

# המלצות תזונתיות לחולי טרשת נפוצה



עמותת הדיאטניִת  
והתזונאיתִת בישראל

מסמך עמדה מטעם

עמותת עתיד – עמותת הדיאטניִת/תזונאים בישראל

ספטמבר 2024

## מחברי המסמך:

**הדס חרדון** - MPH, RD, מכבי שירותי בריאות, מרפאת אורח חיים בריא לחולי טרשת נפוצה  
**ד"ר איילת עומר ערמון** - PhD, מכון המחקר, המרכז הרפואי זיו, צפת  
**דפנה קיסרי** - M.Sc, RD, מכבי שירותי בריאות  
**תומר באומגרטן** - B.Sc, RD, המרכז רפואי שיבא, תל השומר, מרפאת טרשת נפוצה  
**איילת גור אריה** - M.Sc, RD, האוניברסיטה העברית בירושלים  
**דניאל חרמון** - M.Sc, RD, אוניברסיטת אריאל בשומרון  
**עדי רובין** - M.Sc, RD, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב  
**אנה אלטברג** - M.Sc, RD, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי איכילוב  
**מירב הר-אבן קרז'נר** - M.Sc, RD, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב  
**חן הלוי** - B.Sc, RD, מעונות יום לבעלי צרכים מיוחדים  
**פרופ' טלי סיני** - PhD, RD, מנהלת יחידת מחקרי התזונה, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, בית הספר למדעי התזונה, הפקולטה לחקלאות מזון וסביבה ע"ש סמית, האוניברסיטה העברית בירושלים

## יעוץ ועריכה מדעית:

**פרופ' טלי סיני**, PhD, RD, מנהלת יחידת מחקרי התזונה, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, בית הספר למדעי התזונה, הפקולטה לחקלאות מזון וסביבה ע"ש סמית, האוניברסיטה העברית בירושלים

## תודות:

**עמית גנור** – MSc, RD, מנכ"לית עמותת עתיד

## גילוי נאות (3 שנים אחרונות):

כל הכותבים מצהירים על אי ניגוד עניינים

## תקציר

טרשת נפוצה (ט"נ) - Multiple sclerosis (MS) הנה מחלה דלקתית אוטואימונית של מערכת העצבים המרכזית. המחלה מערבת פגיעה בשכבת המיאלין השומנית, שעוטפת את סיבי העצב ואחראית על הגנה ובידוד. פגיעה זו עלולה לגרום להפרעות בהעברת אותות עצביים ולתסמינים כגון: בעיות תחושתיות, קשיים בהליכה, כאבים, עייפות כרונית ודיכאון, ולפגיעה באיכות החיים של החולים.

נתונים עדכניים מצביעים על כך שגורמים תזונתיים משפיעים על מהלך המחלה ועל תסמיניה. התזונה המערבית הנפוצה עלולה להוביל להפעלה של מסלולים חיסוניים פרו-דלקתיים ולכן אינה מומלצת. למרות שישנן הנחיות תזונתיות כלליות עבור החולים בט"נ, חסר מידע לגבי רמת הראיות הנוגעות להמלצות תזונתיות ספציפיות. מסמך זה מסכם את הספרות המקצועית העדכנית בנוגע להמלצות התזונתיות לחולי ט"נ תוך שימת דגש על רמת ההוכחה וחוזק ההמלצה, כמקובל בקווי הנחיה מקצועיים.

### עיקרי ההמלצות:

**דפוסי תזונה:** התזונה המומלצת לחולי ט"נ היא התזונה הים תיכונית שהנה דלה בשומן רווי ועשירה במאכלים מן הצומח, ואשר עולה בקנה אחד עם המלצות משרד הבריאות ועם המזון המקומי ומתאימה לשינוי תזונתי ארוך טווח. ראוי לציין כי תזונה ים תיכונית היא בעלת חוזק ההמלצה הגבוה ביותר להתמודדות עם תסמין העייפות הכרונית.

**ויטמינים, מינרלים ותוספי תזונה:** רצוי לחולי ט"נ לשקול תיסוף של ויטמין D במינון שנע בין 2000 ל-4000 יחב"ל ליום להפחתה בתדירות ההתקפים ומספר הנגעים ב-MRI או עד להגעה לרמות נורמה בסרום. בנוסף, רצוי לשקול תיסוף של ויטמין B12 לשיפור באיכות החיים עד להגעה לרמה תקינה בסרום.

**מרכיבי מזון ושתייה:** רצוי לחולי ט"נ לשקול הגבלת צריכת מלח יומית לכמות של כפית ליום להפחתת נגעים חדשים מסוג T2 ב-MRI.

**פרוביוטיקה-** נכון להיום, לא קיימים מספיק ממצאים בנוגע לפרוביוטיקה וט"נ ולכן אין המלצה לתסף בפרוביוטיקה.

**השמנה-** השמנה היא מצב של דלקת כרונית קבועה בדרגה נמוכה ונמצאה כמעלה את הסיכון להחמרה מהירה יותר של מדד הנכות. קיימת חשיבות לשמירה על משקל גוף תקין בקרב אנשים עם ט"נ.

**קורטיקוסטרואידים-** גלוקוקורטיקואידים הוא הגורם השכיח ביותר של אוסטאופורוזיס שניוני הנגרם על ידי תרופות. מומלצת צריכה נאותה של סידן וויטמין D בתוכניות תזונה עבור מטופלים בתרופות אלו.

**סרקופניה-** מומלץ להתאים את צריכת החלבון למצבו התזונתי של המטופל בהתאם להערכת מידת הסרקופניה (40-25 קק"ל/ק"ג משקל גוף רצוי ולפחות 0.8 גרם חלבון/ק"ג משקל גוף רצוי).

## תוכן העניינים:

3	תקציר
5	רשימת קיצורים
6	הקדמה
9	דיאטות ואסטרטגיות תזונה
9	דיאטה דלת שומן רווי (Roy Swank)
9	דיאטה פליאוליטית מותאמת ט"נ (דיאטת ד"ר טרי וואלס)
10	דיאטה ים תיכונית
12	דיאטה קטוגנית
12	דפוסי תזונה נוספים: צמחי, דל שומן ואנטי דלקתי
13	צום לסירוגין
16	רכיבי תזונה / תוספי תזונה
16	ויטמין A
16	ויטמין B12
17	ביוטין (ויטמין B7)
17	ויטמין D
19	ויטמין E
19	מגנזיום
20	סידן
20	ברזל
21	חומצות שומן אומגה 3
22	כורכום
23	גיינג'ר
25	מרכיבי מזון ושתיה
25	מלח
25	גלוטן
26	נוזלים/הידרציה
26	קפה
27	אלכוהול
29	היבטים תזונתיים נלווים
29	פרוביוטיקה
29	השמנה
30	קורטיקוסטרואידים
31	סרקופניה
32	הפרעות בדרכי העיכול
33	דיספגיה (הפרעה בבליעה)
34	נספח
36	מקורות

Adenosine Triphosphate (ATP)  
Alpha-linolenic acid (ALA)  
Annualized relapse rate (ARR)  
Clinically Isolated Syndrome (CIS)  
Dietary Inflammatory Index (DII)  
Dietary reference intakes (DRI)  
Docosahexaenoic acid) DHA)  
DYsphagia in MUltiple Sclerosis (DYMUS)  
Eicosapentaenoic acid (EPA)  
Expanded Disability Status Scale (EDSS)  
Fatigue Severity Scale (FSS)  
Godin leisure time exercise questionnaire (GLTEQ)  
Health-related quality of life (HRQOL)  
High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)  
Magnetic Resonance Imaging (MRI)  
Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)  
Modified Paleolithic dietary intervention (MDPI)  
Monounsaturated fat (MUFA)  
Multiple sclerosis (MS) (טרשת נפוצה (ט"י)  
Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA)  
Primary–progressive MS (PPMS) ט"י מתקדמת ראשונית  
Progressive–relapsing MS (PRMS) ט"י מתקדמת ראשונית התקפית  
Randomized controlled trial (RCT)  
Recommended Dietary Allowance (RDA)  
Relapsing–remitting MS (RRMS) ט"י התקפית הפוגתית  
Secondary–progressive MS (SPMS) ט"י מתקדמת משנית  
Traditional Iranian diet (TID)  
World Health Organization (WHO)

## הקדמה

טרשת נפוצה (ט"נ) Multiple sclerosis (MS) היא מחלה אוטואימונית הפוגעת במערכת העצבים המרכזית הכוללת את המוח ואת חוט השדרה. המחלה מאופיינת בתהליך דלקתי, כרוני, הפוגע במיאלין העוטף את האקסונים [1]. ט"נ מאופיינת לרוב בהתקפים, המאופיינים בתגובה דלקתית, במהלכה כנראה משופעלים תאי מערכת החיסון ומתאפשרת הסתננות שלהם למערכת העצבים המרכזית, הגורמים לפגיעה בשכבת המיאלין, המכונה דמיאליניזציה. שכבת המיאלין מהווה חומר שומני מבודד של תאי עצב ותפקידו לאפשר מעבר מהיר ויעיל של אותות חשמליים במערכת העצבים ולחסוך באנרגיה הדרושה לתהליך. המיאלין נוצר על ידי תאי תמך מפרישי מיאלין מסוג אוליגודנדרוציטים שנמצאים במערכת העצבים המרכזית ויוצרים שכבות מיאלין סביב האקסון בתא העצב (מיאליניזציה). שכבת המיאלין מורכבת ברובה מליפידים. 70%-85% מהמשקל היבש של המיאלין הם שומנים ורק 15-30% הם חלבונים, וזאת בשונה ממברנות ביולוגיות אחרות להן יחס גבוה של חלבונים לליפידים [2]. אחת ההשערות היא שמרכיבים שונים במעטפת המיאלין עוברים זיהוי מוטעה על ידי מערכת החיסון, מה שמוביל לתגובה חיסונית ולפגיעה בשכבת המיאלין ולהפרעה בהעברת גירוי עצבי. הדלקת יכולה להיות זמנית ובתהליך תיקון עצמי יכול להיווצר מיאלין חדש באזור בו נגרם הנזק (רמיאליניזציה). המהלך ההתחלתי של המחלה אצל רוב המאובחנים מאופיין באפיזודות חולפות של הפרעות נוירולוגיות שונות: סנסוריות, מוטוריות ועוד. אולם, לאורך זמן, הפגיעה עלולה להתרחב ולהתבטא בהתפתחות מוגבלויות שונות. אבחון ט"נ מורכב, משום שעדיין אין בדיקת מעבדה מדויקת שיכולה לזהות את המחלה. לרוב, לאחר הופעת תסמינים נוירולוגיים, נוירולוג יערוך בדיקה ובהתאם ישלח לסריקה באמצעות Magnetic Resonance Imaging (MRI) של מערכת העצבים המרכזית (מוח וחוט שדרה). אם בהדמיות מזהים מוקדים באזורים שונים ולרוב גם בזמנים שונים, בהתאם לתלונות הנוירולוגיות, אזי יבוצע אבחון. האבחנה מבוססת על שילוב של המדדים הקליניים ב-MRI, בדיקות עזר נוספות ומדדים של "פיזור במקום" (מיקום הנגעים במוח ובחוט השדרה) ו"פיזור בזמן" (נגעים חדשים או מס' נגעים מזמנים שונים בעבר ב-MRI) על פי "הקריטריונים של מקדונלד" [1].

המחלה, למרות שמה, לא נפוצה, בעולם יש כ-3 מיליון מאובחנים, כששכיחות המחלה עולה ככל שמתרחקים מקו המשווה. בישראל מעריכים שיש כ-13,000 מאובחנים, כלומר השכיחות היא 151 מקרים על כל 100,000 איש [3]. המחלה מופיעה לרוב בין גילאי 20-40, אך לעיתים נדירות מתגלה בתקופת הילדות ובגיל יותר מאוחר. נשים לוקות במחלה בשיעור גבוה יותר מגברים ביחס 1:3. מה שכן נפוץ במחלה, ומכאן שמה, הם האזורים הטרשתיים, שנקראים פלאקים, ואשר נפוצים בכל חלקיה של מערכת העצבים המרכזית כפי שניתן לראות בבדיקות הדמיה, MRI, של מערכת העצבים המרכזית במוח ובחוט השדרה [1].

תסמיני המחלה מגוונים ועלולים לכלול: בעיות תחושתיות, קשיים בהליכה, כאבים, דלקת בעצב הראיה, עייפות, שלפוחית נוירוגנית ודיכאון. למרות שהמהלך הקליני של ט"נ משתנה מאוד בין המאובחנים, ניתן לאפיין סוגי מהלך מחלה עיקריים:

1. ט"נ התקפית הפוגתית- Relapsing–remitting MS (RRMS) היא הסוג הנפוץ ביותר של ט"נ ומאופיינת במהלך מחלה עם התקפים והפוגות. הופעת תסמינים חוזרים, או חדשים, עם החלמה חלקית או מלאה שלהם וללא התקדמות של המחלה בין ההתקפים. 80%-85% מחולי ט"נ מאובחנים בסוג זה.

2. ט"נ מתקדמת ראשונית- Primary–progressive MS (PPMS). מהלך פרוגרסיבי כבר מההתחלה עם תקופות אקראיות של רגיעה ועם אפשרות לשיפורים מינוריים וזמניים. 12% מחולי ט"נ מאובחנים בסוג זה [4].

3. ט"נ מתקדמת משנית- Secondary–progressive MS (SPMS). מחלה המתחילה עם התלקחויות הפוגות (RR) וממשיכה כפרוגרסיבית עם, או ללא התלקחויות, הפוגות מינוריות ותקופות של רגיעה. ההערכה היא שכ-50% מחולי RRMS יהפכו ל-SPMS לאחר 10 שנים ו-90% לאחר 25 שנים.

4. ט"נ מתקדמת ראשונית התקפית- Progressive–relapsing MS (PRMS). מהלך פרוגרסיבי מההתחלה, עם התקפים חריפים. התקופות שבין ההתקפים מאופיינות בהתקדמות מתמשכת של המחלה.

5. Clinically Isolated Syndrome (CIS) זהו מצב שבו החולה חווה באופן חד פעמי סימפטומים שונים האופייניים לט"נ אך לאחר השלמת הבירור לא ניתן עדיין להגדירו כחולה בט"נ על פי הקריטריונים האבחנתיים המקובלים. במצב זה נדרשים מעקב קליני ומעקב הדמייתי סדירים, מאחר וקיים סיכון להתפתחות ט"נ בעתיד.

על מנת לאמוד את רמת הפגיעה הניורולוגית והתפקודית בחולי ט"נ פותח מדד ה- Expanded (EDSS) Disability Status Scale [5], ומדדים נוספים, כפי שיתואר בהמשך. הטיפול בט"נ הוא משולב וכולל טיפול כרוני במטרה לצמצם התקפים ומיועד למנוע את התקדמות המחלה, טיפול בהתקף חריף, טיפול סימפטומטי וטיפול שיקומי לשיפור איכות החיים:

- טיפול אימונומודולטורי מיועד להקטין את תדירות ההתקפים ולהאט את התקדמות המחלה. בשנים האחרונות חלה התקדמות בתחום ויש מגוון תרופות הניתנות בזריקות, בכדורים או בעירוי לווריד.
- טיפול בהתקף חריף כולל בדרך כלל מתן סטרואידים במינון גבוה דרך הווריד למשך מספר ימים.
- טיפול בסימפטומים מבוסס על טיפול תרופתי שמיועד להקל על תסמיני המחלה כמו נוקשות של השרירים, עייפות, כאבים, אתגרי הסוגרים ושינויים במצב הרוח.
- פיזיותרפיה, הידרותרפיה, ריפוי בעיסוק ופעילות גופנית שומרים על טווח התנועה ועל הגמישות.
- טיפולי שיקום לגוף ולנפש.
- ייעוץ תזונתי להתאמת תוכנית אכילה מאוזנת ומותאמת למחלה ולמצבו של כל מטופל.

כיום עדיין לא ידוע מהו הגורם לט"נ, ומניחים שגורמים סביבתיים, גנטיים, וחיסוניים מעורבים באטיולוגיה שלה [6]. ההיארעות של ט"נ גבוהה יותר במדינות המערב, והוצע כי הדבר עשוי להיות קשור בחלקו לגורמים הקשורים באורח חיים. תזונה היא אחד מהגורמים הסביבתיים החשודים כמעורבים בהיבטים שונים של התהוות ומהלך ט"נ. צריכת התזונה המערבית, הכוללת מזון מעובד ביתר, שהנה עתירה בשומן רווי, סוכר, מלח ותוספים תעשייתיים, היא חלק מהשינוי הסביבתי הבולט ביותר שחל בעשורים האחרונים. כתוצאה מתזונה זו חלה עלייה במגמת ההשמנה בעולם וכן בשכיחות מחלות אוטואימוניות, בכללן, ט"נ. עודף משקל ותזונה לקויה בילדות, הוכחו כאחד הגורמים שמשפיעים על האטיולוגיה של ט"נ. כמו כן, דפוסי תזונה ותוספי תזונה מסויימים הראו השפעה על תסמיני המחלה ובספרות המקצועית מתועדים מחקרים מגוונים בנושא. אולם, תפקיד התזונה ומרכיביה במחלה עדיין אינו לגמרי ברור.

## מטרת נייר העמדה היא סיכום והערכה של הידע שהצטבר ופורסם עד כה בנושא, מתוך מטרה לגבש הנחיות תזונתיות מבוססות ראיות עבור חולי ט"נ.

מסמך זה מסכם את הספרות המקצועית העדכנית בנוגע להמלצות התזונתיות לחולי ט"נ תוך שימת דגש על רמת ההוכחה וחוזק ההמלצה, כמקובל בקווי הנחיה מקצועיים [7, 8]. נערך חיפוש מקיף במסדי נתונים PubMed, Google scholar ועוד, תוך שימוש במילות מפתח הכוללות סוגי דיאטות ואסטרטגיות תזונה, תוספי תזונה, רכיבי תזונה וט"נ, עבור מחקרים שנערכו בקרב בני אדם ופורסמו עד פברואר 2024.

