضة 1:3 أو أقل عند بدء تطبيقه عند الرضع، بينما عند الأطفال الأكبر سناً، يكون البدء بنسبة 1:4 يليه تعديل النسب إلى نسبة مخفضة لتصبح أكثر فعالية. يستخدم هذا النمط لعلاج بعض الحالات المرضية عند الأطفال، وعادة ما يستلزم تطبيق هذا النوع عند الرضع والأطفال دخول المشفى في بداية الحمية إذ يخضع الطفل لمراقبة طبية، كما وجد عدم الحاجة لتقييد الوارد من السعرات والسوائل في هذا النمط.

يعتبر تقييد وارد البروتين من سيئات استخدام CKD لاسيما أن الفئة المستهدفة في هذا النوع غالباً من الرضع والأطفال حيث تكون الحاجة للبروتين لديهم أكبر مما يسمح به هذا النظام، كما يعتبر CKD غير مستساغ نظراً للقيود الشديدة على كمية الكربوهيدرات وبالتالي يصعب الاستمرار بتطبيقه لفترة طويلة.



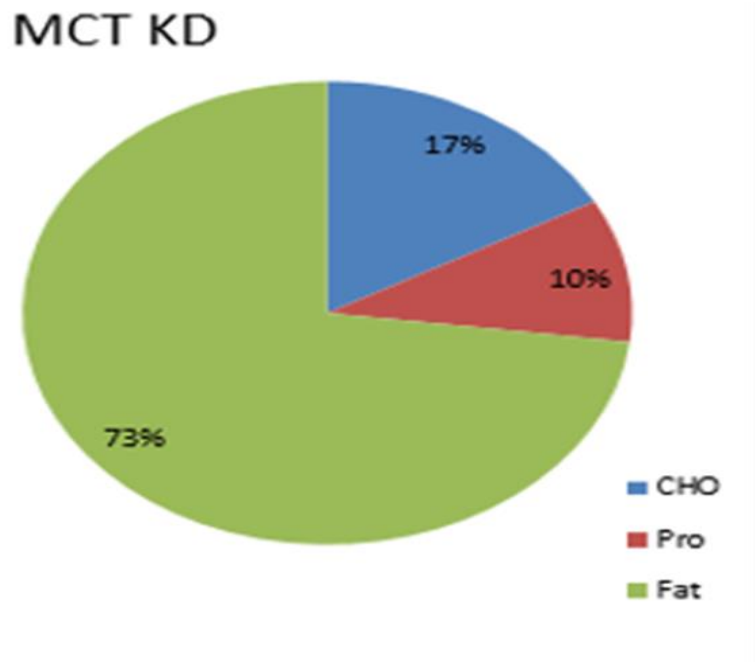
النمط الكلاسيكي للKD

2.3.3. نظام غذائي يعتمد على الحموض الدهنية متوسطة السلسلة Medium Chain Fatty Acids (MCT):

يتضمن هذا النمط حموض دهنية متوسطة السلسلة (MCT)، يتراوح عدد ذرات الكربون في هذه الحموض الدهنية بين 8-12 وتكون هذه الحموض أكثر قدرة على إنتاج الكيتون من LCT. تكون نسب العناصر الغذائية من حيث إنتاج الطاقة 10% دهون طويلة السلسلة LCT، 60% دهون متوسطة السلسلة MCT، 20% كربوهيدرات، 10% بروتين. يتم حساب السعرات الكلية بالاعتماد على نسبة الطاقة المشتقة من MCT.

أوضحت التجارب السريرية أن فعالية هذا النمط تكافئ فعالية النمط الكلاسيكي في علاج الأمراض ومنها الصرع، حيث أظهرت إحدى الدراسات أن اتباع هذا النظام الغذائي أدى إلى تراجع نوب الصرع بنسبة 75% عند نصف مرضى الدراسة، لكن MCT يتمتع بمرونة أفضل في خيارات الوجبات مقارنة مع CKD وذلك لارتفاع نسبة الكربوهيدرات كما يسمح بتزويد المريض بكمية أكبر من البروتين، لكن غالباً ما يرتبط MCT بالآثار الجانبية للجهاز الهضمي كالإقياء.

تعتبر منتجات الألبان وزيت جوز الهند من الأطعمة التي تحتوي على السلاسل متوسطة السلسلة إضافة إلى مكملات زيت MCT.

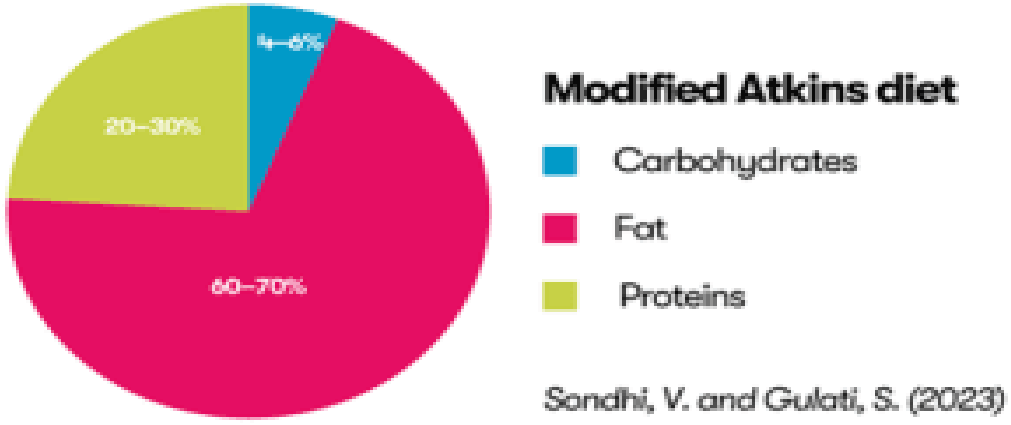


نمط الحموض الدهنية متوسطة السلسلة

3.3.3. نظام أتكينز المعدل modified Atkins diet (MAD):

يعتبر نظام نظام أتكينز المعدّل MAD نسخة معدّلة على نظام Atkins الغذائي، الذي كان يُستخدَم بشكل شائع بهدف إنقاص الوزن. يؤكد MAD على تناول كميات كبيرة من الدهون حيث تحقق الدهون نسبة 1.1-1.5:1 وقد تصل في بعض الحالات إلى 1:4 بالتالي تكون نسبة العناصر الغذائية 60-70% دهون و5-10% كربوهيدرات و25-30% بروتين. لا تحتاج MAD إلى تقييد السعرات الحرارية والبروتين في حين يتم تقييد استهلاك الكربوهيدرات إلى 10-15غ/يوم أول شهر لتتم زيادة وارد الكربوهيدرات لاحقاً إلى 20 غ /يوم.

يتيح هذا النظام الغذائي تناول كميات كافية من البروتين، وبالرغم من كونه لا يحقق نسبة كيتونية صارمة إلا أن الأدلة السريرية تدعم فعالية MAD في علاج الأطفال المصابين بالصرع المقاوم على الأدوية.



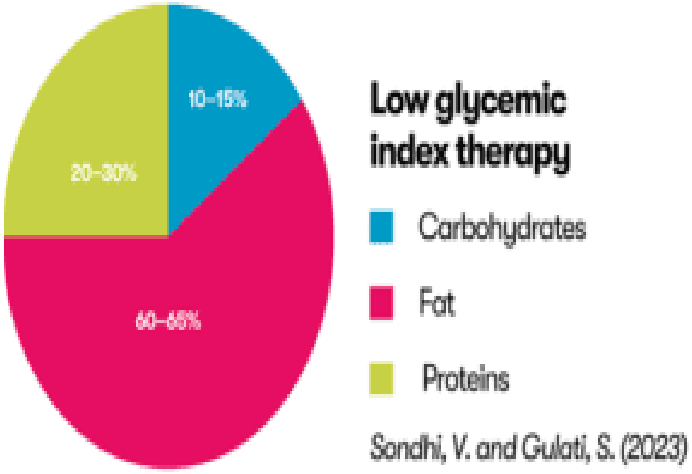
نمط أتكينز المعدل

4.3.3. نظام غذائي منخفض المؤشر الغلايسيمي low glycemic index therapy (LGIT):

النظام الغذائي منخفض المؤشر الغلايسيمي (LGIT) هو نظام منخفض الكربوهيدرات (40-60) جراماً من الكربوهيدرات يومياً مع السماح فقط بإدراج الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المنخفض ويكون مصدر مدخول الطاقة بنسبة 60% من الدهون، 10% من الكربوهيدرات، 30% من البروتين.



الكربوهيدرات حسب المؤشر الغلايسيمي



النمط منخفض المؤشر الغلايسيمي

يعتمد هذا النظام الغذائي على مفهوم أن التأثير الوقائي لنظام KD يعتمد على مستويات الغلوكوز المستقرة في الدم، ويتحقق ذلك عبر تقييد الكربوهيدرات (يكون التقييد في هذا

النمط أقل من النمط الكلاسيكي) واختيار الأغذية ذات مؤشرات السكر أقل من 55. أظهرت الدراسات السريرية أن تطبيق هذا النظام على مرضى الصرع نجح بتحقيق تراجع النوب بنسبة 75-90% عند 40% من مرضى الدراسة.

Table 1
Composition of different types of ketogenic diets.

