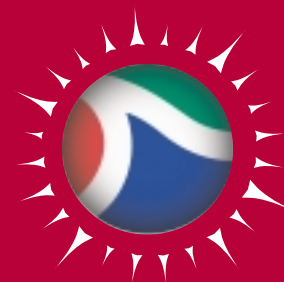


Review



מגזין מכון תגובה למחקר

גיליון 29 ינואר 2010

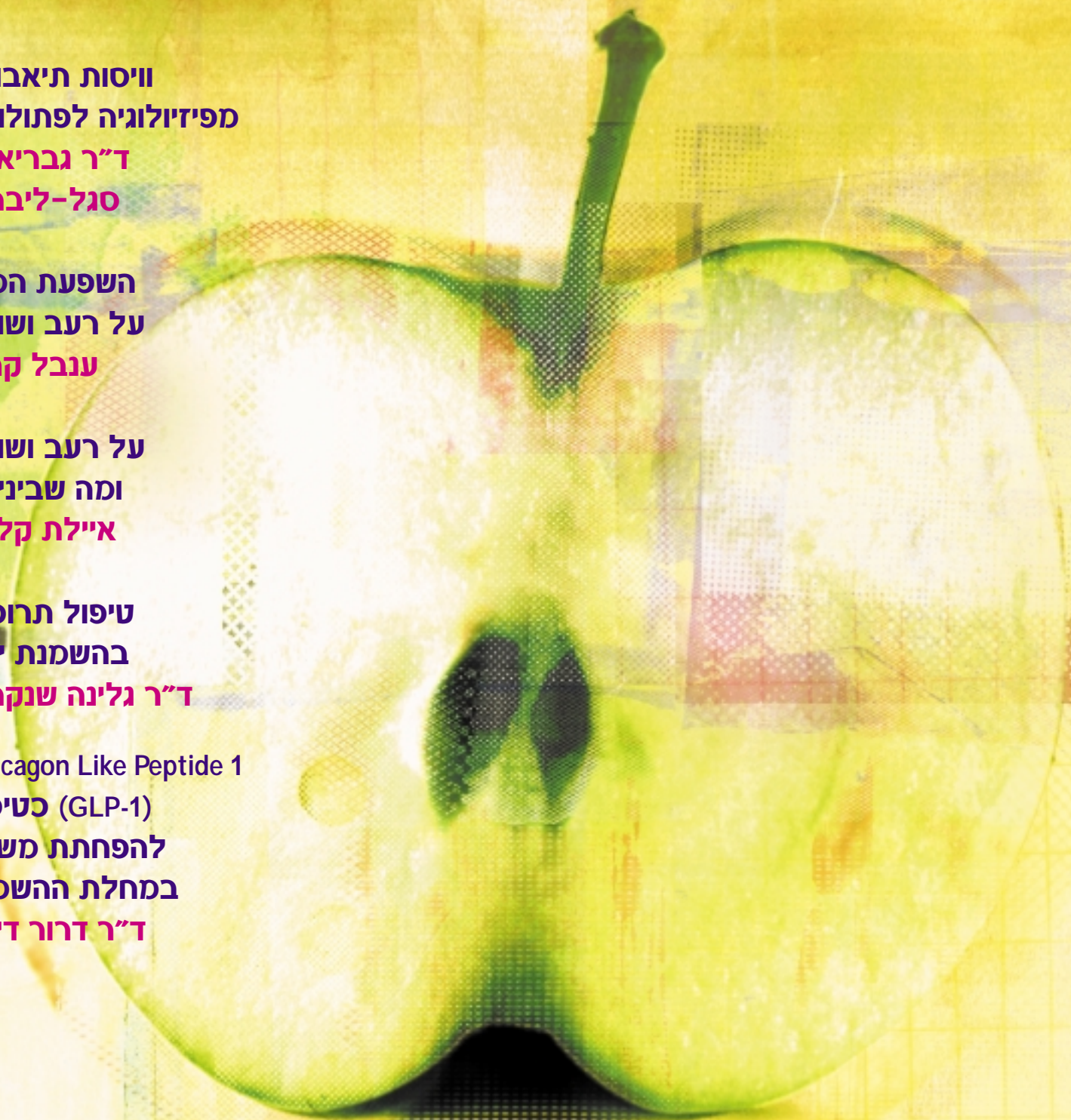
וויסות תיאבון -
מפיזיולוגיה לפתולוגיה
ד"ר גבריאלה
סגל-ליברמן

השפעת המזון
על רעב ושובע
ענבל קרקו

על רעב ושובע
ומה שביניהם
איילת קלטר

טיפול תרופתי
בהשמנת יתר
ד"ר גלינה שנקרמן

Glucagon Like Peptide 1
(GLP-1) כטיפול
להפחתת משקל
במחלת ההשמנה
ד"ר דרור דיקר





משולחן המערכת

תוכן העניינים

3 וויסות תיאבון - מפיזיולוגיה לפתולוגיה
ד"ר גברילה סגל-ליברמן

6 השפעת המזון על רעב ושובע
ענבל קרקו

10 על רעב ושובע ומה שביניהם
איילת קלטר

14 טיפול תרופתי בהשמנת יתר
ד"ר גלינה שנקרמן

18 Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) כטיפול
להפחתת משקל במחלת ההשמנה
ד"ר דרור דיקר

21 תיאור מקרה

22 מפגשים מקצועיים

אוטוטו יום הולדת. חוגגים עשור למכון תנובה למחקר, עשור למגזין REVIEW. לכבוד שנת העשור, החלטנו לשתף אתכם, קוראים יקרים בבחירת הנושא לגיליון ה-REVIEW.

במסגרת הכנס לציון 40 שנות תזונה בישראל, שהתקיים בפקולטה לחקלאות, ביוזמה משותפת של עמותת עתיד ושל איגוד רופאי המשפחה, הצבנו דוכן של מכון תנובה למחקר ובו עמדת הצבעה.

5 נושאים הועמדו לבחירת הקהל, והנושא שנמצא כמעניין ומבוקש ביותר הוא רעב ושובע. כך נבחר נושא גיליון זה של המגזין, יחד עמכם.



וויסות הרעב והשובע מתגלה כמורכב יותר ויותר, והוא משלב סיגנלים ממערכות שונות - מערכת העצבים המרכזית, מערכת העיכול ורקמת השומן.

מעת לעת מתגלים פפטידים והורמונים נוספים, הלוקחים חלק במנגנון המורכב של וויסות הרעב והשובע, המסייעים בהבנת הפתופיסיולוגיה המביאה לאכילת יתר ולהשמנה. על סמך גילוי המנגנונים המפקחים על האכילה גם מפותחות תרופות המבססות על מנגנונים אלה, אשר יסייעו בוויסות הרעב ופתרון בעיית ההשמנה.

מעבר לכך, לא רק נפח המזון וכמותו משפיעים על תחושת השובע המתקבלת בעקבות אכילה, אלא משתנים רבים הקשורים לסוג המזון, הרכבו וצפיפותו.

אלא, שלא רק הפיסיולוגיה משחקת תפקיד, אלא גם הפסיכולוגיה, ההרגלים והסביבה. כמו בכל תחום בתזונה כרוכים יחד הצדדים הפיסיולוגיים עם דפוסי האכילה שהינם התנהגותיים.

על כל אלה בגיליון זה של מגזין REVIEW.

קריאה מהנה,

טליה לביא

עורכת ראשית

פרופ' זמיר הלפרן

יו"ר הועדה המדעית

מכון תנובה למחקר

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא
עורכת משנה: רותי אבירי
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן
מידענית: הדס אביבי
מנהלת הפרוייקט: נגה שוורץ
הפקה: פרומרקט

כתובת למכתבים: מכון תנובה למחקר,
ת.ד. 2525 רחובות 76123. טל: 08-9444265

הנכם מוזמנים לקרוא תקצירי מאמרים עדכניים, מידע על כנסים וסיכומי מפגשים מקצועיים באתר שלנו: www.tnuva-research.co.il



וויסות תיאבון – מפיזיולוגיה לפתולוגיה

ד"ר גבריאלה סגל-ליברמן
המרפאה להשמנת יתר, המכון האנדוקריני, בי"ח ע"ש שיבא,
תל השומר

וויסות התיאבון מתאפשר בזכות קיומה של מערכת מסועפת ומורכבת של סיגנלים ממערכות גוף שונות, אשר יש ביכולתן לחוש בשינויים במאזן האנרגיה כמו מערכת העצבים המרכזית, מערכת העיכול ורקמת השומן.
כל עוד נמצאת מערכת זו בשיווי משקל, יוותר משקל הגוף יציב. שינויים גנטיים, סביבתיים או אפי גנטיים, אשר משפיעים על התבטאותם או פעילותם של חלבונים במערכת זו, יכולים להביא לעליה במשקל.
הכרת הפיזיולוגיה של וויסות התיאבון הינה הכרחית לצורך הבנת הפתופיזיולוגיה של השמנת יתר, ולצורך פיתוחם של טיפולים לבעיה שכיחה זו.

פפטידים אורקסיגניים

מה-ARC מופרשים שני נוירופפטידים מעוררי תיאבון: Agouti related protein (AgRP) ו-neuropeptide Y (NPY). תיאבון דרך קישור לאחד מתוך חמישה רצפטורים (Y1-Y5), כאשר Y1 ו-Y5 מתווכים את מרבית הפעילות האורקסיגנית שלו. רב הנוירונים המבטאים NPY מבטאים גם AgRP. הזרקה תוך מוחית של הפפטידים הללו במכרסמים גורמת לעליה משמעותית בצריכת המזון (2). באופן מפתיע, עכברים נטולי הגן ל-NPY (NPY knockout) לא מראים פנוטיפ מיוחד, אך אבליציה של הנוירונים הללו בשלב האמברינלי גורם לעכברים להפחתה באכילה ולמשקל נמוך (3).

פפטידים אנורקסיגניים

שני פפטידים מדכאי תיאבון מופרשים אף הם מה-ARC: Cocaine and amphetamine related transcript (CART) ו-Proopiomelanocortin (POMC). ה-POMC לאחר הפרשתו עובר חיתוך ע"י האנזים Prohormone convertase 1,2 (PC-1,2) שלאחריו מתקבלים מספר חלבונים פעילים: ACTH, α MCH, וביתא אנדורפינים. דיכוי התיאבון מתבצע דרך קישור של ה- α MSH, לשניים מתוך חמשת הרצפטורים של מערכת המלנוקורטין (MCR's) והם: MCR3 ו-MCR4. מוטציה ב-MCR4 גורמת להשמנת יתר ומסבירה כ-4-6% ממקרי השמנת היתר החולנית (Morbid obesity) בבני אדם. תוארו גם מקרים של מוטציה ב-POMC עצמו (4), הללו הם נדירים יחסית וגורמים לתסמונת של השמנת יתר, חסר בקורטיזול (בשל העדר ACTH) ושיעור אדמוני (בשל העדר קישור של α MSH ל-MCR1) האחראי על פיגמנטציה).
נוירונים מה-ARC שולחים שלוחות לגרעינים היפותלמיים נוספים

שמנת יתר הולכת ועולה בשכיחותה וכרוכה בשכיחות גבוהה של מחלות מטבוליות כמו יתר לחץ דם, סוכרת, הפרעה בשומני הדם וכן של מספר מחלות ממאירות (1), אשר יחד תורמות לעליה בתמותה בקרב אנשים הסובלים מהשמנה.
קיים מנגנון מורכב האחראי על כך שמשקל הגוף יישאר קבוע, המושתת על סיגנלים המגיעים מרקמות פריפריות, כמו רקמת שומן ומערכת העיכול. אלו מדווחים למח על מאגרי האנרגיה בזמן נתון ובעקבותיהם מפרש המח נוירופפטידים, אשר מווסתים את צריכת המזון ואת קצב חילוף החומרים. גורמים גנטיים, סביבתיים ואפיגנטיים יכולים לתרום להפרת המאזן הזה ולהביא להשמנת יתר.

סיגנלים מווסתי תיאבון במערכת העצבים המרכזית

מזה זמן רב ידוע שלהיפותלמוס חשיבות מכרעת בשליטה על תיאבון ושפיעה בו, כפי שקורה למשל לאחר ניתוחים נוירוכירורגיים מסוימים, יכולה לגרום לאכילה בלתי נשלטת ולהשמנת יתר קשה ("השמנה היפותלמית").

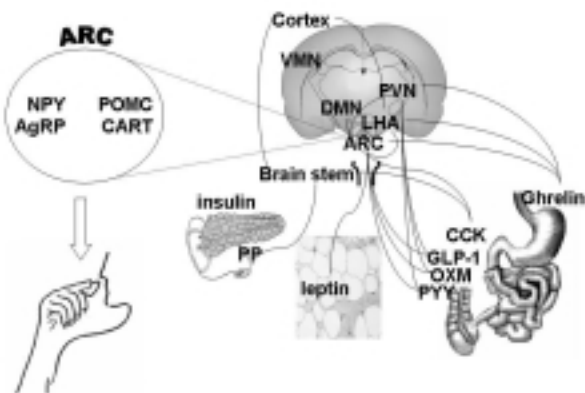
ה-Arcuate nucleus (ARC)

ה-ARC הינו הגרעין ההיפותלמי המרכזי האחראי לשליטה בתיאבון ואילו מגיעים סיגנלים פריפריים, אשר בעקבותיהם הוא מפרש שני סוגים של נוירופפטידים, אשר מתבטאים בשתי אוכלוסיות נפרדות של נוירונים: פפטידים אורקסיגניים (מעוררי תיאבון) ופפטידים אנורקסיגניים (מדכאי תיאבון), כשלשווי המשקל ביניהם יש השפעה מכרעת על כמות המזון הנאכלת.





איור 1: הסיגנלים הפריפריים השונים (ממערכת העיכול, רקמת שומן ובלב), מקום השפעתם במערכת העצבים המרכזית והקשרים העצביים בין חלקי המוח השונים



CCK-cholecystokinin, GLP-1-glucagon like peptide 1, OXM-oxymodulin, PYY-polypeptide Y, PP-pancreatic polypeptide, ARC-arcuate nucleus, LHA-lateral hypothalamic area, DMN-dorsomedial nucleus, PVN-paraventricular nucleus, VMN-ventromedial nucleus, NPY-neuropeptide Y, AgRP-agouti related protein, POMC-proopiomelanocortin, CART-cocaine and amphetamine related transcript.

אינסולין

אינסולין מופרש מתאי ביתא בבלב בתגובה לגלוקוז, ורמתו גבוהה באנשים הסובלים מהשמנת יתר. מעבר שלו את מחסום הדם-מוח מאפשר לו להיקשר לרצפטור שלו בהיפותלמוס ושם, כמו הלפטין, לגרום לדיכוי תיאבון. המנגנון באמצעותו גורם האינסולין לדיכוי התיאבון במערכת העצבים המרכזית אינו ברור, אך יש עדויות שתומכות בכך שהדבר נעשה דרך שפעול נירונים אנורקסיגנים ב-ARC (14).

סיגנלים מווסתי תיאבון ממערכת העיכול

מערכת העיכול, כמו המוח, מפרישה חלבונים מווסתי תיאבון, אשר נמצאים בקשר עם מערכת העצבים המרכזית והפרשתם מושפעת מהמצאות או אי-המצאות של מזון במערכת.

גרלין

גרלין הינו הפפטיד האורקסיגני היחיד (הידוע), שמופרש ממערכת העיכול. הוא מופרש מהפונדוס של הקיבה לקראת ארוחות ורמתו בדם יורדת לאחר האוכל. מתן של גרלין, הן פריפרי והן ישירות למערכת העצבים המרכזית גורם להגברת תיאבון, ככל הנראה דרך שפעול של נירונים של NPY/AgRP ב-ARC. קיימים מספר דווחים על כך שרמתו של גרלין יורדת לאחר ניתוחים בריאטריים מסוג מעקף קיבה (Roux-en-y gastric bypass) (15) ושרוול קיבה (Sleeve gastrectomy) (16). ירידה זו ברמת הגרלין אולי תורמת לתחושת השובע לאחר הניתוחים הללו ומסייעת לירידה במשקל.

כמו ה-Paraventricular nucleus (PVN), Dorsomedial nucleus (DMN) ו-Ventromedial nucleus (VMN) וההיפותלמוס הלטאלי, ומשם למרכזי מוח גבוהים יותר כמו הקורטקס וכן לגזע המוח. בסופו של התהליך הסיגנל המעובד מתורגם להגברה או הפחתה של התיאבון (איור 1).

ההיפותלמוס הלטאלי

אל ההיפותלמוס הלטאלי, הממוקם משני צידיו של החדר השלישי, מגיעות שלוחות של עצבים מה-ARC (NPY, AgRP, α MSH) ובנוסף מתבטאים בו שני פפטידים: Melanin concentrating hormone (MCH) ו-Orexin-1 hormone (MCH). של גן זה בעכברים גורמת להם להיות בעלי משקל נמוך (5), בעוד שאבלציה של הרצפטור ל-MCH גורמת להם להיות היפראקטיביים ובעלי קצב חילוף חומרי מהיר (6). במכרסמים תואר רצפטור אחד ל-MCH (MCR1,2) בעוד שבבני אדם תוארו שניים (MCR1,2). מההיפותלמוס הלטאלי יוצאות שלוחות של עצבי MCH לקורטקס, לגזע המוח ולעמוד השידרה ואליו מגיעים שדרים מעכבים מה-Nucleus accumbens, מה שתומך במעמדו של MCH כפפטיד המתווך התנהגותי תלוי מוטיבציה. Orexin, למרות שמו, אינו בעל משמעות גדולה בוויסות תיאבון ועיקר פעילותו הינה וויסות שינה ומוטיבציה בו גורמת לנרקולפסיה.