הללו נבחנו תוך התמקדות בהשפעתם על חמשת התוצאים העיקריים הבאים, המקובלים להערכת מצב המחלה:

1. שיעור התקפים שנתי- Annualized relapse rate (ARR). מוגדר כמספר ההתקפים בשנה. מחושב על ידי מס' ההתקפים במהלך 365 ימים בשנה. לכל התקף נוסף יש משמעות קלינית להחמרת המחלה [9].
  2. מדד Expanded Disability Status Scale (EDSS) מקובל לאמידה ולניטור של דרגת נכות בקרב חולי ט"נ. המדד ניתן על ידי נוירולוג והוא נע בין 0-10 ביחידות של 0.5 בהתאם לעלייה בדרגת הנכות. EDSS 1-4 משמעותו חולי ט"נ שמסוגלים ללכת בלי אמצעי עזר ומבוסס על תפקוד ב-8 מדדים, כגון תפקודים תחושיים, ויזואליים, תפקוד מערכת השתן ותפקודים קוגניטיביים. EDSS 5-9.5 מוגדר כאשר יש פגיעה ביכולת ההליכה. EDSS המדורג אפס מצביע על תפקוד נוירולוגי תקין ללא תסמינים. EDSS 10 משמעותו תמותה מטי"נ. שינוי בעל משמעות קלינית הוא שינוי של נקודה 1 בחולים שה-EDSS 5.5 או פחות מכך. שינוי של 0.5 נק' נחשב בעל משמעות קלינית בקרב חולים עם EDSS גבוה מזה [5].
  3. ממצאים ב-MRI: נגעים מסוג T2 מזוהים כאזורים בחומר הלבן במוח, בעלי סיגנל גבוה ב-MRI יחסית לסיגנל נמוך. מקובל להשוות את נפח הנגעים האלו כמדד להתקדמות המחלה בבדיקות MRI תקופתיות מאחר וסריקה זו מראה את מספר הנגעים הכולל ואת עומס המחלה [10]. נגעים מסוג T1 ב-MRI נקראים גם "חורים שחורים מסוג T1" והם אזורים של נזק חמור במערכת העצבים המרכזית יחסית לנגעים מסוג T2. נגעים אלו מייצגים איבוד של אקסונים ולכן הם יכולים להסביר החמרה במצב התפקודי של החולים [11].
  4. עייפות כרונית הינה תסמין בטי"נ שמופיע אצל כ-80% מהחולים. מדד עייפות כרונית, הנפוץ לשימוש הינו Fatigue Severity Scale (FSS), ומשמש במסמך הנוכחי. מדד זה בנוי משאלון הכולל 9 שאלות ובוחר את חומרת העייפות ואת השפעתה על התפקוד היומיומי. הניקוד נע בין 0-5. (0 = עייפות רגילה, 5 = נכות כתוצאה מעייפות). שינוי של 0.5-1 נקודות במדד זה נחשב בעל משמעות קלינית [12] [13] [14]. מדד נוסף להערכת עייפות בטי"נ נקרא Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) [15] מדובר בשאלון של 21 שאלות שמעריך עייפות במונחים של תפקוד קוגניטיבי (ציון- 0-40), פיזי (ציון 0-36) ופסיכוסוציאלי (ציון 0-8). שינוי של מעל 6.2 נקודות נחשב בעל משמעות קלינית.
  5. איכות חיים – נהוג להעריך מדד זה בחולי ט"נ בשאלון ייעודי שנקרא MSQOL-54. מדובר בהרחבה של שאלון SF-36 בתוספת 18 שאלות ייחודיות לטי"נ כגון שאלות בנושא עייפות, תפקוד קוגניטיבי ותפקוד פיזי. הציון לכל חלק נע בין 0-100 כאשר ציון גבוה יותר משמעותו איכות חיים גבוהה יותר. ניתן לציין שיפור בעל משמעות קלינית החל מעלייה בציון של 5 נקודות [16] [17].
- ראוי לציין, כי בספרות המקצועית עולים תוצאים נוספים, אשר לא נבחנו במסמך זה באופן שיטתי, בהם: דכאון, תפקוד קוגניטיבי ומדדי דלקת, כגון:  $IL-1\beta$ ,  $IFN-\gamma$ ,  $TNF\alpha$  ו-IL-6.



## דיאטות ואסטרטגיות תזונה

דיאטה דלת שומן רווי (Roy Swank)

### הגדרה

דיאטה דלת שומן רווי, אשר פותחה על ידי הנורולוג ד"ר רוי סוואנק בהמשך לממצאי מחקרים אפידמיולוגיים שנערכו בנוורבגיה, בהם נבחן הקשר בין צריכת סוגי מזונות מסוימים ושכיחות ט"נ. בקרב תושבים שניזונו מתזונה עשירה בבשר וגבינות עתירות שומן נצפתה שכיחות גבוהה במידה משמעותית של ט"נ בהשוואה לתושבים שניזונו בעיקר מדגים כמרכיב חלבוני עיקרי בתזונה שלהם. הדיאטה שהוצעה ע"י ד"ר סוואנק [18], [19] מתבססת על תזונה דלת שומן רווי (עד 20 גר' שומן רווי ליום) וכן על צריכה של דגנים מלאים, ירקות, פירות, תוספת של שמן דגים ומתן תוספי ויטמינים C, E (נספח).

### מחקרי התערבות

במחקר עוקבה התערבותי שנמשך 34 שנים בהשתתפות 144 חולי ט"נ שצרכו את דיאטת רוי סוואנק ללא שילוב של טיפול תרופתי לט"נ, נבדקה השפעת הדיאטה על תדירות התקפים ועל מדד הנכות שהיה מקובל באותן שנים כאשר כל יחידה אחת שווה לשתי נק' בציון ה-EDSS המקובל היום (סקאלה של 0-6, כאשר 0 היא דרגת הנכות הקלה ביותר הכוללת התנהלות תקינה וללא ממצאים נוירולוגיים, ו-6 מציינת תמותה). נמצא ש-95% מהקבוצה שהקפידה על תזונה דלה בשומן רווי נשארו בדרגת נכות ממוצעת של 1.9 (נכות נמוכה, ללא אמצעי עזר). לעומתם, משתתפים שהתחילו מאותה דרגת נכות (נמוכה) אבל צרכו רמה גבוהה של שומן רווי, מצבם החמיר והם הגיעו לדרגת נכות ממוצעת גבוהה של 5.3 ( $p < 0.001$ ). [18, 19]. במחקר נוסף שפורסם בשנת 2018 נבחנה השפעת השתתפות בסדנה תזונתית שמעודדת תזונה צמחונית דלת שומן רווי, שכוללת דגים על תדירות ההתקפים של 78 חולי ט"נ התקפית – הפוגתית. במחקר נבחנה השפעת השינוי התזונתי בעזרת שאלוני מעקב לאורך 3 שנים. בתחילת המחקר ל-70% מהמשתתפים היה התקף בשנה שלפני ההתערבות התזונתית. שנה לאחר ההתערבות התזונתית דווחו התקפים ב-16% מהמשתתפים ( $p < 0.001$ ). שלוש שנים לאחר ההתערבות 26% מהמשתתפים דווחו על התקף, ירידה משמעותית סטטיסטית מהדווח על התקפים בהשוואה לתחילת המחקר ( $p < 0.001$ ) [20].

### מנגונים אפשריים

שומן רווי הוא בעל טמפרטורת התכה גבוהה מטמפרטורת הגוף. מחקרים בקרב חולי ט"נ הציעו ששומן זה נוטה להשתלב בממברנות התאים והופך אותן לפחות גמישות. תאים אלו מפעילים תגובה דלקתית וגורמים לפגיעה במחסום הדם-מוח והוכחו כאחת הסיבות להיווצרות ולהתקדמות ט"נ [21]. תוספת האומגה 3 והויטמינים נועדה להפחית דלקתיות [22, 23].

דיאטה פליאוליטית מותאמת ט"נ (דיאטת ד"ר טרי וואלס)

### הגדרה

בשנת 2008 פותחה על ידי ד"ר טרי וואלס, רופאה מארה"ב, דיאטה פליאוליטית מותאמת לט"נ (MDPI-) (Wahls™ diet, modified Paleolithic dietary intervention) המתאפיינת בהימנעות מגלוטן, מוצרי חלב וקטניות, צריכה בכמות מועטה של דגנים והקפדה על צריכת כמות רבה יחסית של ירקות (9 כוסות), שמחולקת ל-3 קבוצות עיקריות: ירקות עשירים בגופרית, ירקות עליים, וירקות בעלי צבעים עזים. כמו כן, הדיאטה מורכבת מצריכה גבוהה של אצות ים, מאכלים שעברו התססה (כגון כרוב כבוש, קמבוצ'יה, טמפה) ושילוב תוספי

תזונה (נספח) [24]. דיאטה זו פותחה על בסיס ניסיונה האישי של ד"ר וואלס, אשר אובחנה כחולת ט"נ, בעקבות מצבה וחשיפתה למחקר בנוגע לדיאטה המאפיינת את תזונת הלקטים והציידים בתקופה הפליאוליטית, החליטה לשנות את אורח חייה והקפידה על תזונה המבוססת בעיקרה על דיאטה זו תוך שילוב תוספי תזונה, טיפול בגירויים חשמליים נירומסקולריים, מדיטציה ועיסויים.

### **מחקרי התערבות**

במחקר רנדומלי מבוקר שפורסם ב-2017 נבחנה ההשפעה של דיאטת ד"ר וואלס בקרב 17 חולי ט"נ התקפית הפוגתית על עייפות כרונית ואיכות חיים למשך 3 חודשים. קבוצת הביקורת התבקשה לא לבצע שינויים בתזונה היומיומית השגרתית. לא נמצא שינוי משמעותי סטטיסטי בקרב קבוצת המחקר במדדי עייפות ואיכות חיים יחסית לקבוצת הביקורת. חשוב לציין שיותר מ-1/3 מהמשתתפים נשרו מהמחקר [25]. דיאטת ד"ר וואלס נחקרה בהשוואה לדיאטת ד"ר סוונק במחקר התערבותי רנדומלי מבוקר ללא סמיות שפורסם ב-2021. נבחנה מידת ההשפעה של כל אחד מסוגי הדיאטות הנ"ל על מידת העייפות הכרונית ועל איכות החיים בקרב 87 חולי ט"נ. כעבור 24 שבועות מעקב, נמצא שיפור מובהק ומשמעותי קליני במידת העייפות בשני סוגי הדיאטה יחסית למצב ההתחלתי. דיאטת סוואנק:  $p < 0.0001$ ,  $(-1.01 \pm 0.24)$ ; דיאטת וואלס:  $p < 0.004$ ,  $(-1.31 \pm 0.29)$ . יחד עם זאת, לא נמצא הבדל משמעותי בשינוי מדד העייפות בהשוואה בין שתי הקבוצות. בנוסף, בתום 24 שבועות נמצא שיפור משמעותי סטטיסטי וקליני בשתי קבוצות המחקר גם במדד איכות החיים הפיזי, יחסית למצב ההתחלתי. בדיאטת וואלס נמצא גם שיפור משמעותי סטטיסטי וקליני במדד איכות החיים המנטלי (סוואנק פיזי  $p = 0.006$ ;  $6.04 \pm 2.18$ ) (וואלס פיזי  $p = 0.0001$ ;  $14.5 \pm 2.63$ ) (וואלס מנטלי  $p = 0.0001$ ;  $11.3 \pm 2.79$ ) [26].

### **מנגנונים אפשריים**

דיאטה זו עשירה בירקות ובפירות המהווים מקור לנוגדי חימצון ורכיבים בעלי תכונות אנטי דלקתיות העשויים להפחית את התגובה הדלקתית במוח וכן את הפעילות האוטואימונית המוגברת שמאפיינת ט"נ. העלים הירוקים עשירים בקרוטנואידים וכן בויטמין K שתומך בתפקוד תקין של נירונים ועוזר לספיגת הסיידן. הירקות העשירים בגופרית כגון בצל ופטירות, עוזרים להפחית מדדי דלקת ואטרופיה מוחית, איברים פנימיים עשירים במינרלים ובוויטמינים, התורמים להשלמת הצרכים התזונתיים היומיים הנדרשים. לטענת מחברת הדיאטה, צריכה נמוכה/הימנעות מגלוטן, חלב וצריכת דגנים גבוהה עלולה להפחית את חדירות המעי והתגובה האוטואימונית. בהתאם לפרוטוקול של ד"ר וואלס, שילוב מאכלים שעברו התססה תומכים בשיפור הרכב חיידקי המעי ותוספת אצות ים עוזרת לצריכת מספקת של יוד, לתפקוד תקין של בלוטת התריס ולהעשרה בנוגדי חמצון שמפחיתים מצב דלקתי [27].

### **דיאטה ים תיכונית**

#### **הגדרה**

התזונה הים-תיכונית מייצגת את התזונה המקומית שהייתה נהוגה בקרב אוכלוסיות באזור אגן הים התיכון בשנות השישים, במיוחד, בכרתים וביוון. התזונה מתבססת על מזון מהצומח, מזון עונתי, מקומי, טרי וכמעט לא מעובד. היא עשירה בירקות, פירות, לחם ודגנים מלאים, קטניות, אגוזים, גרעינים ושמן זית. מוצרי חלב נצרכים בכמות מתונה וכן גם ביצים, דגים ועוף. בשר אדום נצרך בכמות מעטה. הארוחות מלוות בשתיית יין בכמות מעטה עד מתונה [28].

התזונה היס-תיכונית מאופיינת בצריכה גבוהה יחסית של שומן (40%-30 מסך האנרגיה). אולם, הרכב השומן בה שונה מהתזונה המערבית הרגילה: תכולת השומן הרווי נמוכה יחסית ומהווה פחות מ-8% מהאנרגיה ותכולת השומן הרב-בלתי רווי גבוהה ומהווה 25%-15 מסך האנרגיה. התזונה היס-תיכונית מתאפיינת גם בצריכה גבוהה של חומצות שומן מסוג אומגה 3 ומדגים וממקורות צמחיים ומתבטאת ביחס נמוך של חומצות שומן מסוג אומגה 6 לאומגה 3, העומד על 1:2-1:1 לעומת 14:1 בתזונה האופיינית באירופה [29].

### מחקר תצפית

מחקר חתך שפורסם ב-2020 נערך בקרב 261 חולי ט"נ בגיל ממוצע  $38.98 \pm 8.3$  שנים. במחקר זה נערכה השוואה בין שלושה דפוסי תזונה: דפוס תזונה ים תיכוני, דפוס תזונה עשיר בפירות, ירקות ומוצרי חלב דלי שומן ודפוס תזונה מערבי (עשיר בנתרן, מזונות מעובדים ביתר, בשר אדום, מזונות עשירים בשומן רווי). נערכה השוואה בין דפוסי דיאטה מבחינת מדדי דלקת כרונית, איכות חיים, מדד EDSS, שיעור התקפים וחומרת העייפות. נמצא כי בהשוואה לדפוס התזונה המערבי, בהשפעת דפוס תזונה ים תיכוני ודפוס תזונה עשיר בפירות, ירקות ומוצרי חלב דלי שומן נצפו רמה נמוכה של מדד הדלקת hs-CRP (High sensitivity C-reactive protein) ( $0.8$  מ"ג/ד"ל לעומת  $3$  מ"ג/ד"ל,  $p < 0.01$ ), ציון גבוה יותר במדדי איכות חיים של בריאות פיזית ונפשית ( $p < 0.001$ ), שיעור התקפים נמוך יותר ( $0.7$  לעומת  $1.5$ ,  $p < 0.05$ ), וציון עייפות אקוטית וכרונית נמוך יותר ( $p < 0.01$ ). לא נצפה הבדל סטטיסטי במדד ה-EDSS בין דפוסי התזונה השונים [30].

### מחקרי התערבות

במחקר רנדומלי מבוקר שפורסם בשנת 2005 נערך מעקב למשך שנה אחר 31 חולים. נבדקה ההשפעה של דיאטה דלת שומן (פחות מ-15% מסך הקלוריות בדיאטה) בתוספת אומגה 3 ( $n=15$ ) לעומת דיאטה ים תיכונית בתוספת שמן זית (עד 30% שומן מסך הקלוריות בדיאטה) ( $n=16$ ). לאחר 6 חודשים נמצא כי בהשוואה לקבוצת האומגה 3, בקבוצה שתוספה בשמן זית נצפה ציון נמוך באופן מובהק במדד העייפות (FSS) (ציון של  $51.8$  לעומת  $33.8$ ,  $p=0.035$ , בהתאמה). במדד ה-EDSS נצפה שיפור קליני (ירידה ממוצעת של  $0.07$  נקודות) בקרב קבוצת האומגה 3 ( $p=0.05$ ) לעומת, עליה לא מובהקת של  $0.35$  נקודות בממוצע במדד ה-EDSS בקבוצת שמן זית. אולם, לאחר 12 חודשים לא נמצא הבדל מובהק בין הקבוצות [31]. מחקר נוסף שפורסם בשנת 2019 עקב למשך שנה אחר 36 נשים עם ט"נ שחולקו ל-2 קבוצות (18 בכל קבוצה), האחת עוקבת אחר הדיאטה היס תיכונית במשך 6 חודשים, באמצעות מפגשים והשנייה קבוצת בקורת - ללא התערבות, קבוצת ההתערבות הציגה ירידה של  $4.6$  נקודות ( $p < 0.01$ ) במדד העייפות לעומת המדידה בתחילת המחקר, בהשוואה לעלייה של  $2.2$  נקודות ( $p=0.02$ ) בקרב קבוצת הביקורת לאחר 6 חודשי מעקב. כמו כן, נצפתה ירידה גדולה יותר במדד EDSS ( $p=0.01$ ) בקבוצת הדיאטה היס תיכוני ( $-0.98$ ,  $p=0.01$ ) לעומת עליה במדד ה-EDSS בקבוצת הביקורת ( $+0.6$ ,  $p=0.03$ ) [32]. במחקר קליני אקראי ללא סמיות שפורסם בשנת 2020, נבדקה ההשפעה על מדדי איכות חיים, מדדים אנתרופומטריים, EDSS ושיעור התקפים בקרב 34 חולי ט"נ שעקבו אחר דיאטה ים תיכונית - קבוצת ההתערבות, בהשוואה ל-38 חולי ט"נ - שהיוו קבוצת ביקורת ואשר שעקבו אחר המלצות סטנדרטיות לתזונה בריאה, למשך שנה. בקבוצת ההתערבות נצפה שיפור מובהק במדד העייפות הכרונית ( $33.93$  ( $32.97-34.89$ )) בהשוואה  $37.98$  ( $36.99-38.97$ ) בקבוצת הביקורת, כאשר ערך גבוה משמעו יותר עייפות ( $p < 0.001$ ). לא נצפה שיפור במדדים קוגניטיביים בשתי הקבוצות [33]. מחקר קליני אקראי ללא סמיות שפורסם בשנת 2022 עקב במשך 9 חודשים אחר 180 חולים ב-RRMS, שחולקו ל-2 קבוצות. קבוצת ההתערבות עקבה אחר הנחיות לדיאטה ים תיכונית ( $n=68$ ) וקבוצת הביקורת ( $n=79$ ) עקבה אחר הנחיות לתזונה איראנית מסורתית (TID)

traditional Iranian diet שהינה דלה במוצרי חלב דלי שומן ובדגנים, ועשירה בבושר אדום, שומנים מוצקים, דגנים מעובדים, צריכה מתונה של קטניות פירות וירקות. בקרב קבוצת התזונה הים תיכונית נמצא שלאחר 9 חודשים מדד העייפות הכרונית ירד באופן מובהק (72.4±17.2 ל-63.9±14.2 בהתאמה,  $p < 0.001$ ), לא נצפתה השפעה חיובית בקבוצת ההתערבות על מדד ה-EDSS [34].

### **מנגנונים מוצעים**

תזונה ים תיכונית עשירה ברכיבים שהוכחו כחשובים לתפקוד ומבנה מערכת העצבים, כמו חומצות שומן אומגה 3 ונוגדי חמצון. תזונה זו מצליחה להפחית מדדי דלקת ובמקביל מגבירה את נוגדי החמצון בגוף [31, 35].