Diet	Percentage of macronutrients	Advantages	Disadvantages
Classic ketogenic diet	It can be any ratio, but in general a ratio of 3–4:1, 4:1 is used (90 % fat, 4 % carbohydrate, 6 % protein). It can be any ratio.	Parents know exactly how much to give of each. It is highly consistent, so there are very few variations in ketones. The dietitian can easily adjust it because they know exactly what the child is getting. Requires less record-keeping by parents.	Adjusting the amount consumed according to the child's appetite can be challenging. The child should eat everything on their plate. The recommended diet allowance is often limited in protein, which is usually less than what children are accustomed to. It involves weighing and measuring. Meal preparation takes more time.
Medium Chain Fatty Acid Diet	Based on a 4:1 ratio: 10 % LCT fat, 60 % MCT fat, 20 % carbohydrate, 10 % protein	Provides more protein, Allows for larger protein portion sizes, more volume for mixing fats, and increased food variety.	The diet plan involves weighing and measuring food portions, which can be time-consuming. Meal preparation can also take up a significant amount of time. Additionally, there may be gastrointestinal side effects.
Modified Atkins Diet	Approx. 1.1:1 ratio: 65 % fat, 10 % carbohydrates, 25 % protein	To have more flexibility in adjusting meals according to changes in appetite, Provides more protein, Allows for larger protein portion sizes, enabling more volume for incorporating fats, Requires less weighing, measuring, and faster meal preparation.	There are no definitive guidelines regarding fat amounts, Experimentation is required to determine the necessary fats to achieve the desired ketosis, There is generally more variability in ketone production, It requires keeping more records to allow for adjustments in the diet.
Low glycemic index diet	Approx. 0.6:1 ratio: 60 % fat, 10 % carbohydrates, 30 % protein	To have more flexibility in adjusting meals according to changes in appetite, Provides more protein, Allows for larger protein portion sizes, enabling more volume for incorporating fats, Requires less weighing, measuring, and faster meal preparation.	Information about low glycemic index foods is required, It requires keeping more records to allow for adjustments in the diet.

أنماط النظام الغذائي المنتج للكيتون

رغم أن الدراسات السريرية أثبتت فعالية سريرية متشابهة لكل من هذه الأنماط الأربعة إلا أنه ليس من الواضح حتى الآن وجود اختلاف أو تشابه في آليات تأثيرها.

4.3. استطبابات استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون:

يشمل استخدام هذا النظام في الوقت الحالي طيفاً واسعاً من الحالات المرضية أهمها:

1- الصرع

2- البدانة

3- النمط الثاني للداء السكري

4- متلازمة المبيض عديد الكيسات

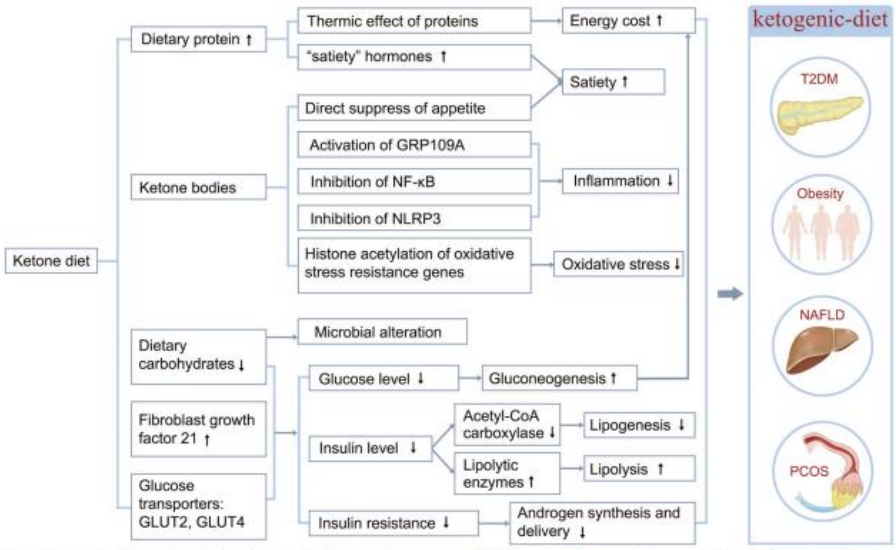


Fig. 3 Possible mechanisms whereby the ketogenic diet ameliorates metabolic disorders. The mechanisms, through which the ketogenic diet ameliorates endocrine and metabolic disorders, including T2DM, obesity, NAFLD, and PCOS, are shown. Ketogenic diets exert therapeutic effects on metabolic disorders through various mechanisms, including reduction of plasma glucose, glycated hemoglobin levels, and serum insulin levels; improvement of insulin sensitivity; increased satiety; and decreased inflammation

استطبابات استخدام KD

1.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج مرض الصرع:

تنتقل السيالة العصبية بين الخلايا العصبية تحت تأثير نواقل عصبية تعتبر المسؤولة عن تنظيم الاستثارة العصبية، أهم هذه النواقل:

- نواقل محرضة أهمها: Glutamate ويسمى المستقبل الخاص بها methyl-D-N- aspartate (NMDA)

❖ نواقل مثبطة أهمها: Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) (وله نمطين من المستقبلات A و B) و Adenosine (له عدة مستقبلات A1, A2A, A3, A2B)

- **تعريف الصرع:**

الصرع حالة مرضية عصبية يحدث فيها تغير في سرعة السيالة العصبية ما يحرض النوبات الصرعية. يصيب الصرع حوالي 70 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، ويتميز بالنشاط الكهربائي المتزامن المفرط المتكرر في الدماغ والذي يتجلى سريرياً على شكل نوبات. يتم تصنيف النوبات الصرعية إلى ثلاثة أنواع فرعية رئيسية:

❖ البداية البؤرية (النوبات مع مناطق منفصلة من فرط النشاط الكهربائي)

❖ البداية المعممة (النوبات مع فرط النشاط الكهربائي على نطاق واسع)

❖ النوبات مع بداية غير معروفة

على الرغم من التعرف على الأسباب الوراثية للصرع بشكل متزايد، إلا أن مسببات هذا المرض معقدة ومتعددة العوامل في معظم المرضى، ومن هذه العوامل وجود أذية دماغية ورمية أو إنتانية أو رضية.

إن الركيزة الأساسية لعلاج الصرع هي العلاج الدوائي مع توفر أكثر من 20 دواء مضاد للصرع. على الرغم من أن آليات عمل العديد من الأدوية المضادة للصرع غير محددة بوضوح، إلا أنه يُعتقد أن معظمها يغيّر عتبة استثارة الخلايا العصبية من خلال تنشيط النمط A لمستقبلات الناقل العصبي المثبط GABA ($GABA_A$) وهي مستقبلات مرتبطة بقنوات شاردية أو من خلال حجب قنوات الصوديوم أو الكالسيوم.

ترتبط الأدوية المضادة للصرع المستخدمة حالياً بآثار جانبية كبيرة، ولا تعالج التغيرات العصبية المرتبطة بالصرع مثل فقد الخلايا العصبية والالتهابات وتضخم الخلايا الدبقية. كما تستمر نوبات الصرع لدى 30% من المرضى على الرغم من تناول الأدوية المضادة للصرع وتدعى هذه الحالة بالصرع المقاوم للأدوية، وقد ثبت ان للأنظمة الغذائية مثل نظام KD دوراً كبيراً في ضبط الصرع المقاوم للأدوية.

- **تأثير KD على مرضى الصرع:**

أظهرت الدراسات فائدة كبيرة للنظام الغذائي المنتج للكيتون على مرضى الصرع المقاومين لعدة أنواع من الأدوية المضادة للاختلاج، حيث حقق تحسناً كبيراً بنسبة تقارب 90% في تراجع النوب عند 50% من المرضى. تم إجراء دراسات بتطبيق أنواع مختلفة من KD على مرضى الصرع، فكانت النسب مشابهة للنسب السابقة حيث أظهر50% من المرضى تراجعاً بنسبة 75% في النوب عند استخدام نظام MCT الغذائي، بينما تفاوتت النتائج عند تطبيق نظام أتكينز المعدل (MAD) بين التحسن عند 38% من مرضى الصرع في دراسة استمرت بتطبيق النظام لمدة 12 شهر والتحسن بنسبة 63% في دراسة أخرى طبقت MAD لمدة 6 أشهر.

- **آليات تأثير KD على مرضى الصرع:**

يحاكي الـ KD عالي الدهون ومنخفض الكربوهيدرات حالة الصيام، ويتم تحريض إنتاج الأجسام الكيتونية التي تقاوم النوب الصرعية بعدة آليات أهمها:

❖ <u>آلية تعديل النواقل العصبية:</u>

- ✓ تحفيز مستقبلات GABA من نمط B ($GABA_B$) المرتبطة بالبروتين G) مما يزيد فعالية GABA التثبيطية. تم التحقق من صحة تأثيرات KD على النقل العصبي من خلال الدراسات السريرية التي وجد فيها أن المرضى الذين يتلقون علاج KD لديهم مستويات متزايدة من GABA في السائل الدماغي الشوكي.
- ✓ تنشيط فعالية مستقبلات الأدينوزين من نمط A1 Adenosine A1 receptors (A1Rs) ما يحفز عمل الأدينوزين وهو مثبط عصبي ما يقلل النوب الصرعية.
- ✓ تحفيز عود قبط الغلوتامات الى الحويصلات ما قبل المشبكية وبالتالي تقليل الغلوتامات في الفالق المشبكي وهذا يؤدي الى التقليل من تأثير الغلوتامات التنشيطي.