גרעינים היפותלמיים נוספים

Paraventricular nucleus (PVN) - אליו מגיעות שלוחות עצביות מהניירונים האורקסיגנים ב-ARC (NPY/AgRP). בנוסף, פפטידים מווסתי תיאבון ממערכת העיכול כמו גרלין, אוקסינטומודולין, GLP-1 ו-PYY, CCK, גורמים לעליה בהתבטאות של c-fos כביטוי לשפעול של הניירונים ב-PVN ע"י הפפטידים הללו (7,8).
Ventromedial nucleus (VMN) - אל גרעין זה מגיעות שלוחות עצבים מה-ARC של NPY/AgRP ושל POMC ובנוסף מתבטא בו פפטיד נוסף אשר לו תפקיד בדיכוי תיאבון: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). ישנן עדויות לכך שחלק מדיכוי התיאבון המושרה ע"י POMC קורה דרך שפעול של BDNF ע"י POMC (9).
Dorsomedial nucleus (DMN) - אל גרעין זה מגיעות שלוחות עצביות מה-ARC של NPY ושל α MSH. הרס של איזור ה-DMN גורם לאכילת יתר והשמנת יתר (10) ומספר מודלים עכבריים של השמנה מראים עליה בהתבטאות של NPY דווקא באיזור זה (11,12).

סיגנלים מווסתי תיאבון ברקמות פריפריות

לפטין

רקמת השומן מפרישה מספר אדיפוקינים, אשר מאפשרים תקשורת בינה לבין מערכת העצבים המרכזית ומשמשים כסמנים של מאגרי אנרגיה וכמוסתי תיאבון כמו לפטין, רזיסטין ואדיפונקטין. לפטין הינו הורמון המופרש מרקמת השומן ביחס ישר לגודלה. לאחר הפרשתו לדם יש ביכולתו לעבור את מחסום הדם-מוח ולהיקשר לרצפטור שלו, אשר מתבטא באופן נרחב ברחבי ההיפותלמוס. קישורו לרצפטור ב-ARC גורם לשפעול הפפטידים האנורקסיגנים (POMC) ולדיכוי הפפטידים האורקסיגנים (NPY/AgRP), כך שלפטין גורם לדיכוי תיאבון. מוטציות בגן לפטין והרצפטור שלו תוארו בעכברים ושתייהן גורמות לאכילת יתר ולהשמנה מאסיבית. מוטציה בגן לפטין תוארה גם במספר בני אדם, אך היא נדירה וגורמת להשמנה קיצונית בגיל צעיר, כאשר טיפול בלפטין מביא לשיפור דרמטי (13).

לפטין הינו הורמון המופרש מרקמת השומן ביחס ישר לגודלה. לאחר הפרשתו לדם יש ביכולתו לעבור את מחסום הדם-מוח ולהיקשר לרצפטור שלו, אשר מתבטא באופן נרחב ברחבי ההיפותלמוס. קישורו לרצפטור ב-ARC גורם לשפעול הפפטידים האנורקסיגנים ולדיכוי הפפטידים האורקסיגנים, כך שלפטין גורם לדיכוי תיאבון



Polypeptide YY (PYY)

PYY3-36 הינו פפטיד אנורקסיגני המופרש מתאי L באיזור האיליום שבמעיים לאחר ארוחות וגורם לתחושת שובע. פפטיד זה שייך למשפחה של פוליפפטידים אליה משתייכים גם NPY ו-Pancreatic polypeptide-1. תחושת השובע מתאפשרת דרך קישור של PYY3-36 לרצפטור האינהיביטורי Y2 הממוקם הן על נירונים של NPY ב-ARC והן בגזע המוח. מתן פריפרי של PYY3-36 אינו גורם לדיכוי תיאבון לאחר וגוטומי (חיתוך של עצב הווגוס), מה שמחזק את חשיבות גזע המוח בפעילותו של פפטיד זה. מעניינת העובדה שלאנשים עם השמנת יתר יש חסר יחסי ב-PYY (17,18) (מה שאולי תורם להעדר תחושת השובע אצלם) ורמתו עולה בצורה משמעותית לאחר ניתוח מעקף קיבה ואולי מסייעת לירידה במשקל לאחר הניתוח.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

GLP-1 מופרש גם הוא מתאי L במעיים בתגובה לאכילה וגורם לדיכוי תיאבון. הוא תוצר חיתוך של הפפטיד פרה-גלוקגון ע"י האנזים PC-1,2 אשר ממנו נגזרים גם גלוקגון, אוקסינוטמודולין ו-GLP-2. ב-ARC קיים ריכוז גבוה של רצפטורים ל-GLP-1 במיוחד על נירונים של POMC אשר מופעלים במתן GLP-1 הן פריפרי והן מרכזי. גם כאן, כמו עם PYY, האפקט של דיכוי תיאבון במתן פריפרי נחלש בצורה משמעותית לאחר וגוטומי מה ששוב מדגיש את חשיבותו של גזע המוח בתווך פעילותו המרכזית של GLP-1 פריפרי. רמתו של GLP-1 נמוכה בקרב אנשים עם השמנת יתר ובקרב חולי סוכרת (T2DM) ועולה לאחר ביצוע ניתוח מעקף קיבה (19). עליה זו לאחר הניתוח תורמת ככל הנראה הן לשיפור המהיר באיזון הסוכרת שנצפה לאחר ניתוח מעקף (עוד בטרם הושגה ירידה במשקל) והן לדיכוי התיאבון/ירידה במשקל בעקבות הניתוח. כיום ניתנות נגזרות של GLP-1 כטיפול בסוכרת ואכן נצפית ירידה במשקל במתן טיפולים כאלה (20).

אוקסינוטמודולין (OXM) – Pancreatic polypeptide (PP)

כמו PYY ו-GLP-1, גם אוקסינוטמודולין מופרש מתאי L במעי וגורם לדיכוי תיאבון. אפקט זה, לפחות בחלקו, מושג ע"י קישורו של אוקסינוטמודולין לרצפטור של GLP-1 ומעוכב ע"י נוגדנים כנגד אותו רצפטור (21). מתן אוקסינוטמודולין בבני אדם הביא לירידה של כ-3 ק"ג תוך חודש (22). PP מופרש מהבלבב לאחר האוכל וגורם גם הוא לדיכוי תיאבון דרך קישורו לרצפטור האינהיביטורי Y4 אשר מדכא את ביטוי של NPY האורקסיגני (23). מתן פריפרי של PP גורם לירידה בצריכת המזון הן במכרסמים והן בבני אדם (23,24).

Cholecystokinin (CCK)

CCK מופרש בתריסריון לאחר האוכל, גורם לכווץ של כיס המרה והיה הפפטיד הראשון שתואר כמדכא תיאבון. האפקט על תיאבון מושג דרך קישורו לרצפטור CCK1 על גבי עצב הווגוס, הפועל בגזע המוח. חולדות נטולות הרצפטור CCK1 הן שמנות על רקע של אכילת יתר (25). CCK פועל ככל הנראה גם במערכת העצבים המרכזית שם הוא גורם לדיכוי תיאבון דרך הפחתת הביטוי של NPY (7).

השפעת התזונה על וויסות תיאבון

ישנן מספר עדויות על כך שיש ביכולתו של המזון שאנו אוכלים, לווסת את כמות המזון הנצרכת, או במילים אחרות, משנה "מה" אנחנו אוכלים ולא רק "כמה" בהקשר של דיכוי התיאבון. כפי שהוזכר קודם לכן, PYY הינו פפטיד אנורקסיגני המופרש ממערכת

העיכול, רמתו עולה לאחר האוכל על מנת לסייע בסיום הארוחה, ונמוכה יחסית אצל אנשים שמנים. מסתבר שתזונה עשירה בחלבון גורמת לעליה משמעותית ביותר ב-PYY לאחר האוכל, בהשוואה לתזונה עשירה בפחמימות או שומן (26). יתכן וזה חלק מן ההסבר להצלחתן של דיאטות דלות בפחמימות המבוססות על חלבון. גם מערכת העצבים המרכזית רגישה לחומרים מזינים באופן ישיר: ירידה ברמת הסוכר בדם גורמת לעליה ברמת הפפטידים האורקסיגניים וירידה ברמת POMC בהיפותלמוס (27). בנוסף, מתן תוך מוחי של חומצה אולאית ושל לאוצין בחולדות גורם אצלן לדיכוי תיאבון דרך השפעה על נויורופפטידים ב-ARC (27,28).

לסיכום

וויסות התיאבון מתאפשר בזכות קיומה של מערכת מסועפת ומורכבת של סיגנלים ממערכות גוף שונות, אשר יש ביכולתן לחוש בשינויים במאזן האנרגיה כמו מערכת העצבים המרכזית, מערכת העיכול ורקמת השומן. כל עוד נמצאת מערכת זו בשינוי משקל, יוותר משקל הגוף יציב. שינויים גנטיים, סביבתיים או אפי גנטיים, אשר משפיעים על התבטאותם או פעילותם של חלבונים במערכת זו, יכולים להביא לעליה במשקל. הכרת הפיזיולוגיה של וויסות התיאבון הינה הכרחית לצורך הבנת הפתופיזיולוגיה של השמנת יתר, ולצורך פיתוחם של טיפולים לבניה שכיחה זו.

References

1. Must A, et al. JAMA; 1999. 282:1523-9.
2. Clark JT, et al. Endocrinology, 1984;115:427-9.
3. Bewick GA, et al. Faseb J 2005. 19:1680-2.
4. Krude H, et al. Nat Genet, 1998;19:155-7.
5. Shimada M, et al. Nature, 1998;396:670-4.
6. Marsh DJ, et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002;99:3240-5.
7. Chen J, et al. Neuroscience, 2008;152:178-88.
8. Turtton MD, et al. Nature, 1996;379:69-72.
9. Xu B, et al. Nat Neurosci, 2003;6:736-42.
10. Bernardis LL, Bellinger LL. Brain Res, 1987;434:321-81.
11. Guan XM, et al. Neuroreport, 1998;9:3415-9.
12. Kesterson RA, et al. Mol Endocrinol, 1997;11:630-7.
13. Montague CT, et al. Nature, 1997;387:903-8.
14. Benoit SC, et al. J Neurosci, 2002;22:9048-52.
15. Cummings DE, et al. N Engl J Med, 2002;346:1623-30.
16. Langer FB, et al. Obes Surg, 2005;15:1024-9.
17. le Roux CW, et al. Endocrinology, 2006;147:3-8.
18. Korner J, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2005;90:359-65.
19. le Roux CW, et al. Ann Surg, 2006;243:108-14.
20. Buse JB, et al. Lancet, 2009;374:39-47.
21. Dakin CL, et al. Endocrinology, 2004;145:2687-95.
22. Wynne K, et al. Diabetes, 2005;54: 2390-5.
23. Asakawa A, et al. Gastroenterology, 2003;124:1325-36.
24. Batterham RL, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2003;88:3989-92.
25. Silver AJ, et al. Am J Physiol, 1989;256:R646-52.
26. Batterham RL, et al. Cell Metab, 2006;4:223-33.
27. Ritter S, Dinh TT, et al. Physiol Behav, 2006;89:490-500.
28. Morgan K, Obici S, et al. J Biol Chem, 2004;279:31139-48.
29. Cota D, et al. Science, 2006;312:927-30.

רמתו של GLP-1 עולה

לאחר ביצוע ניתוח

מעקף קיבה. עליה זו

לאחר הניתוח תורמת

ככל הנראה הן לשיפור

המהיר באיזון הסוכרת

שנצפה לאחר ניתוחי

מעקף (עוד בטרם

הושגה ירידה במשקל)

והן לדיכוי

התיאבון/ירידה

במשקל בעקבות

הניתוח. כיום ניתנות

נגזרות של GLP-1

כטיפול בסוכרת ואכן

נצפית ירידה במשקל

במתן טיפולים כאלה



השפעת המזון על רעב ושובע

ענבל קרקו

דיאטנית קלינית M.Sc, דיאטנית ראשית, שומרי משקל

שכיחות ההשמנה הולכת וגוברת בעשורים האחרונים. הקושי העיקרי במניעתה ובטיפול בה נובע מהעובדה שהמזון בסביבה שלנו הולך ונעשה מהיר, זמין, טעים, בעל צפיפות קלורית גבוהה ומעורר תיאבון. סביבה כזו יוצרת פיתוי קשה למי שמנסה לצרוך דיאטה דלה בקלוריות ושומן. בתנאים כאלה תחושת השובע המושגת מהמזון קריטית לעמידה בפיתוי ולהצלחה בהרזיה או בשמירה על המשקל. תחושת השובע המושגת מהמזון מושפעת לאו דווקא מערכו הקלורי אלא ממספר גורמים: משקל המזון, הצפיפות הקלורית, תכולת הסיבים, הרכב אבות המזון וטעמו.

זמן) עבור מזון מסוים, חלקי עקומת השובע הממוצעת של לחם לבן, כפול 100. דרך חישוב זו דומה מאוד לזו של האינדקס הגליקמי.

התקבל דירוג אינדקס שובע של 38 המזונות. כקבוצה, דרגת השובע של הפירות הייתה הגבוהה ביותר ושל המאפים הנמוכה ביותר. דרגת השובע של תפוז ותפוח הייתה גבוהה יותר (הבדל מובהק, $p < 0.05$) וכפולה מזו של לחם לבן. מבין המאפים (שבאופן כללי דורגו כממוצע הכי נמוך), קרקרים קיבלו את ציון השובע הגבוה ביותר, עם הבדל מובהק לעומת קרואסון ($p < 0.01$), מבין המזונות שהוגדרו כחטיפי: פופקורן היה משיב פי 2 יותר מחטיפי שוקולד, יוגורט ובוטנים ($p < 0.05$). מבין המזונות החלבונים לדגים היה ציון שובע גבוה יותר מגבינה, ביצה, שעועית ($p < 0.05$), עדשים וסטייק ($p < 0.01$). מבין המזונות העשירים בפחמימות: תפוחי אדמה זכו לציון השובע הגבוה ביותר (גם בהשוואה למזונות מקבוצות אחרות), פי 3 יותר מלחם לבן ($p < 0.001$), ויותר מפסטה מחיטה מלאה ($p < 0.01$), לחם מחיטה מלאה, לחם דגנים, אורז לבן, אורז מלא, פסטה, וציפס ($p < 0.001$). פסטה מחיטה מלאה הייתה משיב פי 3 באופן מובהק מלחם לבן ($p < 0.05$). מבין דגני הברקר: דייסה קיבלה ציון שובע גבוה מובהק בהשוואה ללחם לבן ויותר הדגנים, כולל אלו שמועשרים בסיבים.

קורלציה גבוהה ומובהקת נמצאה בין משקל ארוחת המבחן לציון השובע שהושג ממנה ($r = 0.66$, $p < 0.001$). בנוסף, נמצאה קורלציה

אינדקס השובע - ניסיון מוקדם למפות את הקשר בין צפיפות קלורית לשובע

המושג מזונות ממלאים (Filling foods) נטבע כבר בשנת 1995 כש- Holt ושות' חקרו את אינדקס השובע של מזונות שונים (1). מטרת המחקר הייתה לדרג את שיעור השובע המושג ממזונות שכיחים בעלי ערך קלורי זהה. ההיפותזה שנבדקה הייתה שלמזונות בעלי ערך קלורי זהה יש השפעה שונה על תחושת השובע. על מנת לבחון היפותזה זו, נבחרו מנות של 1000 קילוג'אול (240 קק"ל) של 38 מזונות שונים שחולקו ל-6 קטגוריות: פירות, מאפים, חטיפים (מזונות שנאכלים כארוחה קלה/ארוחת ביניים), דגני בוקר, מזונות עשירים בחלבונים ומזונות עשירים בפחמימות. מנות אלה ניתנו לקבוצות נחקרים של 11-13 איש בכל פעם (סטודנטים, בריאים, לא מעשנים, בעלי הרגלי אכילה נורמליים, שאינם עושים דיאטות או מודאגים ממשקלם). לחם לבן שימש כרפרנס (100%) ותחושת השובע של כל המזונות בוטאה כדרגת שובע באחוזים ביחס אליו. 1000 קילוג'אול של מזון ניתנו לנחקרים אחרי צום לילה של 10 שעות. דרגת הרעב/שובע שלהם דורגה באמצעות שאלון לפני אכילה ועד 120 דקות אחריה. אחרי 120 דקות, הנחקרים יכלו לאכול בחופשיות מתוך מבחר של מזונות ומשקאות סטנדרטיים. הכמויות שנאכלו על ידם תועדו. אינדקס השובע חושב כשטח מתחת לעקומת השובע (שובע כפונקציה של



שלילית מובהקת בין דרגת השובע לערך האנרגטי ומשקל המזון שנצרכו אחרי 120 דקות ($r=-0.37$, $r^2=0.14$, $p<0.05$). דהיינו ככל שציון השובע היה גבוה יותר הצריכה הקלורית בארוחה הבאה הייתה קטנה יותר.

בניתוח הערכים התזונתיים של המזונות שנבחנו נמצאה קורלציה חיובית בין רמות חלבון, סיבים ומים של מזון לציון השובע שלו ($r=0.37$, $r^2=0.14$, $p<0.05$, $r=0.46$, $p<0.01$, $r=0.64$, $p<0.001$ בהתאמה), בעוד שתכולת שומן הייתה בקורלציה שלילית עם ציון השובע ($r=-0.43$, $p<0.01$). ציון השובע נמצא גם בקורלציה שלילית גבוהה לרמת הטעימות של המזון ($r=-0.64$, $p<0.001$). במילים אחרות, ככל שמזון הוא שמן וטעים יותר, הוא משיב פחות.

הגורם שנמצא כמשפיע ביותר ומנבא תחושת שובע במחקר זה הוא גודל המנה של ארוחת המבחן. מנות גדולות (עם צפיפות קלורית נמוכה) משיבועות יותר. תחושת השובע ממזון עלתה גם ביחס ישיר לכמות החלבון, המים והסיבים התזונתיים וביחס הפוך לשומן ולמידת הטעימות.