### **דיאטה קטוגנית**

#### **הגדרה**

דיאטה דלה מאוד בפחמימות ועשירה בשומן. הרכב ייחודי זה גורם למצב מטבולי שנקרא קיטוזיס, בו הכבד מייצר גופי קטון אשר משמשים כאנרגיה לרקמות הגוף השונות כולל המוח. במצב של קיטוזיס ריכוז גופי הקטון עולה פי 3-4 מרמתם המקורית בדם, אך מאזן ההומיאוסטזיס בגוף נשמר. דיאטה קטוגנית מאופיינת בצריכת פחמימות, שהינה בדרך-כלל מתחת ל-30 גרם/יום [36].

#### **מחקרי התערבות**

במחקר קליני חד-זרועי שפורסם בשנת 2019, ללא קבוצת ביקורת, בו 19 חולי ט"נ צרכו דיאטה קטוגנית למשך 6 חודשים נראה כי הדיאטה נסבלת היטב בקרב חולים אלו. לפי השוואת סריקת MRI לפני ואחרי המחקר, לא נמצאו נבדקים עם נגעים חדשים. בנוסף, הדיאטה הקטוגנית שיפרה עייפות עם שיפור משמעותי קליני לפי שאלון ה-MFIS ( $p = 0.002$ ;  $-12.3 \pm 14.4$ ), דיכאון ( $p = 0.003$ ) ואף הפחיתה מדדי דלקת בסרום ( $p < 0.0001$ ) [37]. מחקר פרוספקטיבי התערבותי שפורסם בשנת 2022 השתתפו 65 נבדקים למשך 6 חודשים, 83% הצליחו לדבוק בדיאטה קטוגנית במהלך כל המחקר. נמדד שיפור משמעותי במצב העייפות לפי ה-MFIS שדווח על ידי הנבדקים לאחר 3 חודשים ( $p = 0.0005$ ) ו-6 חודשים ( $p = 0.002$ ). כמו-כן, נמצא שיפור קליני משמעותי ב-EDSS בקרב המשתתפים אשר הצליחו להקפיד על דיאטה קטוגנית למשך ששת חודשי המחקר ( $p < 0.0001$ ) [38].

### **מנגנונים מוצעים**

המנגנונים הביולוגיים שבהם הדיאטה הקטוגנית יכולים להטיב עם חולי ט"נ טרם התגלו במלואם, ההשערה המרכזית הינה שט"נ הינה הפרעה עצבית-דלקתית הכוללת בתוכה מתח חמצוני, תפקוד לקוי של המיטוכונדריה ודלקת. דיאטה קטוגנית מפחיתה לחץ חמצוני על-ידי הפחתת רדיקלים חופשיים והעלאת רמות נוגדי חמצון בדם אשר מגבירים את הביוגנזה המיטוכונדראלית ואף מפחיתה מדדי דלקת [39, 40].

### **דפוסי תזונה נוספים: צמחי, דל שומן ואנטי דלקתי**

#### **הגדרה**

תזונה צמחונית מוגדרת כהימנעות מאכילת בעלי חיים. אנשים בוחרים לאמץ תזונה זו מסיבות שונות כגון: חמלה כלפי בעלי החיים, שמירה על הסביבה ו/או ממניעים בריאותיים. תזונה אנטי דלקתית מאופיינת בצריכה של הרבה פירות, ירקות ואגוזים עם מגוון אנטי אוקסידנטים. ה-Dietary Inflammatory Index (DII) הוא ניקוד מספרי שנועד להעריך את ההשפעה של תזונה על מספר ביומרקרים שקשורים לדלקת. הערך המספרי נע בין ל-8.87- ל-7.98+, כשכל שהערך שלילי יותר התזונה היא

יותר אנטי דלקתית וככל שהוא חיובי יותר התזונה היא יותר פרו-דלקתית. אינדקס פרו דלקתי גבוה נמצא קשור למספר מחלות כרוניות וביניהן ט"נ [41].

#### מחקרים התערבותיים

במחקר רנדומלי מבוקר שפורסם בשנת 2016 למשך שנה בקרב 61 משתתפים חולי RRMS. נמצא כי בהשוואה לקבוצת ביקורת, ללא שינוי תזונתי, בקבוצת הדיאטה הצמחית והדלה מאוד בשומן (15% מסך הקלוריות) ניכר שיפור מובהק ומשמעותי קליני במידת העייפות ( $FSS = -0.0639$  points/month;  $p = 0.001$ ) ובמדדים מטבוליים: רמות כולסטרול ואינסולין במהלך שנת המעקב. לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות במדדי EDSS. תוצאי MRI ושיעור ההתקפים [35]. מחקר קליני אקראי שפורסם בשנת 2021 ונערך בקרב 100 חולי RRMS למשך 12 שבועות, המטופלים חולקו לקבוצה שצרכה תזונה אנטי דלקתית ולקבוצת ביקורת אשר קיבלה המלצות כלליות לעקוב אחר המלצות התזונה של ארגון הבריאות העולמי (World Health Organization (WHO). המחקר הראה ירידה גדולה יותר ומשמעותית קלינית בממד העייפות הכרונית MFIS בקרב קבוצת ההתערבות בתום 12 שבועות, בהשוואה לקבוצת הביקורת ( $p < 0.001$ ) [42]. במחקר רנדומלי נוסף שפורסם ב-2023 נערכה התערבות של תזונה דלת שומן (לא יותר מ 20% מסך הקלוריות) בקרב 39 חולי ט"נ למשך 12 שבועות. נמצא שבקרב קבוצת המחקר (20 משתתפים) היה שיפור משמעותי סטטיסטי בממד העייפות (MFIS) יחסית לקבוצת הביקורת שהמשיכו בתזונתם הרגילה (19 משתתפים) ( $p = 0.001$ , mean difference - 4.0 95% CI: -12.0, 4.0) [43].

#### מחקר תצפיתי

במחקר תצפיתי שפורסם בשנת 2023 נבדק הקשר בין תזונה אנטי דלקתית (נאמדה על ידי DII) לבין הסיכוי להחמרת המחלה. נערך מעקב למשך 10 שנים אחר 223 חולים ונמצא שבקרב חולים שצורכים תזונה שנמצאת ברבעון הרביעי של אינדקס הדלקת יש סיכוי פי 2.24 לקבל התקף ARR יחסית לחולים שצורכים תזונה שמדורגת ברבעון הראשון של אינדקס הדלקת ( $p = 0.02$ , hazard ratio = 2.24; 95% CI -1.16, 4.33) הבדל זה בעל משמעות קלינית [44].

## צום לסירוגין

### הגדרה

צום היא אחת משיטות הריפוי העתיקות בעולם. צום לסירוגין (Intermittent Fasting) היא אחת הגישות התזונתיות שנחקרות בשנים האחרונות בהקשר של ירידה במשקל ושיפור הבריאות המטבולית. בגישה זו, ההימנעות ממזון נעשית מרצון (להבדיל מהרעבה), במטרה לחקות את הדרך הקדמונית, בה בני האדם לא אכלו במשך שעות ואף במשך ימים, בהתאם לזמינות המזון. קיימות אפשרויות מגוונות לאכילה או לצום בפרקי זמן משתנים. [45] המחקרים הקיימים בנושא צום וט"נ מועטים יחסית ולא נבדקו בהם התוצאים אותם אנו בוחנים בנייר עמדה זה מלבד צום הרמדאן המפורט לעיל.

צום רמדאן הוא צום בדת האסלאמית שבו נמנעים משתייה ואכילה מזריחה עד שקיעה במשך כל חודש הרמדאן. משך הצום יכול להיות בין 11-18 שעות ביום, תלוי בעונה ובמיקום הגיאוגרפי. לפיכך צום רמדאן מהווה סוג של צום לסירוגין.

## מחקרי תצפית

מחקר תצפיתי, שנערך בקרב 80 חולי ט"נ במצב קל, בעלי EDSS קטן מ-3 אשר מחציתם צמו ברמדאן (נמנעו מאכילה ושתייה בממוצע במשך כ-13 שעות ברצף ביום) ומחצית לא צמו ברמדאן כלל. המעקב היה במהלך חודש הרמדאן ובמשך 6 חודשים אחרי סיום צום הרמדאן. לא נצפה הבדל משמעותי במדד EDSS או תדירות ההתקפים בקרב המשתתפים, לצום לא היו השפעות שליליות על המחלה [46]. במחקר עוקבה נוסף בו נבדקה השפעת צום רמדאן על 218 חולי ט"נ מסוג RRMS במצב קל (EDSS קטן מ-3), (150 נשים ו-68 גברים) על עייפות ואיכות חיים בעזרת שאלוני MFIS ושאלון איכות חיים MSQOL-54 ב-2 מועדים; יום לפני חודש הרמדאן (לקביעת baseline של המשתתפים) ויום אחרי סיום חודש הרמדאן. צום ארך בממוצע כ-14 שעות ביום. לא נמצא הבדל מובהק ברמות העייפות שדווחו המשתתפים בתום הצום (ע"י MFIS ממוצע). אולם, בשאלון איכות החיים MSQOL-54, נמצא שיפור משמעותי סטטיסטי וקליני במצב הנפשי והגופני שלהם בתום חודש הרמדאן יחסית להתחלה, ( $p=0.008$  ו- $p=0.003$  בהתאמה). אפקט השיפור לא נשמר אחרי סיום חודש הרמדאן וסיום צום לסירוגין [47].

## מנגנונים מוצעים

קיימות מספר תיאוריות מדוע הגבלה קלורית או צום הינם בעלי אפקט חיובי על מהלך המחלה. משערים שהגבלה קלורית מובילה להאטת תהליך ההזדקנות של מערכת החיסון [48]. תהליך ההזדקנות משפיע במיוחד על פעילות בלוטת הטימוס, המתבטאת בירידה בתפקוד תאי ה-T, בעוד שהגבלה קלורית משפרת את פעילות הטימוס ומשמרת רמות לימפוציטים  $CD4^+$  ו- $CD8^+$ . נראה שהגבלה קלורית משפיעה על יצור של תאי T נאיביים ומורידה יצור של תאי זיכרון מסוג T המעודדים ציטוקינים פרו-דלקתיים. הגבלה קלורית, פרט להשפעה על הומיאוסטזיס של תאי T, גורמת בנוסף לירידה בתאי B. מניחים שע"י הגבלה קלורית מצמצמים סטרס חמצוני בגוף. כמו כן, מקשרים התערבות תזונתית של צום עם שינויים במיקרוביום [49]. בנוסף לכך, עיכול הוא תהליך שדורש אנרגיה רבה, ובמצב של צום, הגוף מנתב את האנרגיה עבור ריפוי ותיקון עצמי. כמו כן, בזמן הצום יורד המתח המכני מהמעיי ומאפשר גם לו לרפא ולתקן את עצמו. חשוב לציין שהצומות אינם מתאימים לכולם וחשוב שיבוצעו תחת ביקורת רפואית.

## סיכום המלצות הוועדה:

נכון להיום, היצע המחקרים הקליניים בבני אדם אינו אחיד (מבחינת גודל מדגם, זמן מעקב, ללא כפל סמיות) וניכר כידפוסי תזונה שונים נמצאו כמשפיעים לטובה על תסמיני מחלה שונים - מדדי איכות החיים, עייפות כרונית, מדד ה-EDSS ותדירות ההתקפים. מכאן יש להתאים דפוס תזונה בהתאם למצבו הבריאותי והעדפותיו של כל מטופל. עם זאת, מאחר ונדרש שינוי ארוך טווח, מומלץ לבחור תזונה שניתן להתמיד בה לאורך זמן. לדעת חברי הוועדה, התזונה המומלצת לחולי ט"נ היא התזונה הים תיכונית שהנה דלה בשומן רווי ועשירה במאכלים מן הצומח, ואשר עולה בקנה אחד עם המלצות משרד הבריאות ועם המזון המקומי, ומתאימה לשינוי תזונתי ארוך טווח. ראוי לציין כי תזונה ים תיכונית היא בעלת חוזק ההמלצה הגבוה ביותר להתמודדות עם תסמיני העייפות הכרונית. ההמלצות לדפוסי התזונה מפורטות בטבלה 1.

**טבלה 1: סיכום המלצות הוועדה לגבי דפוסי תזונה בהתאם לחוזק ההמלצה ורמת ההוכחה**

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	ההמלצה	סוג הדיאטה
B	IIa	<u>רצוי לשקול</u> תזונה דלת שומן רווי להאטה בהתקדמות הנכות לפי EDSS ולהפחתת עייפות כרונית.	<b>דיאטה דלת שומן רווי (רווי סוואנק)</b>
C	IIb	<u>ניתן לשקול</u> דיאטה זו להפחתה בתדירות ההתקפים	<b>דיאטה צמחית דלת שומן רווי שכוללת דגים</b>
B	I	<u>מומלץ</u> דפוס דיאטה ים תיכונית להפחתת עייפות כרונית	<b>דיאטה ים תיכונית</b>
B	IIb	<u>ניתן לשקול</u> דיאטה ים תיכונית להפחתה בהתקדמות הנכות לפי מדד ה-EDSS	
B	IIb	<u>ניתן לשקול</u> דיאטה פליאוליטית מותאמת ט"נ להפחתת העייפות הכרונית	<b>דיאטה פליאוליטית מותאמת לט"נ</b>
B	IIa	<u>רצוי לשקול</u> דיאטה קטוגנית לשיפור מדד איכות חיים	<b>דיאטה קטוגנית</b>
C	IIa	<u>רצוי לשקול</u> דיאטה קטוגנית להאטה בהתקדמות הנכות לפי EDSS	
C	IIa	<u>רצוי לשקול</u> דיאטה דלת שומן/ דיאטה צמחית או דיאטה אנטי דלקתית להפחתת העייפות הכרונית	<b>דפוסי תזונה נוספים</b>
C	IIb	<u>ניתן לשקול</u> במקרים של חולים עם EDSS קטן מ-3, צום של כ-14 שעות לשיפור איכות החיים	<b>צום</b>

MRI, magnetic resonance imaging; EDSS, expanded disability status scale

## רכיבי תזונה / תוספי תזונה

### ויטמין A

#### הגדרה

ויטמין A הוא ויטמין כוהלי, הנמצא בצורת כמה תרכובות אורגניות ליפופיליות ובלתי רוויות. הוא חיוני לתפקודו התקין של הגוף ומשפיע על הראייה, תפקוד מערכת החיסון, תפקוד העור והרקמות הריריות המצפות את מערכת העיכול ומערכת השתן. ויטמין A והמטבוליטים שלו אחראים על בקרת מערכת החיסון ועל שמירת האיזון בין Th1/Th2 ו Th17/Treg והציטוקינים המופרשים מהם. ויטמין A מעודד את ההתמיינות של תאי מערכת החיסון שמעודדים בקרה על מערכת החיסון ודיכוי התגובה האוטואימונית [50].

ויטמין A יכול להגיע ממאכלים מהחי כגון: כבד (המקור העשיר ביותר), דגים, חמאה, מוצרי חלב וביצים וכן מהצומח בפרט, בירקות ופירות כתומים וירוקים כהים המכילים בטא-קרופן, אשר הופך בגוף לויטמין A.

#### מחקר תצפיתי

במחקר קליני כפול סמיות שפורסם בשנת 2015 בהשתתפות 101 חולי ט"נ: 77 נשים ו-24 גברים נבדקה ההשפעה של תוסף ויטמין A במינון 25,000 יחב"ל ליום למשך חצי שנה ועוד 10,000 יחב"ל ליום למשך חצי שנה נוספת. קבוצת הביקורת קיבלה פלסבו. תוצאות המחקר הראו שלא היה שיפור ב-EDSS בקבוצת הטיפול ( $p=0.73$ ). לא היה שיפור משמעותי בשיעור ההתקפים בין שתי הקבוצות ( $p=0.26$ ) ולא היה שיפור ב-MRI בנפח של הנגעים מסוג T2 ( $p=0.23$ ) [50].

### ויטמין B12

#### הגדרה

מקור ויטמין B12 (קובלמין) הוא במוצרים מהחי (בשר, דגים, ביצים, מוצרי חלב). B12 משמש קופקטור לשני אנזימים חשובים, אשר חוסר פעילות שלהם עלול לגרום להפרעה בתהליך המתילציה החיוני לסנתזה של DNA. לויטמין B12 תפקיד בייצור המיאלין ותפקיד בבקרה על מערכת החיסון. בין היתר, בקרה על פעילות הציטוקין TNF $\alpha$ . מחסור ב-B12 גורם לייצור בלתי תקין של מעטפת המיאלין ולהגברת התגובה הדלקתית ועלול להוות טריגר לתגובה אוטואימונית ולהחמרת הפגיעה במעטפת המיאלין [51].

#### מחקרים תצפיתיים

רמות נמוכות של ויטמין B12 נצפו בחולי ט"נ בישראל [52]. הוצע שבנוסף לתפקידו כקו-פקטור ביצירת המיאלין, יש ל-B12 גם השפעות נוירולוגיות והשפעות על מערכת החיסון, ממצאים אלו מעלים את האפשרות שקיים קשר בין שתי ההפרעות. יחד עם זאת, מספר עבודות לא תמכו בקשר בין חוסר B12 לט"נ [53, 54].

#### מחקר התערבות

מחקר כפול סמיות שפורסם ב-2019 נערך בקרב 50 חולי RRMS. מחציתם קיבלו 3 מנות זריקה של ויטמין B12 (1,000 מק"ג) בהפרש של חודש וחומצה פולית של 5 מ"ג מדי יום והמחצית השנייה קיבלה פלצבו וזריקת מי מלח (באותם מינונים ותזמונים). איכות החיים נמדדה באמצעות שאלון MSQOL-54 ונמדד שיפור משמעותי במדד איכות החיים בקבוצת B12 ( $p=0.001$ ). שיפור במצב אנמיה בהשפעת מתן ויטמין B12 וחומצה פולית חושפים את התפקיד הפוטנציאלי של שני ויטמינים אלו בשיפור איכות החיים של חולי ט"נ [55].



## ביוטין (ויטמין B7)

### הגדרה

ביוטין הוא קו-פקטור בסינתזת חומצות השומן, אנרגיה תאית (ATP) Adenosine Triphosphate ובתמיכה בתיקון המיאלין. הביוטין מצוי במזונות כמו ביצים, בשר חזיר, דגנים וירקות ירוקים, ההמלצה לצריכה יומית של ביוטין בבני 19 שנים ומעלה היא 30 מיקרוגרם. לרוב ניתן לקבל רמה מספקת של ביוטין מהתזונה. מניחים שביוטין במינון גבוה מגביר את פעילות המיטוכונדריה ויצור אנרגיה תאית שחיונית למניעת ניוון הנוירונים ופוטנציאל ליצור ותיקון שכבת המיאלין [56].