- ❖ آلية قنوات الشوارد: تحفز الأجسام الكيتونية فعالية قنوات شوارد البوتاسيوم المعتمدة على Adenosine Triphosphate (ATP) ما يزيد تدفق البوتاسيوم خارج الخلية ويزيد حالة فرط الاستقطاب وبالتالي يمنع الاستثارة العصبية.
- ❖ آلية تثبيط فعالية نازعة هيدروجين اللاكتات: يؤدي انخفاض الغلوكوز عند اتباع KD إلى انخفاض كبير في نشاط Lactate Dehydrogenase (LDH) مما يؤدي إلى فرط الاستقطاب العصبي وبالتالي انخفاض النوبات.
- ❖ آلية تثبيط مسار mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) : بآلية مازالت مجهولة حيث يؤثر مسار mTOR على تحريض الصرع ويؤدي التفعيل الشاذ لهذا المسار إلى زيادة النشاط الكهربائي في الخلايا العصبية وزيادة النشاط الالتهابي في الدماغ.
- ❖ آليات أخرى مثل تغيير المسارات الالتهابية والجينية وتقليل الإجهاد التأكسدي.

2.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج البدانة:

يتزايد انتشار البدانة بشكل وبائي في كل أنحاء العالم رغم كافة الجهود المبذولة للحد من هذا الانتشار. أظهرت إحصائيات منظمة الصحة العالمية أن زيادة الوزن عالمياً بلغت 1.9 بليون بالغ منهم 650 مليون يعانون من البدانة. علاوة على ذلك، وجد أكثر من 340 مليون طفل ومراهق تتراوح أعمارهم بين 5 إلى 19 عاماً يعانون من البدانة.

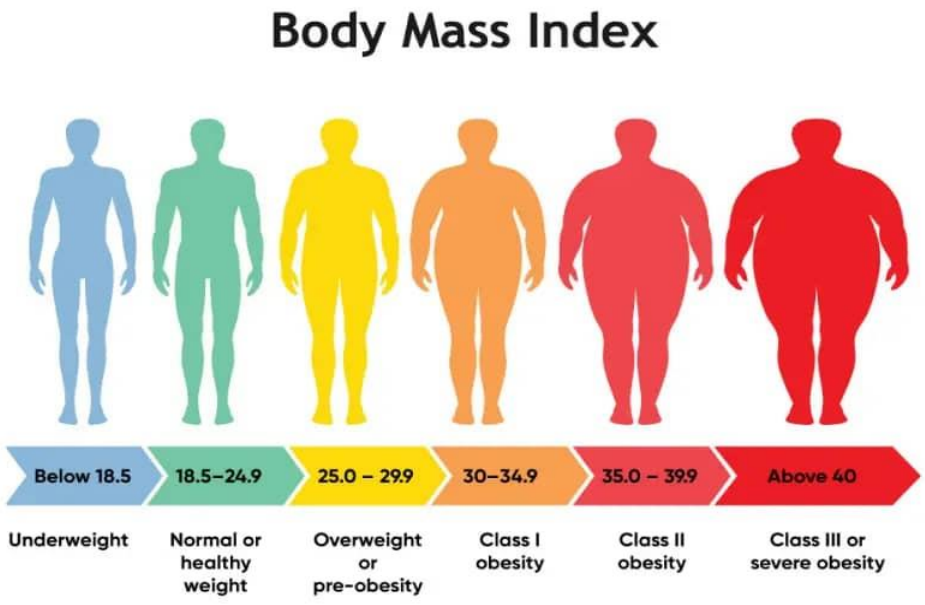
- **تعريف البدانة:**

تعد البدانة أحد أهم عوامل الخطر الرئيسية لأمراض عدة منها الاضطرابات القلبية الوعائية والأمراض الاستقلابية مثل ارتفاع ضغط الدم ومرض السكري من النوع 2 وخلل شحميات الدم وتصلب الشرايين وأنواع معينة من السرطان.

يعتبر منسب كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) أبسط تمثيل عن الوزن الزائد في الجسم حيث يعرف على أنه الوزن بالكيلو غرام مقسوماً على مربع الطول بالمتر (Kg/m^2)

تم تصنيف حالة الأشخاص بناء على قيمة BMI إلى:

- ❖ وزن منخفض إذا كانت قيمة الـ BMI أقل من (18.5)
- ❖ وزن طبيعي إذا كانت قيمة الـ BMI بين (18.5-24.9)
- ❖ وزن زائد أو ما قبل البدانة إذا كانت قيمة الـ BMI بين (25-29.9)
- ❖ بدانة نمط أول إذا كانت قيمة الـ BMI بين (30-34.9)
- ❖ بدانة نمط ثاني إذا كانت قيمة الـ BMI بين (35-39.9)
- ❖ بدانة نمط ثالث إذا كانت قيمة الـ BMI فوق (40)



التصنيف حسب منسب كتلة الجسم

يؤدي الاستعداد الوراثي مع أنماط الحياة الأقل نشاطاً وتناول السعرات الحرارية العالية إلى زيادة الوزن المفرطة.

- **تأثير نظام KD على البدانة:**

أصبح النظام الغذائي المنتج للكيتون واحداً من أكثر الاستراتيجيات المدروسة في السنوات الأخيرة لخسارة الوزن. حيث أظهرت العديد من الدراسات أن هذا النوع من النهج الغذائي له أساس فسيولوجي وكيميائي حيوي متين وقادر على إحداث فقدان فعال للوزن جنباً إلى جنب مع دوره في علاج الاضطرابات المصاحبة للبدانة.

في دراسات أجريت لمقارنة نتائج حميات مختلفة على القدرة على إنقاص الوزن أظهرت بعض الدراسات التي أجريت لمدة 6 شهور فقداناً أكبر للوزن من خلال النظام الغذائي المنتج للكيتون (9.6 كغ) مقارنة بفقدان الوزن باستخدام الأنظمة الغذائية منخفضة الدهون (5.8 كغ).

- **الآليات المفترضة لتأثيرات لـ KD في فقدان الوزن:**

❖ انخفاض الشهية بسبب تحريض الشبع الناتج عن المحتوى العالي من للبروتينات إضاقة إلى دور الاجسام الكيتونية في التأثير على هرمونات التحكم في الشهية وقمع الشهية.

❖ يثبط هذا النظام الغذائي تخليق الدهون الداخلي (حيث ينتج تخليق الدهون في الكبد عن الفائض من الكربوهيدرات) ويحرض تحلل الدهون لإنتاج الطاقة في غياب الكربوهيدرات.

❖ نظام KD يتمتع بكفاءة أيضية أكبر من الأنظمة الغذائية الأخرى مما يجعل تناول نفس السعرات في هذا النظام قادرة على إحداث نقص وزن أكبر مقارنة بغيره من الأنظمة، حيث تكون الكفاءة الأيضية أكبر في استهلاك الدهون، وتبرز الكفاءة الأيضية من خلال انخفاض حاصل التنفس أثناء الراحة.

❖ زيادة التكاليف الأيضية في عملية استحداث السكر والتأثير الحراري للبروتينات (استهلاك المزيد من الطاقة لعمليتي الهضم والاستقلاب).

- **تأثيرات KD الأخرى في حالة البدانة:**

يمكن القول أن تأثيرات النظام الغذائي المنتج للكيتون المفيدة في البدانة غير مقتصرة على مجرد فقدان الدهون وخسارة الوزن. حيث بينت الدراسات مؤخراً أن الأجسام الكيتونية قد تحمي من ضعف الإدراك إضافة إلى تأثيراتها الإيجابية على الحالة المزاجية لدى الأشخاص الذين يعانون من البدانة، فعلى الرغم من الخمول المرافق للمرحلة المبكرة جداً من تطبيق KD (أول 4 أو 5 أيام) إلا أنه سرعان ما يزول ويُتبَع بتحسن ملحوظ في الحالة المزاجية.

يفيد نظام KD أيضاً في علاج بعض الاضطرابات الاستقلابية المصاحبة للبدانة ومنها مقاومة الأنسولين. يتم إطلاق مصطلح مقاومة الأنسولين على مقاومة الأنسجة خاصة العضلية والشحمية لعمل الأنسولين ما يسبب تراجع قدرتها على قبط غلوكوز الدم، بالتالي زيادة إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في محاولة لمعاوضة ارتفاع الغلوكوز. تسبب البدانة مقاومة الأنسولين نتيجة تحريضها حدوث التهابات مزمنة منخفضة الدرجة بما في ذلك إجهاد في الشبكة البطانية وخلل في الميتوكوندريا. كما يشجع فرط الأنسولين الناتج عن نقص الطرح الكلوي للأنسولين وزيادة عدد خلايا بيتا البنكرياسية على مقاومة الأنسجة لعمله.