צפיפות קלורית ונפח המזון

צפיפות קלורית מוגדרת כאנרגיה פר משקל בגרמים. תכולת מים במזון מורידה את הצפיפות הקלורית כי היא תורמת להעלאת משקל המנה בלי לתרום קלוריות, שומן לעומת זאת מעלה את הצפיפות הקלורית יותר מחלבונים ופחמימות כי הוא תורם יותר קלוריות פר יחידת משקל. במחקרים נמצא שאכילת מזונות עם צפיפות קלורית גבוהה, מגבירה את הצריכה הקלורית (2).

מספר מחקרים הוכיחו שלצפיפות הקלורית השפעה עצמאית על תחושת השובע ועל הצריכה הקלורית. במחקר אחד הוגשו לנחקרות במהלך יומיים ארוחות זהות במשקלן, ב-3 דרגות של צפיפות קלורית: נמוכה, בינונית וגבוהה. נמצא שהנבדקות אכלו כמות משקלית דומה של מזון מהארוחות שלהן, למרות הערך הקלורי השונה של הארוחות. כתוצאה מכך, כשהוגשה להן ארוחה בעלת צפיפות קלורית נמוכה, הצריכה הקלורית שלהן הייתה נמוכה בכ-30% יחסית לארוחה עם הצפיפות הקלורית הגבוהה, ולמרות זאת דירוג השובע שלהן נשאר דומה לזה שבארוחה עם הצפיפות הקלורית הגבוהה (3).

תחושת השובע שלנו מושפעת בעיקר ממשקל המנה ופחות מהערך הקלורי. לכן כשניתנו לנחקרים מנות איזוקלוריות של תפוח אדמה מבושל או ציפס, תחושת השובע הייתה גבוהה באופן מובהק מתפוח האדמה המבושל (שצפיפותו הקלורית נמוכה יותר מזו של ציפס ולכן קיבלו מנה גדולה יותר ממנו) (4). במחקר אחר ניתנה לנבדקים ארוחת מבחן שכללה 150 ג' בשר. הנבדקים התבקשו להוסיף לארוחתם תפוחי אדמה, אורז או פסטה מבושלים (אחד מהשלושה), בכמות הרצויה להם עד שירגישו שבעים. נמצא שכמות התוספת הפחמימתית שנצרכה בארוחה הייתה זהה (משקלית), אולם כמות האנרגיה ממנה הייתה נמוכה בקרב הנבדקים שאכלו תפוחי אדמה, שצפיפותם הקלורית נמוכה מזו של אורז או פסטה (5). במחקר קליני נמצא שההמלצה לאכול מנות בעלות צפיפות קלורית נמוכה, הייתה אסטרטגיה מוצלחת יותר לירידה במשקל, בהשוואה להפחתת גודל המנות (6). אכילת מנות מספקות של מזונות בעלי צפיפות קלורית נמוכה (דהיינו שינוי איכותי אך לא כמותי של המזון) מגבירה את תחושת השובע בדיאטה דלה בקלוריות.

במספר מחקרים נמצא שאכילת מנות גדולות של מזונות בעלי צפיפות קלורית נמוכה בתחילת הארוחה עשויה להפחית את צריכת הקלוריות בהמשך הארוחה. נחקרים שקיבלו סלט בתחילת ארוחה ופסטה בהמשך, אכלו הכי מעט קלוריות בארוחה כולה כשמתן הסלט הייתה גדולה (300 לעומת 150 ג') והצפיפות הקלורית נמוכה (1.38 לעומת 5.56 קילוג'אול/גרם) (גרף 1). יותר מזה, כשהארוחה כללה סלט כזה, צריכת הקלוריות מהארוחה הייתה נמוכה יותר בהשוואה לארוחה ללא סלט כלל. הצריכה המופחתת של אנרגיה בזכות הסלט בעל הצפיפות הקלורית הנמוכה, לא התבטאה בתחושת השובע, שהייתה גבוהה באותה מידה בהשוואה לאכילת סלט בעל צפיפות קלורית גבוהה (7).

במחקר אחר נבדקה ההשפעה של אכילת סוגים שונים של מרק בתחילת ארוחת צהריים על 60 נבדקים. ארוחת מבחן ניתנה לאותם נבדקים 15 דקות אחרי הגשת המרק. כמו במחקר על הסלט, גם אכילת המרק לפני הארוחה הפחיתה באופן מובהק את הקלוריות שנצרכו מארוחת המבחן ובסה"כ מארוחת הצהריים כולה בכ-20%, בהשוואה לארוחה ללא מרק. לסוג המרק (ירקות, בשר, מרוסק או לא) לא הייתה השפעה מובהקת על הצריכה הקלורית בארוחה. החוקרים הסיקו שאכילת מרק בעל צפיפות קלורית נמוכה בתחילת הארוחה מגבירה את תחושת השובע, ולכן היא מהווה אסטרטגיה מוצלחת להפחתת צריכה קלורית במבוגרים (8). במחקר נוסף נבדקה השפעת האכילה של תפוח עץ 15 דקות לפני הארוחה, בהשוואה לאי אכילתו או אכילה של רסק תפוחים או מיץ תפוחים מועשר בסיבים. נמצא שאכילת תפוח העץ לפני הארוחה הפחיתה ב-15% את הקלוריות שנצרכו בארוחה (מהארוחה+התפוח) באופן מובהק. לרסק התפוחים ולמיץ המועשר בסיבים לא נמצאה השפעה כזו. גם תחושת השובע מהתפוח השלם הייתה גדולה יותר. החוקרים הסיקו שאכילת פירות טריים בתחילת הארוחה עשויה להפחית את הקלוריות הנצרכות ממנה (9).

תכולת מים במזון, מים כמשקה וסוג המשקה

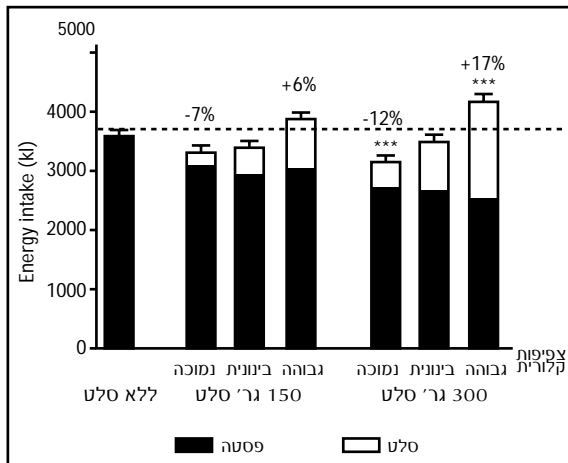
מים כאמור הם הגורם העיקרי המפחית את הצפיפות הקלורית של המזון, אך נשאלת השאלה האם לשתיית מים עם הארוחה תרומה דומה לזו אשר לאכילת מזונות עשירים בנוזלים. במסגרת מחקר אחד, ניתנו ל-24 נשים רזות 3 ארוחות ביום, יום בשבוע במשך 4 שבועות. בשלושה מתוך 4 הימים, הנשים קיבלו לפני הארוחות ארוחה איזו-קלורית. הארוחות המקדימות כללו: תבשיל של עוף עם אורז, תבשיל כנ"ל + כוס מים או מרק עוף ואורז. המרק כלל את אותם רכיבים וערכים תזונתיים כמו התבשיל. נמצא שהמרק השפיע על תחושת השובע והפחית את צריכת הקלוריות מהארוחה שאחריה, אולם לתוספת המים כמשקה לא הייתה השפעה כזו. כמות הקלוריות שנצרכה אחרי התבשיל+כוס מים הייתה זהה לזו שנצרכה אחרי התבשיל ללא תוספת המים. החוקרים הסיקו שצריכת מזונות בעלי תכולת מים גבוהה משיבוע יותר משתיית מים עם האוכל (10).

השפעת השתייה על תחושת השובע נבדקה במחקר נוסף בו ניתנה לנחקרים ארוחת מבחן + מנת שתייה בנפח 330 מ"ל של משקאות שונים, חלקם ללא קלוריות (מים, דיאט קולה) וחלקם עם קלוריות (קולה רגילה, מיץ תפוזים או חלב 1% שומן). צריכת הקלוריות מהארוחה+המשקה נבדקה והשוותה לארוחה ללא משקה כלל. נחקרים ששתו משקה המכיל קלוריות עם הארוחה, צרכו כ-100 קלוריות יותר בהשוואה לאלה שצרכו שתייה ללא קלוריות או לאלה שלא שתו כלל. לא נמצא הבדל בצריכה הקלורית מהארוחה של נבדקים ששתו מים לעומת דיאט קולה, כמו כן לא היה הבדל בצריכה הקלורית בין הנבדקים ששתו משקאות שונים המכילים





גרף 1: צריכת קלוריות עפ"י גודל מנת הסלט והצפיפות הקלורית



קלוריות. דרגת השובע של כל הנבדקים ששתו משקה כלשהו עם הארוחה הייתה דומה (בין אם שתו משקה המכיל קלוריות או לא) וגבוהה מזו של נבדקים שלא שתו כלל. מסקנת החוקרים היא ששתיית משקה המכיל קלוריות מגבירה את הצריכה האנרגטית מבלי לתרום לתחושת השובע (11).

מחקר אחר השווה את תחושת השובע המושגת משתיית חלב 1% שומן לעומת מיץ פרי. 34 נבדקים ששתינו השתתפו במחקר. הם קיבלו ארוחת בוקר איזו קלורית + 600 מ"ל של חלב דל שומן או מיץ פרי. תחושת השובע הוערכה עד 4 שעות לאחר הארוחה, כמו כן נבדקה כמות הקלוריות שנצרכה בארוחת הצהריים. נמצא שתחושת השובע בקרב נבדקים ששתו לארוחת בוקר חלב דל שומן, הייתה גבוהה באופן מובהק מזו של נבדקים ששתו מיץ פרי. בנוסף נבדקים ששתו חלב בבוקר אכלו פחות קלוריות בארוחת הצהריים (12).

מחקר אחר שהשווה את תחושת השובע משוקו לעומת קולה, מצא שתחושת שובע מוגברת מהשוקו, בהשוואה לקולה, אך במקרה זה לא היה הבדל בצריכה הקלורית בארוחה הבאה (13). כפי הנראה תכולת החלבונים בחלב היא שאחראית על תחושת שובע מוגברת בעקבות שתייתו, אם כי אין אחידות בין מחקרים בנוגע להשפעתו על שובע.

המכניזם לפיו

חלבון משפיע על

תחושת השובע לא

ברור דיו. אחת

התיאוריות טוענת

שתחושת השובע

נובעת מהעלייה

בריכוז חומצות

האמינו בדם

שמשפיעה על

מרכז השובע במוח

וגורמת לירידה

בתיאבון

מרקם המזון

העובדה שמשקאות ממותקים אינם תורמים לתחושת שובע כלל, מתיישבת עם מחקרים המוכיחים שמזון מוצק משביע יותר ממזון נוזלי. במחקר ניתנו לנחקרים שני מוצרים איזו-קלוריים וזהים בערכיהם התזונתיים, האחד מוצק (חטיף שיבולת שובע צימוקים וקינמון) והשני משקה, כמות הקלוריות שנצרכה בארוחה הבאה הייתה נמוכה ב-13% בקרב נבדקים שאכלו חטיף מוצק (14). ממצא זה סותר במידה מסוימת את התיאוריה לפיה אכילת מזון בעל צפיפות קלורית נמוכה במסגרת קלורית נתונה משביע יותר, כי המשקה במחקר הנייל שקל 572 ג' ואילו החטיף 146 ג' ולכן הצפיפות הקלורית של המשקה הייתה נמוכה פי 4.

יתכן שההבדל בתחושת השובע ממזון מוצק בהשוואה לנוזל, קשורה בעובדה שפעולת הלעיסה מייצרת סיגנלים של שובע שאינם קיימים בבליעה בלבד ובעובדה שנוזל מתפנה מהמעיים מהר יותר ממזון מוצק ולכן יש לו פחות זמן להשפיע על שובע.

תכולת האוויר במזון

גם לתכולת האוויר במזון יש כנראה השפעה מסוימת על שובע (שאינה משפיעה על צפיפותו הקלורית כי אוויר לא תורם משקל, אלא נפח בלבד). במחקר שנערך על 28 גברים רזים נמצא שכמות האוויר שהוכנסה למילקשייק השפיעה על הארוחה שנאכלה אחריו. על אף שמשקל המשקאות וערכם הקלורי (ולפיכך צפיפותם הקלורית) היו זהים, משקה שניפחו 600 מ"ל (הכיל הרבה אוויר) הפחית ב-12% את הצריכה הקלורית של הארוחה שאחריו, בהשוואה לאותו משקה בנפח 300 מ"ל (פחות אוויר). נבדקים שצרכו 600 מ"ל גם דיווחו על תחושת מלאות מוגברת. החוקרים הסיקו אם כן שגם לנפח המזון, לא רק למשקלו השפעה על תחושת השובע (15). ממצא זה תואם את העובדה שאינדקס השובע של פופקורן במחקר על אינדקס השובע היה גבוה יותר מזה של כל החטיפים האחרים (1).

תכולת חלבונים

בסקירה סיסטמטית של מחקרים שעסקו בהשפעת דיאטות עשירות בחלבונים על ירידה במשקל, תרמוגנוזה (בזבוז קלוריות כחום), איבוד שומן ותחושת שובע, נמצא שיש עדויות משכנעות לכך שדיאטות עשירות בחלבונים אכן מגבירות תרמוגנוזה ותחושת שובע ומפחיתות צריכה קלורית, בהשוואה לדיאטות שמכילות פחות חלבונים (16). מתוך 14 מחקרים שהשוו דיאטות עשירות בחלבונים לדיאטות שעשירות באב מזון אחר, 11 מצאו שדיאטות עשירות בחלבונים העלו באופן מובהק את דרגת השובע. רבים מהמחקרים עסקו ברמות חלבון גבוהות מאוד (40% או יותר), אולם שניים מתוכם הוכיחו שתחושת השובע מתגברת גם בעקבות ארוחות עשירות פחות בחלבונים.

באחד המחקרים חילקו 80 נבדקים לשתי קבוצות. קבוצה אחת קיבלה ארוחה דלה בחלבון (כריך שמכיל 11% חלבון או יוגורט פרי המכיל 20% חלבון). הקבוצה השנייה קיבלה ארוחה עשירה בחלבון (כריך שמכיל 33% חלבון או יוגורט שמכיל 43% חלבון). הארוחות העשירות בחלבונים הפחיתו רעב בצורה מובהקת, בהשוואה לארוחות הדלות יותר בחלבונים (17).

במחקר אחר נבדק השובע בעקבות אכילת ארוחה שמכילה 33% חלבון, לעומת 15% חלבון (ועשירה בפחמימות), על 13 נבדקים בריאים. גם כאן נמצא שהארוחה העשירה יותר בחלבונים, הפחיתה יותר את הרצון לאכול שעה אחרי אכילתה (הבדל מובהק) (18). ממצאים אלה מתיישבים גם עם תוצאות המחקר על אינדקס השובע שתואר לעיל, לפיו הגורמים במזון המשפיעים ביותר על שובע הם חלבונים, מים וסיבים תזונתיים (1).

המכניזם לפיו חלבון משפיע על תחושת השובע לא ברור דיו. אחת התיאוריות טוענת שתחושת השובע נובעת מהעלייה בריכוז חומצות האמינו בדם שמשפיעה על מרכז השובע במוח וגורמת לירידה בתיאבון (19). הגברת כמות החלבונים בתפריט מומלצת כפי הנראה לאנשים המעוניינים להפחית ממשקלם. הדרך הפשוטה ביותר לעשות זאת היא להגדיל את המנה החלבנית בארוחה על חשבון מרכיבים אחרים. לדוגמה - להכפיל את כמות הבשר על חשבון התוספת הפחמימתית, להגדיל את כמות הגבינה בכריך וכו'.



סיבים תזונתיים

תוספת של סיבים תזונתיים למזון היא דרך נוספת להוריד את צפיפותו הקלורית. סיבים תזונתיים אינם תורמים קלוריות, הם סופחים מים ומגבירים את מלאות הקיבה, לכן אכילתם מגבירה את תחושת השובע. מרבית המחקרים מעידים שתוספת של סיבים מסיסים ולא מסיסים מגבירים את תחושת השובע אחרי הארוחה, ותוספת של 14 ג' ליום של סיבים, מפחיתה ב-10% את הצריכה הקלורית ועשויה לתרום לירידה של 1.9 ק"ג בכ-4 חודשים (20). יותר מכך, אנשים בעלי עודף משקל, מפיקים תועלת רבה יותר (הפחתת אכילה) מצריכת סיבים, בהשוואה לרזים. במספר מחקרים נמצא שהוספה של סיבים תזונתיים למשקאות ומזונות מגבירה את תחושת השובע ומפחיתה את הצריכה הקלורית בטווח הקצר (21). במחקר נבדק האם תוספת של סיבים מסיסים ליוגורט תגביר את תחושת השובע ממנו. 6 ג' של אינולין הוספה למשקה על בסיס יוגורט בשתי רמות של צפיפות קלורית (0.9 קק"ל/ג' ו-0.4 קק"ל/ג'). דרגת השובע שהתקבלה ממשקה יוגורט בעל צפיפות קלורית נמוכה, הייתה נמוכה מזו של משקה יוגורט עם צפיפות קלורית גבוהה, אבל נמצא שתוספת האינולין ליוגורט בעל הצפיפות הקלורית הנמוכה, ביטלה את הפער בתחושת השובע ותרמה לדרגת שובע דומה לזו של היוגורט עם הצפיפות הקלורית הגבוהה (22).