### מחקרי התערבות

במחקר כפול סמיות שפורסם בשנת 2016 השוו מתן מינון גבוה של ביוטין MD1003 (במינון של 300 מ"ג) לעומת פלצבו למשך 12 חודשים בקרב 154 משתתפים עם PPMS ו-SPMS. נמצא כי בחולי ט"נ פרוגרסיבית התוסף הפחית את התקדמות הנכות (לפי EDSS ומבחן הליכה של 25 מטר) לאחר 12 חודשים אצל 13% מהנבדקים בקבוצת ההתערבות, ואילו בקבוצת הביקורת לא חל כל שיפור בזמן זה effect estimate for difference in  $(p=0.005, \text{proportions: } 0.13; \text{ asymptotic } 95\% \text{ CI: } 0.06-0.19)$ . לא נמצאה השפעה לתיסוף על מדדי העייפות ואיכות החיים [57]. במחקר התערבותי כפול סמיות רב מרכזי שפורסם ב-2020 וכלל 642 משתתפים, נמצא שתוסף ביוטין MD1003 לא שיפר משמעותית את מדד הנכות בחולי ט"נ מתקדמת, כמו כן חשוב לציין, שהיו תופעות לוואי ועוד לא ברור אם התוסף בטוח [58]. במטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2021 שכללה 3 מחקרים מסוג RCT ו-889 חולי ט"נ מתוכם 830 עם ט"נ פרוגרסיבית, נבדקה ההשפעה של 300 מ"ג ביוטין (MD1003) ליום בהשוואה לקבוצת פלצבו למשך 12-15 חודשים ונמצא שתוסף ביוטין במינון זה הראה שיפור משמעותי בהליכה של 25 מטר ( $RR 2.06; 95\% \text{ CI } 1.04-4.09$ ) ללא שיפור משמעותי סטטיסטי ב-EDSS [59]. ייתכן שחלק מהחולים עם ט"נ לא הגיבו לטיפול בביוטין גם בשל היעדר מרכיבי תזונה אחרים, כגון ברזל. בנוסף לביוטין, ברזל נחוץ ליצור אנרגיה ולביוסינתזה של כולסטרול ושומנים. גם ביוטין וגם ברזל נדרשים למיאלינציה במהלך היצור של שכבה זו בינקות [60].

### מנגונים אפשריים

מניחים שביוטין במינון גבוה מגביר את פעילות המיטוכונדריה ויצור אנרגיה תאית שחיונית למניעת ניוון תאי עצב עם פוטנציאל לתיקון שכבת המיאלין.

## ויטמין D

### הגדרה

בין 80-90% מויטמין D בגוף האדם נוצר על ידי חשיפת העור לקרינה אולטרה סגולה מסוג UVB ורק 10-20% מקורו מהדיאטה. ויטמין D והמטבוליט הפעיל העיקרי שלו  $25(OH)D$  Dihydroxy vitamin D<sub>1,25</sub> ממלאים תפקיד מכריע בשמירה על מטבוליזם בריא של סידן ובהומאוסטזיס של תאי מערכת העצבים ומערכת החיסון. במחקרים אפידמיולוגיים וגנטיים נמצא קשר בין רמות נמוכות של ויטמין D וסיכון לחלות בט"נ. רמות נמוכות של ויטמין D בסרום בסביבות  $50 \text{ nmol/L}$  ( $20 \text{ ng/ml}$ ) נמצאו קשורות להיארעות גבוהה של ט"נ [61].

### מחקרים תצפיתיים

מאמר סקירה שפורסם בשנת 2018 שהתבסס על נתונים ממחקר התערבותי שלב 3 בתרופה לט"נ Gilenya™ כלל 829 מטופלים שחולקו לשלוש קבוצות, לפי מידת ההתמדה שלהם בלקיחת תוסף ויטמין D: 1 אנשים

שלקחו את התוסף באופן יום-יומי, 2) אנשים שלקחו את התוסף באופן ארעי (3 אנשים שלא לקחו את התוסף. הבדיקות נערכו ב-2 נקודות זמן, הראשונה - 12 חודשים לאחר תחילת הניסוי ופעם נוספת - 24 חודשים מתחילת הניסוי. נמצא כי לא היה שינוי במדד ה-EDSS או בשיעור ההתקפים השנתי בין הנבדקים שלקחו את התוסף לאלה שלא. לעומת זאת, נמצא שיפור בממצאי ה-MRI עם ירידה במספר הנגעים החדשים מסוג T2 באופן מובהק קליני בקבוצה שלקחה ויטמין D באופן יום-יומי בהשוואה לקבוצה שלא לקחה את התוסף בשתי נקודות הזמן (p=0.038 12M) ו-(p=0.009 24M) [62]. במחקר פרוספקטיבי אקראי שפורסם בשנת 2015, עם 1482 חולי RRMS שקיבלו 2 מינונים של בטאפרון למשך שנתיים בו נבחנה השפעת רמות 25(OH)D בסרום על התקדמות המחלה בקרב חולים שנטלים את התרופה בטאפרון. נמצא שלחולים עם רמות מעל 50.0nmol/L של ויטמין D בסרום היה פחות סיכוי לנגעים חדשים (RR 0.69; 95% CI, 0.55-0.86; p=0.001). הסיכוי הנמוך ביותר לנגעים חדשים נמצא בקרב חולים עם רמות ויטמין D מעל 100.0 nmol/L לפי בדיקות MRI (RR 0.53; 95% CI; 0.37-0.78; p=0.002). לעומת זאת, לא נמצא הבדל משמעותי בין מדד ה-EDSS או שיעור התקפים השנתי לבין רמת ויטמין D בסרום [63].

### מחקרי התערבות

מטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2018 כללה 12 מחקרים התערבותיים (RCT) ו-933 חולי ט"י, מתוכם 464 קיבלו ויטמין D והיתר לא. נבדק האם ויטמין D מפחית את מספר ההתקפים הממוצע לשנה, גורם לשינוי של לפחות נקודה אחת במדד ה-EDSS במשך תקופה של 6 חודשים ולשינויים של הנגעים מסוג T1 ו-T2 בהדמיית MRI. נמצא כי התיסוף לא הפחית את מספר ההתקפים, לא הפחית את מדד ה-EDSS, לא הפחית את מספר הנגעים לפי MRI ולא השפיע על איכות החיים [61] מחקר התערבות שנערך למשך שנתיים ופורסם בשנת 2019 בקרב 181 חולי ט"י שמתופלים בבטאפרון, נבחן תיסוף ויטמין D במינון 100,000 יחב"ל לשבועיים בהשוואה לפלסבו. נמצא כי במטופלים שקיבלו את התיסוף, מספר הנגעים מסוג T1 היה נמוך יותר משמעותית (p=0.025), דירוג ה-EDSS היה נמוך יותר (p=0.026), ומספר ההתקפים השנתי היה נמוך יותר (p=0.012) בהשוואה לקבוצת הביקורת. תוצאות אלה של ההשפעת תיסוף ויטמין D היו בעלות משמעות קלינית לשיפור ט"י [64] (RR 0.395; 95% CI; 0.186-0.012; p=0.01).

מאמר סקירה שהתבסס על 19 מחקרים קליניים והתפרסם ב-2023 מתוכם ב 15 נבדק שיעור התקפים. נכללו 554 חולים שקיבלו ויטמין D ו-456 חולים שלא קיבלו את התוסף, ב-10 מהמחקרים לא נמצאה השפעה משמעותית של תוסף ויטמין D על תדירות ההתקפים. 8 מתוך 13 RCT בהם נבדקה השפעת תיסוף ויטמין D על מדד ה-EDSS, נכללו 469 חולים שטופלו בויטמין D ו-353 חולים ששימשו כביקורת. דווח כי המחקרים היו הטרוגניים מידי על מנת להגיע למסקנות בנוגע להשפעת התיסוף. ב 5 מחקרים דווח על יתרון, בעוד ב 8 מחקרים לא נמצא שינוי ב-EDSS בקבוצת ההתערבות יחסית לקבוצת הביקורת. בתשעה מחקרי RCT בהם נבדקה השפעת תיסוף ויטמין D על מס' נגעים חדשים ב-MRI נכללו 278 חולים שקיבלו תיסוף אל מול 228 חולים ללא תיסוף. נצפתה ירידה במס' הנגעים החדשים ב-MRI שהיא בעלת משמעות קלינית [65].

### מנגונים מוצעים

גורמים רבים כגון חשיפה לשמש, הזדקנות, השמנה, עישון, פעילות גופנית ודיאטה יכולים להשפיע על רמות ויטמין D [63]. ויטמין זה מווסת אלפי אזורים גנומיים בעלי השפעה על תאי מערכת החיסון ומכאן משרה סבילות אימונולוגית בתאי T ומפחית תגובות דלקתיות של סוגים שונים של תאי חיסון, שמעורבים בפתוגנזה

של ט"ינ [66]. מכאן, לויטמין D יש יכולת לווסת תגובות חיסוניות מולדות ונרכשות. מחסור שלו קשור לעלייה בפעילות אוטואימונית, כמו גם עליה ברגישות לזיהומים [66].

## ויטמין E

### הגדרה

$\alpha$ -tocopherol היא התרכובת העיקרית של ויטמין E בעלת תכונות נוגדות חמצון ואימונומודולטוריות (דיכוי מערכת החיסון) חשובות. בין היתר ויטמין E שומר על מבנה תקין של חומצות שומן PUFA ומונע את חמצונון. ויטמין E מסיס בשומן ונמצא בשמנים, נבט חיטה, אגוזים שונים וירקות ירוקים [67].

### מחקר תצפיתי

מחקר פרוספקטיבי שפורסם בשנת 2013 נערך בקרב 88 חולי RRMS המטופלים עם בטאפרון, שהשתתפו במחקר RCT לתיסוף חומצות שומן אומגה 3, והיו במעקב שכלל בדיקות דם ו-MRI למשך שנתיים. במחקר זה נבדק הקשר בין ריכוזי  $\alpha$ -tocopherol בדם לבין פעילות המחלה בחולי ט"ינ ומצא שכל עלייה של  $10 \mu\text{mol/L}$  ברמות הסרום של ויטמין E - קשורה עם סיכוי מופחת ב-36% להופעת נגעים חדשים מסוג T2 ב-MRI ( ברמות הסרום של ויטמין E - קשורה עם סיכוי מופחת ב-36% להופעת נגעים חדשים מסוג T2 ב-MRI )  
[23] (95% CI; 36.8 (59.8–0.5)%; p=0.048.

## מגנזיום

### הגדרה

מגנזיום ממלא תפקיד פיזיולוגי חשוב ומעל 300 אנזימים תלויים בו. מגנזיום נמצא לא רק בתוך התאים, אלא גם במחזור הדם ובנוזל השדרה. ריכוזו בסרום נע בדרך כלל בין  $1.7\text{--}2.3 \text{ mEq/L}$  ועשוי לרדת במהלך מספר מצבים פתולוגיים [68]. ריכוז נמוך של מגנזיום במחזור הדם נמצא קשור לפגיעה בחדירות האנדותרל במחסום דם מוח בט"ינ [69]. מגנזיום הוא מינרל שחשוב להתכווצות והרפיית השרירים. מאידך גם מרפה כלי דם ויכול להגביר זרימה וליצור תחושת חום ברגליים. השיטה הנפוצה להערכת מצב המגנזיום היא בדיקת מגנזיום בסרום. המקורות התזונתיים העיקריים של מגנזיום הם אגוזים וקטניות, כמו גם אורז, שיבולת שועל וירקות ירוקים בעלי עלים.

### מחקרים תצפיתיים

בעבודה שפורסמה בשנת 1990 נבדק ריכוז המגנזיום במוח של 4 חולי ט"ינ בהשוואה ל-5 בריאים. נמצא ערך נמוך משמעותי בדגימות נתיחה שנלקחו מ-26 אתרים של רקמות מערכת העצבים המרכזית אצל חולי ט"ינ, בעיקר בחומר הלבן של מערכת העצבים המרכזית, ובפלואקים של דגימות מנגעי ט"ינ [70]. גם בסרום רמת המגנזיום הייתה נמוכה משמעותית בחולי ט"ינ בהשוואה לבריאים אך עדיין בטווח התקין [71], בעבודה אחרת שפורסמה בשנת 2022 לא נמצא הבדל [72]. במאמר סקירה שפורסם בשנת 2018 תוארה השפעה של הרכב התזונה על עייפות. תוארו שני מחקרים שכללו דיאטה עם צריכה מספקת של מגנזיום נמצאה קשורה בשיפור בתסמיני עייפות [73].

### מנגונים אפשריים

מגנזיום יוצר אינטראקציה עם מינרלים ומתכות אחרות כמו סידן, אבץ ואלומיניום, משפיע על מערכת החיסון ומשפיע על תכולת היסודות הללו ברקמות מערכת העצבים המרכזית. בגלל אינטראקציות אלו, מחסור במגנזיום עלול להיות גם גורם סיכון באטיולוגיה של ט"ינ [74].

## סידן

### הגדרה

סידן הוא מינרל המצוי בדם, בתאי רקמות רבות בגוף, בנוזל הבין תאי (1%) ובעיקר בעצמות ובשיניים (99%). הסידן נחוץ לתפקודים רבים, ביניהם: התכווצות והתרחבות כלי הדם, תפקוד שרירים, העברה עצבית, תקשורת תוך תאית, הפרשת הורמונים, קרישת הדם, תפקוד הכליות, נשימה ועוד. ריכוז יוני הסידן בדם, ובנוזל הבין תאי נשמר באופן קפדני באמצעות בקרה הורמונלית וגיוס הסידן ממאגריו בעצם [75]. ה-Institute Of Medicine עדכן בסוף שנת 2010 את ה-DRI (ערכי ייחוס של צריכה תזונתית dietary reference intakes) לגבי סידן, לפיכך מומלצת צריכה של בין 1000-1200 מ"ג סידן ליום למבוגרים מעל גיל 18. רמת הצריכה היומית המרבית היא 2500 מ"ג למבוגרים עד גיל 50 ו-2000 מ"ג למבוגרים מעל גיל 50. ההמלצות מתייחסות לסך צריכה מתזונה ומתוספי תזונה ומשקפות את כמויות הסידן האלמנטרי הנדרשות לבריאות העצם [75]. בעבודה שפורסמה בשנת 2016 נמצא שלחולי ט"נ יש שכיחות גבוהה יותר של צפיפות עצם נמוכה מאשר לשאר האוכלוסייה ולכן ייתכן ויש מקום למעקב קבוע אחר צפיפות העצם, רמות ויטמין D והמלצה לפעילות גופנית [76].

## ברזל

### הגדרה

ברזל בזרם הדם חיוני לתפקוד תקין של כל מערכות הגוף ובעיקר למערכת העצבים המרכזית. רמת הצריכה היומית המומלצת של ברזל לגבר בוגר היא 8 מיליגרם ולאישה בגיל הפוריות 15 מיליגרם. ערכים חריגים בחילוף החומרים של ברזל עלולים להוביל למוות של תאי עצב. ברזל עלול להשתחרר בעת פגיעה בשכבת המיאלין ולגרום לעקה חימצונית ברקמות המוח [77].

### מחקרי תצפית

במטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2022 שכללה 27 מאמרים ו-2895 משתתפים נבדק האם יש הבדל בריכוזי ברזל (בנוסף לאבץ, מנגן, מגנזיום, סלניום, ונחושת) בדם של חולים עם ט"נ בהשוואה לריכוזם בקבוצת ביקורת בריאה. נמצא שרמות הברזל (והאבץ) היו נמוכות משמעותית בחולי ט"נ ( $p=0.005$ ) [72]. בעבודה שנעשתה בישראל ופורסמה בשנת 2019 נמצא שבהשוואה לקבוצת הביקורת, חולי ט"נ צורכים פחות ברזל מהמזון ( $p=0.008$ ) וכן בעלי רמות נמוכות של ברזל בסרום ( $p=0.043$ ). בנוסף, נמצאה צריכה ממוצעת נמוכה יותר של ברזל בחולים עם דירוג קליני קשה (EDSS מעל 3.5) בהשוואה לחולי ט"נ במצב קל יותר ובריאים ( $p=0.05$ ). צריכת הברזל בקרב החולים היתה נמוכה מהרמה היומית המומלצת לצריכת ברזל בקרב נשים [78].

**הגדרה**

חומצת שומן אומגה 3 משתייכת לקבוצת חומצות השומן הרב בלתי רוויות (PUFA-Acids Fatty Polyunsaturated) שמאופיינות לפי מרחק הקשר הכפול הראשון מקצה המתיל. בני אדם אינם מסוגלים לייצר חומצות שומן אומגה 3 ואומגה 6 קצרות שרשרת, המכילות 18 פחמנים, ולכן הן חומצות שומן חיוניות שיש לקבל מהמזון. ישנם 3 סוגים עיקריים של חומצות שומן מסוג אומגה 3:

1. חומצה אלפא לינולנית (ALA=Alpha-linolenic acid) - מורכבת מ-18 אטומי פחמן, מקורה מתזונה צמחית: זרעי פשתן, זרעי צ'יה, זרעי המפ, אגוזי מלך, רגילת הגינה ועוד.
2. חומצה איקוסאפנטאנואית (Eicosapentaenoic acid=EPA) מורכבת מ-20 אטומי פחמן. היא חומצה חיונית בממברנות של תאי הגוף, ומהווה מולקולת בסיס למרכיבי מערכת החיסון. מצויה בעיקר באצות, פלנקטון ודגי ים ממעמקים כמו דגי הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים, טונה וכן פורל ולברק. זמן מחצית החיים של מולקולת EPA בגוף הינו כשבועיים.
3. חומצה דוקוסאהקסאנואית (Docosahexaenoic acid=DHA) מכילה 22 אטומי פחמן. מצויה בכמות גדולה בחלב אם, וחיונית עבור הזנת מוח התינוק המתפתח. מבין חומצות השומן הבלתי רוויות ארוכות השרשרת, חומצה זו היא השכיחה ביותר במוח וברטינה שבעין. זמן מחצית החיים של מולקולת DHA בגוף הינו כשנתיים.

ההמלצה לצריכה יומית של Alpha-linolenic acid מהמזון היא 0.6-1.2 אחוזים מסך האנרגיה היומית הנצרכת. ההמלצה לצריכה של EPA ו DHA מתוספים היא 250-500 מ"ג. תוספי אומגה 3 ממקורות שונים, לרוב משמן דגים המיוצרים על פי תקני איכות קפדניים, אמורים להיות נקיים מזיהומים הנלווים בדרך כלל לדגים כמו כספית ומתכות נוספות. ההמלצות כיום הן לשמור אותן במקום קריר ומוצל, יחד עם זאת, רצוי שישמרו בקירור, במטרה לשמור על איכות השומנים וצמצום החמצון שלהם [79].

קבוצת חומצות השומן הרב בלתי רוויות (PUFA) הן חומצות השומן הכי נפוצות בבניית תאי מערכת העצבים המרכזית וכוללת את משפחות אומגה 3 ו-6 [80]. במחקר פרוספקטיבי שפורסם בשנת 2017 בהשתתפות מאות אלפי נשים במחקר האחיות נמצא קשר הפוך מובהק בין צריכת PUFA מסוג אומגה 3 ALA נסיון לט"י [81].