تم تطوير مؤشر Homeostasis Model Assessment of Insulin (HOMA-IR) Resistance وهو عبارة عن مؤشر لتقييم وجود مقاومة الانسولين وتحديد الأفراد المعرضين لخطر الإصابة اللاحقة بالداء السكري. يتم حساب HOMA-IR عن طريق معادلة تتضمن مستويات الغلوكوز والأنسولين في حالة الصيام وتتناسب قيمة HOMA-IR طرداً مع مقاومة الأنسولين، وقد أثبتت الدراسات أن تحسين درجة مؤشر HOMA-IR يحمي من تطور مقاومة الأنسولين.

Glucose in mass units (mg/dL)	Glucose in molar units (mmol/L)
$HOMA-IR = \frac{\text{Glucose x Insulin}}{405}$	$HOMA-IR = \frac{\text{Glucose x Insulin}}{22.5}$

من هنا برزت فائدة الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات في تحسين مقاومة الانسولين عند البدينين إضافة لدورها في خسارة الوزن. علاوة على ذلك، أجريت تجارب لمقارنة عدة أنظمة غذائية تستخدم نفس السعرات الحرارية وكانت النتيجة أن الأفراد الذين يعانون من مقاومة الأنسولين أظهروا تحسناً كبيراً في علامات المتلازمة الاستقلابية (بدانة- ارتفاع ضغط الدم- اضطراب شحميات- مقاومة الأنسولين) عند اتباع KD مقارنة بالأنظمة الغذائية الأقل دهوناً.

3.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج النمط الثاني للداء السكري:

الداء السكري اضطراب استقلابي ناتج عن خلل في إفراز الأنسولين أو في عمله أو كلاهما معاً. يتميز الداء السكري بفرط سكر الدم المزمن واضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات. يصنف الداء السكري إلى عدة أنماط أهمها النمط الأول والنمط الثاني ولكل نمط منهما نسبة انتشار مختلفة وآلية مرضية خاصة.

- **تعريف النمط الثاني للداء السكري:**

يعتبر النمط الثاني للداء السكري (T2DM) Type 2 Diabetes Mellitus النمط الأكثر شيوعاً حيث يمثل 90% من جميع حالات الداء السكري. تكمن آليته الإمراضية في مقاومة الأنسولين، ويعرف بالنمط غير المعتمد على الأنسولين اذ يوجد إنتاج للأنسولين مع مقاومة الأنسجة لعمله.

يرتبط الداء السكري من النمط الثاني بمستويات عالية من الغلوكوز الصائم (أكبر من 126 ملغ / دل أو 7.0 مليمول / لتر) ونسبة عالية من الخضاب السكري HbA1c (أكبر من 6.5٪). حيث يعكس الخضاب السكري متوسط مستوى الغلوكوز في الدم خلال الثلاثة أشهر السابقة، وبالتالي يفيد في تقييم ضبط السكر عند مرضى السكري ويرتبط ارتفاعه مع زيادة خطر الإصابة بمضاعفات السكري مثل الأمراض الوعائية الكبيرة واعتلال الكلية واعتلال الشبكية واعتلال الأعصاب.

يعتمد تدبير النمط الثاني للداء السكري بشكل أساسي على الحد من مدخول السكر وتحفيز استجابة الأنسجة لعمل الانسولين وهذه إحدى الاليات التي تعمل بها حمية الـ KD.

- **تأثير KD في علاج النمط الثاني من الداء السكري:**

اظهرت الدراسات أن اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري أدى إلى خفض مستويات الغلوكوز ومستويات الخضاب السكري. حيث أجرت إحدى الدراسات مقارنة بين نتائج تأثير KD قليلة الكربوهيدرات مع نظام غذائي منخفض السعرات على مرضى النمط الثاني للداء السكري، وأظهرت النتائج انخفاض

الخضاب السكري إلى حوالي 6.2% عند مجموعة KD مقارنة بقيمة الخضاب السكري التي كانت أكبر من 7.5% بعد اتباع حمية قليلة السعرات، أما قيمة الغلوكوز الصائم كانت عند مجموعة KD أقل ب 1مليمول/ل من قيمته في مجموعة النظام قليل السعرات.

- **آليات تأثير KD في علاج النمط الثاني من الداء السكري:**

يؤدي تقييد تناول الكربوهيدرات وتناول المصادر الغنية بالدهون في نظام KD إلى تحفيز استقلاب الدهون لإنتاج مصادر بديلة للطاقة وإنتاج الأجسام الكيتونية لاستخدامها كمصدر للطاقة في أنسجة وأعضاء معينة. يعمل تقييد مدخول الكربوهيدرات على تعزيز حساسية الأنسولين وتقليل مقاومة الأنسولين Insulin Resistance (IR) من خلال عدة آليات منها تثبيط التعبير عن mRNA (Messenger RNA) الخاص بناقل الغلوكوز من النمط 2(GLUT2) Glucose Transporter Type 2 وهو الناقل المسؤول عن دخول الغلوكوز إلى خلايا بيتا وبالتالي تحريض إفراز الأنسولين، لذا فإن تقليل التعبير عنه يعني انخفاض مستويات الأنسولين وتحسين مقاومة الأنسولين (IR). بالإضافة إلى تثبيط تحلل الغليكوجين الكبدي وتثبيط الأنزيمات الرئيسية المشاركة في تخليق الغلوكوز مما يقلل من إنتاج الغلوكوز الكبدي وبالتالي يقلل مستويات الغلوكوز الصيامي.

- **مخاطر KD عند مرضى النمط 2 للداء السكري:**

يجب توخي الحذر عند وصف KD لمرضى السكري من النمط 2 الذين يتناولون علاجات دوائية مثل مثبطات ناقل الغلوكوز/الصوديوم 2 (SGLT2) Sodium-Glucose Cotransporter 2 أو عند المرضى المعالجين بالأنسولين. يفيد العلاج بـSGLT2 في خفض سكر الدم عند مرضى السكري من النمط 2 إضافة إلى فائدته في الوقاية من اختلاطات قلبية وعائية، لكن هذه الزمرة الدوائية لها تأثيرات مؤيدة للكيتون عن طريق التوسط في التحول الأيضي من الغلوكوز إلى استخدام الدهون. وبالتالي، فإن المرضى الذين يتلقون هذه الأدوية سيكون لديهم خطر أعلى بشكل كبير للإصابة بالحماض الكيتوني السكري إذا تم وضعهم على KD. أما المرضى المعالجين بالأنسولين ومحفزات إفراز الأنسولين فإن تقييد الكربوهيدرات قد يسبب زيادة خطر نقص سكر الدم، وبالتالي، يوصى

بتعديل جرعة الدواء بناءً على نسبة السكر في الدم ونوع العلاج المضاد للسكري عند وصف KD لمرضى السكري من النمط 2.

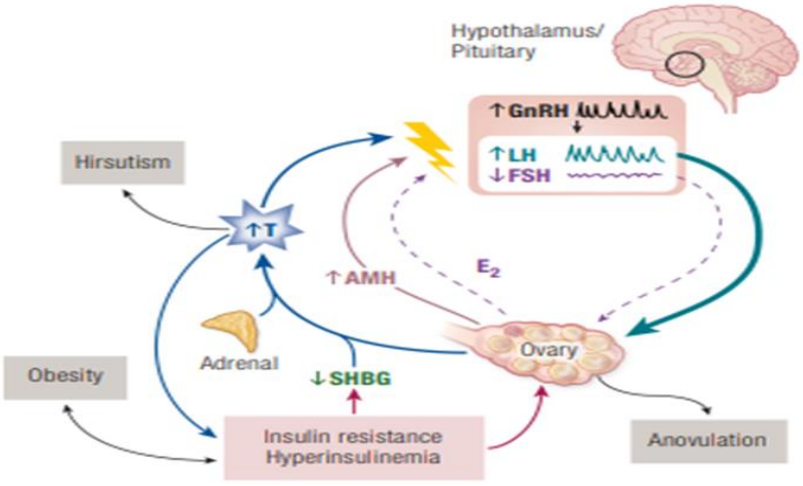
4.4.3 استخدام النظام الغذائي المنتج للكيتون في علاج المبيض عديد الكيسات:

تعتبر متلازمة المبيض عديد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOs) من بين الاضطرابات الأكثر شيوعاً عند النساء في سن النشاط التناسلي، حيث تؤثر على ما يصل إلى 15%من النساء في جميع أنحاء العالم.

- **تعريف متلازمة المبيض عديد الكيسات:**

تتميز PCOs بمجموعة من الاضطرابات أهمها فرط إنتاج الأندروجين وخلل في الإباضة واضطراب الدورة الطمثية، بالإضافة إلى اختلاف مورفولوجيا المبيض بتصوير الأمواج فوق الصوتية، كما تترافق مع زيادة خطر العقم عند السيدات المصابات.