מחקר אחר בחן את דרגת השובע המתקבלת אחרי מנות איזוקלוריות של לחם לארוחת הבוקר. נבדקו 3 סוגים של לחם שיפון: עשיר בסובין (32.2 ג' סיבים ל-100 ג'), רמה בינונית של סיבים (16.4 ג') וקמח שיפון מנופה (8 ג'). בהשוואה ללחם מקמח חיטה לבן (2.5 ג' סיבים ל-100 ג'). רמת השובע והצריכה הקלורית נבדקה עד השעה 16:00 אחה"צ. נמצא קשר מובהק בין כמות הסיבים בלחם לתחושת השובע שהושגה ממנו. כל לחמי השיפון גרמו לתיאבון מופחת לפני ארוחת הצהרים, בהשוואה ללחם לבן, אבל הלחם עם תכולת הסיבים הגבוהה ביותר גרם לתחושת השובע הגבוהה ביותר (23).

פחמימות ואינדקס גליקמי

למשקאות המכילים סוכרים יש השפעה מופחתת על תחושת השובע יחסית למזונות פחמימתיים מוצקים (24). שתיית משקאות הממותקים בסוכר אינה משיבה יותר ממים או משקאות ללא סוכר (25,11). לא נמצא הבדל בתחושת השובע המתקבלת ממשקאות הממותקים בסוכרוז או בסירופ תירס עשיר בפרוקטוז (26).

ההשפעה של מזונות עמילניים על תחושת השובע מורכבת. תפוח אדמה נמצא כמזון המשיב ביותר במחקרה של Holt על אינדקס השובע (1). אכילתו הפחיתה את הצריכה הקלורית בארוחה שאחריה בהשוואה לאורז ופסטה גם במסגרת מחקר אחר (5). גם לתכולת הסיבים של המזון הפחמימתי השפעה רבה על מידת השובע ממנו (ראה פסקה על סיבים). פירות כקבוצה (עשירה בסיבים) היוותה את הקבוצה המשיבה ביותר במחקר על אינדקס השובע (1). ולבסוף, גם לאינדקס הגליקמי של מזונות פחמימתיים שונים, השפעה מסוימת על תחושת השובע. כך לפחות נהוג להניח בשנים האחרונות. ההנחה היא, שמזונות בעלי אינדקס גליקמי גבוה מגבירים תיאבון ואינם תורמים לשובע ארוך טווח, ואילו מזונות בעלי אינדקס גליקמי נמוך תורמים לתחושת שובע מוגברת. אבל בשנים האחרונות נערכו סקירות מדעיות שבחנו את השאלה

האם אינדקס גליקמי אכן מנבא תיאבון, רעב ושובע. בסקירה כזו שהתפרסמה בשנה האחרונה (27) נמצא שאמנם בטווח הקצר, ארוחות מבחן בעלות אינדקס גליקמי גבוה העלו את הצריכה הקלורית בארוחה שאחריהם ולהפך, אולם במחקרים ארוכי טווח, הקשר בין אינדקס גליקמי ושובע הרבה פחות וודאי. לדוגמה במחקר על 39 אנשים בריאים שצרכו מזונות בעלי אינדקס גליקמי גבוה או נמוך במסגרת ארוחה, במשך 8 ימים בתנאי מעבדה, לא נמצאו הבדלים מובהקים ברמות גלוקוז, אינסולין, בתיאבון או בצריכה הקלורית בין נחקרים שאכלו מזון עם אינדקס גליקמי גבוה/נמוך. מחקר זה העלה שאלות בנוגע להשפעה של האינדקס הגליקמי של מזונות בודדים על תחושת השובע או הצריכה הקלורית בטווח ארוך (28).

ממצאים ומסקנות דומים התקבלו ממחקרו של Aston ושות' (29). מסקנות דומות התקבלו מסקירה סיסטמטית אחרת שהתפרסמה בשנת 2007, גם לפיה מוקדם לקבוע אם לאינדקס גליקמי יש השפעה על שובע ועל רגולציה של משקל גוף (30). הקונטקסט של הארוחה, משנה כפי הנראה את השפעת האינדקס הגליקמי של המזון הבודד ואפילו מבטל אותה (אכילה של מזון בעל אינדקס גליקמי גבוה יחד עם מנה חלבנית, מורידה את האינדקס הגליקמי של הארוחה כולה). מעבר לכך אינדקס גליקמי קשור בגורמים רבים שדוברו במאמר זה: סיבים, חלבון, מרקם המזון (שעשויים להיות ערפלנים) ולכן קשה לבדד את השפעתו על תחושת השובע (31). סיכום של קבוצת עבודה בנושא הערך של אינדקס הגליקמי לבריאות שהתפרסמה בשנת 2008 קבע שלסיבים תזונתיים, כגורם עצמאי, השפעה על הבריאות לפחות כמו לאינדקס הגליקמי, ושלאינדקס הגליקמי ולעומס הגליקמי תועלת מוכחת לבריאות אנשים עם אי סבילות לגלוקוז (קדם סוכרת או סוכרת), אך עדיין לא ברור ערכם לאנשים בריאים (32).

לסיכום

הגורם המשפיע ביותר על תחושת השובע מהמזון הוא גודל המנה- משקל/נפח. לכן בחירה של מזונות בעלי צפיפות קלורית נמוכה משיבה יותר במסגרת קלורית נתונה. מזון משיב הוא מזון בעל תכולה גבוהה של מים. אכילת מזונות עשירים במים בתחילת הארוחה או מספר דקות לפני (סלט/מרק/פרי) מפחיתה את הצריכה הקלורית מהארוחה כולה. יחד עם זאת, מזון מוצק משיב כנראה יותר ממזון נוזלי. חלבונים במזון מגבירים את תחושת השובע, לכן הגברת כמות החלבונים בתפריט עשויה לסייע לנו לאכול תפריט דל יותר בקלוריות. שומנים לעומת זאת מעלים את הצפיפות הקלורית של המזון ולכן המנה הנאכלת מהם קטנה (במסגרת קלורית נתונה) ולכן שומנים בתפריט מפחיתים תחושת שובע. סיבים תזונתיים מגבירים גם כן את תחושת השובע ולכן מומלצים מאוד בתפריט הרזיה. שתיית מתוקה אינה תורמת לשובע ולכן החלפתה במים או במשקאות דיאטטיים מומלצת למקפידים על משקלם. הערך של אינדקס גליקמי לתחושת שובע וצריכה קלורית בטווח הארוך שנוי במחלוקת.

ישנה קורלציה הפוכה בין דרגת הטעימות של המזון ובין תחושת השובע המושגת ממנו. ככל שמזון טעים יותר, תחושת השובע ממנו נמוכה יותר. לכן האתגר הגדול של תעשיית המזון הוא פיתוח של מזונות טעימים בעלי צפיפות קלורית נמוכה (דוגמת חטיפים, מעדני חלב וכו').

* (רשימת המאמרים זמינה במערכת).

נמצא שכמות

התוספת

הפחמימתית

שנצרכה בארוחה

הייתה זהה

(משקלית), אולם

כמות האנרגיה

ממנה הייתה

נמוכה בקרב

הנבדקים שאכלו

תפוחי אדמה,

שצפיפותם

הקלורית נמוכה

מזו של אורז או

פסטה



על רעב ושובע ומה שביניהם

איילת קלטר

דיאטנית קלינית, מתמחה בטיפול בהשמנה והתנהגויות אכילה, מנהלת המרכז לטיפול ולימוד "שפת האכילה" ומנהלת התוכנית "דיאלוג האכילה", המרכז האוניברסיטאי אריאל

עולם האוכל הוא ריקוד עדין בין צורכי הגוף וצורכי הנפש. לאוכל, להתעסקות בו, להימצאות בדיאטות, ואפילו לעצם ההשמנה יש לעתים תפקידים רגשיים הטבועים עמוק באדם, עד כי הוא מתקשה להתנתק מתמיכתם ומתקשה לחיות בלעדיהם. איפה מסתתרים הרעב הפיסי ומתחיל הרעב הרגשי? כיצד להכיר אותם וכיצד אפשר להבחין ביניהם?

רעב ושובע פיסיים

התפישה שהאדם יכול לבטוח בסיגנלים הפנימיים שלו לאכילה בלי התערבות חיצונית תועדה לראשונה ב-1928 על ידי קלרה דייז (חוקרת להתפתחות הילד) שמצאה שתינוקות מפגינים יכולת מולדת לבקר את צריכת מזונם ברמה הקלורית והתזונתית. במקביל היא מצאה שהרגלי האכילה הינם דבר אינדיבידואלי. גם Leann Birch (3-5) הראתה במחקרה שתינוקות בני יומם יודעים לנהל את צריכת המזון שלהם באופן עצמאי. זאת ועוד, היא הראתה שהתערבות חיצונית באכילת הילדים משבשבת את היכולת המולדת הזאת. ואכן תינוק שזה עתה נולד מתנהג תוך הקשבה מלאה לקודים הטבעיים שלו: הוא בוכה כאשר הוא רעב וישן כשהוא שבע (6). קודים אלה משתבשים במהלך חייו כאשר הקשב והביטחון מפנים בהדרגה את מקומם לקשב לחוקים ולקודים החיצוניים (הורים, חברה, אילוצים סביבתיים...), מה שמשבש ומשבית את המנגנון הטבעי של הרעב והשובע (6-9). כל אדם אם כן, נולד עם קודים טבעיים לרעב ושובע היכולים לבקר את אכילתו כל עוד לא יערערו עליהם על ידי הוראות חיצוניות (10), ומכאן גם תהליך הטיפול הופך תהליך של גילוי וחזוק קודים פנימיים קיימים תוך הפרדות מאלו החיצוניים. דומה הדבר לשלבי תהליך הספרציה-אינדיבידואציה (Separation Individuation) שתואר בידי הפסיכואנליטיקאית מרגרט מאהלר.

רעב כמערכת אזעקה

הרעב מתוכנת לעבוד בראש ובראשונה כמערכת אזעקה (2). קולות הרעב הראשוניים משמשים כמערכת איתות והם אינם חזקים. כאשר מתעלמים מהם, הם ייטו לכבות לזמן מה, היות והגוף יודע שהצורך באוכל אינו דחוף. עם הזמן הולכים הסיגנלים ומתחזקים

מ ארג היחסים עם האוכל מורכב מאין כמוהו. האוכל משקף היסטוריה, געגועים, תשתיות פסיכולוגיות, יחסים בינאישיים ויצרים חביים. הוא משמש מראה המשקפת חוס, אהבה וביטחון, ובה במידה גם פחד, איום, חולשה וחשכים. הוא מגלם דואליות פנימית של אמון מול שליטה, מניעה מול אפשרות, קבלה מול דחייה, רעב מול שובע. אבל בראש ובראשונה הוא הבסיס הקיומי. הדיאלוג המורכב עם האוכל נעוץ בצורך בהזנה פיזית ורגשית, המתחיל ברגע הלידה ומסתיים עם המוות. דיאלוג זה הוא שפה - שפת האכילה.

דפוסי חשיבה ממלאים תפקיד חשוב ביותר. הם מכתבים ויוצרים את השפה בה חושבים ועל פיה מתנהגים. הם מורים מה לאכול, כמה, מתי, איך, ומה להרגיש לפני האוכל ואחריו. אלא שדפוסי החשיבה הללו שוללים, במידה מסוימת, את האכילה הטבעית והמשוחררת. מה שאמור להיות מנגנון טבעי-הישרדותי, שתחושות רעב ושובע מנהלות אותו, הפך עם השנים לעיסוק מיסטי ששלל מהאוכל ומהאכילה את הדברים הבסיסיים הקיימים בהם: הנאה, עונג, הקשבה לגוף, ובעיקר חופש בחירה. רבים ממקורות הסבל האנושי והפסיכופתולוגיה מצויים בשפה, בתרגום המוענק לה, ובקושי לשנותה ולזכות בגמישות מחשבתית (1). כתוצאה מכך נאחזים בכלים מסוימים ומשתמשים בהם גם כשהם אינם יעילים. מה שבעצם מוביל לשאלה מה גורם להתחלת האכילה, להימנעות ממנה ולסיומה?

סיגנלים המשפיעים על התחלת האכילה ועל סיומה

חוויית הרעב היא חוויה מתעתעת המנוהלת על ידי ההיפותלמוס מחד ועל ידי סיגנלים חיצוניים מאידך. זהו אירוע פיסיולוגי הנחוות אמנם באופן פיסי אבל יכול לרמז גם על צורך רגשי.



איור 1: סולם רעב ושובע



כל אדם בריא מקבל
אותות רעב על בסיס
יומי, גם אם הוא
בעודף משקל. אבל
כאשר הוא מתעלם
מהם באופן עקבי הם
הופכים חסרי ערך
עד כי הם כבים.
אנשים לומדים
להתעלם באופן זמני
מהסיגנלים הללו
ומאוחר יותר הם
יתקשו לשחזרם

והם לא נרגעים עד האכילה. יש אנשים היודעים להתעלם מהם כמעט לחלוטין (דיסוציאציה). במצב כזה הם לא יחושו רעב אמיתי גם כאשר הגוף באמת רעב. אבל ברגע שיתחילו לאכול ותשומת הלב תתמקד ברעב והשבעות, יוביל הדבר לאובדן בקרת האכילה הפנימית ולקושי להפסיק לאכול (אחרי צום, שבירת דיאטה...). כל אדם בריא מקבל אותות רעב על בסיס יומי, גם אם הוא בעודף משקל. אבל כאשר הוא מתעלם מהם באופן עקבי הם הופכים חסרי ערך עד כי הם כבים. אנשים לומדים להתעלם באופן זמני מהסיגנלים הללו ומאוחר יותר הם יתקשו לשחזרם. זאת ועוד הימנעות ממושכת תייצר תחושות קיפוח, חסך ועיסוק קוגניטיבי מוגזם באכילה אשר ישנו פניהם ויהפכו עם הזמן לחלק מהרעב הרגשי.

איך נלמד לזהות רעב ושובע פיסיים

לא ניתן לזהות רעב ושובע אמיתיים מתוך רצון לרזות או מתוך קשב לחוקים חיצוניים. זהו תהליך אינדיבידואלי המשתנה מאדם לאדם. ראשיתו בהתבוננות (observation) (1,11) נטולת ביקורת ואשם הממוקדת בכאן ועכשיו שמטרתה זיהוי והיכרות עם האכילה הלא מודעת (mindless eating disconnected eating) והמשכו בהפיכתו עם הזמן לאכילה מודעת. (mindful eating connected eating). זהו תהליך המורכב מארבעה שלבים:

- Unconscious incompetence
- Conscious incompetence
- Conscious competence
- Unconscious competence

א. **זיהוי הרעב** - לצורך זה אפשר לשאול את השאלות הבאות:

- האם אני רעב?
- איך אני יודע שאני רעב?
- האם אני חווה סוגים שונים של רעב?
- האם הרעב שלי משתנה מיום ליום?
- למה אני רעב?
- האם אני רעב לאוכל?
- האם אני יכול לגעת באיבר הגוף שבו אני מרגיש את הרעב?
- האם מדובר ברעב פיזי? ברגשי?

ב. **זיהוי זרגת הרעב** - לצורך זה קיים סולם הרעב והשובע, המבוסס על ההנחה שכל אדם נולד עם קודים טבעיים לרעב ולשובע, והם אלה המורים מתי להתחיל לאכול ומתי לסיים. סולם הרעב והשובע נע על סקלה מספרית בין אחת לעשר. מומלץ להתחיל לאכול כאשר נמצאים בין שלב שלוש לשלב ארבע, ולסיים לאכול בין שלב שש לשלב שבע.

ג. **זיהוי האוכל שישביע את הרעב?** לצורך זה אפשר לשאול את השאלות הבאות:

- לאיזה אוכל רעבים?
- אלו שיקולים (אמונות, מיתוסים, צרכים) מנחים את בחירת האוכל?
- האם הרעב הוא למלוח, חמוץ, מתוק או חריף?
- אוכל חם או קר?
- פריך או רך?
- לחבונים או לפחמימות?

הבחירות צריכות להתבסס על הצרכים הפיסיים של הגוף מחד ועל הידיעה מהו אוכל בריא מאידך, עם מתן מקום גם לאוכל שטותי. ככל שאוכלים מה שבדיוק רעבים אליו השובע הופך אמיתי ומספק יותר.

עבודה עם סולם הרעב והשובע מלמדת, שקל יותר לזהות מתי להתחיל לאכול, אבל קשה לזהות מתי לסיים. נקודה השובע האמיתית היא תחושה של סיפוק ונינוחות עם נגיעות של הנאה, ללא שרידים של תחושות רעב. זוהי תחושה פרטית, אשר ממוקמת במקלעת השמש, בסמוך לשריר השוער - עם כניסת הוושט לקיבה.