**מחקרי התערבות**

מחקר כפול סמיות מבוקר שפורסם בשנת 1989 נערך בקרב 312 חולי ט"י. במחקר זה נבחנה השפעת תיסוף יומי של שמן דגים שכלל כמה סוגי PUFA עם דגש על אומגה 3 (1.7 גר' של EPA ו-1.14 גר' של DHA) לעומת פלצבו על תסמיני ט"י. בקבוצת ההתערבות שכללה 155 חולי ט"י נמדדו פחות התקפים בממוצע בהשוואה לקבוצת הביקורת (n=157), אם כי לא באופן מובהק (p=0.07) [82]. במחקר אקראי, כפול סמיות, מבוקר שפורסם בשנת 2012 ונערך בקרב 92 חולים מאובחנים חדשים (לפני טיפול תרופתי לט"י) מנורבגיה, המשתתפים חולקו באקראי לקבוצה שלקחה למשך חצי שנה מידי יום תיסוף חומצות שומן אומגה 3 (1,350 מ"ג EPA ו-850 מ"ג DHA) או פלצבו. לא נמצאו השפעות מועילות על פעילות המחלה בין הקבוצות לפי מדדי MRI. כמו כן, בהשוואה לפלסבו לא נצפו הבדלים בהתקדמות המוגבלות, העייפות ואיכות חיים (FSS) [83]. במחקר כפול סמיות אקראי שפורסם בשנת 2015 נבדקה התערבות של חצי שנה בקרב 100 חולי RRMS שחולקו ל-3 קבוצות: הראשונה קיבלה תוספת של שמן זרעי המפ (זרעים עשירים באומגה 3), שמן נר הלילה והמלצה על תזונה "חמה" טבעית (מוגדר על ידי רפואת המזרח כמאכלים בעלי אפקט מחמם על הגוף כגון גיניגר וקינמון), הקבוצה השנייה קיבלה שמן

זית; הקבוצה השלישית קיבלה את השמנים כמו הקבוצה הראשונה ללא המלצה תזונתית. לאחר 6 חודשים, נמצא שיפור קליני משמעותי בקבוצות שקיבלו את השמנים של ההמפ ושמן נר הלילה במדד ה-EDSS [84]. סקירה שיטתית ומטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2019 נבדקה ההשפעה של תוסף אומגה 3 על מדד ה-EDSS ועל ביטוי ציטוקינים (כמדד לדלקת) בחולי ט"נ. נמצא שתוסף אומגה 3 הפחית משמעותית את ריכוז הציטוקין המעודד דלקת TNF $\alpha$  בהשוואה לפלסבו, אך לא הייתה השפעה על מדד ה-EDSS [22]. בסקירה מקיפה אשר פורסמה בשנת 2020 אודות השפעת התערבויות בבתזונתיות שונות על תסמיני ט"נ, ב 11 מחקרים שבחנו השפעת תוסף PUFAs בהשוואה לחומצות שומן חד בלתי רוויות (Monounsaturated fat (MUFAs) לא נמצאו הבדלים משמעותיים מבחינת מספר התקפים, הידרדרות קלינית והתקדמות הנכות.

במאמר סקירה שפורסם בשנת 2021 נמצא שחומצות שומן אומגה 3 ותוספי שמן דגים היו בעלי השפעה מועילה בחולי ט"נ. נמדדו פחות התקפים, שיפור ברמת הציטוקינים (סמני דלקת) TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , כמו גם הטבה במדד איכות החיים של חולי ט"נ. המחברים סיכמו כי מומלצת תוספת יומית של 4 גרם אומגה 3 או שמן דגים. עם זאת, היעילות של מינון זה משתנה בהתאם לגורמים שונים, ביחוד ההתקדמות ומצב המחלה לפני תחילת התוסף [85]. בעבודה שפורסמה בשנת 2021 בחנו את ההשפעה של תוסף תזונה המכיל אומגה 3 ואומגה 6 (12,150 מ"ג PUFAs) ומספר ויטמינים נוגדי חמצון למשך 24 חודשים על פרמטרים הקשורים להליכה ב-51 חולים עם ט"נ בהשוואה לפלצבו המכיל שמן זית. הקבוצה עם תוסף התזונה השתפרה משמעותית בפרמטרים של הליכה בהשוואה לקבוצת הפלסבו [86]. במחקר רב מרכזי, אקראי, מבוקר פלצבו שפורסם בשנת 2022, ניתן ל-61 חולי ט"נ קוקטייל Neuroaspis plp10 המכיל PUFAs (12,150 mg) וויטמינים נוגדי חמצון. לאחר 30 שבועות נמדדה ירידה משמעותית קלינית של 80% ARR ושל 73% במדד ה-EDSS, כמו גם הפחתה במספר הנגעים בסריקות MRI ( $p=0.01$  ו- $p<0.0001$ ) בקבוצת ההתערבות לעומת הפלצבו [87].

### מנגונים אפשריים

חומצות השומן ממשפחת ה-PUFA בעלות מגוון השפעות על מבנה התאים, מערכת החיסון והרכב המיאלין. במידה והגוף מכיל רמה גבוהה של אומגה 6 מסוג חומצה ארכידונית עלולים להיווצר פרוסטגלנדינים ומולקולות נוספות המשמשות כחומרי בניה לתהליכי דלקת [88] ולעורר את מערכת החיסון שעלולה לתקוף את מעטפת המיאלין. לעומת זאת, רוב סוגי האומגה 3 הם בעלי תפקיד חשוב בהרכב ובמבנה מערכת העצבים המרכזית, ומחסור בהם עלול לפגוע במיאלין [82]. מרבית חומצות השומן מסוג אומגה 3, מלבד היותן חומר בניה במערכת העצבים המרכזית, בממברנות התאים וכחלק משכבת המיאלין, יכולות לשמש כחומר בסיס בניה מתווך במערכת החיסון ליצירת דלקת מתונה [89].

### כורכום

#### הגדרה

כורכומין הינו פוליפנול, רכיב טבעי פעיל הממוצה מתוך שורש הכורכומין. הוא נמצא בשימוש תרבותי ורפואי נרחב בעולם, החל משנת 1900 לספירה. הוא פיטוכימיקל בעל תכונות אנטי דלקתיות ואנטי אוקסידנטיות חזקות. קיימים מחקרים אודות סגולותיו הרפואיות בהקשר לפעילות אנטי-בקטריאלית, והוא נחקר עד היום כאמצעי למניעה וטיפול של תחלואה כרונית [90].

## מחקר התערבותי

במחקר התערבות שפורסם בשנת 2021 נבדקה האפקטיביות של כורכומין בקרב 80 חולי RRMS שמתופלים ב-IFN-β-1a שחולקו לשתי קבוצות שוות וקיבלו תוסף כורכומין או פלסבו למשך 24 חודשים. שיעור הנשירה מהמחקר היה גבוה מכדי לאפשר מסקנות ברורות, הממצאים הצביעו על כך שכורכומין עשוי להוסיף ליעילות אינטרפרון במדדי דלקת בטי"נ, אך לא נמצאה השפעה במדד EDSS ובפרמטרים של MRI [91].

## גינג'ר

### הגדרה

זנגביל, המכונה גם גינג'ר, הוא צמח עשבוני רב-שנתי המתנשא לגובה של כמטר. הוא יוצר קנה-שורש מעובה. מקורו בדרום-מזרח אסיה. טעמו חריף ומרענן, משמש לתיבול במגוון רחב של סגנונות, ולתוספת במשקה חם. הזנגביל משמש כצמח מרפא בארצות המזרח וארצות ערב מדוריי דורות. במספר מחקרים נמצא שהחומר הפעיל בגינג'ר, הגינג'רול, בעל תכונות אנטי דלקתיות, מדכא מעבר של תאים מעודדי דלקת ממערכת העצבים הפריפרית למרכזית, מפחית דלקות במערכת העצבים ובעל פוטנציאל להגדלת בניה מחדש של מעטפת המיאלין [92].

## מחקר התערבותי

במחקר התערבות אקראי רנדומלי שפורסם בשנת 2023 ונמשך 12 שבועות, נבדק ההשפעה של תוסף 500 מ"ג גינג'ר, 3 פעמים ביום, על פרמטרים שונים בחולי ט"נ. במחקר השתתפו 52 חולי RRMS שחולקו לשתי קבוצות. בהשוואה לקבוצת הביקורת, בקבוצת ההתערבות הייתה ירידה משמעותית סטטיסטית וקלינית ב-EDSS  $(-0.54 \pm 0.58$  vs.  $0.08 \pm 0.23$ ,  $p < 0.001$ ) [92].

## סיכום המלצות הוועדה

מבין הויטמינים, המינרלים והתוספים שנבחנו בהתאם לחוזק ההמלצה ורמת ההוכחה הגבוהים ביותר, רצוי לחולי ט"נ לשקול תיסוף של ויטמין D במינון שנע בין 2000 ל-4000 יחב"ל ליום להפחתה בתדירות ההתקפים ומספר הנגעים ב-MRI או עד להגעה לרמות נורמה בסרום. בנוסף, רצוי לשקול תיסוף בויטמין B12 לשיפור באיכות החיים עד להגעה לרמה תקינה בסרום. יש לנטר ערכים אלו באופן קבוע.

**טבלה 2: סיכום המלצות הועדה בנושא רכיבי ותוספי תזונה**

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	ההמלצה	סוג הרכיב/התוסף
C	III	לא מומלץ לצרוך תוסף ויטמין A במינון 25,000 יחב"ל לשיפור מדד ה-EDSS, שיעור ההתקפים או בנגעים ב-MRI	ויטמין A
B	IIa	רצוי לשקול מתן תוסף B12 להגעה לרמות תקינות של הויטמין בדם לשיפור איכות החיים	ויטמין B12
B	III	לא מומלץ תוסף ביוטין לשיפור בעייפות, באיכות החיים ובמדד ה-EDSS לחולי ט"נ פרוגרסיבית	ביוטין B7
A	IIa	רצוי לשקול תיסוף של ויטמין D במינון של בין 2000 ל-4000 יחב"ל להפחתה בתדירות ההתקפים ומספר הנגעים ב-MRI	ויטמין D
C	IIb	ניתן לשקול מתן תוסף ויטמין E להפחתת הסיכוי להופעת נגעים חדשים ב-MRI	ויטמין E
C	IIb	ניתן לשקול תוסף מגנזיום עד להגעה לרמה תקינה בדם לשיפור העייפות, תפקוד שרירים תקין ולשמירה על מחסום דם מוח תקין	מגנזיום
C	IIb	ניתן לשקול צריכת סידן מספקת מהמזון ולהשלים בתוסף בהתאם לצורך	סידן
B	IIa	רצוי לשקול מעקב אחר רמות ברזל תקינות לתפקוד תקין של מערכת העצבים	ברזל
B	IIb	ניתן לשקול תוסף של 4 גר' אומגה 3, השמור בקירור להפחתה בתדירות ההתקפים, שיפור באיכות החיים ושיפור במדד ה-EDSS	אומגה 3 (EPA+DHA)
C	III	לא מומלץ לצרוך תוסף כורכומין לשיפור במדד ה-EDSS או להפחתת נגעים ב-MRI	כורכום
C	IIb	ניתן לשקול תוסף ג'ינג'ר לשיפור במדד ה-EDSS	ג'ינג'ר



## מרכיבי מזון ושתיה

### מלח

#### הגדרה

מלח הבישול, הינו מוצק גבישי המכיל נתרן וכלור. האדם משתמש במלח משחרר ההיסטוריה לצורך שימור מזון ולצורך תיבולו. עקב השיטות לייצור ושימור מזון, מזון מהיר/מעובד, חטיפים וירקות מומלחים, עלתה צריכת המלח עם השנים. לפי ה WHO, ערך הסף לצריכה מומלצת הוא עד 2.0 גרם נתרן ליום - רמה שהוגדרה כצריכת מלח נמוכה, צריכה בין 2-4.8 גר' ליום הוגדרה כממוצעת, וצריכה מעל 4.8 גר' ביום, הוגדרה כצריכה גבוהה [93].

#### מחקר תצפיתי

במחקר תצפיתי שפורסם בשנת 2015 נבדק הקשר בין צריכת מלח לתסמיני ט"נ בקרב 70 חולי RRMS למשך שנתיים. נמצא מתאם חיובי בין שיעור החמרת המחלה וצריכת נתרן במודל רב-משתני המותאם לגיל, מגדר, משך המחלה, מצב עישון, רמות ויטמין D, מדד מסת הגוף והטיפול. נמצא שיעור החמרה גבוה פי 2.75 (-1.3; 1.3 CI) בחולי ט"נ עם צריכת נתרן בינונית, וגבוה פי 3.95 (1.4-11.2; 95% CI) בחולים עם צריכת נתרן גבוהה בהשוואה לקבוצת הצריכה הנמוכה ( $p < 0.005$ ). בנוסף, לאנשים עם צריכת נתרן גבוהה היה סיכוי גדול פי 3.4 לפתח נגע חדש ב-MRI ובממוצע היו להם שמונה נגעי T2 נוספים ב-MRI ( $p = 0.005$ ). מסקנת המחקר הייתה שצריכת מלח גבוהה קשורה בהחמרת מצב המחלה הן מבחינה קלינית והן מבחינה רדיולוגית [94].

#### מנגנונים אפשריים

הן מחקרי מעבדה והן מחקרים בבני אדם מראים שצריכה גבוהה של מלח בעלת תפקיד פרו דלקתי בפתוגנזה של מחלות אוטואימוניות נוירודגנרטיביות. נראה, כי כמות עודפת של צריכת מלח עלולה לשנות את תגובת תאי T, בעיקר תאי Th לכוון תגובה פרו-דלקתית ולשפעול Th17. תגובה זו קשורה בפעילות אוטואימונית במערכת העצבים המרכזית [95, 96]. במקרופגים, מלח מפעיל את מסלול העברת האותות שמעודד ייצור של ציטוקינים פרו-דלקתיים ו-Nitric oxide. מאקרופאגים שנחשפו לכמויות גדולות של מלח ייצרו כימוקינים שתרמו לעלייה ב-Th17. בנוסף, תאי אנדותל שהיו בחשיפה גבוהה למלח ביטאו כמות גבוהה של מולקולות תאחיזה וייצור גבוה של כימוקינים, חלבונים שהאיצו הצמדות לויקוציטים ונדידתם לרקמת המטרה [95].

### גלוטן

#### הגדרה

גלוטן הוא המרכיב החלבוני העיקרי של גרעין החיטה. הוא מורכב משני חלבונים עיקריים: גליאדין וגלוטנין שנחשבים חלבוני הגרעין. הם אינם מסיסים במים ומאופיינים באחוז גבוהה יחסית (38%) של החומצה האמינית גלוטמין [97].

#### מחקר תצפיתי

בסקר שנערך בקרב חולי ט"נ ופורסם בשנת 2017, נמצא שכ-6% מהחולים בארה"ב התנסו בתזונה דלת גלוטן [98]. נמצא שלחולים עם RRMS יש שכיחות גבוהה של המצאות נוגדנים אוטואימוניים של IgA anti-tissue transglutaminase שהם הנוגדנים האוטואימוניים שנוצרים במחלת הצליאק. בנוסף נמצאה בקרב חולי RRMS שכיחות גבוהה של נוגדנים לצליאק ( $OR 5.33$ ; 95% CI; 1.074-26.425;  $p < 0.0001$ ) כש-11% מתוכם אכן אובחנו עם צליאק, שיעור הגבוה פי 5-10 בהשוואה לשיעור באוכלוסייה הכללית [98].

## מנגנונים אפשריים

גלוטן יכול להשפיע על הפעלת תגובה אוטואימונית במספר דרכים: הגברת חדירות המעי, הגברת חדירות מחסום דם מוח והפעלה של תאי T שאחראים על התגובה האוטואימונית כגון תאי Th17 [98, 99].

## נוזלים/הידרציה

### הגדרה

הידרציה זה תהליך שמירת האיזון בין נוזלי הגוף שאובדים בתהליך ההזעה, הנשימה והוצאת הפסולת. בממוצע הגוף מאבד כ-2-3 ליטר של מים ליום. הידרציה בכמות מספקת חשובה לתפקוד תקין של מערכות רבות בגוף [100].

### מחקר תצפיתי

במחקר שפורסם בשנת 2016 נבדק הקשר בין מצב ההידרציה בגוף (מיום) לבין מידת העייפות הכרונית (לפי מדד ה-FSS ולפי מדד ה-MFIS) בקרב 50 נשים חולות ט"נ. מידת ההידרציה נמדדה בבדיקת Urine specific gravity -USG הקבוצה שהציגה ערך הידרציה הגבוה מ-1.015 הוגדרה כבעלת הידרציה גבוהה והקבוצה שמתחת לערך זה הוגדרה כבעלת הידרציה נמוכה. קבוצת ההידרציה הגבוהה דיווחה על מדד עייפות FSS נמוך יותר משמעותית סטטיסטית וקלינית לעומת קבוצת ההידרציה הנמוכה ( $p=0.029$   $22.5 \pm 12.06$  לעומת  $29.5 \pm 9.65$ ). לא דווח הבדל בין הקבוצות לפי מדד העייפות MFIS [101].

## קפה

### הגדרה

משקה הקפה מופק מפולי צמח הקפה וערבובם עם נוזל חם או קר. קיימים מעל עשרה מינים שונים של צמח הקפה. המשקה מופק מן הפולים על ידי קלייתם, טחינתם, חליטתם או בישולם עד קבלת אבקה וערבובה במים. משקאות הקפה ידועים כמעוררים, בעיקר, בגלל הקפאין המצוי בפולים. מלבד נוכחות קפאין, מכילים פולי הקפה גם נוגדי חמצון ופוליפנולים שונים. תכולת הקפאין במשקאות הקפה משתנה בין הסוגים ותלויה בסוג הפולים, תהליכי ההפקה השונים, סוג הטיפול אותו הם עוברים, אופן ההכנה והמיצוי של המשקה. בנוסף, לקפאין שימושים פרמקולוגיים רבים, כמו למשל בתרופות משככות כאב, טיפול במיגרנה אסתמה [102].

### מחקרים תצפיתיים

במחקר חתך שפורסם בשנת 2012 בהשתתפות 1372 חולי RRMS נמצא שחולים שדיווחו על ידי שאלונים על צריכה קבועה של קפה (לפחות כוס אחת ליום) היו בסיכון נמוך יותר להגיע ל-EDSS 6 ביחס לחולים שלא צרכו קפה כלל (OR 0.60 CI: 0.44-0.81) [103]. במחקר עוקבה רטרוספקטיבי שפורסם בשנת 2020 בקרב 124 חולי ט"נ נבחן הקשר בין הרגלי צריכת קפה וקפאין ורמות העייפות. צרכני הקפה דיווחו על צריכת קפה ממוצעת בין 2-3 כוסות ליום (כ-250-300 מ"ג קפאין). נמצא ש-37.1% מכלל המשתתפים במחקר דיווחו על עייפות חמורה. לא נמצא קשר בין העייפות לגיל, סוג המחלה או משך המחלה. לא נמצא קשר בין שתיית קפה ואיכות השינה. בקרב חולים ברמת נכות נמוכה עד בינונית (EDSS בין 0-4) נצפה קשר בין כמות צריכת הקפה לבין יכולת ריכוז ( $p=0.001$ ), ומילוי משימות ( $p=0.002$ ) [104].