ترتبط متلازمة PCOs ارتباطاً وثيقاً باضطرابات استقلابية واضطرابات غدية صماوية أخرى، بما في ذلك البدانة ومقاومة الأنسولين وفرط أنسولين الدم ومرض السكري من النمط الثاني واضطراب شحميات الدم، إضافة إلى فرط الأندروجين الذي يؤدي إلى ارتفاع الهرمون الملوتن، وبالتالي ارتفاع نسبة الهرمون الملوتن LH (Luteinizing hormone) إلى الهرمون المنبه للجريب FSH (Follicle-Stimulating Hormone)



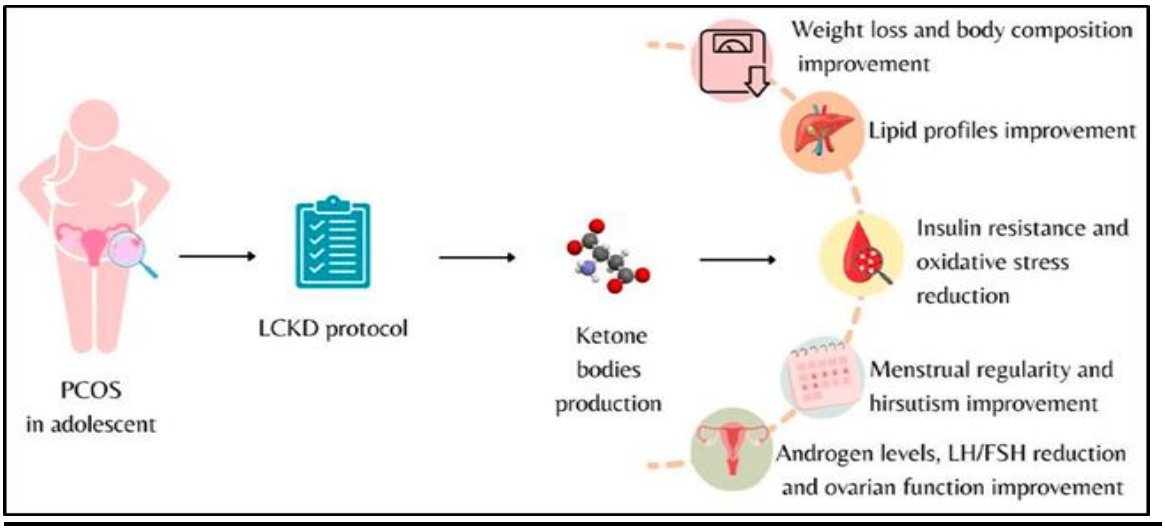
آليات المبيض عديد الكيسات

أظهرت مجموعة من الدراسات دوراً مركزياً لمقاومة الأنسولين في التسبب في متلازمة المبيض عديد الكيسات، إذ وُجِد ارتباط إيجابي بين مستوى الأنسولين الصيامي ومستويات الأندروجين لدى النساء المصابات. يفسر هذا الارتباط بتحفيز الأنسولين زيادة إنتاج الأندروجينات في الخلايا القرابية الموجودة في الأجربة المبيضية عند النساء المصابات، وهو التأثير الذي يتوسطه مستقبل الأنسولين. كما يثبط الأنسولين الزائد تخليق الغلوبولين المرتبط بالهرمونات الجنسية في الكبد، مما يزيد الأندروجينات الحرة في الدم.

يهدف علاج PCOs إلى تحسين مقاومة الأنسولين وفقدان الوزن وخفض مستويات الأندروجين الزائدة إضافة إلى إنقاص نسبة LH إلى FSH.

- **تأثير KD في علاج المبيض عديد الكيسات:**

لوحظ أن النظام الغذائي المنتج للكيتون له تأثير إيجابي على النساء المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات. حيث بينت إحدى الدراسات أنه بعد تطبيق KD لمدة 6 أشهر على نساء مصابات ب PCOs ممن لديهن مؤشر كتلة الجسم أكبر من 27 كغ/م2، ولا يعانين من أي حالات طبية خطيرة أخرى. أظهرت النتائج بعد 24 أسبوع وجود انخفاض كبير في كل من الأنسولين الصيامي (65%) ونسبة LH إلى FSH (46%) ومستوى هرمون التستوستيرون الحر (بنسبة 22%)، بالإضافة إلى فقدان الوزن بنسبة 12.1% وانخفاض منسب كتلة الجسم بمقدار 4.0 كغ/م2.



تأثير KD على PCOs

لا تزال الآلية الدقيقة التي يحقق بها KD الفوائد العلاجية في متلازمة المبيض عديد الكيسات غير واضحة. إلا أنه قد يكون لإنقاص الوزن وانخفاض الأنسولين المرافق لاتباع نظام KD الدور الأهم في فائدة هذا النظام.

5.3 الآثار الجانبية للنظام الغذائي المنتج للكيتون:

قد يؤدي تطبيق نظام غذائي منتج للكيتون إلى آثار غير مرغوب بها، أهمها:

1.5.3 التأثيرات على الجهاز الهضمي:

يعتبر الإمساك أكثر الآثار الجانبية الفردية شيوعاً، حيث يصيب 13.2% من متبعي النمط الكلاسيكي للنظام الغذائي المنتج للكيتون (CKD)، في حين كانت نسبة الإمساك أقل في نظام الكيتون المعتمد على الدهون المتوسطة السلسلة (MCT). يمكن حل مشكلة الإمساك من خلال تقديم حقنة شرجية أو المعالجة بالبولي إيثيلين غليكول أو عن طريق زيادة الألياف الغذائية.

من التأثيرات الجانبية الهضمية الأخرى الاضطرابات المعوية (9.6%) والقيء (9.1%)، مع التنويه إلى أن نسبة حدوث القيء عند اتباع نظام MCT تكون أعلى مقارنةً بالنمط الكلاسيكي CKD.

2.5.3 التأثيرات على القلب والأوعية الدموية:

يُحمَل الكولسترول في الدوران ضمن البروتينات الشحمية (lipoproteins) التي تقسم إلى عدة أنواع حسب كثافتها وحسب محتواها من الدهون والكولسترول. أهم هذه الأنواع البروتين الشحمي عالي الكثافة High-Density Lipoprotein HDL وهو النوع الجيد والواقي من أمراض القلب، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة Low-Density LDL Lipoprotein وهو النوع السيء والمرتبط بخطر تطور الأمراض الوعائية القلبية. تختلف الفئات الفرعية لكل من HDL و LDL حسب حجم الجسيمات وكثافتها، وقد وجدت الدراسات أن إنذار المرض القلبي لا يتعلق بتركيز HDL وLDL فحسب، بل يرتبط أيضاً

بحجم جزيئاتها، حيث ارتبطت جزيئات LDL صغيرة الحجم بنسبة أعلى من التعرض للإصابة القلبية التاجية مقارنة بالجزيئات الأكبر حجماً.

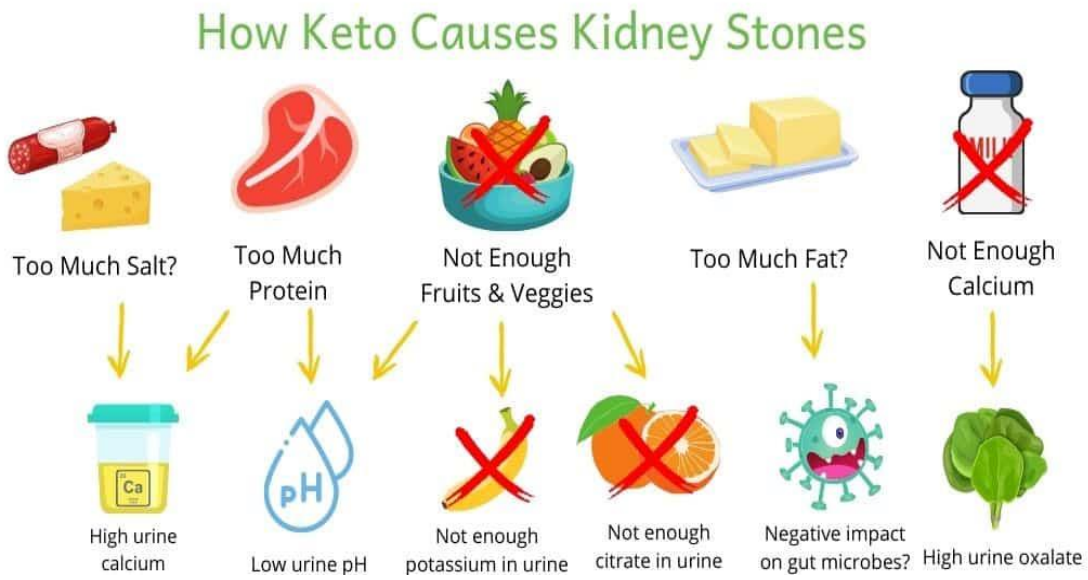
تُعتبر الآثار الجانبية القلبية الوعائية، وخاصةً فيما يتعلق بارتفاع مستويات الدهون في الدم، من الأمور المثيرة للجدل عند الأشخاص الذين يتبعون نظاماً غذائياً عالي الدهون جداً. حيث أظهرت الدراسات أن اتباع نظام KD يؤدي إلى ارتفاع مجمل شحميات الدم بنسبة 4.6%، ويسبب فرط كوليسترول الدم بنسبة 3.8 %، وفرط شحميات الدم الثلاثية بنسبة 3.2%. بالمقابل، عندما تم تقييم وظيفة القلب باستخدام الطرق الشعاعية، لم يجد الباحثون اختلافات ذات دلالة بعد عام من اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون. فسرت الدراسات عدم تأثر وظيفة القلب رغم ارتفاع الدهون الناجم عن اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون بارتباط المرض القلبي بتركيز HDL وLDL وبحجم جزيئاتها على حد سواء، حيث يزداد حجم LDL وفق بعض الدراسات عند اتباع نظام غذائي غني بالحموض الدهنية المشبعة مما يعاكس خطر ارتفاع تركيزها في الدم.