(כל הזכויות שמורות לאיילת קלטר המרכז לשפת האכילה)





טבלה 1: סיגנלים המשפיעים על התחלת האכילה ועל סיומה (2)

סיגנלים פנימיים לרעב ושובע	סיגנלים פנימיים שאינם שייכים לרעב ושובע	סיגנלים חיצוניים
<ul style="list-style-type: none"> העדפה אישית לחוש רעב או ריקנות, חוסר נכונות לחוש מלא 	<ul style="list-style-type: none"> מחשבות/רגשות על אוכל ומשקל מרגיש שמן/רע פחד מעליית משקל צורך לחוש בשליטה חוקים על מאכלים אסורים 	<ul style="list-style-type: none"> תזכורות הנוגעות למשקל/צורת גוף הערות חברתיות בגדים צפופים השוואת העצמי לאחר מודל היופי במדיה
<ul style="list-style-type: none"> תחושת רעב 	<ul style="list-style-type: none"> מרגיש חסך תאווה צורך לאכול מחשבות על הנאה סביב אוכל מחשבות על "מגיע" לי לאכול 	<ul style="list-style-type: none"> זמן ארוחות קבוע זמנות אוכל שיחות על אוכל או תמונות מגרות שלו מצבים או פעילויות הקשורות לאכילה לחץ חברתי
<ul style="list-style-type: none"> תחושת מלאות 	<ul style="list-style-type: none"> חוקים המורים כמה מזון ראוי לאכול או מותר לאכול תחושת נינוחות ושביעות רצון המורה לנו שאיננו זקוקים לעוד 	<ul style="list-style-type: none"> אריזות מוגבלות של המזון המזון אינו זמין יותר עזיבת האירוע שזמן אכילה נורמות חברתיות תחושת ה"מה יגידו"

הרגש מיסודו אינו טוב או רע, אלא המחשבות שלנו על הרגש הן טובות או רעות. רגשות כואבים הופכים לרגשות כרוניים רק במקרים שבהם אנו נאבקים בהם ומתחזקים אותם. כאשר אנחנו מפסיקים את המאבק, הרגשות חופשיים להמשיך בדרכם. קבלה ומתן נוכחות של רגשות כואבים תסייע לשבור את המעגל האינוסופי של המאבק בהם

- אכלן רגשי משתמש באוכל כדרך ראשונית להרגעה וליטוף עצמיים ברגעים של עצב, בדידות או עייפות.
- האוכל עבור אכלן רגשי הוא אמצעי הסחה ראשוני מהתמודדויות ועימותים.
- אכלן רגשי מרגיש מתוסכל מהיחסים המעוותים שהוא מנהל עם האוכל, ומתאר את האכילה שלו כהתמכרות כפייתית.
- אכלן רגשי אוכל גם כשאינו רעב.
- אכלן רגשי מתאווה למאכלים מסוימים, ומתקשה לשלוט בכמות שהוא אוכל.
- אכלן רגשי מאבד שליטה על האכילה לעתים קרובות, בעיקר כשהוא לבד.
- אכלן רגשי מרגיש אשמה בעקבות אכילה של מאכלים שלתפישתו אסור לו לאכול.
- אכלן רגשי מתבייש לעתים באכילתו.
- אכלן רגשי אוכל לעתים קרובות מבלי להיות מודע לכך שהוא אוכל.
- אכלן רגשי מתייחס לאוכל כאל אויב.
- אכלן רגשי מאבד שליטה על האכילה, ומנוהל מתוך פחד שלא יצליח להפסיק לאכול.
- אכלן רגשי מתקשה לאכול כפי שהיה רוצים לאכול במצבים חברתיים.
- אכלן רגשי שבי במעגלי היו-יו של הדיאטה.
- אכלן רגשי נמנע מפעילויות חברתיות בשל אופן אכילתו והתחושות הקשות בנוגע לגופו.
- אכלן רגשי מתקשה להפריד בין ים רגשותיו לבין הצרכים האמיתיים שלו.
- עולם האוכל הוא ריקוד עדין בין צורכי הגוף וצורכי הנפש. לאוכל, להתעסקות בו, להימצאות בדיאטות, ואפילו לעצם ההשמנה יש לעתים תפקידים רגשיים הטבועים עמוק באדם, עד כי הוא מתקשה להתנתק מתמיכתם ומתקשה להיות בלעדיהם. פעמים רבות משמש האוכל תחליף להתמודדות עם מצבים רגשיים, ואז תפקידו להסיט, לכבות, להדהות, להחביא, להדחיק רגשות ופחדים,

נדמיין את מערכת העיכול לשעון חול הפוך. החול הזורם פנימה כמוהו כמזון הגולש מטה לתוך הקיבה. הצוואר הדק של שעון החול מסמל את נקודת הכניסה של המזון אל השוער. אכילה מתוך התבוננות (observation) והקשבה (mindful eating) (11) אמיתית לאוכל, לטעם, למרקם ולתחושות שהוא אוכל מעורר, עוזרת לזהות את נקודת השובע הממוקמת בצוואר שעון החול. גם הרמב"ם נדרש בזמנו לסוגיה, ולדבריו, יש לאכול עד רבע ממלאות הקיבה. כלומר, להגיע לאותה נקודה שבעבור 20 דקות נחוש שובע.

רעב רגשי

האם יש מי שאינו "חוטא" באכילה רגשית, והאם אכן אסור "לאכול את הרגש" כאשר אין אפשרות להכיל אותו? אבל קודם לכל ננסה להגדיר מהו רגש. הרגש מורכב משלוש רמות: תודעתית, פיזיולוגית והתנהגותית. לדוגמה, פחד יכול לגרום להרגשה סובייקטיבית לא נעימה ברמה התודעתית, לעלייה במדדים פיזיולוגיים כמו קצב פעימות הלב ברמה הפיזיולוגית, ולנטייה לברוח ממצבים מאיימים ברמה ההתנהגותית. החוקרים חלוקים ביניהם אלו רגשות הם הבסיסיים ביותר. יש הטוענים כי כעס, אומץ, דחייה, סלידה, תקווה, שנאה, אהבה, עצב, ייאוש ותשוקה, ואילו אחרים טוענים כי הרגשות הבסיסיים הם דווקא הפתעה, שמחה, פחד, עצב, כעס וגועל. לאור המורכבות הזאת אפשר להבין עד כמה העולם הרגשי מסובך, אינסופי, סובייקטיבי ומשתנה. לכן האם יעלה על הדעת שההתמודדות עם בליל הרגשות היא דבר של מה בכך? האם ייפלא הדבר שיש מי המתקשים לזהות ולהכיל את רגשותיהם, והם נוטים לעתים דווקא לאכול אותם? והאם ייתכן שהעיסוק במהות האכילה הרגשית ובאותם דחכים נסתרים המנהלים אותה דווקא מעצים את קיומה בחיינו והופך אותה למפלצת שאין יכולת להתמודד איתה?

- מיהו אכלן רגשי?
- אכלן רגשי עסוק באובססיות באוכל, במה יאכל, מתי וכמה.





לא ניתן לזהות רעב
ושובע אמיתיים מתוך
רצון לרזות או מתוך
קשב לחוקים
חיצוניים. זהו תהליך
אינדיבידואלי
המשתנה מאדם
לאדם. ראשית
בהתבוננות נטולת
ביקורת ואשם
הממוקדת בכאן
ועכשיו שמטרתה
זיהוי והיכרות עם
האכילה הלא מודעת
והמשכו בהפיכתו עם
הזמן לאכילה מודעת

References:

1. Luoma JB, Hayes SC, et al. Learning ACT: An Acceptance & commitment therapy skills-training manual for therapists. NEW HARBINGER Publication, Inc. 2007.
2. Craighead LE. The appetite awareness workbook, NEW HARBINGER Publication, Inc. 2006.
3. Birch LL. Development of food preferences. Annul Rev Nutr. 1999;19:41-62.
4. Birch LL, Johnson SL, et al. The variability of young children's energy intake. N Engl J Med. 1991;324:232-6.
5. Birch LL, Fisher JO, et al. Learning to overeat: maternal use of restrictive feeding practices promote girls' eating in the absence of hunger. Am J clin. Nutr. 2003;78:215-20.
6. Adair LS. The infant ability to self-regulate caloric intake: A case study. J Am Diet. Assoc. 1984;84:543-546.
7. Van Strien T, Bazelier FG. Perceived parental control of food intake is related to external, restrained and emotional eating in 7-12-year-old boys and girls. Appetite 2007;49:618-25.
8. Pierce W, Donald DC et al. Overeating by young obesity-prone and lean rats caused by tastes associated with low energy foods. Obesity. 2007;15:1969-79.
9. Shunk JA, Birch LL. Validity of dietary restraint among 5- to 9-year old girls. Appetite. 2004;42:241-7.
10. Scott ML, Nowlis SM, et al. The Effects of Reduced Food Size and Package Size on the Consumption Behavior of Restrained and Unrestrained Eaters. J Consumer Res 2008;35
11. Robald D. Seigel. The Mindfulness Solution. The Guildford Press 2010.

מה שהופך אותו לאמצעי תקשורת גלוי או סמוי בדיאלוגים רבים. מקורם של הרגשות הוא במוח האמצעי. הליבה של כל רגש היא סדרה מורכבת של שינויים פיזיים, המתרחשים בגוף, כגון דפיקות לב, עלייה בלחץ דם וזיעה, המכניסים את האדם להתנהגויות שונות. אבל האם הרגשות שולטים בהתנהגות? התשובה שלילית, מכיוון שמבחינים בין רגש לבין התנהלות מתוך אותו רגש. כך למשל, אפשר להתרגש עד מאוד בהרצאה מול קהל גדול, ובכל זאת להתנהג בשלווה ולדבר בנינוחות. כלומר, אין לנו שליטה על הרגשות, אבל יש אפשרות בחירה אלו פעולות נבצע בעקבותיהם.

שלבים בהיווצרות הרגשות

1. התרחשות - אירוע משמעותי המתרחש בתוכנו (זיכרון משמעותי, תחושת כאב) או בעולם סביבנו (ראינו, שמענו, הרחנו...). המוח שלנו מאתר את האירוע, ומודיע לנו על מידת חשיבותו.
2. הכנה לפעולה - המוח מעריך את האירוע: האם הוא טוב או רע, מועיל או פוגע. במקביל, המוח מכין את הגוף לפעולה כדי לקבל את האירוע או למנוע אותו. בשלב זה אין אבחנה מובהקת של הרגש. אם המוח חווה אירוע מכאיב, הוא מפעיל תגובה אוטומטית: "הילחם או ברח" (Fight or flight). ולחילופין, אם המוח שופט אירוע מסוים בצורה חיובית, מפתחים תחושות של שלווה, שמחה וכדומה.
3. התערבות המוח - אנחנו חווים מגוון תחושות, והמוח מקטלג אותן באופן ברור ומובהק - אכזבה, שמחה, עצב וכדומה.

הרגש מיסודו אינו טוב או רע אלא המחשבות שלנו על הרגש הן טובות או רעות. רגשות כואבים הופכים לרגשות כרוניים רק במקרים שבהם אנו נאבקים בהם ומתחזקים אותם. כאשר אנחנו מפסיקים את המאבק, הרגשות חופשיים להמשיך בדרכם. קבלה ומתן נוכחות של רגשות כואבים תסייע לשבור את המעגל האינסופי של המאבק בהם (1,11).

נמחיש זאת על ידי הדוגמה הבאה: נניח שיום בהיר אחד דופקת על דלת ביתכם קרובת משפחה רחוקה שמעולם לא פגשתם אך שמעתם עליה אינסוף סיפורים לא מחמיאים. אם אכן תאמינו לאותם סיפורים, היחס שלכם אליה יהיה מן הסתם בהתאם. האם תרצו להכניס אותה לביתכם? האם תרצו אותה בקרבתכם? מובן שלא. תעשו הכול כדי להיפטר ממנה. אך כיצד תגלו אם הסיפורים ששמעתם עליה נכונים או נבזיים ואין בהם ממש? הדרך היחידה לגלות זאת היא להכניס אותה לביתכם, לארח אותה, לבלות זמן במחיצתה, ולתהות על קנקנה. אותה שיטה עובדת גם עם רגשות לא נעימים. במקרים בהם אנו חווים רגשות קשים וכואבים ננסה להדוף אותם ולהרחיק אותם מאיתנו או לחילופין ננסה לכלוא אותם כדי שלא נרגיש אותם. הפחד שמא רגשותינו ישתלטו עלינו ונאבד שליטה, מנהל אותנו. אך אם ניתן לרגשות שלנו הכרה ומרחב קיום, דווקא אז נצליח לפוגג אותם ולהשתחרר מהם.

אותה טכניקה פועלת גם במקרים של אכילה רגשית. כאשר חשים רעב, אך מבינים שאין זה רעב פיזי יש שתי אפשרויות:

- להיות עם הרגש - לתת מקום לרגשות החבויים בבסיס האכילה, להכיר בהם ולנהל איתם דיאלוג.
- לאכול את הרגש - לזהות את מהות הרעב, את הקושי להכיל את הרגש המונח בבסיסו ולבחור לאכול אותו. אכילה שכזאת אמנם מתחילה ממקום רגשי, אך לרוב אינה הופכת להתקף זלילה ואינה מלווה בכעס עצמי, מכיוון שהיא נעשית מתוך בחירה וקיבלה הכרה.

תהליך הזיהוי וההישענות על רעב והשובע הפיסיים והרגשיים הינו מורכב ותלוי רבות ביכולת האינדיבידואלית של המטופל להעזי להקשיב לגופו ולצרכיו ולהטיל ספק בקונפורמיות החיצונית.





טיפול תרופתי בהשמנת יתר

ד"ר גלינה שנקרמן

מכון לאנדוקרינולוגיה, יתר לחץ דם ומטבוליזם, מנהלת מרפאה להשמנת יתר כרונית. מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי.

השמנת יתר היא בעיה מורכבת ואין פתרון יעיל ויחיד לטיפול בבעיה זו. טיפול תרופתי הינו רק אחד האמצעים התומכים במלחמה בהשמנת יתר. התרופות שקיימות כיום לא מספקות את צריכת השוק, אך במקביל לתרופות מאושרות לשימוש יש לא מעט תרופות וחומרים הנמצאים בפיתוח אשר תוצאותיהם נראות מבטיחות ונוסו בבני אדם.

ע

ל פי מחקרים רבים קיימות הוכחות, שהשמנת היתר גורמת למחלות כרוניות שונות, וקשורה ליתר לחץ דם, סוכרת, מחלת עורקים כללית, שבץ מוחי, אבנים בכיס מרה, אוסטאוארטרטיס, הפסקות נשימה תוך שינה ושכיחות מוגברת של סרטן המעי הגס, הפרוסטטה, השד וסרטן האנדומטריום. כמו כן היא מורידה את איכות ותוחלת החיים (1,2).

שינוי באורח חיים נישאר כבסיס למניעה וטיפול בהשמנת יתר. אולם רק חלק קטן מהסובלים מעודף משקל או השמנת יתר שומרים על המשקל שהושג בדיאטה לאורך זמן. יחד עם זה טיפול כירורגי נראה להם אגרסיבי מדי, או נמצא לא מתאים לפי הקריטריונים המקובלים. לפיכך טיפול תרופתי, כמו לכל מחלה כרונית, יכול להיות פתרון מקובל ויעיל לטווח ארוך.

לפי קריטריונים מקובלים (2) טיפול תרופתי בהשמנת יתר יכול לשמש רק כתוספת לטיפול משולב בדיאטה, פעילות גופנית, ושינוי בהתנהגות. טיפול תרופתי ניתן לאנשים עם BMI > 30 ללא מחלות נלוות או גורמי סיכון נוספים או עם BMI > 27 עם מחלות נלוות או גורמי סיכון נוספים.

גורמי סיכון ומחלות הנכללים בקריטריונים הם יתר לחץ דם, הפרעות בשומני הדם, מחלת עורקים כללית, סוכרת מסוג 2 והפרעות נשימה בשינה.

יחד עם זאת, אין תרופות יעילות מאוד ומספיק בטוחות, שגורמות לירידה של יותר מ-10% מהמשקל הכללי כל שנה.

מנגנון הפעולה של התרופות לטיפול בהשמנת יתר

תרופות לטיפול בהשמנת יתר משפיעות דרך אחד מהמנגנונים הבאים: (1) דיכוי תיאבון, (2) ירידה בספיגה של אבות המזון במערכת העיכול, (3) הגברת מטבוליזם (3).

בין התרופות אשר מדכאות תיאבון מאושרות רק שתיים. בנוסף

לתרופות אלו קיימות תרופות שירידה במשקל נכללת בהשפעות נלוות של תרופות בהתוויה שונה, והן כוללות תרופות אנטיאפילפטיות ואינקרטינים.

תרופות מאושרות לשימוש אשר חוסמות ליפוליזה במעי הדק ומקטינות ספיגה של השומנים גורמות לירידה במשקל עם דיאטה מתאימה.

אין תרופות מאושרות לשימוש המגבירות מטבוליזם, אך קיימים מוצרים שנמצאים בשוק כתוספי תזונה (קפאין ואפדרין), או שנמצאים בפיתוח ולא הגיעו לשלבים מתקדמים במחקרים.

תרופות שנמצאות בשימוש כיום

תרופות הגורמות לדיכוי תיאבון

אמפטמינים - בהם טיפלו בעבר בהשמנת יתר - הוצאו כיום משימוש עקב תופעות לוואי קשות הכוללות עליה חדה בדופק, לחץ דם ונטייה להתמכרות.

פנטראמין (Phentermine) תרופה אדרנגית נוספת, אשר נמצאת בשוק, בעלת פוטנציאל התמכרות קטן יותר, אך עקב תופעות לוואי המתוארות למעלה השימוש בתרופה זו מוגבל לכ-12 שבועות בלבד (4).

סיבטראמין, (Sibutramine-Reductil) מעכבת ספיגה מחדש של נוראדרנאלין, סרוטונין ודופאמין במוח. פעילותה מתווכת דרך עליה ברמת סרוטונין, הגורמת להרגשת שובע מוקדמת. אפקט אנורקטי נוסף נגרם דרך עליה ברמת נוראדרנאלין ועליה בהוצאת אנרגיה (5). ירידה במשקל תחת טיפול בסיבטראמין, אשר נצפית כבר בששת החודשים הראשונים לטיפול (ומגיעה במוצע ל-10%), נשמרת לרוב למשך שנתיים לכל הפחות (7,6). ירידה זו תשפיע על התחלואה הקרדיאוסקולרית על ידי שיפור בפרופיל השומנים: עליה ב-HDL כולסטרול, ירידה ב-LDL כולסטרול ורמת טריגליצרידים (8), ושיפור באיזון סוכרת בחולי סוכרת סוג 2

בין התרופות אשר

מדכאות תיאבון

מאושרות רק שתיים.