## מנגנונים מוצעים

בכמויות של 2-3 כוסות קפה ליום, ייתכן שקפאין מדכא יצור של ציטוקינים פרו דלקתיים כמו TNF $\alpha$ , כמו כן, לקפאין יש גם תכונות של התנגדות לא ספציפית לרצפטורים של אדנוזין, מה שמקושר לעידוד תהליכים אנטי דלקתיים [49]. חשוב לציין, שבקרוב ל-80% מחולי ט"נ מתפתחת שלפוחית נוירוגנית בשלבים שונים של המחלה [105]. כיוון שידוע שקפאין שבקפה הינו חומר משתן, מומלץ לצרוך קפה בהתאם למגבלות השלפוחית ואף להימנע במקרים מסוימים.

## אלכוהול

### הגדרה

אלכוהול הנמצא במשקאות חריפים כולל תרכובת אורגנית ממשפחת הכוהליים, בעיקר אתנול. לצריכת אלכוהול יש השפעה קצרת טווח המשרה הרגשת שמחה, אופוריה ורוגע, אך הנזק הרפואי של האלכוהול גבוה והסיבוכים הנובעים משתייתו הם אחד מגורמי התמותה המרכזיים. מנה אחת של אלכוהול נחשבת כ-12-14 גרם. כמות זו שווה לכ-330 מ"ל (פחית) בירה רגילה (5% אלכוהול), 152 מ"ל של גביע יין (12% אלכוהול) או 45 מ"ל משקה חריף (42% אלכוהול) [106]. המלצות משרד הבריאות הן להפחית ככל האפשר בשתיית אלכוהול [107].

### מחקרים תצפיתיים

במטה-אנליזה, שפורסמה בשנת 2015 בה נכללו 10 מחקרים השתתפו 7901 חולי ט"נ ו-203,390 אשר היוו קבוצת ביקורת. בהם 9 מחקרים מסוג מקרה ביקורת ומחקר עוקבה אחד, לא נמצא קשר מובהק בין צריכת אלכוהול וט"נ [OR 0.92; 95%CI; 0.73-1.17]. ממצאים דומים נצפו גם בבחינה נפרדת של המחקרים הפרוספקטיביים והרטרוספקטיביים, וגם בחלוקה לפי מין [108]. במחקר חתך שפורסם בשנת 2017 נבדק הקשר בין שתיית אלכוהול והתקדמות המחלה בקרב 923 חולים באמצעות שאלונים, ונמצא ששתייה של יותר מ-4 כוסות משקה אלכוהולי לשבוע הייתה קשורה בציון EDSS נמוך יותר (OR 0.41; p=0.0001). בנוסף, גם חולים ששתו יותר מ-3 כוסות יין אדום לשבוע היו עם EDSS נמוך יותר (OR 0.49; p=0.0005). יחד עם זאת, נצפתה עליה מהירה יותר בהצטברות נגעים מסוג T2 בקרב אלו ששתו בין 1-3 כוסות אלכוהול לשבוע, יחסית ללא שתיינים [109]. במחקר שפורסם בשנת 2017 נערך מעקב במשך שנתיים אחר 181 חולי ט"נ נבדק הסיכון להתקדמות מדד ה-EDSS בהתאם לצריכת האלכוהול, עישון סיגריות ועודף משקל. נמצא שלצרכני עבר של אלכוהול עם עודף משקל, היה סיכוי מופחת להתקדמות המחלה מאשר לצרכנים נוכחיים (מי ששתו לפחות מנת אלכוהול אחת ב-30 יום האחרונים (HR= 0.33; CI 95%; 0.14-0.83; p=0.019) [110].

### מנגנונים אפשריים

המכניזם שבו אלכוהול משפיע על הסיכון לתגובה אוטואימונית עדיין לא ברור לחלוטין. במספר מחקרים נמצא ששתיית אלכוהול מתונה הגבירה השפעה פרו דלקתית על ידי העלאת רמות של IL-10 והפחתת תגובה של מונוציטים [108].

### סיכום המלצות הוועדה

לאור המחקרים שדווחו עד כה, רצוי לחולי ט"נ לשקול הגבלת צריכת מלח יומית לכמות של כפית ליום להפחתת נגעים חדשים מסוג T2 ב-MRI. המלצה זו עולה בקנה אחד עם המלצות ארגון הבריאות העולמי ומשרד הבריאות לשמירה על לחץ דם תקין, למניעת תחלואה לבבית, סוכרת ומחלות נוספות. יש צורך במחקרי התערבות גדולים ומבוקרים לבחינת השפעתם של מרכיבי מזון ושתיה נוספים על מדדי התוצאה שנבחנו.

### טבלה 3: סיכום המלצות הוועדה בנושא מרכיבי מזון ושתיה

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	ההמלצה	סוג הרכיב/התוסף
C	IIb	<u>ניתן לשקול תזונה ללא גלוטן או הפחתה בגלוטן לחולי ט"נ.</u>	גלוטן
C	IIa	<u>רצוי לשקול הגבלה בצריכת המלח לכפית מלח ליום להפחתת מסי' נגעים חדשים מסוג T2 בבדיקת MRI</u>	מלח
C	IIb	<u>ניתן לשקול שמירה על מצב הידרציה תקין להפחתת העייפות</u>	מצב הידרציה
C	IIb	<u>2-3 כוסות קפה יכולות לשפר עייפות (מכיוון שקפה חומר משתן, מומלץ לצרוך לפי סבילות אישית)</u>	קפה
B	IIb	<u>ניתן לשקול שתיית משקה אלכוהולי בצורה מתונה*.</u> * משרד הבריאות ממליץ להמנע משתיית אלכוהול	אלכוהול

## היבטים תזונתיים נלווים

### פרוביוטיקה

#### הגדרה

פרוביוטיקה משפיעה על הרכב המיקרוביום - אוכלוסיית המיקרואורגניזמים אשר חיים בגוף האדם. מיקרוביום המעי מורכב מאורגניזמים רבים, טריליוני מינים של חיידקים, וירוסים, פטריות ואף טפילים אשר חיים בסימביוזה עם המארח. ידוע שיש קשר דו כיווני בין מיקרוביום המעי ובין המוח ומערכת החיסון [111]. פרוביוטיקה יכולה לשפר את המיקרוביום, לווסת את תאי מערכת החיסון ולמתן דלקת כרונית ולכן מחקרים רבים העלו את השאלה האם לפרוביוטיקה יש השפעה על מהלך ט"נ [112, 113], והוצע כי פרוביוטיקה עשויה להיות יעילה למניעה וטיפול כנגד מחלות דלקתיות ואוטואימוניות, ביניהן ט"נ [114, 115].

#### מחקרים התערבותיים

במחקר שפורסם בשנת 2016 ניתנה פרוביוטיקה הכוללת *L. casei*, *L. B. infantis*, *B. lactis*, *L. reuteri* ל-109 *L. fermentum* CFU ו-109 *L. plantarum* למשך 16 שבועות ובוצע מעקב אחר סמנים דלקתיים. בחולי ט"נ אשר נטלו את הפרוביוטיקה נצפתה ירידה ניכרת במדדי דלקת מסוג IL-6 ו-*hs-CRP*. עם זאת, לא היה שינוי משמעותי במדד הדלקת  $TNF\alpha$  [116]. במחקר RCT שפורסם בשנת 2022 בו השתתפו 35 משתתפים בכל קבוצה, נמצא כי נטילת פרוביוטיקה מתוסף שהכילה *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* ו-*L. fermentum* למשך 12 שבועות הפחיתה משמעותית את רמות מדד הדלקת CRP בקבוצת האנשים עם ט"נ יחסית לקבוצת הביקורת ( $-0.93 \pm 1.62$  vs.  $0.05 \pm 1.74$ ,  $P = 0.03$ ). יש לציין כי מספר המשתתפים במחקרים אלו לא היה גדול, אולם לפי עדויות אלו, ניתן להבין כי תיסוף פרוביוטיקה בט"נ יכול להשפיע לטובה על פרמטרים דלקתיים אשר משפיעים רבות על מהלך והתקדמות מחלה זו. על מנת לחזק ממצאים אלו יש צורך במחקרים נוספים.

#### מנגנונים אפשריים

ישנן עדויות המצביעות על השפעת פרוביוטיקה על מיקרוביום המעי, שהנו בעל השפעה על מדדי דלקת ושפעול מערכת החיסון. היות ונראה כי ט"נ מתווכת על ידי מערכת החיסון ומדדי דלקת [117], והינה מחלה דלקתית שבה המיאלין מותקף על ידי מערכת החיסון [118-120], ייתכן ולמיקרוביום המעי תפקיד מפתח בהתפתחות והתקדמות מחלת ט"נ [117].

### השמנה

השמנה היא מצב של דלקת כרונית קבועה בדרגה נמוכה עקב הפרשת חומרים מגבירי דלקתיות בגוף. הפעילות הדלקתית המוגברת עלולה להשפיע על פעילות המחלה עצמה (כגון יותר התקפים, יותר מוקדים פעילים ב-MRI) וכן על נטייה מוגברת למחלות נלוות, כגון: מחלות לב וכלי דם, סוכרת וזיהומים [121]. מחקר שפורסם בשנת 2023 בנושא הקשר בין השמנה לבין מידת החמרת המחלה נערך מעקב אחר 1066 מאובחנים חדשים בט"נ. נבדק הקשר בין ה-BMI שלהם לבין מדד ה-EDSS, שיעור ההתקפים וממצאים ב-MRI בזמן האבחון, אחרי שנתיים, ארבע ו-6 שנים. בוצעה השוואה בין אלו שבזמן אבחון המחלה התמודדו עם השמנת יתר ( $BMI \geq 30$ ) ( $kg/m^2$ ) לבין אלו ללא השמנת יתר ( $BMI < 30$   $kg/m^2$ ) בתקנון לגיל, מין ועישון. תוצאות המחקר הראו שחולים שאובחנו כשהם עם השמנת יתר היו בעלי נכות גבוהה יותר (EDSS) (median (IQR): 2 vs 1.5;  $p < 0.001$ ) בהתאמה. בנוסף, הזמן החציוני שלהם להגיע ל-EDSS 3 היה 0.99 שנים

לעומת 1.46 שנים בקרב חולים שלא סבלו מהשמנת יתר בזמן האבחון ( $HR = 0.668$ ;  $\log$ -rank test  $p < 0.001$ ) (1.47; 95% CI: 0.341). בנוסף, הסיכון להגיע ל-EDSS 3 כעבור 6 שנים מהאבחון היה גבוה משמעותית בקבוצת החולים שסבלו מהשמנת יתר בזמן האבחון ( $HR = 1.87$ ; 95% CI: 1.3-2.6;  $\log$ -rank test  $p < 0.001$ ) וללא קשר לטיפול תרופתי. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בתדירות ההתקפים או בהוספת נגעים מסוג T2 ב-MRI בין אלו שסבלו מהשמנת היתר בשלב האבחון מול אלו שהיו ללא השמנת יתר, כעבור 6 שנים [121]. נכון להיום, נעשו מס' מחקרי התערבות שבחנו השפעה של ירידה במשקל על חולי ט"נ, אך הם לא הגיעו לתוצאה בעלת משמעות סטטיסטית והם כללו גם משתתפים שאינם חולי ט"נ או שחלקם אינם בעודף משקל [122].

### קורטיקוסטרואידים

קורטיקוסטרואידים מיוצרים באופן שוטף בגוף, לרוב בשעות הבוקר בבלוטת יותרת הכליה, וממלאים תפקיד בוויסות מגוון תהליכים פיזיולוגיים בגוף. הטיפול בסטרואידים נמצא בשימוש נרחב לטיפול במצבים דלקתיים חריפים וכרוניים, במטרה להפחית את הדלקת ולהאיץ את ההחלמה [123]. גלוקוקורטיקואידים (GCs) משמשים, בין היתר, לטיפול בהתקפים חריפים בחולי ט"נ, במנגנון שאופן הפעולה המדויק טרם הובן במלואו, אך ידוע שיש להם השפעה מועילה גם אחרי סיום הטיפול [124]. למרות ההשפעות המיטיבות של קורטיקוסטרואידים בטיפול, שימוש מערכתי ארוך טווח בקורטיקוסטרואידים קשור לתופעות לוואי משמעותיות הכוללות: צבירת שומן חריגה ועלייה במשקל, הפרעות מטבוליות (כגון דיסליפידמיה), חוסר ויסות של ערכי הגלוקוז בדם, עליה בלחץ דם, אובדן עצם ושריר, שברים ודיכוי חיסוני [125]. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בתוצאות הקליניות (תועלת ותופעות לוואי) בין אם הטיפול הינו תוך ורידי או דרך הפה [126]. תופעות הלוואי של הטיפול בסטרואידים הפיכות וחולפות לאחר הפסקת הטיפול, בעוד הסיכון לשברים הינו ממושך יותר ופוחת לאחר כשנה [127].

שתי ההשפעות המרכזיות הקשורות לתזונה וקורטיקוסטרואידים הינן:

1. **השפעה על מסת העצם וסיכון מוגבר לשברים** במטה-אנליזה שפורסמה בשנת 2022 וכללה שבעה מחקרי עוקבה וכ-42,000 גברים ונשים נמצא שהסיכון לשבר אוסטאופורוטי בקרב המטופלים ב-GCs אינו תלוי בשבר קודם או בצפיפות העצם [127]. אוסטאופורוזיס המושרה על ידי גלוקוקורטיקואידים הוא הגורם השכיח ביותר של אוסטאופורוזיס שניוני הנגרם על ידי תרופות. בחולים שמתחילים טיפול ב-GCs יש שלב מהיר של איבוד עצם (ירידה של 6-12% בצפיפות המינרלים של עמוד השדרה המותני בשנה הראשונה), ולאחר מכן ירידה איטית יותר אך מתמשכת. שימוש ארוך טווח ב-GCs מעלה את שכיחות השברים ל-30-50%. הפתופיזיולוגיה של טיפול עם GCs במינון גבוה כרוכה בירידה בספיגת סידן במעי, עלייה ברמת ההורמון PTH ואיבוד מוגבר של סידן בשתן. ידועה גם השפעה ישירה על יצירת ויטמין D בכליה יחד עם עיכוב מיידי של יצירת עצם [128, 129]. מחקרים פרה-קליניים עדכניים מראים בנוסף שעודף GCs משבש גם את הרכב מיקרוביום המעי, ואת הקשר להשפעות ישירות ובלתי ישירות על צפיפות העצם. ההמלצות לטיפול תזונתי במהלך טיפול ב-GCs מתמקדות בצריכה מספקת של סידן, ויטמין D וחלבון, והפחתת הצריכה של מזונות אולטרא-מעובדים, סוכר ונתרן [128]. בהמלצות האגודה האמריקאית לראומטולוגיה מודגש כי צריכה נאותה של סידן וויטמין D הן בראש סדר העדיפויות בתוכניות תזונה עבור מטופלים בתרופות אלו. ההמלצה על צריכת סידן אופטימלית הינה בין 1000 ל-1200 מ"ג ליום, יחד עם תוסף ויטמין D של 800-1000 יחב"ל/יום להשגת רמת יעד תקינה של ויטמין D. חלבון ומיקרו-נוטריינטים נוספים כגון זרחן, ויטמין C, אשלגן ומגנזיום מעורבים בהומאוסטזיס של סידן ולכן יש

להקפיד על צריכה מספקת של כלל רכיבי התזונה בחולי ט"נ, ובפרט בקרב המטופלים במינונים גבוהים של GCs [125].

## 2. עלייה בתיאבון ובמשקל

GCs בעלי השפעות מטבוליות מערכתיות, כגון השפעה על מסלולי ויסות ברקמת השומן ועל תהליך הגלוקוניאוגנזה. שימוש ממושך בהם יכול לתרום לחוסר ויסות שומנים וגלוקוז, לעלייה בשומן הבטני והגברת הסיכון להשמנה מרכזית ולהפרעות מטבוליות. השפעות אלו יכולות להגביר את הסיכון להשמנה, דיסליפידמיה וסוכרת מסוג 2, או להעלות את רמות הסוכר אצל אנשים שכבר אובחנו עם מצב זה [130]. בנוסף להשפעות הישירות הללו על חילוף החומרים של שומנים וגלוקוז, GCs יכולים לתרום בעקיפין לעלייה במשקל של מעל 5% במשקל הגוף, על ידי הגברת תיאבון עם העדפה למזונות עתירי קלוריות ושומן, כמו גם העדפה לצריכת מזון אולטרה-מעובד (מעובד ביתר). בין 60-70% מהמטופלים מדווחים על עלייה במשקל לאחר שימוש ממושך בטיפול זה. בהתחשב בכך שעלייה במשקל והצטברות שומן בטני שכיחים בקרב מטופלים ב GCs, ההמלצות התזונתיות יותאמו לדפוסי התזונה של המטופל ויכללו התייחסות לרמת עיבוד המזון ולמקורות המזון [131]. ניתן להעדיף דפוסי תזונה כגון תזונה צמחית או תזונה ים תיכונית המבוססים בעיקר על מזון טבעיבהתאם להמלצות עבור האוכלוסייה הכללית. מזונות שאינם מעובדים ביתר כגון בשר, ביצים, חלב, קטניות וירקות נוטים גם להיות עשירים בחומרים מזינים החיוניים לעצמות ולשרירים, וככאלה, עשויים גם לעזור להקל על ההשלכות השליליות של טיפול ב GCs על השלד והשרירים, כפי שהוזכרו לעיל [125].

## סרקופניה

סרקופניה מוגדרת כירידה במסת שריר יחד עם ירידה בכוח השריר. סרקופניה קשורה בירידה תפקודית ונכות ונמצאה קשורה לתמותה מוגברת. לחולי ט"נ שסובלים מתהליך נוירודגנרטיבי, דלקת, בעיות תנועה ואורח חיים יושבני, יש סיכוי מוגבר לפתח סרקופניה, וכפי שהוזכר לעיל עלול להחמיר עקב טיפול ממושך ובמינון גבוה של GCs [132]. בקרב חולים סרקופנים נמצאו דרגות גבוהות של עייפות ומחסור בפעילות גופנית. הבסיס לשימור או איבוד מסת שריר השלד הוא בסופו של דבר תלוי באיזון דינמי בין סינתזת חלבון השריר ופירוקו. צריכת חלבון מתאימה חיונית לתמיכה באנבוליזם של השרירים.

במחקר תצפיתי שפורסם בשנת 2019 נבדקה שכיחות סרקופניה בקרב 101 חולי ט"נ שמשוגלים ללכת וב-55 משתתפים בריאים, על ידי המדדים הבאים: כוח לפיתה (Hand Grip Strength), מסת שריר שלד, עובי מסת שריר הירך הקדמי, שאלון פעילות גופנית בזמן פנוי (Godin leisure-time exercise questionnaire -GLTEQ), אינדקס מסת שריר ומבחני מהירות יציבה. נמצא שכ-1/5 מחולי ט"נ סובלים מסרקופניה לעומת 1/10 בקבוצת הביקורת [133]. למיטב ידיעתנו, אף מחקר לא חקר ישירות את הפוטנציאל הטיפולי של הגדלת צריכת החלבון בקרב חולי ט"נ. יש לעשות הערכת אבחון סרקופניה בהתאם לכלים להערכת סרקופניה: טומוגרפיה ממוחשבת (Computerized Tomography, CT) שאלון ה-SARC-F, היקף אמצע זרוע ומדידת קפלי עור, הערכת כוח האחיזה (Hand Grip), Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ו-Bioelectrical Analysis (BIA) Impedance.