3.5.3 التأثيرات على الجهاز البولي:

ارتبط النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي (CKD) بحدوث حصيات كلوية بنسبة تتراوح بين 3.1 % إلى 6.7 % (حيث تم العثور على 3 من 150 طفلاً لديهم حصيات حمض اليوريك و 3 آخرين لديهم حصيات أوكسالات الكالسيوم أو فوسفات الكالسيوم)، ووفقاً لبعض الأبحاث قد تزداد نسبة حدوث حصيات كلوية مع الاستخدام طويل الأمد للنظام الغذائي KD.

تشترك عدة آليات في تحريض تشكل الحصيات البولية عند اتباع KD منها نقص المدخول من الفاكهة والذي يسبب نقص بوتاسيوم وسترات البول والتي تلعب دوراً في إذابة الكالسيوم الحر في البول. إضافة إلى احمضاض البول الناتج عن طرح الأجسام الكيتونية ذات الطبيعة الحمضية، حيث يحرض البول الحمضي على ترسب بلورات الكالسيوم وتشكيل الحصيات.

يُوصى بإعطاء سترات البوتاسيوم عند البدء باتباع KD بمعدل (2-3 مللي مكافئ بوتاسيوم/كغم/يوم) خلال فترة العلاج، وذلك للوقاية من تشكيل الحصيات. حيث تعمل سترات البوتاسيوم على قلونة البول وإذابة الكالسيوم الحر. أدى استخدام سترات البوتاسيوم إلى تقليل الحصيات بمعدل 7 مرات لدى المرضى الذين يتبعون النظام الغذائي المنتج للكيتون.



تأثير KD على تشكيل حصيات الكلية

4.5.3 التأثيرات على الهيكل العظمي:

تناقضت نتائج الدراسات حول تأثير النظام الغذائي المنتج للكيتون على صحة العظام. حيث أفادت تجارب أجريت على الفئران حدوث انخفاض كثافة المعادن في العظام نتيجة تنشيط الخلايا الكاسرة للعظم نتيجة هذا النوع من الأنظمة الغذائية، كما وجدت بعض الأبحاث الميل نحو انخفاض في كثافة المعادن في العظام في العمود الفقري القطني، مع انخفاض متوسط قدره 0.16 انحراف معياري (مقارنةً بالأطفال المرجعيين المتناسبين في العمر) عن كل سنة يبقى فيها الشخص على KD بشكل عام، بينما وجدت دراسات أخرى عدم وجود تأثير سلبي على كتلة العظام لدى الأطفال الذين يتبعون نظام أتكينز.

5.5.3 التأثيرات على النمو:

ينتج ضعف النمو لدى الأطفال الذين يتبعون أنظمة KD عن عدة أسباب أهمها نقص مدخول الطاقة والبروتين والحالة الأساسية للطفل والعلاجات المرافقة. أظهرت المراجعات المنهجية نتائج غير متسقة بشأن تأثير KD على النمو، حيث أظهرت بعض الدراسات تأثيراً إيجابياً بينما أظهرت أخرى تأثيراً سلبياً.

في دراسة استرجاعية على 21 طفلاً يتبعون نظام CKD وجد أن 86% من الأطفال انخفضت نسب الطول لديهم منذ الزيارة الأولى، كما وجدت دراسة أخرى على مجموعة من 237 طفلاً يتبعون نظام CKD حدوث انخفاض طفيف في درجات طول Z خلال الأشهر الستة الأولى من اتباع النظام، مع تغييرات أكثر وضوحاً بعد عامين. في كلا الدراستين، كان نظام CKD يتميز بتقليل السعرات الحرارية بنسبة 75% إلى 85% لتحقيق حالة الكيتوزية. في حين أظهرت دراسات أخرى، أن اتباع أنظمة KD التي لا تتطلب تقليل السعرات الحرارية، والتي تترافق مع تعويض الفيتامينات والمعادن عبر المكملات، لم يترافق بأي تأثيرات ملحوظة على النمو.

6.3 مضادات استطباب اتباع حمية النظام الغذائي المنتج للكيتون:

على الرغم من فوائد النظام القائم على إنتاج الأجسام الكيتونية إلا أنه يحظر إتباعه في بعض الحالات ومنها:

1.6.3 الداء السكري نمط 1:

إن الداء السكري من النمط1 Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) هو من أهم مضادات الاستطباب لاتباع النظام الغذائي الكيتوني (KD) وذلك كونه يقود لزيادة خطر حدوث الحماض الكيتوني السكري (نتيجة نقص الأنسولين) إضافة إلى احتمالية انخفاض مستويات سكر الدم.

تشير الأدبيات القليلة المتاحة إلى أن تطبيق هذا النظام الغذائي قد يُعتبر ذو جدوى في حالات مختارة جداً من T1DM المترافقة مع البدانة أو مع تقلبات كبيرة في مستويات

السكر بعد الوجبات، ولكن من المهم أن يتم تطبيق هذا النظام الغذائي تحت إشراف طبي ومراقبة غلوكوز مستمرة. مع التأكيد على الحاجة إلى المزيد من الفحوصات الطبية لتحديد أولئك الذين يمكن أن يكونوا مرشحين لاستخدامه بشكل أفضل.

2.6.3 النساء الحوامل والمرضعات:

يجب على النساء الحوامل تجنب اتباع أي نظام غذائي يقيد بشكل مستمر وبشكل كبير أيّاً من العناصر الغذائية الكبرى مثل الخضراوات والفواكه والحبوب الكاملة والمكسرات والبقوليات والأسماك والزيوت الغنية بالدهون الأحادية غير المشبعة والألياف أثناء الحمل، لما ينتج عنه من اختلال التوازن الغذائي ونقص العناصر الغذائية. حيث ترتبط الحالة الغذائية السيئة وغير المناسبة للأم بحدوث اضطرابات في نمو الجنين مثل انخفاض وزن الوليد عند الولادة (أقل من 2500غرام)، أو صغر حجم الجنين بالنسبة لعمر الحمل (أقل 10% من وزن الجنين عند الولادة بالنسبة لعمر الحمل) مما قد يختلط باضطراب تطور الطفل وزيادة نسبة تعرضه للأمراض المزمنة.

إضافة لخطر نقص العناصر الغذائية عند اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون عند الحامل، فإن هناك مكامن خطورة أخرى في حال اتباع هذا النظام. حيث يحتاج القسم الجنيني للمشيمة إلى أكثر من 150غ غلوكوز يومياً، مما يحرض زيادة تحلل الدهون في حال نقص مدخول الكربوهيدرات كما في نظام KD، كل ذلك يؤدي إلى زيادة الحالة الكيتوزية التي لم تدرس تأثيراتها بعد على صحة الجنين. بالإضافة إلى أن زيادة تناول البروتين يعرض الطفل لخطر نقص وزن الولادة. أما زيادة تناول الدهون عند الأم الحامل فهو يعرض الجنين لخطر زيادة الوزن في مرحلة الطفولة وبالتالي احتمال تطوير الأمراض الاستقلابية ومقاومة الأنسولين.

أما بالنسبة للتحذير من اتباع KD عند المرضعات، فإن الإرضاع الطبيعي قد يحفز الحالة الكيتوزية حتى عند اتباع نظام غذائي متوازن، وذلك بسبب زيادة استهلاك الطاقة لإنتاج الحليب والتي يتم تلبيتها من خلال زيادة تناول الكربوهيدرات وتعزيز استحداث الغلوكوز عبر زيادة تحرير الحموض الدهنية ما قد يقود لتكوين الأجسام الكيتونية. يتفاقم تكوين

الأجسام الكيتونية عند المرضع في المخمصة أو في حال تقييد تناول الكربوهيدرات كما في النظام المنتج للكيتون أو في حال التمارين الشديدة.

وجدت الدراسات أن اتباع KD عند المرضع بهدف إنقاص الوزن بعد الولادة قد يحول الجسم من الحالة الكيتوزية إلى الحماض الكيتوني مما بشكل خطر كبير على حياة الأم. أما فيما يخص الرضّع فلم تؤكد الدراسات وجود أي مخاطر لديهم.

3.6.3 المرضى المسنين ومتعاطي المواد المخدرة والكحول:

مع تقدم العمر تنقص مطاوعة المرضى في الالتزام بالتعليمات الطبية، وكذلك تضعف قدرتهم على القيام بمتطلباتهم اليومية، ولذلك يجب تجنب تطبيق النظام الغذائي القائم على الأجسام الكيتونية لديهم لما يحمله من مرافقات مرضية مثل زيادة التبول وانخفاض الضغط وحدوث التجفاف. علاوة على ذلك، تتطلب بعض أنماط KD تناول مكملات غذائية، وإن نسيان تناولها قد يعرض المسنين لخطر حدوث عدم انتظام ضربات القلب ونقص الفيتامينات. كما يزيد KD من حدوث قرح الفراش عند كبار السن الذين يعانون من صعوبات في الحركة حيث تشير الدراسات إلى كون KD يضعف من التئام الجروح.