בנוסף לתרופות אלו

קיימות תרופות

שירידה במשקל

נכללת בהשפעות

נלוות של תרופות

בהתוויה שונה, והן

כוללות תרופות

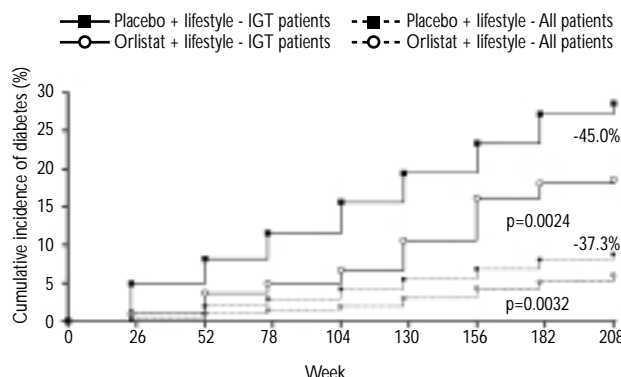
אנטיאפילפטיות

ואינקרטינים





איור 1: היארעות של סוכרת מסוג 2 במחקר XENDOS



בסוכרת מסוג 2 מדגים ירידה במשקל בחולים עם סוכרת והשמנת יתר (18). מחקר, אשר בודק השפעת התרופה באנשים עם השמנת יתר ללא סוכרת נמצא בשלב אחרון (Phase 4).

Amylin - הורמון אשר מופרש (במקביל לאינסולין מתאי בטא) כתגובה לאכילה. אמילין מתנהג כהורמון נייוראנדוקריני בעל קולטנים במערכת עצבים המרכזית ומשתתף בויסות מטבוליזם של גלוקוז וויסות תחושת השובע. הזרקת אינסולין מרכזית ופריפריית גרמה לירידה בגודל הארוחות ובמשקל חיות המעבדה.

Plamlintide - אנלוג סינטיטי של אמילין אשר ניתן בהזרקת תת עורית אושר לטיפול בנוסף לאינסולין בחולים עם סוג 1 ו-2 של סוכרת. אמילין נבדק לאחרונה כטיפול לירידה במשקל בחולים עם סוכרת והראה עליה בתחושת השובע (19).

לקבוצה של נוגדי הקולטנים של קנאבינואידים - Annabinoid receptor blockers שייכת רימונבנאט אשר הייתה התרופה הראשונה מקבוצה זו, עברה בהצלחה PHASE III של מחקר קליני, אושרה בחלק ממדינות אירופה ולא אושרה לשימוש ע"י ה-FDA. **רימונאבנט** - Acomplia חוסמת קולטן קנאבינואידים מסוג CB-1 אשר משפיע על התיאבון. עובדה זו נתגלתה בעקבות מחקר שהתבצע על מעשני מריחואנה אשר פיתחו תיאבון מוגבר לאחר עישון. נערכו מספר מחקרים פרוספקטיביים בעלי סמיות כפולה (RIO-North America, RIO- Lipids, RIO-Europe) אשר הדגימו כי טיפול ברימונאבנט במינון של 20 מ"ג גרם לירידה משמעותית במשקל (בממוצע 6.6 ק"ג תוך שנה) לעומת פלסבו. במקביל לשיפור בפרמטרים מטבוליים (ירידה בטריגליצרידים ועליה ב-HDL כולסטרול) נצפתה ירידה בהיקף מותניים של 6 ס"מ בממוצע לעומת קבוצת הפלסבו. תופעות הלוואי השכיחות היו בחילה, דכאון וחרדה, אשר חלפו עם הפסקת הטיפול (28-31). עקב סיכון מוגבר של התאבדויות התרופה הורדה מהמדיס ולא בשימוש כעת.

טופיראמאט (Topiramate-Topamax) - נגזרת של סוכר Monosaccharide D-fructose, אשר פותחה לראשונה כתרופה לסוכרת, אך למעשה אפקט זה היה משני לירידה במשקל. כיום ההתוויה לטיפול היא כפיון (אפילפסיה). טופיראמאט מווסתת תעלות נייורואליות של נתרן וסידן, מעלה GABA-coupled ion channel flux וגורמת לחסימה של קולטנים גלוטמאט. טופיראמאט היתה יעילה בטיפול בהשמנה שמקורה בהתקפי אכילה (Binge eating disorders) (32). במחקר קליני אשר נמשך

(10,9). ירידה במשקל תחת הטיפול בסובטראמין משפרת חומרה של דום נשימה בשינה (11). במחקרים שבדקו השפעת התרופה לנשים עם שחלות פוליציסטיות (Polycystic Ovaries) נמצאה ירידה בעמידות לאינסולין (12), אך יש לזכור, שאמנם זו אופציה טובה לירידה במשקל לנשים עם שחלות פוליציסטיות, התרופה לא אושרה לשימוש בעת הריון ויש להפסיקה במקרה של הריון. סיבטראמין ניתן לשימוש בחולים עם השמנת יתר והפרעות אכילה כמו התקפי אכילה (Bulimia Nervosa) (13-15).

תופעות הלוואי של סיבטראמין קשורות למנגנון הפעולה שלו והן עלייה בלחץ דם של 2.4 מ"מ כספית של לחץ סיסטולי ו-1.6 מ"מ כספית של לחץ דיאסטולי (16), עלייה בדופק הלב ב-4.5 פעימות לדקה (16), יובש הפה, עצירות והפרעות שינה (16). התוויות הנגד לשימוש בתרופה נגזרות מתופעות הלוואי וכוללות לכן: יתר לחץ דם לא מאוזן, מחלת לב איסכמית, הפרעות קצב הלב, אי ספיקת לב, אירוע מוחי (17) וטיפול בתרופות נוגדות דיכאון.

תרופות המורידות ספיגת אבות המזון

התרופה היחידה שאושרה לשימוש מקבוצה זו היא אורליסטט (**Orlistat- Xenical**).

אורליסטט מעכבת ליפאזה הנמצאת במערכת העיכול, דבר אשר פוגע בספיגת 1/3 מהשומן שבמזון. השומן שלא נספג מוצא יחד עם האורליסטט עם היציאות. האורליסטט לא גורמת להשפעה סיסטמית עקב ספיגה מוגבלת ביותר (20). השפעת התכשיר מתבטאת בירידה במשקל (הנמשכת שנתיים לפחות) ושיפור בפרופיל מטבולי (21). הטיפול באורליסטט מביא לשיפור בריאיים השומנים (22,23), מעלה רגישות לאינסולין בחולים שמנים בריאים וסוכרתיים (24), מונע פיתוח סוכרת בחולים עם אי סבילות לגלוקוז, במקביל לשינוי באורח חיים (XENDOS) ומוריד לחץ דם (26). בכל המחקרים יותר חולים סוכרתיים שנטלו אורליסטט לעומת פלסבו הורידו מינון או הפסיקו להשתמש בתרופות לטיפול בסוכרת (22,26).

מחקר XENDOS (27) בדק אנשים בריאים, אשר 21% היו עם אי סבילות לגלוקוז ו-79% ללא הפרעות במטבוליזם של הגלוקוז. הם חולקו בצורה רנדומלית לטיפול באורליסטט או פלסבו יחד עם דיאטה ופעילות גופנית. בתום המחקר 28.8% מהמשתתפים שטופלו בפלסבו פיתחו סוכרת, כאשר בקבוצת אורליסטט רק 18.8%, ירידה בסיכון (RR) לפתח סוכרת הייתה 45% (איור 1). שימוש באורליסטט גורם לתופעות לוואי אשר כוללות בטן תפוחה, יציאות שומניות, תכיפות ביציאות ו/או חוסר שליטה על יציאות וכאבי בטן, בעיקר בחולים עם הענות נמוכה אשר לא מקפידים על דיאטה בעלת אחוזי שומן נמוכים. תופעות אלו פוחתות או חולפות בהמשך הטיפול. מומלצת תוספת של מולטייטמינים על מנת למנוע ירידה אפשרית ברמת הויטמינים המסיסים בשומן (A,D,K,E). דבר המדווח בספרות כסיבוך של שימוש ארוך טווח.

תרופות מקבוצות שונות

GLP-1 - תרופות שמדמות השפעת אינקרטינים - זו קבוצה חדשה של תרופות נגד סוכרת אשר מדכאות תיאבון. GLP-1 הוא הורמון אינסולינורופי (Incretin hormone), אשר מופרש במעיין בעיקר באילאום דיסטאלי ובקולון, מאט את התרוקנות הקיבה, מעכב הפרשת גלוקגון (Glucagon), מפעיל הפרשת אינסולין - Glucose-induced, מעלה רגישות לאינסולין, מוריד את רמות הסוכר בסוכרתיים ומעלה את הרגשת השובע. תכונות אלו מביאות את ה-GLP-1 לקדמת הבמה הן לטיפולים בירידה במשקל והן בטיפול בסוכרת (18). Exenatide (אחד האנלוגים), אשר אושר לטיפול

לפי קריטריונים מקובלים טיפול תרופתי בהשמנת יתר יכול לשמש רק כתוספת לטיפול משולב בדיאטה, פעילות גופנית, ושינוי בהתנהגות. טיפול תרופתי ניתן לאנשים עם BMI>30 ללא מחלות נלוות או גורמי סיכון נוספים או עם BMI>27 מחלות נלוות או גורמי סיכון נוספים



במחקרים שבדקו

השפעת

סיבוכים ראמי בקרב

נשים עם שחלות

פוליציסטיות

(Polycystic Ovaries)

נמצאה ירידה

בעמידות

לאינסולין, אך יש

לזכור, שאמנם זו

אופציה טובה

לירידה במשקל

לנשים עם שחלות

פוליציסטיות, אך

התרופה לא

אושרה לשימוש

בעת הריון ויש

להפסיקה במקרה

של הריון

Bupropione מעכב ספיגה מחדש של דופאמין ונוראפינפריין. הוא מעלה את פעילות הדופאמין בקולטנים ספציפיים של המוח וזה משפר וויסות תיאבון, מוריד התקפי אכילה ומשפר מוטיבציה (43).

Naltrexone (נוגד קולטנים לאופיאטים) מוריד הנאה מאכילת מזון ושתיית אלכוהול (44). שני חומרים אלו משפרים תגודת לאינסולין אשר מלווה השמנת יתר.

Zonisamide - תרופה אנטי אפילפטית. מנגנון הפעולה בהורדת תיאבון עדיין לא ברור, אך ידוע שהיא מעלה רמת סרוטונין ודופאמין במוח וזו יכולה להיות סיבה לאפקט אנאורקסוגני (נוגד תיאבון). פרט לכך היא מעכבת פעילות של Carbonic anhydrase types 2 and 4. יכול לגרום לשינוי בתחושת טעם (45).

תרופה שמשלבת Bupropione ו-Zonisamide - בשם **Empatic** נבדקת במחקר קליני של שלב 2b (46,47).

Qnexa - תרופה המשלבת פנטארמין (Phentermine) עם הפרשה מיידית וטופיראמאט (topiramate) עם הפרשה מבוקרת (48) שילוב של התרופות אשר מאפשר להוריד מינון ותוצאה מכך לשפר פרופיל תופעות לוואי מתקדים במחקרים קליניים כטיפול בהשמנת יתר (49).

Amylin Pharmaceutical חוקרת שילוב מעניין ומבטיח של אמילין ולפטין (Leptin ו-Amylin) מול פלסבו. במחקר של 24 שבועות פראמליניטייד (Pramlintide) עם פלסבו או לפטין. בקבוצה של נמצאה ירידה של 8.4% של משקל הגוף לעומת 12.7% בקבוצה של טיפול משולב (50).

תרופות שנמצאות בשלבים מוקדמים של פיתוח
Peptide YY הוא הורמון אשר מופרש במעי דק לאחר הארוחות ומעביר אותות של שובע להיפותרמיה. טיפול ב-PYY 3-36, הורמון שחודר את BBB לפני הארוחות, מדגים ירידה משמעותית בגודל הארוחות ובאכילה בין הארוחות לאנשים עם השמנת יתר ומשקל תקין (51). PYY 3-36, אשר פותח לאחרונה בצורת משאף נבדק במחקרים המצויים בשלב 2 של מחקר קליני.

לסיכום

השמנת יתר היא בעיה מורכבת ואין פתרון יעיל ויחיד לטיפול בבעיה זו. טיפול תרופתי הינו רק אחד האמצעים התומכים במלחמה בהשמנת יתר. התרופות שקיימות כיום לא מספקות את צריכת השוק, אך במקביל לתרופות מאושרות לשימוש יש לא מעט תרופות וחומרים הנמצאים בפיתוח אשר תוצאותיהם נראות מבטיחות ונוסו בבני אדם. הטיפול כיום בהשמנת יתר הוא תחום הדורש שיתוף פעולה בין מקצועות שונים. מחקר רב מבוצע כיום בתחום ועוד רבה הדרך עד השגת טיפול אופטימלי בחולים.

* (רשימת המאמרים זמינה במערכת).

כ-6 שנים, טופיראמאט גרמה לירידה משמעותית במשקל בהשוואה לפלסבו. יש לציין כי 21% מהמשתתפים נשרו מהמחקר עקב תופעות לוואי (לעומת 11% בקבוצת הפלסבו) (33). תופעות הלוואי השכיחות הן ירידה בזיכרון והפרעות תחושה (למעשה תופעה זמנית) המיוחסות לעיכוב קל של Carbonic anhydrase types 2 and 4.

Acarbose - תרופה לטיפול בסוכרת אשר איננה משפיעה על רמת האינסולין בצום, נמצאה במספר מחקרים קליניים כתרופה לירידה מתונה במשקל (34).

Metformin - תרופה לטיפול בסוכרת, הגורמת לירידה ברמת האינסולין בחולים עם עמידות לאינסולין. טיפול במטפורמין הביא בחלק מהמחקרים לירידה במשקל, בעקבות ירידה בתיאבון (35).

תרופות שנמצאות בשלבים של פיתוח

מאחר שרימונבאנט הורד מהמדפים, מספר תרופות מאותה קבוצה נמצאות כעת בשלבים שונים של המחקרים. טאראנובנט (**Taranobant**) של Merck מדגים ירידה משמעותית במשקל מול פלסבו ונמצא כעת בשלב שלישי של מחקר קליני (36). גם CP-945598 של Pfizer הנוגד קולטנים של קנבינואידים נמצא במחקרים קליניים בפאזה שלישית (Phase 3) (37).

Lorcaserin - אגוניסט סלקטיבי של קולטן לסרוטונין (5-HT_{2C}) בהיפותרמיה, אשר מווסת תיאבון וחילוף חומרים (Metabolic rate). סלקטיביות גבוהה - פי 105 לקולטן 5-HT_{2C} מאשר לקולטן 5-HT_{2B} ופי 18 מאשר לקולטן 5-HT_{2A} (38) אמור למנוע תופעות לוואי חמורות שהיו לתרופות קודמות מסוג זה (כמו פנפלוראמין). נמצא גם הוא בשלב 3 של מחקרים קליניים (39).

תרופה נוספת **Cetlistat**, אשר דומה במנגנון פעולה לאורליסטט, אך עם פרופיל טוב יותר של תופעות לוואי במערכת העיכול. מתוכננת לשלב שלישי של מחקר קליני (40).

Liraglutide בדומה ל-Exanatide - Incretin mimetic drug - פותח לטיפול בסוכרת מסוג 2, עובר מחקרים קליניים כעת לטיפול בחולים עם השמנת יתר ללא סוכרת (41).

תרופות משולבות בשלבים מתקדמים של פיתוח

רוב החומרים והתרופות לטיפול בהשמנת יתר גורמים לירידה מתונה במשקל, לרוב לא יותר מ-10% של משקל הגוף. שילוב שגרם לירידה במשקל של 15% עם תופעות לוואי חמורות הוא שילוב של Phentermine ו-Fenfluramine, אשר אינו בשימוש משנת 1997. מאז חדרות תרופות מנסות לפתח שילובים מוצלחים לטיפול בהשמנה.

השילובים המתקדמים ביותר הם: **Contrave** אשר משלב Naltrexone ו-Bupropione של השפעה ארוכת טווח. זהו שילוב של מינונים קבועים של Bupropione - ממריץ דופאמין- שמאפשר לטיפול בדיכאון והפסקת עישון ו-Naltrexone - נוגד אופיאטים- שמאפשר לטיפול בהתמכרות לאלכוהול וסמים מסוג אופיאטים. בשלב 3 של מחקר קליני נחקרות יעילות ובטיחות של התרופה מול פלסבו לאוכלוסייה עם השמנת יתר (42).



Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) כטיפול להפחתת משקל במחלת ההשמנה

ד"ר דרור דיקר

פנימית ד' ומרפאת עודף משקל, בי"ח השרון – מרכז רפואי רבין

העדויות המחקריות ההולכות ומצטברות מדגימות כי השפעת GLP-1 על המאזן האנרגטי הינה דרך הפחתת תנועתיות הקיבה, הפחתת תחושות הרעב והקטנת כמויות המזון הנצרכות. דרכי הפעולה אינן ברורות דיין, אך ממה שידוע עד כה נראה כי ההשפעה הינה משולבת בין השפעה פריפרית על סיבי תחושה של העצב התועה והשפעה מרכזית בתיווך העצב התועה ובשיפוע קולטנים של GLP-1 ולפטין באזור ההיפותלמוס

SUCRALOSE, עובדה המצביעה על רגישות התהליך (4-5). ממצאים אלו מרחיבים את ההבנה כי למרכיבי מזון מסוימים קרי שומנים ופחמימות, היכולת המוגברת והייחודית לשחרור ושפועל GLP-1 ללא תלות בצפיפות או בערך הקלורי שלהם.