## המלצות הוועדה: היבטים תזונתיים נלווים

**פרוביוטיקה** - פרוביוטיקה יכולה לשפר את הרכב המיקרוביום, לווסת את תאי מערכת החיסון ולמתן דלקת כרונית. תיסוף פרוביוטיקה בט"י יכול להשפיע לטובה על פרמטרים דלקתיים אשר משפיעים רבות על מהלך והתקדמות המחלה. על מנת לחזק ממצאים אלו יש צורך במחקרים נוספים ולכן, נכון להיום, אין המלצה לתסף בפרוביוטיקה.

**השמנה** - השמנה היא מצב של דלקת כרונית קבועה בדרגה נמוכה ונמצאה כמעלה את הסיכון להחמרה מהירה יותר של מדד הנכות. קיימת חשיבות לשמירה על משקל גוף תקין בקרב אנשים עם ט"י.

**קורטיקוסטרואידים** - גלוקוקורטיקואידים הוא הגורם השכיח ביותר של אוסטאופורוזיס שניוני הנגרם על ידי תרופות. בחולים שמתחילים גלוקוקורטיקואידים יש שלב מהיר של איבוד עצם (ירידה של 6-12%). שימוש ארוך טווח גורם לשכיחות שברים של 30-50%. מומלצת צריכה נאותה של סידן וויטמין D בתוכניות תזונה עבור מטופלים בתרופות אלו.

**סרקופניה** - עקב התהליך הנורודגנרטיבי, מצב דלקתי, בעיות תנועה, אורח חיים יושבני וטיפול בסטרואידים קיימת שכיחות גבוהה של סרקופניה, איבוד מסת שריר, בקרב חולי ט"י יחסית לכלל האוכלוסייה. מומלץ להתאים את צריכת החלבון למצבו התזונתי של המטופל בהתאם להערכת מידת הסרקופניה (40-25 ק"ק/ל"ק"ג משקל גוף רצוי ולא פחות מ-0.8 גרם חלבון/ק"ג משקל גוף רצוי) כתלות בסטטוס תזונתי.

## הפרעות בדרכי העיכול

עדויות עדכניות מצביעות על כך שבט"י יש שלב פרודרום (סימן או סימפטום מוקדם) המורכב מתסמינים לא ספציפיים או לא קלאסיים לפני הופעת תסמיני ט"י אופייניים. במחקר שפורסם בשנת 2023 נמצא שבקרב חולי ט"י (n = 4534) ב-5 שנים שלפני אירוע דמיאליניזציה ראשון או הופעת סימפטום ט"י היו שיעורים גבוהים יותר משמעותית סטטיסטית של ביקורי רופא הקשורים לדלקת קיבה ותריסריון, מחלות של הוושט, עצירות ותסמונת המעי הרגיז בהשוואה לקבוצת ביקורת שלא אובחנה בט"י (n=31,865) [134].

הפרעות במערכת העיכול מתבטאות בעיקר בהפרעות בתפקודים מוטוריים, בתנועות של מערכת העיכול. התסמינים הנפוצים המתבטאים במערכת העיכול בהפרעות נוירולוגיות הם דיספאגיה, גסטרופרזיס, חסימת מעיים כרונית, עצירות ובריחת צואה. עצירות חמורה, תפקוד לקוי של שלפוחית השתן ובריחת צואה מתרחשים לעתים קרובות יחד. לתופעות אלו השפעה על איכות החיים והאינטראקציה החברתית של חולי ט"י [135].

במחקר עוקבה שהתפרסם בשנת 2019 שנערך 14 שנה נמצא שתסמינים במערכת העיכול, במיוחד עצירות, עלולים להוות תסמין עוד טרם התפתחות התסמינים המוטוריים. מבין 385 חולי ט"י עם תסמיני מעיים מדווחים, 31.6% דיווחו על תסמיני מעיים לפני אבחון המחלה. התסמין השכיח ביותר במערכת העיכול אצל חולי ט"י היו עצירות (50.0%) ואחריו שלשול (29.5%) [131]. הפרעות תנועתיות בט"י שכיחות יותר במעי התחתון מאשר במעי העליון [131]. מלבד הטיפול במחלה הנוירולוגית הבסיסית, הטיפול מתמקד בשיקום של הידרציה ותזונה תקינים. טיפול יעיל בתפקוד לקוי של המעי משפר את איכות החיים ומפחית שכיחות של דלקות בדרכי השתן [136]. תסמינים כרוניים של הפרעות בתנועות מערכת העיכול יכולים להוות סמן התרעה בכדי לבדוק את הקשר למצבים נוירולוגיים. תסמינים כגון נוכחות של דם בצואה, שינוי בהרגלי היציאות ללא סיבה נראית לעין (הישנות מחלה, שינוי באורח החיים או בתרופות), או ירידה בלתי מוסברת במשקל צריכים לעורר חשד והפנייה לבירור רפואי [136]. קיימות עדויות מעטות על השימוש בחומרים משלשלים בהפרעות נוירולוגיות,



ייתכן ויהיה צורך לנסות יותר מחומר משלשל אחד לפני השגת השפעות משביעות רצון. יש להסביר למטופל כי השפעה חיובית של חומר משלשל יכולה להיות סובייקטיבית ועלולה להגביר את תדירות פעולת המעיים [136].

#### דיספגיה (הפרעה בבליעה)

דיספגיה נפוצה בקרב חולי ט"נ, ושכיחותה הדיספגיה מוערכת בכ-43% מהחולים [137]. דיספגיה יכולה לגרום לתחלואה חמורה: היא מעלה את הסיכוי להתייבשות, לאספירציה, לתת תזונה, לחסימת דרכי נשימה, מפחיתה את איכות החיים ומעלה סיכון לתמותה. דיספאגיה יכולה להיגרם כתוצאה מנגעים ב-Corticobulbar tract, שיתוק בעצבים הקרניאליים, פגיעה בצרבלום ובנגע המוח וכן מפגיעה קוגניטיבית [137]. לאור השכיחות הגבוהה יחסית בחולי ט"נ יש חשיבות לאיתור הדיספגיה ולטיפול מתאים. הערכה ראשונית לאבחון נעשית על ידי שאלונים. שאלון מקובל לשימוש בארץ על ידי נוירולוגים במרפאת ט"נ הוא שאלון (DYsphagia in Multiple Sclerosis (DYMUS).

האבחון כולל הערכה קלינית, צילום ו/או הדמיה של מנגנון הבליעה, החל משלב מוקדם של הסימנים בעיקר במידה וקיימת פגיעה בצרבלום. יש לחזור על בדיקה זו בהפרישי זמן קבועים כתלות במצב הקליני של המטופל. הטיפול יעשה על ידי צוות רב מקצועי, שיכלול בהתאם לצורך, התייחסות רפואית של רופאי אף אוזן גרון, גסטרואנטרולוגיה, קלינאית תקשורת ותזונאית [138, 139].

#### המלצות הוועדה: הפרעות בדרכי העיכול

**עצירות**- התסמין השכיח ביותר של הפרעות במערכת העיכול אצל חולי ט"נ, אשר מופיע אצל כ-50% מהם. הטיפול מתמקד בשיקום של הידרציה ותזונה מתאימה. מומלץ שכל חולה עם ט"נ יעבור הערכה תזונתית מלאה לגבי רגישות תפקוד המעי, כולל הערכה של צריכת נוזלים, איתור סימפטומים של שובע מוקדם והתנפחות הבטן, והיסטוריה של שימוש בחומרים משלשלים ותרופות אנטי-מוסקרייניות.

**דיספאגיה**- שכיחות הדיספאגיה בחולי ט"נ מוערכת בכ-43%. יש חשיבות לאיתור הדיספאגיה ולטיפול מתאים. הערכה ראשונית לאבחון דיספאגיה נעשית על ידי שאלונים. שאלון מקובל לשימוש בארץ הוא שאלון DYsphagia in Multiple Sclerosis, יש לשקול אבחון בתדירות קבועה על ידי שימוש בשאלונים מותאמים על ידי הצוות המטפל על מנת לאבחן, לטפל למנוע החמרה ותחלואה נלווית.

## נספח

### הרכב הדיאטות של ד"ר רוי סוואנק וד"ר טרי וואלס:

הרכב הדיאטה	דיאטת רוי סוואנק	דיאטת טרי וואלס
אנרגיה (קילוקלוריות)	מותאמת לצרכים אנרגטיים	מותאמת להגעה ל-BMI תקין
פירות וירקות	2 מנות של פרי טרי ליום	2-3 כוסות של עלים ירוקים כהים ליום (450-60 גר') <sup>1</sup>
	2 מנות של ירקות ליום (20-250 גר')	2-3 כוסות של ירקות עשירים בגופרית ליום (40-765 גר') <sup>1</sup>
		2-3 כוסות של ירקות בצבעים עזים ליום (40-765 גר') <sup>2</sup>
		פירות וירקות לבנים בהגבלה <sup>3</sup>
		להמנע מירקות ומתבלינים סולניים <sup>4</sup>
חלבונים	מותאם אישית	170-340 גר' של בשר בקר או דג ליום
בקר, חזיר, עוף, דגים	ללא בקר, חזיר בשנה הראשונה <sup>5</sup> . ניתן עוף, הודו ודג	הודו, חזיר, עוף לא הגבלה, 450 גר' של דגים עשירים באומגה 3 לשבוע. דגים ופירות ים אחרים ללא הגבלה
איברים פנימיים	להמנע בשנה הראשונה	340 גר' לשבוע
ביצים	עד 3 פעמים בשבוע. לא ביחד. חלבון ביצה - בהתאם לצורך	להמנע לחלוטין
אגוזים	בהגבלה <sup>6</sup>	עד 113 גר' ליום לאחר השרייה
קטניות	אפשר	להמנע לחלוטין
דגנים	4 מנות דגנים <sup>7</sup> . עדיפות לדגנים מלאים	להמנע לחלוטין
מוצרי חלב	שתי כוסות (490 גר') <sup>8</sup> של מוצרי חלב עם $\geq 1\%$ שומן	להמנע לחלוטין ממוצרי חלב פרה, עיזים, כבשים
שומנים		בהתאם לשמירה על משקל תקין
רוויים	$\leq 15$ גר' שומן רווי ליום	חמאה מזוקקת, שמן קוקוס ללא הגבלה, שומנים מן החי, ללא חמאה ושומני טראנס <sup>9</sup>
לא רוויים	4-10 כפיות (20-50 גר') שמן/ליום <sup>10</sup>	שמן אבוקדו, שמן זית, שמן שומשום, שמן זרעי חמניות- ללא הגבלה. שמן פשתן, שמן המפ, שמן אגוזים- עד שתי כפות ליום (30 גר'). להמנע מצריכה של שמנים אחרים.
ממתיקים	פחות מכפית ליום (4-7 גר') <sup>11</sup>	שימוש מינימלי
מלח	ללא הגבלה	ללא הגבלה
אלכוהול	עד מנת אלכוהול לאשה ועד שתי מנות לגבר.	עד מנת אלכוהול לאשה ועד שתי מנות לגבר.
קפאין	עד 3 כוסות ליום (236-246 גר')	ללא הגבלה
מזונות מעובדים	להמנע ממזונות שמכילים שומן רווי או שומנים מוקשים	להמנע ממזונות שמכילים שומן טראנס ורכיבים נוספים שאינם מומלצים בדיאטה זו
אצות ים	אין מניעה	מנה של אצות מידי יום
שמרים	אין מניעה	מנה ליום (מנה = כף)
מזון מותסס	אין מניעה	מנה ליום
תוספים	כפית (5 גר') של שמן כבד מדג קוד	כפית (5 גר') של שמן כבד מדג קוד
	1 מולטיוויטמין ליום	1 מולטי ויטמין ליום לגברים מעל גיל 50
	1000 מ"ג ויטמין C	1000 mcg methyl folate
	400 IU ויטמין E	1000 mcg methyl B12

- <sup>1</sup>ירקות עשירים בגופרית : מצליבים (ברוקולי, כרובית), שום, בצל, פטריות
- <sup>2</sup>ירקות בצבעים עזים : גזר, בטטה, פירות יער, סלק
- <sup>3</sup>ירקות ופירות בצבעים בהירים לצריכה בעדיפות שנייה לאחר ירקות עליים, עשירים בגופרית ובעלי צבעים חזקים : בננה, אגס, תפוח
- <sup>4</sup>ירקות ותבלינים סולניים : חצילים, תפוחי אדמה, עגבניות, פלפלים- רק לאחר 3 חודשים מתחילת הדיאטה
- <sup>5</sup>ללא בקר וחזיר בשנה הראשונה- רק לאחר שנה ולא יותר מ 85 גר' לשבוע
- <sup>6</sup>אגוזים בהגבלה : לא לעבור כמות השומן המותרת היומית
- <sup>7</sup>מנת דגן = 15 גר' פחמימה כגון : פרוסת לחם מלא ( 30 גר') =  $\frac{1}{2}$  כוס של אורז מבושל
- <sup>8</sup>כגון כוס של יוגורט או חלב
- <sup>9</sup>שימוש בשומנים רוויים לבישול בחום גבוה
- <sup>10</sup>כגון שומן לא רווי שנמצא בדגים שמנים, שקדים או בוטנים
- <sup>11</sup>ממתקים כולל דבש, סירופ מייפל, סוכר. ללא ממתקים עשירים בפרוקטוז.

1. Compston A, Coles A: **Multiple sclerosis**. *Lancet* 2008, **372**(9648):1502-1517.
2. Baumann N, Pham-Dinh D: **Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system**. *Physiol Rev* 2001, **81**(2):871-927.
3. Coetzee T, Thompson AJ: **Atlas of MS 2020: Informing global policy change**. *Mult Scler* 2020, **26**(14):1807-1808.
4. Goldenberg MM: **Multiple sclerosis review**. *P T* 2012, **37**(3):175-184.
5. Kurtzke JF: **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)**. *Neurology* 1983, **33**(11):1444-1452.
6. Ascherio A, Munger KL: **Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors**. *Ann Neurol* 2007, **61**(6):504-513.
7. Cardiology ESo: **Recommendations for Guidelines Production**. 2010.
8. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K *et al*: **Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)**. *Eur Heart J* 2007, **28**(1):88-136.
9. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, Cutter GR: **Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis**. *Mult Scler* 2010, **16**(12):1414-1421.
10. Lee MA, Smith S, Palace J, Matthews PM: **Defining multiple sclerosis disease activity using MRI T2-weighted difference imaging**. *Brain* 1998, **121** ( Pt 11):2095-2102.
11. Losseff NA, Wang L, Miller DH, Thompson AJ: **T1 hypointensity of the spinal cord in multiple sclerosis**. *J Neurol* 2001, **248**(6):517-521.
12. (FSS) KFSS: **Kurtzke Functional Systems Scores (FSS)**.
13. Rooney S, McFadyen DA, Wood DL, Moffat DF, Paul PL: **Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis**. *Mult Scler Relat Disord* 2019, **35**:158-163.
14. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: **The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus**. *Arch Neurol* 1989, **46**(10):1121-1123.
15. Inventory MMSQoL: **MSQLI Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory**.
16. Vickrey BG: **MSQOL-54**.
17. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Pelletier J, Auquier P: **Measuring the quality of life in patients with multiple sclerosis in clinical practice: a necessary challenge**. *Mult Scler Int* 2013, **2013**:524894.
18. Swank RL, Dugan BB: **Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis**. *Lancet* 1990, **336**(8706):37-39.
19. Swank RL: **Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet**. *Arch Neurol* 1970, **23**(5):460-474.
20. Marck CH, De Livera AM, Brown CR, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Hadgkiss EJ, Jelinek GA: **Health outcomes and adherence to a healthy lifestyle after a multimodal intervention in people with multiple sclerosis: Three year follow-up**. *PLoS One* 2018, **13**(5):e0197759.
21. Swank RL, Grimsgaard A: **Multiple sclerosis: the lipid relationship**. *Am J Clin Nutr* 1988, **48**(6):1387-1393.
22. Sedighyan M, Djafarian K, Dabiri S, Abdolahi M, Shab-Bidar S: **The Effects of Omega-3 Supplementation on the Expanded Disability Status Scale and Inflammatory Cytokines in**

- Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019, **18**(7):523-529.
23. Loken-Amsrud KI, Myhr KM, Bakke SJ, Beiske AG, Bjerve KS, Bjornara BT, Hovdal H, Lilleas F, Midgard R, Pedersen T *et al*: **Alpha-tocopherol and MRI outcomes in multiple sclerosis--association and prediction.** *PLoS One* 2013, **8**(1):e54417.
  24. Wahls TL, Chenard CA, Snetselaar LG: **Review of Two Popular Eating Plans within the Multiple Sclerosis Community: Low Saturated Fat and Modified Paleolithic.** *Nutrients* 2019, **11**(2).
  25. Irish AK, Erickson CM, Wahls TL, Snetselaar LG, Darling WG: **Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study.** *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2017, **7**:1-18.
  26. Wahls TL, Titcomb TJ, Bisht B, Eyck PT, Rubenstein LM, Carr LJ, Darling WG, Hoth KF, Kamholz J, Snetselaar LG: **Impact of the Swank and Wahls elimination dietary interventions on fatigue and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: The WAVES randomized parallel-arm clinical trial.** *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2021, **7**(3):20552173211035399.
  27. **Dr. Terry Wahls | MS Recovery & Wahls Protocol**
  28. Trichopoulou A, Lagiou P: **Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle.** *Nutr Rev* 1997, **55**(11 Pt 1):383-389.
  29. Petersen KS, Kris-Etherton PM: **Diet Quality Assessment and the Relationship between Diet Quality and Cardiovascular Disease Risk.** *Nutrients* 2021, **13**(12).
  30. Moravejolahkami AR, Paknahad Z, Chitsaz A: **Association of dietary patterns with systemic inflammation, quality of life, disease severity, relapse rate, severity of fatigue and anthropometric measurements in MS patients.** *Nutr Neurosci* 2020, **23**(12):920-930.
  31. Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, Venkatraman J, Meksawan K, Deinehert S, Pendergast D *et al*: **Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, **73**(5):397-404.
  32. Katz Sand I, Benn EKT, Fabian M, Fitzgerald KC, Digga E, Deshpande R, Miller A, Gallo S, Arab L: **Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study.** *Mult Scler Relat Disord* 2019, **36**:101403.
  33. Razeghi-Jahromi S, Doosti R, Ghorbani Z, Saeedi R, Abolhasani M, Akbari N, Cheraghi-Serkani F, Moghadasi AN, Azimi A, Togha M *et al*: **A randomized controlled trial investigating the effects of a mediterranean-like diet in patients with multiple sclerosis-associated cognitive impairments and fatigue.** *Curr J Neurol* 2020, **5**(19 (3)):112–121.
  34. Bohlouli J, Namjoo I, Borzoo-Isfahani M, Poorbaferani F, Moravejolahkami AR, Clark CCT, Hojjati Kermani MA: **Modified Mediterranean diet v. traditional Iranian diet: efficacy of dietary interventions on dietary inflammatory index score, fatigue severity and disability in multiple sclerosis patients.** *Br J Nutr* 2022, **128**(7):1274-1284.
  35. Yadav V, Marracci G, Kim E, Spain R, Cameron M, Overs S, Riddehough A, Li DK, McDougall J, Lovera J *et al*: **Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial.** *Mult Scler Relat Disord* 2016, **9**:80-90.
  36. Wheless JW: **Nonpharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies of childhood.** *Epilepsia* 2004, **45 Suppl 5**:17-22.
  37. Brenton JN, Banwell B, Bergqvist AGC, Lehner-Gulotta D, Gampper L, Leytham E, Coleman R, Goldman MD: **Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS.** *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019, **6**(4):e565.
  38. Brenton JN, Lehner-Gulotta D, Woolbright E, Banwell B, Bergqvist AGC, Chen S, Coleman R, Conaway M, Goldman MD: **Phase II study of ketogenic diets in relapsing multiple sclerosis:**