أما تعاطي الكحول والمخدرات فيعتبر مضاد استطباب لاتباع KD لكون تعاطي المواد المخدرة والكحول يزيد من خطر حدوث الحماض الأيضي، وإن اتباع نظام غذائي منتج للكيتون يقود إلى تفاقم خطر الحماض لديهم.

4.6.3 المراحل النهائية من القصور الكلوي المزمن:

عند النظر في استخدام KD لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن في المراحل النهائية، يجب أن نضع بالاعتبار أنه هؤلاء المرضى يعانون من عدم القدرة على التعامل مع الحماض لوجود ضعف في إفراز الكيتونات في البول. علاوة على ذلك، فإن المرحلة الأولية من KD تتطلب زيادة في إدرار البول وهذا يتنافى مع الموجودات المرضية في هذه الحالة. إضافة إلى الآثار الجانبية المحتملة لاتباع KD مثل اختلال توازن الكهارل وما يحمله من مخاطر قلبية وعصبية.

5.6.3 التهاب البنكرياس الحاد:

يترافق التهاب البنكرياس الحاد بنخر في خلايا البنكرياس خارجية الإفراز مما يؤدي إلى إطلاق وتنشيط التربسين وتحفيز الهضم الذاتي للنسيج البنكرياسي. يعتبر فرط شحوم الدم الثلاثية من عوامل الخطورة لحدوث التهاب البنكرياس، وهذا ما يجعل KD مضاد استطباب في هذه الحالة. ذكرت مراجعة أدبيات أن 7 حالات التهاب بنكرياس حاد تطورت عند أشخاص يتبعون KD ممن لديهم ارتفاع شحميات الدم، كما اقترحت إحدى الدراسات أن نظام KD قد ينقص عتبة حدوث التهاب البنكرياس الحاد ما يسبب تحريض حدوثه نتيجة الإجهاد المزمن رغم غياب عوامل الخطورة الأخرى.

6.6.3 مرضى هشاشة العظام:

داء هشاشة العظام هو فقد العظام لكثافتها وقوتها، ويعرف أيضاً بترقق العظام. يمكن أن يحدث هشاشة العظام في أي عمر، لكنه أكثر شيوعاً عند كبار السن، وأكثر انتشاراً بين النساء.

من المعروف أن اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون ذات الطبيعة الحمضية يحرض ارتشاف العظام وتحرير الكالسيوم إلى الدم، مما يحفز طرح الكالسيوم في البول دون زيادة امتصاص الكالسيوم المعوي. كل ما سبق يؤدي إلى فقدان الكالسيوم من الجسم مما يفاقم الأذية العظمية عند مرضى هشاشة العظام. بناء على ذلك يتوجب على مرضى هشاشة العظام تجنب هذا النوع من الأنظمة الغذائية.

7.6.3 الأشخاص غير القادرين على استقلاب الحموض الدهنية:

هناك بعض الأشخاص الذين يعانون من حالات صحية خلقية تمنع أجسامهم من استقلاب الحموض الدهنية بشكل صحيح. تشمل هذه الحالات نقص كربوكسيلاز البيروفات والبورفيريا ونقص الكارنيتين واضطرابات الأكسدة البيتائية للحموض الدهنية في الميتوكوندريا. في الحالات آنفة الذكر يكون الجسم غير قادر على استخدام الحموض الدهنية لإنتاج الكيتونات التي يمكن أكسدتها كمصدر للطاقة. إن اتباع النظام الغذائي المنتج

للكيتون مع وجود أحد هذه الاضطرابات قد يقود لاستهلاك البروتين في الجسم كمصدر للطاقة، مما قد يؤدي إلى تحريض الحماض الكيتوني. لذلك يجب أن تكون الكربوهيدرات هي المصدر الأساسي للطاقة لدى هؤلاء المرضى.

8.6.3 حالات صحية معينة:

هناك حالات صحية تتفاقم عند اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون منها التهاب المرارة واضطراب وظائف الكبد وسوء الحالة الغذائية بشكل عام والأشخاص الذين خضعوا لجراحة مجازة (مفاغرة) معدية.

7.3 تحديات اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون:

هناك العديد من التحديات التي تواجه الشخص أثناء اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون، وتشمل صعوبة الامتثال لمثل هذا النوع من الأنظمة، والقيود النفسية والاجتماعية والحاجة إلى الدعم الأسري والاجتماعي بشكل كبير لا سيما كون هذا النظام الغذائي عرضة بشكل كبير للخرافات والأقاويل.

يعتبر الامتثال للتوصيات الغذائية هو التحدي الأكثر صعوبة للاستخدام طويل الأمد للنظام الغذائي المنتج للكيتون، حيث أن المحتوى العالي من الدهون في هذا النظام قد يسبب ضعف التحمل لا سيما عند وجود آثار جانبية مرافقة تجعله غير ملائم لبعض الأشخاص.

تعتبر القيود الطبية الحيوية من التحديات المواجهة لهذا النظام الغذائي لكونه نظاماً غير متوازن ولم تُعرف بعد التأثيرات طويلة الأمد له. بالتالي ينبغي وجود متابعة طبية لتقييم حالة المريض وتعويض العناصر المعدنية والفيتامينات بشكل مكملات غذائية (مثل السيلينيوم وفيتامين د والكالسيوم)، كما تهدف المتابعة الطبية إلى تلافي الآثار الجانبية أو معاكستها في حال حدوثها.

يجدر الذكر أن بعض التحديات تواجه الطبيب المعالج للمريض الذي يتبع KD وتشمل تعديل جرعات الأدوية بما يتناسب مع حالة المريض أثناء اتباع الحمية فمثلاً قد يعاني مرضى السكري والذين يتناولون أدوية خافضة للسكر (خافضات فموية أو الأنسولين) من

انخفاض سكر الدم وهو حالة مهددة للحياة مالم يتم تعديل العلاجات لتصبح مناسبة عند البدء بتطبيق هذا النظام الغذائي.

8.3 النظام الغذائي المنتج للكيتون بين مؤيد ومعارض:

أشادت العديد من الدراسات بدور النظام الغذائي المنتج للكيتون في معالجة وتلطيف العديد من الحالات المرضية مثل دوره في المساعدة على فقدان الوزن عند البدينين، إضافة إلى فائدته في تحسين الحالة المزاجية وتخفيف المقاومة للأنسولين حيث وجد أنه يحسن التحكم بنسبة السكر في الجسم. كما أظهر هذا النظام الغذائي نتائج إيجابية عند مرضى داء السكري نمط 2 حيث سمح لهم بتقليل استخدام الأدوية الخافضة للسكر. إضافة إلى دور النظام الغذائي المنتج للكيتون في تقليل النوبات عند مصابي الصرع وفائدته في الوقاية من أمراض القلب والأوعية رغم كون الأخير عامل اختلاف بين الدراسات.

بالمقارنة مع الاستراتيجية الغذائية التقليدية والأكثر قبولاً والتي تعتمد على مستويات عالية نسبياً من الكربوهيدرات ومحتوى منخفض من الدهون، كانت الأخيرة لا تؤدي إلا إلى خسائر متواضعة في الوزن وتعاني من انخفاض امتثال المريض لها على المدى الطويل. إضافة إلى كون الأفراد المصابون بالبدانة والذين يخضعون للنمط السابق من الأنظمة الغذائية يتجهون إلى الأطعمة المصنعة التي تحتوي على سكريات بسيطة بدلاً من الكربوهيدرات المعقدة، بالتالي يمكن أن يشجع على استهلاك السكريات والكربوهيدرات المكررة التي يمكن أن تؤدي إلى تفاقم مشاكل الوزن، وتزيد خطر حدوث احتشاء العضلة القلبية في أعمار باكرة. نتيجة لذلك كان هناك اهتمام متزايد في السنوات الأخيرة بالأنظمة الغذائية المنتجة للكيتون منخفضة الكربوهيدرات.

من جهة أخرى اعترضت دراسات على نظام KD معتمدين على كون الشحوم تضر بصحة الإنسان وتقود للبدانة، حيث اعتبرت أن فقد الوزن المزعوم هو مجرد فقد وزن سريع وعابر يتبعه عودة الوزن من جديد. تبرر هذه الدراسات المشككة وجهة نظرها بكون فقد الوزن في هذا النوع من الأنظمة الغذائية لا ينتج عن الآلية الكيميائية الحيوية التي يروج لها مؤيدي هذا النظام، إنما ينتج عن تقييد الوارد من السعرات الحرارية والشعور بالشبع

المبكر نتيجة النظام الغذائي الغني بالدهون والبروتينات وبالتالي انخفاض الوارد من السعرات الحرارية.

كذلك انتقدت وجهة النظر المعارضة القيود الصارمة التي يجب تطبيقها في حال الالتزام بهذا النظام الغذائي والتي تتداخل مع الحياة الاجتماعية والعائلية. إضافة إلى وجود بعض الآثار الجانبية التي قد تمنع المرضى من الاستمرار في الحمية مثل رائحة الفم الكريهة والإمساك أو الإسهال والتشنجات العضلية والصداع وتحصي الكلى.