GLP-1 כמשפיע על תנועתיות הקיבה

אחד הממצאים הראשונים להסבר ההשפעה על הפחתת המשקל היה השפעת GLP-1 על תנועתיות הקיבה. נמצא כי רמות גבוהות של ההורמון מפחיתות את התרוקנות הקיבה והפרשת החומצה המובילות לתחושת רעב מופחתת ושובע מוקדם (6). הטענה כי תחושת הבחילה והאנורקסיה הנלוות לטיפול GLP-1 היא שמובילה להפחתת המשקל הופרכה במספר מחקרים בחיות מעבדה ובפרימטים אשר הדגימו הפחתה בכמות המזון הנצרכת ובגודל המנות ולא במספר הארוחות או בהגברת תחושת הבחילה והאנורקסיה תחת טיפול באנלוג של GLP-1 (7). בהקשר הזה מעניין להיווכח כי בחולים שעברו ניתוחים בריאטריים רמות GLP-1 ו-PYY בתקופת בטר אוכל (POST-PRANDIAL) היו גבוהות יותר מרמתם בטר אוכל לפני הניתוח. במחקר שבדק חולים שעברו ניתוח מעקף גיאנו-אילאלי נמצאה עליה משמעותית ברמות הורמונים אלו הן במצב של שובע והן במצב רעב עד כדי כך שכיום יש שסוברים כי חלק מההשפעה המיטיבה המרשימה של ניתוחים אלו קשורה בשיפוע המוגבר של הורמונים אלו (8). במחקר שבדק חולים שעברו ניתוח מעקף קיבתי נמצא כי החולים הללו דיווחו על תחושת רעב מופחתת ושובע מוקדם (9). לאור התהליך הניתוחי והשינוי הפיזיולוגי והמבני בחולים שעברו

חלת ההשמנה קשורה להגברת הסיכון לתחלואת לב, כלי דם, אי סבילות לסוכר ועמידות לאינסולין. הגברת הצריכה הקלורית הינה אחד הגורמים העיקריים המובילים להשמנה מחד, ומאידך צריכה זו מבוקרת על ידי גורמים הומוראליים המעורבים בעיבוד המזון ובעיכולו. לאחרונה הולכת ומתבססת התובנה כי ל-GLP-1, מעבר להשפעתו על הפרשת האינסולין והגברת הרגישות לאינסולין, תפקיד בתהליכי השובע והגבלת הצריכה הקלורית. בכך יתכן ונפתח צוהר לגישה טיפולית חדשה לטיפול במחלת ההשמנה. סקירה זו אם כן תעסוק בהוכחות לקיום השפעה זו דרך השפעת GLP-1 על מסלול צריכת האוכל.

הרכב המזון כגורם משפיע GLP-1

רמות GLP-1 בפלזמה נבדקים בריאים עולות באופן זמני לאחר הזלפת 60 קק"ל של תמיסה המכילה פחמימות או שומן לאילאום. רמות אלו קשורות באופן הדוק לקצב התרוקנות הקיבה (1). ישנן עדויות המצביעות על כך כי שומן חד לא רווי הינו פוטנטי יותר בשחרור GLP-1 מתאי L במעי מאשר פחמימות, אולם יש צורך לבסס הערכות אלו (2). הבסיס המולקולרי להבנת הקשר בין תכולת המזון לשחרור ההורמון הינו רחוק מהבנה, אולם מציאת קולטנים ממשפחת חלבני G בתאי L במעי, אשר משופעלים על ידי שרשראות ארוכות של חומצות שומן לא רוויות מבססות את ההערכה כי לתכולת המזון השפעה על שחרור ההורמון (3). פן נוסף בהקשר זה הינו קיום של קולטני טעם למתוק ומר. שפעול קולטנים אלו בתאי L מגביר את שחרור GLP-1 ואילו חסימת קולטני הטעם חוסמת שחרור GLP-1 כתגובה לממתק





**הטענה כי תחושת
הבחילה והאנורקסיה
הנלוות לטיפול
GLP-1 היא זו אשר
מובילה להפחתת
המשקל הופרכה
במספר מחקרים
בחיות מעבדה
ובפרימטים. הגורם**

**הוא אם כך הפחתה
בכמות המזון
הנצרכת ובגודל
המנות ולא במספר
הארוחות או בהגברת
תחושת הבחילה
והאנורקסיה תחת
טיפול באנלוג של
GLP-1**

בהשפעה האנורקטית המרכזית של GLP-1 והמאזן האנרגטי השלילי רחוקים מלהיות מובנים, אולם בנסיגות בחיות מעבדה התברר שהזרקת GLP-1 מקומי באזורים שונים בגרעינים ההיפוטלמיים מביא לצריכת מזון מופחתת תלויה מינון GLP-1 מוזרק. התפקיד של ARCuate Nucleus בהיפוטלמוס התברר כחשוב בהקשר של השפעת GLP-1 על המאזן האנרגטי. באזור זה הניורונים האנורקסוגניים (מעליי השובע ומבזבי האנרגיה) POMAC/CART והאורקסוגניים (מעליי הרעב ומפחיתי בזבז האנרגיה) NPY/AGRP נמצאים (12), לפטין משפיע באזור זה על הניורונים האנורקסוגניים ומעכב את האורקסוגניים, ובכך פועל את פעולתו האנורקטית. הקשר בין לפטין ו GLP-1 קוסם בשל ההשפעה האנורקטית של שני הורמונים אלו ברמת המוח. ואכן קולטנים של לפטין נמצאו מבטאים על ידי ניורונים של GLP-1 (13) וטיפול בלפטין הגביר ביטוי mRNA ברמת המוח, יתרה מכך הזרקת אנטגוניסט לקולטן ל-GLP-1 מרכזית עיכבה את פעולתו של לפטין ובכך מנעה הפחתת משקל והגבלה בצריכת מזון. שורה חדשה של עדויות הדגימה כי הרחבה ומתיחה של הקיבה הן באמצעות אוכל, או באמצעים מלאכותיים כמו בלון, הובילה לשפעול הקולטן ל GLP-1 מרכזית (14), לחילופין חסימה של קולטנים אלו ברמת המוח הובילה לחוסר שובע ולאכילה לא מבוקרת בהעמסת מזון או בניפוח בלון קיבתי בנסיגות בחיות מעבדה (15).

ממכלול עדויות אלו עולה התאוריה כי גירויים הומורליים או עצביים כדוגמת התרחבות ומתיחת דפנות הקיבה מובלים על ידי העצב התוועה אל גרעין SOLITARY TRACT בגזע המוח, משם מובלים האותות לקולטנים של GLP-1 ב ARCuate Nucleus בהיפוטלמוס המשפעלים תהליכים אנורקטיים כדוגמת הורמון הלפטין ובעזרתו.

ניתוחי מעקף קיבה, עלית רמת GLP-1 בפלסמה והשפעתה המיטיבה על תחושת השובע והפחתת המשקל אינה יכולה להיות מוסברת על ידי השפעתה על תנועתיות הקיבה אלא על ידי השפעה מרכזית על תהליכי רעב ושובע של הורמוני המעי כדוגמת GLP-1. ממצאים נוספים התומכים בתיאורית ההשפעה המרכזית של GLP-1 כוללים את הממצא כי הזרקה היקפית של אנלוג של ההורמון מביאה לאותן תחושות של שובע מוקדם ורעב מופחת ללא קשר לתנועתיות הקיבה וכן הממצא כי הפחתה זו של תנועתיות הקיבה דורשת כי מערכת העצב התוועה (ואגוס) תהיה שלמה ותקינה וכי באנשים עם הפרעה בשלמות מבנית או תפקודית בעצב התוועה הפחתה זו של תנועתיות הקיבה כתוצאה של רמות גבוהות של GLP-1 מופרעת ביותר (10).

ניתן לסכם השפעה זו בהבנה כי ל GLP-1 ישנה השפעה מעכבת על תנועתיות הקיבה, ולפיכך על תחושת שובע מוקדמת והפחתת כמות המזון הנצרכת, אולם השפעה זו מתווכת על ידי השפעה מרכזית קרוב לודאי באמצעות העצב התוועה.

השפעה מרכזית של GLP-1 על משקל הגוף

האזור היחיד במוח המכיל סיומות עצב המכילות GLP-1 הינו ניורונים של פרה-פרולוקוון בגרעין של SOLITARY TRACT (NTS) בגזע המוח (11). האותות לניורונים אלו של GLP-1 בגזע המוח באים מעצבי העצב התוועה, המוליכים אותות תחושתיים ממערכת העיכול התחתונה. האותות הללו מועברים לאזורים האמצע-תחתונים של גרעין ההיפוטלמוס ואזורים נוספים במערכת הלימבית האחראיים על שמירת משקל הגוף. ההבנה שלנו את התהליכים הפיזיולוגיים והגירויים המעורבים





לסיכום

העדויות המחקריות ההולכות ומצטברות מדגימות כי השפעת GLP-1 על המאזן האנרגטי הינה דרך הפחתת תנועתיות הקיבה, הפחתת תחושות הרעב והקטנת כמויות המזון הנצרכות. דרכי הפעולה אינן ברורות דיין, אך ממה שידוע עד כה נראה כי ההשפעה הינה משולבת בין השפעה פריפרית על סיבי תחושה של העצב התועה והשפעה מרכזית בתיווך העצב התועה ובשיעור קולטנים של GLP-1 ולפטין באזור ההיפוטלמוס. מחקרים קליניים מקיפים מדגימים השפעה קלינית זו גם בבני אדם ולאורך זמן. נותר לנו רק להתפעם מהתפתחות חשונה זו ולקוות כי התפתחות זו תממש את התקוות התלויות בה ולא תכזיב לאורך זמן ובכך תעניק כלי טיפולי ייחודי חשוב לטיפול מטבולי משולב הן בסוכרת, הן במחלת ההשמנה והן במחלות לב וכלי דם.

References

1. Laver P, Holst JJ, et al. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. Dig Dis Sci 1995;40:1074:82.
2. Brynes AE, Frost GS, et al. Plasma glucagon-like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) response to liquid phase, solid phase, and meals of differing lipid composition. Nutrition 1998;14:433-6.
3. Hirasawa A, Tsumaya K, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. Nat Med 2005;11:90:4.
4. Mace OJ, Affleck J, et al. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. J Physiol 2007;582:379:92.
5. Jang HJ, Kokrashvili Z, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:15069-74.
6. Wettergren A, Schjoldager B, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci 1993;38:665:73.
7. Scott KA, Moran TH. The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol;2007.
8. Naslund E, Cryback P, et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:387:92.
9. le Roux CW, Welbourn R, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg 2007;246:780:5.
10. Wettergren A, Wajsbom M, et al. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. Gut 1997;40:597:601.
11. Larsen PJ, Tang-Christensen M, et al. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. Neuroscience 1997;77:257:70.
12. Schwartz MW, Woods SC, et al. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661:71.
13. Goldstone AP, Mercer JC, et al. 1997; FEBS Lett 415:134:8.
14. Vrang N, Phifer GB, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285:R470:R478.
15. Hayes MR, Brodley L, et al. Endocrinology in press.
16. Larsen PJ, Fledelius C, et al. Diabetes 2001;50:2530:9.
17. Verdich C, Flint A, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4382:9.
18. Stonehouse A, Guan X, et al. Obesity 2007;15(suppl):A85.
19. Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Diabetes Care 2007;30:1608:10.
20. Buse SB, Rosenstock S, et al. for the LEAD-6 Study Group. 374:39-47.
21. Nauck MA, Ratner RE, et al. 32(7):1237-43.

השפעה היקפית של GLP-1 על משקל הגוף

מספר עבודות תצפיתיות תומכות בהשפעה היקפית של GLP-1 על הפחתת רעב ומאזן אנרגטי שלילי. במחקר בחולדות עם נזק היפותלמי שטופלו באנלוג של GLP-1 לירגלוטייד בהזרקה כרונית היקפית בהשוואה לחולדות בריאות, נמצאה הפחתת משקל בשתי הקבוצות ללא הבדל באפקט האנורקטי כמו גם בהפחתת משקל ומכאן הסקו החוקרים כי הגיוני לחשוב כי קולטנים ל GLP-1 המובילים לאנורקסיה ולהפחתת משקל נמצאים גם מחוץ למערכת העצבים המרכזית (16). זאת ועוד בשל גדל המולקולה היא אינה עוברת את מחסום דם-מוח ולפיכך אינה יכולה להשפיע מרכזית. טענה נוספת הינה קשורה למהירות הפירוק של GLP-1 על ידי האנזים DPP-IV כך שרק כ 20% מההורמון המופרש מגיע לזרימה המערכתית. עובדות אלו עשויות לרמז כי עיקר פעולתו של ההורמון נעשית בקרבה למקום הפרשתו קרי תאי L במעי.

בהתחשב במעורבות סיבי תחושה היקפיים בתיווך הפעילות האינוקרטינית של GLP-1, סיבי התחושה של העצב התועה עשויים להיות המתווך של ההשפעה ההיקפית על תחושת השובע. נמצא כי הזלפת GLP-1 ישירות לוריד הפורטאלי מעלה משמעותית את הגירוי העצבי הואגלי בלבב. תופעה זו נעלמת לחלוטין בפגיעה בזרוע התחושתית הכבדית של העצב התועה. לפיכך התאוריה הפריפרית מניחה כי חלק גדול מההשפעה האנורקטית של GLP-1 מתווך דרך סיבי תחושה של העצב התועה במערכת העיכול וכי קיימת קשת תגובתית מעי-גזע מוח-היפוטלמוס-מעי /לבב אשר הינה תוצאה של השפעת GLP-1 מקומית במעי.

הפחתת משקל במחקרים קליניים עם אגוניסטים ל GLP-1

מטאאנליזה של 9 מחקרים בבני אדם שבדקו השפעת מתן אנלוגים של GLP-1 על שובע וצריכת מזון בנבדקים רזים מול שמנים, עם או ללא אי סבילות לסוכר, מצאה כי הטיפול התוך ורידי ב GLP-1 הוביל לאנורקסיה ואיבוד תאבון תלוי מינון (17). נבדקים עם סוכרת אשר טופלו באקסנטיד (בייטה), במתן תת עורי פעמיים, ביום שמרו על הפחתת משקל של 5.3 ק"ג ממשקלם למשך 3.5 שנים (18). נבדקים סוכרתיים, אשר טופלו במשך 14 שבועות בלירגלוטייד (ויקטוזה), במתן תת עורי פעם ביום, הפחיתו 2.99 ק"ג לעומת 1.21 ק"ג בקבוצת הביקורת (19).

לאחרונה התפרסמה עבודה, אשר בחנה השפעת האנלוגים הללו ב-464 חולי סוכרת סוג 2 במשך 26 שבועות. גם כאן נמצאה השפעה משמעותית על הפחתת משקל: לירגלוטייד במינון של 1.8 מ"ג פעם ביום הוביל להפחתה של 3.24 ק"ג, אקסנטייד במינון של 10 מיקרוגרם פעמיים ביום הוביל להפחתה של 2.87 ק"ג ללא הבדל מובהק בין הקבוצות, אולם בקבוצת מטופלי הלירגלוטייד נמצאו פחות תופעות לוואי של בחילות והיפוגליקמיות (20). תוצאות ראשוניות של מחקר בן 20 שבועות, שבדק השפעת טיפול בלירגלוטייד על הפחתת משקל ב-564 נבדקים לא סוכרתיים, מצא כי הטיפול הביא להפחתה של 2.1-4.4 ק"ג (במינון של 1.2-3 מ"ג בהתאמה), מעבר להפחתת המשקל שהושגה בקבוצת הביקורת אשר טופלה רק בהפחתת 500 קק"ל והגברת הפעילות הגופנית. הטיפול בלירגלוטייד הביא בנוסף להפחתה משמעותית בלחץ הדם. עבודה נוספת שבדקה אנלוג נוסף של GLP-1 טאסופוגלוטייד, בכ 300 נבדקים סוכרתיים, אשר לא אוזנו על מינון מקסימלי של גלוקופאגי מצאה הפחתה של 2 ק"ג במשך 8 שבועות (21).

מטאאנליזה של 9

מחקרים בבני אדם

שבדקו השפעת מתן

אנלוגים של GLP-1

על שובע וצריכת

מזון בנבדקים רזים

מול שמנים, עם או

ללא אי סבילות

לסוכר, מצאה כי

הטיפול התוך ורידי

ב-GLP-1 הוביל

לאנורקסיה ואיבוד

תאבון תלוי מינון



תיאור מקרה

שירה, בת 51, רווקה, ללא ילדים. הגיעה לטיפול לפני כשנה ו-4 חודשים כדי לרדת במשקל. כשהגיעה לטיפול שקלה כ-121 ק"ג, בריאה, בדיקות הדם תקינות. כיום שוקלת אותו דבר. רוב חייה משקלה נע בין 82-70 ק"ג, אך בשנים האחרונות טיפסה למשקל זה לאחר פטורים ממקום עבודה, תסכול מחוסר מציאת מקום עבודה קבוע. שירה הייתה במהלך חייה בהרבה מסגרות דיאטה והגיעה לטיפול לאחר דיאטה דלת פחמימות, שבה ירדה במשקל אך העלתה את כולו בסיום הדיאטה. שירה אישה מלאת חיים, אוהבת אוכל, מבשלת לעצמה ארוחות גדולות וצבעוניות, מרבה לאכול במסעדות ובבתי קפה, ואוכל הינו מקור עונג עיקרי בחייה. אך יחד עם אהבתה לאוכל שירה מרגישה שהמשקל הגבוה מפריעה לה בהליכה, בשניה, במציאת עבודה קבועה ובמציאת בן זוג. מתחילת הטיפול מנהלת שירה יומן אכילה שמתוכו ניתן לראות שהיא אוכלת לעיתים תכופות ומרבה לאכול בחוץ אוכל בעל תכולה קלורית גבוהה. היא לא מגיעה למצבי רעב, כשרעבה נלחצת ומתעצבנת. מניסיון לעבוד עם סולם רעב ושובע שירה מציינת מתי רעבה אך אני מרגישה שאינה יודעת לזהות דרגות רעב שונות, ואולי אף מבלבלת רעב עם תחושות אחרות. שאלותי הן:

- כיצד אוכל לעזור לשירה לזהות את הרעב ואת הזמן המתאים להתחיל לאכול?
- כיצד אוכל לעזור לזהות בגופה מתי הגיעה לתחושת השובע ויכולה להפסיק לאכול?