- safety, tolerability and potential clinical benefits.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022, **93**(6):637-644.
39. Witte ME, Nijland PG, Drexhage JA, Gerritsen W, Geerts D, van Het Hof B, Reijerkerk A, de Vries HE, van der Valk P, van Horssen J: **Reduced expression of PGC-1alpha partly underlies mitochondrial changes and correlates with neuronal loss in multiple sclerosis cortex.** *Acta Neuropathol* 2013, **125**(2):231-243.
  40. Offermanns S, Schwaninger M: **Nutritional or pharmacological activation of HCA(2) ameliorates neuroinflammation.** *Trends Mol Med* 2015, **21**(4):245-255.
  41. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR: **Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index.** *Public Health Nutr* 2014, **17**(8):1689-1696.
  42. Mousavi-Shirazi-Fard Z, Mazloom Z, Izadi S, Fararouei M: **The effects of modified anti-inflammatory diet on fatigue, quality of life, and inflammatory biomarkers in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a randomized clinical trial.** *Int J Neurosci* 2021, **131**(7):657-665.
  43. Chase E, Chen V, Martin K, Lane M, Wooliscroft L, Adams C, Rice J, Silbermann E, Hollen C, Fryman A *et al*: **A low-fat diet improves fatigue in multiple sclerosis: Results from a randomized controlled trial.** *Mult Scler* 2023, **29**(13):1659-1675.
  44. Saul AM, Taylor BV, Blizzard L, Simpson-Yap S, Oddy WH, Shivappa N, Hebert JR, Black LJ, Ponsonby AL, Broadley SA *et al*: **A pro-inflammatory diet in people with multiple sclerosis is associated with an increased rate of relapse and increased FLAIR lesion volume on MRI in early multiple sclerosis: A prospective cohort study.** *Mult Scler* 2023, **29**(8):1012-1023.
  45. de Cabo R, Mattson MP: **Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease.** *N Engl J Med* 2019, **381**(26):2541-2551.
  46. Saadatnia M, Etemadifar M, Fatehi F, Ashtari F, Shaygannejad V, Chitsaz A, Maghzi AH: **Short-term effects of prolonged fasting on multiple sclerosis.** *Eur Neurol* 2009, **61**(4):230-232.
  47. Etemadifar M, Sayahi F, Alroughani R, Toghianifar N, Akbari M, Nasr Z: **Effects of prolonged fasting on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis.** *Neurol Sci* 2016, **37**(6):929-933.
  48. Procaccini C, de Candia P, Russo C, De Rosa G, Lepore MT, Colamatteo A, Matarese G: **Caloric restriction for the immunometabolic control of human health.** *Cardiovasc Res* 2023.
  49. Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R: **Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings.** *Neurodegener Dis Manag* 2019, **9**(3):149-172.
  50. Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA, Nafissi S, Togha M, Beladi Moghadam N, Roostaei T, Siassi F, Eshraghian MR, Ghanaati H *et al*: **Impact of Vitamin A Supplementation on Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis.** *Arch Iran Med* 2015, **18**(7):435-440.
  51. Reynolds EH, Linnell JC, Faludy JE: **Multiple sclerosis associated with vitamin B12 deficiency.** *Arch Neurol* 1991, **48**(8):808-811.
  52. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y: **Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis.** *J Neurol Sci* 2005, **233**(1-2):93-97.
  53. Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, Leerbeck K, Osterberg A, Landtblom AM, Balla B, Nilsson H, Hultgren M, Brattstrom L *et al*: **Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid.** *Mult Scler* 2003, **9**(3):239-245.
  54. Najafi MR, Shaygannajad V, Mirpourian M, Gholamrezaei A: **Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association?** *Int J Prev Med* 2012, **3**(4):286-289.

55. Nozari E, Ghavamzadeh S, Razazian N: **The Effect of Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Serum Homocysteine, Anemia Status and Quality of Life of Patients with Multiple Sclerosis.** *Clin Nutr Res* 2019, **8**(1):36-45.
56. Sghaier R, Zarrouk A, Nury T, Badreddine I, O'Brien N, Mackrill JJ, Vejux A, Samadi M, Nasser B, Caccia C *et al*: **Biotin attenuation of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid metabolism alteration and 7beta-hydroxycholesterol-induced cell death in 158N murine oligodendrocytes.** *Free Radic Res* 2019, **53**(5):535-561.
57. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, De Seze J, Debouverie M, Gout O, Clavelou P *et al*: **MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *Mult Scler* 2016, **22**(13):1719-1731.
58. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Arnold D, Kuhle J, Block V *et al*: **Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** *Lancet Neurol* 2020, **19**(12):988-997.
59. Espiritu AI, Remalante-Rayco PPM: **High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials.** *Mult Scler Relat Disord* 2021, **55**:103159.
60. Heidker RM, Emerson MR, LeVine SM: **Intersections of pathways involving biotin and iron relative to therapeutic mechanisms for progressive multiple sclerosis.** *Discov Med* 2016, **22**(123):381-387.
61. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA: **Vitamin D for the management of multiple sclerosis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2018, **9**(9):CD008422.
62. Hongell K, Silva DG, Ritter S, Meier DP, Soilu-Hanninen M: **Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials.** *J Neurol* 2018, **265**(2):348-355.
63. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, Goodin DS, Filippi M, Hartung HP, Jeffery DR *et al*: **Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b.** *JAMA Neurol* 2015, **72**(12):1458-1465.
64. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hautecoeur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, Payet M, Thouvenot E, Souberbielle JC: **Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE).** *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019, **6**(5).
65. Langlois J, Denimal D: **Clinical and Imaging Outcomes after Vitamin D Supplementation in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review.** *Nutrients* 2023, **15**(8).
66. Carlberg C, Mycko MP: **Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis.** *Cells* 2023, **12**(19).
67. Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, Weber P, Eggersdorfer M: **Vitamin E function and requirements in relation to PUFA.** *Br J Nutr* 2015, **114**(8):1113-1122.
68. Altura BM: **Basic biochemistry and physiology of magnesium: a brief review.** *Magnes Trace Elem* 1991, **10**(2-4):167-171.
69. Kaya M, Ahishali B: **The role of magnesium in edema and blood brain barrier disruption.** In: *Magnesium in the Central Nervous System.* edn. Edited by Vink R, Nechifor M. Adelaide (AU); 2011.
70. Yasui M, Yase Y, Ando K, Adachi K, Mukoyama M, Ohsugi K: **Magnesium concentration in brains from multiple sclerosis patients.** *Acta Neurol Scand* 1990, **81**(3):197-200.
71. Alizadeh A, Mehrpour O, Nikkhah K, Bayat G, Espandani M, Golzari A, Jarahi L, Foroughipour M: **Comparison of serum Concentration of Se, Pb, Mg, Cu, Zn, between MS patients and healthy controls.** *Electron Physician* 2016, **8**(8):2759-2764.

72. Nirooei E, Kashani SMA, Owrangi S, Malekpour F, Niknam M, Moazzen F, Nowrouzi-Sohrabi P, Farzinmehr S, Akbari H: **Blood Trace Element Status in Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis.** *Biol Trace Elem Res* 2022, **200**(1):13-26.
73. Pommerich UM, Brincks J, Christensen ME: **Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? - A systematic literature review.** *Mult Scler Relat Disord* 2018, **25**:282-291.
74. Yasui M, Ota K: **Experimental and clinical studies on dysregulation of magnesium metabolism and the aetiopathogenesis of multiple sclerosis.** *Magnes Res* 1992, **5**(4):295-302.
75. Ross AC: **The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D.** *Public Health Nutr* 2011, **14**(5):938-939.
76. Simonsen CS, Celius EG, Brunborg C, Tallaksen C, Eriksen EF, Holmoy T, Moen SM: **Bone mineral density in patients with multiple sclerosis, hereditary ataxia or hereditary spastic paraplegia after at least 10 years of disease - a case control study.** *BMC Neurol* 2016, **16**(1):252.
77. Stankiewicz JM, Neema M, Ceccarelli A: **Iron and multiple sclerosis.** *Neurobiol Aging* 2014, **35 Suppl 2**:S51-58.
78. Armon-Omer A, Waldman C, Simaan N, Neuman H, Tamir S, Shahien R: **New Insights on the Nutrition Status and Antioxidant Capacity in Multiple Sclerosis Patients.** *Nutrients* 2019, **11**(2).
79. Heller M, Gemming L, Tung C, Grant R: **Oxidation of fish oil supplements in Australia.** *Int J Food Sci Nutr* 2019, **70**(5):540-550.
80. Mehta LR, Dworkin RH, Schwid SR: **Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis.** *Nat Clin Pract Neurol* 2009, **5**(2):82-92.
81. Bjornevik K, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL: **Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2017, **23**(14):1830-1838.
82. Bates D, Cartlidge NE, French JM, Jackson MJ, Nightingale S, Shaw DA, Smith S, Woo E, Hawkins SA, Millar JH *et al*: **A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, **52**(1):18-22.
83. Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, Midgard R, Lilleas F, Pedersen T, Bjornara B *et al*: **omega-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Arch Neurol* 2012, **69**(8):1044-1051.
84. Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini SR, Ebrahimi-Mamaghani M, Baradaran B, Sadeghihokmabad E, Mostafaei S, Torbati M, Chehreh M: **Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients.** *Complement Ther Med* 2015, **23**(5):652-657.
85. AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani LZ, Khattab RY: **Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review.** *Nutr Neurosci* 2021, **24**(7):569-579.
86. Aristotelous P, Stefanakis M, Pantzaris M, Pattichis CS, Calder PC, Patrikios IS, Sakkas GK, Giannaki CD: **The Effects of Specific Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins on Gait and Functional Capacity Parameters in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.** *Nutrients* 2021, **13**(10).
87. Pantzaris MC, Bakirtzis C, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou G, Dardiotis E, Loucaides G, Ntzani E, Markozannes G, Omorfos S, Valsasina P *et al*: **Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Neuroaspis plp10 as an adjuvant treatment for relapsing multiple sclerosis: the MINERAL Study.** *BMJ Neurol Open* 2022, **4**(2):e000334.
88. Innes JK, Calder PC: **Omega-6 fatty acids and inflammation.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018, **132**:41-48.
89. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ: **Therapeutic Potential of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases.** *Front Immunol* 2019, **10**:2241.



90. Zingg JM, Hasan ST, Meydani M: **Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin.** *Biofactors* 2013, **39**(1):101-121.
91. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, Vacca G, Satelliti B, D'Ambrosio G, Carotenuto A, Ragucci M, Assogna F, Capacchione A *et al*: **Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial.** *Mult Scler Relat Disord* 2021, **56**:103274.
92. Foshati S, Poursadeghfard M, Heidari Z, Amani R: **The effect of ginger (*Zingiber officinale*) supplementation on clinical, biochemical, and anthropometric parameters in patients with multiple sclerosis: a double-blind randomized controlled trial.** *Food Funct* 2023, **14**(8):3701-3711.
93. . In: *Guideline: Sodium Intake for Adults and Children.* edn. Geneva; 2012.
94. Farez MF, Fiol MP, Gaitan MI, Quintana FJ, Correale J: **Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, **86**(1):26-31.
95. Hucke S, Wiendl H, Klotz L: **Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis.** *Mult Scler* 2016, **22**(2):133-139.
96. Scrivo R, Perricone C, Altobelli A, Castellani C, Tinti L, Conti F, Valesini G: **Dietary Habits Bursting into the Complex Pathogenesis of Autoimmune Diseases: The Emerging Role of Salt from Experimental and Clinical Studies.** *Nutrients* 2019, **11**(5).
97. Biesiekierski JR: **What is gluten?** *J Gastroenterol Hepatol* 2017, **32** Suppl 1:78-81.
98. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T: **Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease.** *Nutr Rev* 2017, **75**(12):1046-1058.
99. Thomsen HL, Jessen EB, Passali M, Frederiksen JL: **The role of gluten in multiple sclerosis: A systematic review.** *Mult Scler Relat Disord* 2019, **27**:156-163.
100. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH: **Water, hydration, and health.** *Nutr Rev* 2010, **68**(8):439-458.
101. Cincotta MC, Engelhard MM, Stankey M, Goldman MD: **Fatigue and fluid hydration status in multiple sclerosis: A hypothesis.** *Mult Scler* 2016, **22**(11):1438-1443.
102. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A: **The impact of coffee on health.** *Maturitas* 2013, **75**(1):7-21.
103. D'Hooghe M B, Haentjens P, Nagels G, De Keyser J: **Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis.** *Eur J Neurol* 2012, **19**(4):616-624.
104. Herden L, Weissert R: **The Effect of Coffee and Caffeine Consumption on Patients with Multiple Sclerosis-Related Fatigue.** *Nutrients* 2020, **12**(8).
105. Aharony SM, Lam O, Corcos J: **Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines.** *Can Urol Assoc J* 2017, **11**(1-2):61-64.
106. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, Zhang S, Chen K: **Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis.** *Ann Oncol* 2013, **24**(3):807-816.
107. הישראלי י: ההמלצות התזונתיות החדשות משדד הבריאות.
108. Zhu T, Ye X, Zhang T, Lin Z, Shi W, Wei X, Liu Y, He J: **Association between alcohol consumption and multiple sclerosis: a meta-analysis of observational studies.** *Neurol Sci* 2015, **36**(9):1543-1550.
109. Diaz-Cruz C, Chua AS, Malik MT, Kaplan T, Glanz BI, Egorova S, Guttmann CRG, Bakshi R, Weiner HL, Healy BC *et al*: **The effect of alcohol and red wine consumption on clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis.** *Mult Scler Relat Disord* 2017, **17**:47-53.
110. Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, de Jesus Flores-Rivera J, Corona-Vazquez T, Hernandez-Giron C: **Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Overweight in Multiple Sclerosis: Disability Progression.** *Arch Med Res* 2017, **48**(1):113-120.

111. Camara-Lemarroy CR, Metz LM, Yong VW: **Focus on the gut-brain axis: Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome.** *World J Gastroenterol* 2018, **24**(37):4217-4223.
112. Zheng D, Liwinski T, Elinav E: **Interaction between microbiota and immunity in health and disease.** *Cell Res* 2020, **30**(6):492-506.
113. van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M: **Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli.** *Trends Immunol* 2013, **34**(5):208-215.
114. Dopkins N, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: **The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders.** *Immunology* 2018, **154**(2):178-185.
115. Shahbazi R, Yasavoli-Sharahi H, Alsadi N, Ismail N, Matar C: **Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders.** *Molecules* 2020, **25**(21).
116. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akhavan R, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z: **Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Int J Rheum Dis* 2016, **19**(9):869-879.
117. Morshedi M, Hashemi R, Moazzen S, Sahebkar A, Hosseini ES: **Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review.** *J Neuroinflammation* 2019, **16**(1):231.
118. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ: **TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology.** *Nat Immunol* 2007, **8**(12):1390-1397.
119. Barnett MH, Prineas JW: **Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion.** *Ann Neurol* 2004, **55**(4):458-468.
120. Korn T: **Pathophysiology of multiple sclerosis.** *J Neurol* 2008, **255** Suppl 6:2-6.
121. Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S, Antony G, Flaskamp M, Luessi F, Salmen A, Gisevius B, Klotz L, Korsukewitz C *et al*: **Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023, **94**(1):57-61.
122. Bruce JM, Cozart JS, Shook RP, Ruppen S, Siengsukon C, Simon S, Befort C, Lynch S, Mahmoud R, Drees B *et al*: **Modifying Diet and Exercise in MS (MoDEMS): Study design and protocol for a telehealth weight loss intervention for adults with obesity & Multiple Sclerosis.** *Contemp Clin Trials* 2021, **107**:106495.
123. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J: **Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **12**:CD006921.
124. Fischer HJ, Finck TLK, Pellkofer HL, Reichardt HM, Luhder F: **Glucocorticoid Therapy of Multiple Sclerosis Patients Induces Anti-inflammatory Polarization and Increased Chemotaxis of Monocytes.** *Front Immunol* 2019, **10**:1200.
125. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, Mendes ES, de Oliveira GG, Roschel H, Gualano B, Pereira RMR, Dolan E: **Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy.** *Rheumatol Adv Pract* 2022, **6**(2):rkac029.
126. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA *et al*: **A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk.** *J Bone Miner Res* 2004, **19**(6):893-899.
127. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body JJ, Bruyere O, Cavalier E, Rozenberg S, Lapauw B, Gielen E: **Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022, **13**:908727.

128. Weinstein RS: **Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease.** *N Engl J Med* 2011, **365**(1):62-70.
129. Schepper JD, Collins F, Rios-Arce ND, Kang HJ, Schaefer L, Gardinier JD, Raghuvanshi R, Quinn RA, Britton R, Parameswaran N *et al*: **Involvement of the Gut Microbiota and Barrier Function in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2020, **35**(4):801-820.
130. Troiano R, Cook SD, Dowling PC: **Steroid therapy in multiple sclerosis. Point of view.** *Arch Neurol* 1987, **44**(8):803-807.
131. Almeida MN, Silvernale C, Kuo B, Staller K: **Bowel symptoms predate the diagnosis among many patients with multiple sclerosis: A 14-year cohort study.** *Neurogastroenterol Motil* 2019, **31**(6):e13592.
132. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA *et al*: **Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.** *Age Ageing* 2019, **48**(4):601.
133. Yuksel H, Balaban M, Tan OO, Mungan S: **Sarcopenia in patients with multiple sclerosis.** *Mult Scler Relat Disord* 2022, **58**:103471.
134. Yusuf FLA, Zhu F, Evans C, Fisk JD, Zhao Y, Marrie RA, Tremlett H: **Gastrointestinal conditions in the multiple sclerosis prodrome.** *Ann Clin Transl Neurol* 2024, **11**(1):185-193.
135. Camilleri M: **Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease.** *J Clin Invest* 2021, **131**(4).
136. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A: **Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies.** *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2018, **8**:79-90.
137. Guan XL, Wang H, Huang HS, Meng L: **Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.** *Neurol Sci* 2015, **36**(5):671-681.
138. Ansari NN, Tarameshlu M, Ghelichi L: **Dysphagia In Multiple Sclerosis Patients: Diagnostic And Evaluation Strategies.** *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2020, **10**:15-28.
139. Burgos R, Breton I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Gomes F, Jesus P, Leischker A, Muscaritoli M *et al*: **ESPEN guideline clinical nutrition in neurology.** *Clin Nutr* 2018, **37**(1):354-396.