يضاف إلى أسباب معارضة هذا النظام كون بعض الدراسات تشير إلى حدوث ارتفاع في صميم البروتينات الشحمية الضارة Apolipoprotein B (يعد apoB عامل خطر هام لأمراض القلب والأوعية)، وبعض التأثيرات السلبية على الكلى الناتجة من المستويات المرتفعة من النيتروجين المفرز أثناء عملية التمثيل الغذائي للبروتين.

كما حذرت الدراسات المعارضة من خطر الحماض الكيتوني المحتمل حدوثه أثناء اتباع نظام KD منخفض الكربوهيدرات، رغم أن هذا الخطر غير موجود في الأشخاص الذين لديهم وظيفة أنسولين طبيعية نظراً لأن تركيز أجسام الكيتون لا يرتفع أبداً عن 8 مليمول / لتر.

ومع كل هذا الدراسات المجراة على مر السنوات لم ترجح الكفة إلى أحد الاتجاهين بشكل مطلق، وما زلنا بحاجة إلى الكثير من أجل الوصول إلى الحقيقة القاطعة. حيث ما زال البعض يفضل الابتعاد عن هذا النمط من الحميات الغذائية ويحذر منه، بينما يفضله البعض الآخر ويروج له.

الباب الثاني: القسم العملي

الحالة السريرية 1

المعلومات العامة:

- الجنس: ذكر
- العمر: 77 عام
- الوزن: 70 كغ
- الحساسية للأدوية: لا يوجد

التاريخ الطبي السابق PMH:

- مريض سكري نمط ثاني من أكثر من 20 سنة
- ارتفاع ضغط (8/14 مع العلاج بخافضات الضغط)
- انسداد شرايين تاجية سكري المنشأ تم علاجه بتركيب شبكات عبر القثطرة.
- قصة دوار دهليزي مزمن ناتج عن إصابة سابقة ب COVID-19.

التحاليل المخبرية السابقة لتطبيق نظام KD:

- السكر الصيامي 240 ملغ/دل (القيم السوية 70- 100ملغ/دل)
- السكر بعد الطعام بساعتين > 300 ملغ/دل (القيم السوية اقل من 140ملغ/دل)
- الخضاب الغلوكوزي 8.1% (القيم السوية اقل من 5.7%)

الأدوية المستخدمة سابقاً:

- خافضات السكر (ميتفورمين عيار 1000×2+ سيتاغلبتين عيار 100 + بيغليتازون عيار 45+ دياميكرون عيار 120)
- خافضات الضغط (إيتنولول عيار 50 + تيلميسارتان عيار 40+ اللوزارتان 50/12.5)
- مميعات الدم (أسبرين 81 + كليبيدوغريل)

خطة العلاج بKD:

- اتبع المريض النظام الغذائي المنتج للكيتون قليل الكاربوهيدرات عالي الدهون لمدة 24 شهر مع متابعة صيدلانية مع تعديل جرعات الأدوية في بداية الحمية وإيقاف بعضها خلال فترة الحمية

النتائج السريرية لتطبيق KD:

- تحسن القدرة البدنية والذهنية والنشاط اليومي
- انخفاض الضغط أثناء الحمية إلى 6/10 ثم تم إيقاف اللوزارتان وتخفيف التيلميسارتان ليصبح الضغط 8/12.5
- اختفاء الدوار الدهليزي بشكل كامل
- الوزن بعد النظام 63 كغ، وبعد ممارسة الرياضة زادت الكتلة العضلية وأصبح وزن المريض 69 كغ

الآثار الجانبية:

- بداية النظام الغذائي المنتج للكيتون أصبح لديه حساسية جلدية نتيجة الحمية وحكة
- رائحة فم
- رائحة بول

التحاليل المخبرية بعد خطة العلاج:

- متوسط السكر الصيامي 150 ملغ/دل
- السكر بعد الطعام بساعتين 160 ملغ/دل
- الخضاب الغلوكوزي 6.7 %

تعديل الأدوية المستخدمة بعد متابعة النظام:

- خافضات السكر (ميتفورمين عيار 500 +سيتاغليبتين عيار 50)
- خافضات الضغط (التيلميسارتان 20 + ايتنولول عيار 25)
- مميعات الدم (الكليبيدوغريل 3 مرات اسبوعياً).

الاستنتاج:

- تحسن الحالة البدنية
- انخفاض سكر الدم بنسبة 37% وانخفاض الخضاب الغلوكوزي بنسبة 17%
- انخفاض الضغط
- اختفاء الدوار الدهليزي
- الاستغناء التام عن بعض الأدوية المستخدمة وتعديل كبير بجرعات الأدوية الباقية.

الحالة السريرية 2

المعلومات العامة:

- الجنس: انثى
- العمر: 37
- الحساسية للأدوية: لا يوجد

التاريخ الطبي السابق PMH:

- مبيض عديد الكيسات (اضطراب دورة طمثية- عسرة طمث)
- قصة وزن زائد= 68 كغ/ BMI =27 لم يستجيب على الحمية بالصيام المتقطع فترة طويلة
- تساقط أشعار
- أعراض هضمية مزمنة (إمساك مزمن - نفخة- تشنج كولون)

الاستقصاءات المخبرية والشعاعية السابقة:

- الأنسولين الصباحي 8 ميلي وحدة/ل (القيم السوية 4-12 ميلي وحدة/ل)
- مقاومة الانسولين HOMO-IR =2.2 (الطبيعي 0.8-1.9)
- ايكو المبيض: يوجد مبيض عديد الكيسات.

الأدوية المستخدمة سابقاً:

- ميتفورمين عيار 850 حبة واحدة يومياً.

خطة العلاج ب KD والنتائج:

- تم اتباع النظام الغذائي المنتج للكيتون قليل الكربوهيدرات عالي الدهون لمدة 7 شهر. تلاها اتباع نظام قليل الكربوهيدرات ومتوسط البروتين لمدة 30 شهر (20-30غ كربوهيدرات مصدرها من الفواكه الكيتونية كالفريز والتوت ومن الخضروات غير النشوية، والأجبان والألبان).

الآثار الجانبية:

- لا يوجد.

النتائج بعد خطة العلاج:

- خسارة الوزن 12 كغ والوصول إلى الوزن المثالي خلال أول 7 أشهر، وتم المحافظة على الوزن من خلال الحمية قليلة الكربوهيدرات.
- الوزن الحالي=56 / BMI= 23

- إيقاف الميتفورمين.
- تحسن الأعراض الهضمية وتحسن القدرة البدنية والذهنية والنشاط اليومي.
- نمو جديد في الشعر.

الاستقصاءات المخبرية والشعاعية بعد سنة من العلاج:

- الأنسولين الصباحي 4 ميلي وحدة/ل.
- مقاومة الأنسولين HOMO-IR= 0.9.
- إيكو المبيض: سوي.

الباب الثالث: المراجع

1. Charlot A, Zoll J. Beneficial Effects of the Ketogenic Diet in Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Diabetology*. 2022; 3(2).
2. Chung N. Impact of the ketogenic diet on body fat, muscle mass, and exercise performance: a review. *Phys Act Nutr*. 2023;27(4):1-7
3. Choi J, Young TL, Chartier LB. Recurrent acute pancreatitis during a ketogenic diet-a case report and literature review. *Int J Emerg Med*. 2021;14(1):52. Published 2021 Sep 15.
4. Dyńka D, Kowalcze K, Charuta A, Paziewska A. The Ketogenic Diet and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2023;15(15):3368. Published 2023 Jul 28
5. Garofalo V, Barbagallo F, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA. Effects of the ketogenic diet on bone health: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1042744. Published 2023 Feb 2.
6. Hajder, Djordje & Hajder, Đorđe.. Nutrition And Lifestyle Habits. (2023) 7. 95-101
7. Laurent, N, Bellamy, E. L, Hristova, D, & Houston, A . Ketogenic diets in clinical psychology: Examining the evidence and implications for practice. *Frontiers in Psychology* (2024), *15*, 1468894.
8. Longo R, Peri C, Cricrì D, et al. Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients*. 2019;11(10):2497. Published 2019 Oct 17. doi:10.3390/nu11102497
9. Marinescu SCN, Apetroaei MM, Nedea MII, et al. Dietary Influence on Drug Efficacy: A Comprehensive Review of Ketogenic Diet-Pharmacotherapy Interactions. *Nutrients*. 2024;16(8):1213. Published 2024 Apr 19
10. McArtney R, Bailey A, Champion H. What is a ketogenic diet and how does it affect the use of medicines?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(4).
11. Paoli A, Ketogenic diet for obesity: friend or foe?. *Int J Environ Res Public Health*. 2014.11(2). Published 2014 Feb 19. doi:10.3390/ijerph110202092
12. Paoli, Antonio, et al. "Ketosis, Ketogenic Diet and Food Intake Control: A Complex Relationship." *Frontiers in Psychology*, vol. 6, 2015
13. Sourbron, Jo, et al. "The Ketogenic Diet Revisited: Beyond Ketones." *Frontiers in Neurology*, vol. 12, 2021

14. Vargas-Molina S, Gómez-Urquiza JL, García-Romero J, Benítez-Porres J. Effects of the Ketogenic Diet on Muscle Hypertrophy in Resistance-Trained Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19).
15. Watanabe M Tuccinardi D, Ernesti I, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev*. 2020;21(10).
16. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:3-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x
17. Zhu H, Bi D, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):11.