איילת קלטר, דיאטנית קלינית, מתמחה בטיפול בהשמנה והתנהגויות אכילה - המרכז לטיפול ולימוד שפת האכילה

סולם רעב ושובע הינו סולם פיסי ומטפורי, שראשיתו בקרקעית הבטן, המשכו לאורך מערכת העיכול וסופו בבית הבלעיה. זהו כלי סובייקטיבי, המנוהל מתוך הקשבה לגוף ולאחריות שלו לרעב ושובע. העבודה איתו נחלקת לשניים:

שלב א' - כולל התבוננות (observation) בדפוסי המחשבה המנהלים את האכילה ובתחושות הפיסיות של הגוף. זהו תהליך משולל שיפוט, אשם וביקורת, הממוקד כולו בכאן ועכשיו מבלי הכוונה לפעולה. שלב ב' - כולל שילוב של קשב לגוף ומתוכו קשב לאוכל הנאכל.

זה שנים מנוהלת האכילה של שירה מתוך שילוב של חוקים וסטריאוטיפים חיצוניים (מודל היופי, מאכלים מותרים ואסורים, הגבלה קלורית, משקל, אם כבר אז כבר...) וגירויים סביבתיים שהורו לה מתי, מה וכמה לאכול. אבל גם מתוך סיגנלים פנימיים, אשר רובם אינם מודעים, כמו מחשבות, אמונות, חוקים, רגשות ותחושות פיסיות. כל עוד תהיה האכילה של שירה מנוהלת מתוך הקשב החוצה מחד ומתוך ה"אוטומט" הפנימי מאידך היא תתקשה לזהות את הרעב והשובע האמיתיים. כדי שתוכל לעבוד עם סולם הרעב והשובע עליה לנסות וליצור נפרדות מהקודים החיצוניים המורים לה מה לאכול וכמה ולהבנות ביטחון בקודים הפנימיים שידעו לזהות רעב פיסי אמיתי אבל גם לזהות מה ישביע רעב זה. במקביל היא תצטרך לזהות את אותם רעבים שאוכל לא יוכל לתת להם מענה (רעב רגשי). תהליך הזהויה הזה הינו קשה במיוחד היות והוא תוצר של דפוס מתמשך אבל בעיקר היות וזיהוי הרעבים האחרים הנחבאים בתוכה והמחפשים סיפוק באכילה יפגיש אותה עם רגשות הקשים להכלה שפעמים רבות קל לאכול אותם מאשר להרגיש אותם.

כלומר לזהות רעב אומר בעבורה לפגוש את הריק הקיומי, מקום שהיא מתקשה להיות בו. קושי זה נעשה מוקצן לנוכח העובדה וההכרה הכואבת שעליה לחוש מלאות פיסית באופן תמידי.

במונחים של סולם הרעב והשובע (הנע מ-10-1) שירה מתקשה להיות בדרגות רעב 3-4 מחד וזקוקה באופן קיומי להימצאות מתמדת בדרגות 7 ומעלה מאידך. ובדמה המטפורית תחושת המלאות התמידית עוזרת לה להימנע מלהרגיש את הואקום המאיים לבלוע אותה היות ובאופן

מתמיד היא נמצאת במצב של סימום קל המעמם את הרגש או אפילו מחביא אותו, כי בפועל איך אפשר להתמודד עם בדידות של שנים, אובדן מקומות עבודה ותחושת עצמי מעורער?

הדיסונאנס שנוצר בין הכובד הפיסי המסרבל את התנהלותה לבין הכובד הרגשי שלכאורה מגן עליה משמרים את התקיעות הטיפוליות. העבודה עם שירה היא כעין מסע בו המטופל הופך צופה על מחשבות האכילה שלו, תחושות גופו ובשלב מתקדם יותר על המזון עצמו. זהו תהליך של התבוננות נטולת אשם, שיפוט והכוונה לפעולה, הממוקד בכאן ועכשיו ומטרתו לתאר את האכילה (Description) ולא לדווח עליה (Evaluation).

התבוננות זו מתמקדת בגוף ולא באוכל ובאמצעותה תוכל שירה לנסות ולהקשיב לזיהוי הפיסי, למיקום שלו בגוף, למחשבות שהוא מוליד בתוכה ומתוך זה לבחירות שהיא עושה. תהליך זה יהיה פחות מאיים עבורה היות ולא יהיה מחובר לאוכל הנאכל ויאפשר לה להתמקד בחוויה עצמה.

זיהוי הרעב יעשה מתוך השאלות: באיזו דרגת רעב את? למה את רעבה? מה הכי ישביע אותך? (ככל שתאכל מה שבדיקו היא רעבה אליו היא תהיה שבעה יותר). זיהוי זה יאפשר את הבחירה שתהפוך חלופה לשליטה.

לאחר שבחרה ממקום אמיתי וחופשי נתמקד איתה בחוויות האכילה וניתן לאוכל את הקיום הראוי לו. התמקדות בעצם האכילה תעזור לזיהוי השובע, תראה את הביקורת, הפחד והאשם ותסיט אותה מהם. שובע אמיתי ממוקם באזור בו הוושט נכנסת לקיבה.

היות ושירה זקוקה באופן תמידי לחווית המלאות הרי שאצלה השובע יתמקם גבוה יותר במערכת העיכול - באמצע הוושט. המרחק בין שתי הנקודות הללו הוא זה האחראי על משקלה הגבוה מעבר לנקודת שווי המשקל (set point) שלה. המטרה תהיה לעזור לה לראות את הצורך במלאות, את הצורך לאכול את הרגש. לא לשלול אותם, היות ואכילה הנעשית מבחירה, גם אם אינה מרעב פיסי לא תהפוך להתקף זלילה. התודעות מתמשכת של שירה לעבודה עם סולם הרעב והשובע, הפיסי והמטפורי תאפשר לה בסופו של המסע לנהל דיאלוג עם אכילתה, לאכול ממקום רגוע יותר, בוחר וקשוב. אבל בעיקר תאפשר לה לנרמל את האכילה. באופן זה בטווח הארוך יש אפילו סיכוי שתתחיל לרדת במשקל.

קוראי המגזין מוזמנים להמשיך לשלוח תיאורי מקרה הדורשים חוות דעת פסיכולוגית. ניתן לשלוח גם בפקס: 08-9444266



מפגשים מקצועיים – מכון תנובה למחקר

מכון תנובה למחקר ערך מושב בנושא "תוספי תזונה" בו עסק גליון 28 של המגזין.

המושב התקיים במסגרת הכינוס השנתי של עמותת עתיד ואיגוד רופאי המשפחה, לציון 40 שנות תזונה בישראל.

במסגרת המושב נערכו ההרצאות הבאות:

- **האם יש מקום לתוספי תזונה ברפואה המונעת?**
ד"ר גל דובנוב-רז, מרפאת ספורט, תזונה ואורח חיים בריא, ביה"ח לילדים ע"ש ספרא, מרכז רפואי שיבא, תל השומר
- **מולטיטריטמינים כהשלמה תזונתית – האם קיים ביסוס מדעי לנחיצותם?**
טליה לביא, דיאטנית קלינית M.Sc, עורכת כתב העת REVIEW, מכון תנובה למחקר
- **אינטראקציות בין תוספי תזונה לתרופות מעבר לתאוריה**
ד"ר צחי הרץ Ph.D. B.Pharm, יועץ בנושאי תרופות ותוספי תזונה

נראה כי לאומגה-3 תפקיד חשוב במניעה הראשונית והשניונית, אולם המינון המדויק אינו ברור עדיין, והמלצת ארגון הלב האמריקאי היא עדיין לצרוך שומן זה מדגים - ולא מתוספים. נטילת תוספי אומגה-3 לא הפחיתה שיעורי אטופיה, אסתמה, אלרגיה עונתית, אלרגיה למזון, הפרעות קשב וריכוז בילדים או השפיעה בצורה משמעותית על התפתחות תינוקות. המינון המדויק אינו ברור עדיין, כמו גם האינטראקציה עם שומני משפחת אומגה-6; לאור תופעות לוואי אפשריות משימוש בתוספי אומגה-3 באוכלוסיות מסוימות, כגון הפרעות בקצב הלב או שגשוג מוגבר של תאי סרטן - לא ניתן להמליץ על צריכת תוסף זה בשלב זה.

תוספים אשר כן מומלצים לאוכלוסיה הכללית, הינם כמובן חומצה פולית לנשים לפני הריון ובמהלכו, תוך שמירה על מאגרי ויטמין B12 נאותים, ולתינוקות בשנת החיים הראשונה, ברזל וויטמין D. חשוב לזכור, כי תוספי תזונה אינם קיצור דרך, ואינם תחליף לתזונה מאוזנת, מגוונת, עתירת ירקות, פירות ודגנים מלאים, הכוללת מוצרי בשר, דגים וחלב.

מולטיטריטמינים כהשלמה תזונתית – האם קיים ביסוס מדעי לנחיצותם?

טליה לביא, דיאטנית קלינית M.Sc, עורכת כתב העת REVIEW, מכון תנובה למחקר

ההגדרה המקובלת למולטי ויטמין היא - כל תוסף תזונה המכיל 3 או יותר ויטמינים ומינרלים, אך אינו מכיל צמחי מרפא, הורמונים או תרופות, כאשר כל רכיב קיים בתכשיר במינון הנמוך מהרמה הבטוחה המקסימאלית.

על פי נתונים מארה"ב, השימוש בתוספי תזונה הולך וגדל באופן עקבי וכיום, לפחות מחצית מן האוכלוסיה האמריקאית הבוגרת נוטלת תוספי תזונה עם הוצאה של \$23 בליון בשנה. החלק הארי של התוספים

האם יש מקום לתוספי תזונה ברפואה המונעת?

ד"ר גל דובנוב-רז, מרפאת ספורט, תזונה ואורח חיים בריא ביה"ח לילדים ע"ש ספרא, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

שכיחות השימוש בתוספי תזונה בישראל גבוהה, למרות העדר הוכחה ברורה ליעילותם ברוב המקרים. להלן תאור מספר תוספים נפוצים בשימוש, מתוך השאלה אם יכולים למנוע מחלות או תמותה, ורמת בטיחותם.

במחקרים תצפיתיים רבים זוהה קשר בין רמות גבוהות של אנטיאוקסידנטים שונים בדם, או בתזונה, לבין סיכויי תחלואה ותמותה נמוכים יותר. באופן מפתיע, מסקירת 67 המחקרים ההתערבותיים האיכותיים ביותר, אשר יחד כללו מעל 230,000 משתתפים, לא נמצאה השפעה של תוספת שילובי אנטיאוקסידנטים על תחלואה ותמותה באופן כללי. ממצא מדאיג הוא כי נטילת תוספים בודדים כגון ויטמין A, בטא-קרופן או ויטמין E עלולה להגביר את סיכויי התמותה. בחלק מהמחקרים נמצא כי נטילת תוספים אנטיאוקסידנטים מגבירה סיכון לגידולי כיס השתן, לסרטן עור, ולתמותה מגידולי מערכת העיכול. נטילת כמויות גדולות של ויטמין E עלולה גם לגרום למומי לב בעובר. כך שאם עד עתה אמרנו לגבי תוספים אלו "אם לא יועיל, לא יזיק" - יש לחשוב שנית.

תוספי ויטמין D וסידן בקרב האוכלוסייה המבוגרת מסוגלים להפחית בכ- 10%-20% את הסיכון לשברים אוסטאופורוטיים, כאשר מידת ההגנה תלויה מינון. הסיכונים האפשריים בנטילת התוספים הינם בעיקר היפרקלצמיה ופגיעה כלתית. בשנים האחרונות מתגלות השפעות מטיבות נוספות של ויטמין D, כגון הפחתה בסיכויי התמותה, במחלות זיהומיות, ועוד.

חומצות השומן מסוג אומגה-3 בעלות יתרונות משוערים רבים, הנובעים ממחקרים תצפיתיים: הפחתה בסיכון לתמותה, למחלות לב, לסרטן, לאלרגיה, להפרעות קשב וריכוז, לדכאון, ושיפור בהתפתחות המוח והראייה בעובר ובילוד. ממספר מחקרים התערבותיים בנושא מחלת לב,



הנרכשים הם המולטיוויטמינים. כפועל יוצא הולכים ומתגברים בשנים האחרונות שני תהליכים: רבים מחפשים דרכים מהירות וקלות לשפר את בריאותם ולמנוע מחלות והיצע תוספי התזונה הולך וגדל.

המחקר לגבי יעילות תוספי מולטי ויטמינים במניעה בכל תחום: סרטן, מחלות לב וזיהומים מציג תוצאות סותרות. התוצאות הסותרות נובעות בין השאר מאוכלוסיות שונות מבחינה גיאוגרפית, גנטית, שכבת גיל

וכמובן מצב תזונתי. יש מיעוט מחקרים קליניים על מולטי ויטמינים, ובהם התוצאות מאכזבות בחלקן, הן בהקשר של סרטן, והן בהקשר של מחלות לב וכלי דם. מחקרים כאלו קשים מאוד ליישום, והם מחייבים מעקב ארוך טווח, כולל ניטור של גורמים מתערבים נוספים הקשורים באורח חיים, תזונה, נטייה גנטית לתחלואה ועוד. סיבה נוספת לכך שקשה להוכיח יעילות תוספי תזונה במחקר קליני היא, שהשפעת תוסף הויטמין תלויה בצריכה הרגילה שלו מן המזון, השונה בין אדם לאדם. למשתתפי המחקר בד"כ תזונה טובה, ולכן חוסר יעילות של תוסף תזונה שימצא אצלם, אינו בהכרח נכון לגבי אוכלוסיות עם תזונה טובה פחות. מולטיוויטמין עשוי לסייע בהגעה לצריכה מספקת של מיקרונוטריאנטים בקבוצות רבות באוכלוסייה כמו קשישים, חולים ואנשים שתזונתם לקויה או מוגבלת מסיבות שונות. הוא אינו מחליף תזונה נכונה כמובן, אך יכול לשמש ככלי עזר טוב. האם הוא אכן ימנע תחלואה או תמותה? כאן התשובה כבר לא ברורה ונראה כי נותרנו עם מולטי-אניגמה.



התקציר וההרצאה מתבססים בחלקם על מאמרה של ד"ר שירה זלבר שגיא, "מולטיוויטמין: מולטי-תרופיטי או מולטי-פיקציה?" שהתפרסם במגזין REVIEW גליון 28, ספטמבר 2009.

אינטראקציות בין תוספי תזונה לתרופות – מעבר לתאוריה

ד"ר צחי הרץ B.Pharm. Ph.D.

יועץ בנושאי תרופות ותוספי תזונה

השימוש בתוספי תזונה הכוללים בין היתר ויטמינים, מינרלים, חומצות אמינו, צמחים ועוד, הפך בשנים האחרונות לנפוץ ולחלק מתרבות הבריאות בעולם המערבי.

תוספי תזונה ניטלים הן ע"י אנשים בריאים והן ע"י אנשים הנוטלים

תרופות מרשם. חלק ניכר מהמשתמשים בתוספי תזונה עם תרופותיהם אינם מדווחים על כך לרופאיהם מתוך הנחה שצמחי מרפא ותוספי תזונה בטוחים לשימוש או עקב ניסיון עבר של התייחסות שלילית של הרופא לנושא.

שימוש בו זמני של תוספי תזונה ותרופות עלול להוביל לאינטראקציות ביניהם או לאפשרות שתוסף תזונה מסוים ישפיע על הפרמקוקינטיקה או על הפרמקודינמיקה של תרופה מסוימת, הניטלת בו זמנית עם התוסף. אינטראקציות אלו עלולות להשפיע על בטיחות ויעילות הטיפול התרופתי, או על מצבו הבריאותי של החולה.

תוספי התזונה שנמצאו כשכיחים ביותר לגרום לאינטראקציות פוטנציאליות והרלבנטיים לישראל, הם שום, גינקו בילובה, גלוקוזאמין, זננויל, ג'ינסנג, כמו גם מיץ אשכוליות (תוספי ה-G).

קבוצות תרופות המרשם שצוינו כשכיחות ביותר לאינטראקציות פוטנציאליות עם תוספי תזונה הן נוגדי הקרישה, תרופות הרגעה, תרופות נגד דיכאון ותרופות לטיפול בסוכרת.

הסיכון העיקרי העלול לנבוע מאינטראקציות בין תוספי תזונה לתרופות מיוחס לקבוצת תרופות בעלות אינדקס תרופיטי צר, כמו למשל, ווארפארין (קומאדין) לדילול הדם ועוד.



חלק גדול מהמידע לגבי אינטראקציות בין תוספי תזונה לתרופות מבוסס על מקרים יחידים (Case reports) ופרסומים שונים בעלי רלבנטיות מוגבלת. במרבית הדיווחים לא נמצאו אירועים קליניים משמעותיים. מרבית תוספי התזונה נחשבים לבטוחים וחלק גדול מתגובותיהם עם תרופות נחשבות כמתונות או פוטנציאליות בלבד. יתר על כן, שימוש בתוספי תזונה עשוי להועיל בשימוש עם תרופות מסוימות.

מטופלים בתרופות צריכים לדווח לרופאיהם על תוספי התזונה בהם הם משתמשים, או מתכוונים להשתמש, כדי לאפשר לרופא להעריך את התועלת מול הסיכון שבשימושם המשותף עם תרופות.

מצד שני, רופאים צריכים להכיר את תחום תוספי התזונה, להתעדכן במידע לגבי אינטראקציות פוטנציאליות בין תוספי תזונה לתרופות, לגלות פתיחות ושיקול דעת ענייני בשיחה עם מטופליהם בנושא ולנטר, במידת האפשר, את השפעת תוספי התזונה על הטיפול התרופתי. כל זאת למטרת שמירה על בריאותם ואיכות חייהם של מטופליהם.



Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גליונות מגזין REVIEW שהתפרסמו במהלך עשר שנים
לרשותכם בפורמט אלקטרוני באתר מכון תנובה למחקר
www.tnuva-research.co.il

עוד באתר - תקצירי מאמרים נבחרים מתורגמים



תנובה