

# Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 50 ינואר 2017

מחקר התזונה בעשורים האחרונים -  
מאין באנו ולאן אנחנו הולכים?  
ד"ר גילה רוזן

אתגרי הטיפול בסוכרת היום ומחר  
ד"ר ישראל הוכמן  
פרופ' חוליו ווינשטיין

מגמות בתזונה למניעה  
וטיפול במחלות לב וכלי דם  
ד"ר סיגל אילת-אדר  
פרופ' יעקב הנקין

יתר לחץ דם -  
מה השתנה בשני עשורים?  
פרופ' אהוד גרוסמן

השמנה תובנות 2017  
ד"ר דרור דיקר

סרטן המעי הגס -  
גנטיקה, אורח חיים ומה שביניהם  
נעמי פליס איסקוב  
ד"ר רויטל קריב

התפתחות האבחון והטיפול  
באוסטיאופורוזיס  
ד"ר איריס ורד

תהפוכות בגישה לאלרגיה למזון -  
האפידמיה של המאה ה-21  
פרופ' יצחק כץ

חידושים בתזונת ילדים  
ד"ר רונית לובצקי  
ד"ר הדר מורן לב

תזונה וזיקנה בריאה בגיל השלישי -  
האם יש אור בקצה המנהרה?  
ד"ר דנית שחר



## משולחן המערכת

## תוכן העניינים

- 3** מחקר התזונה בעשורים האחרונים - מאין באנו ולאן אנחנו הולכים?  
ד"ר גילה רוזן
- 6** אתגרי הטיפול בסוכרת היום ומחר  
ד"ר ישראל הוכמן ופרופ' חוליו ווינשטיין
- 8** מגמות בתזונה למניעה וטיפול במחלות לב וכלי דם  
ד"ר סיגל אילת-אדר ופרופ' יעקב הנקין
- 10** יתר לחץ דם - מה השתנה בשני עשורים? פרופ' אהוד גרוסמן
- 14** השמנה תובנות 2017  
ד"ר דרור דיקר
- 16** סרטן המעי הגס - גנטיקה, אורח חיים ומה שביניהם  
נעמי פליס איסקוב וד"ר רויטל קריב
- 18** התפתחות האבחון והטיפול באוסטיאופורוזיס  
ד"ר איריס ורד
- 20** תהפוכות בגישה לאלרגיה למזון - האפידמיה של המאה ה-21  
פרופ' יצחק כץ
- 24** חידושים בתזונת ילדים  
ד"ר רונית לובצקי וד"ר הדר מורן לב
- 26** תזונה וזיקנה בריאה בגיל השלישי - האם יש אור בקצה המנהרה?  
פרופ' דנית שחר

בינואר 2000 נולד מגזין **Review**. 17 שנים שהוא פוגש דיאטנים, רופאים ובעלי מקצוע אחרים הנוגעים בעולם התזונה דרך מילים, גרפים, טבלאות ופרנסים. 17 שנים ברציפות שהגליון יוצא לאור 3 פעמים בכל שנה, ומביא איתו מאמרים של מיטב אנשי המקצוע והמדע בכל נושא.

רבים מקוראי המגזין "נולדו מקצועית" אחריו, רבים מקוראיו הצטרפו לקהילת המטפלים ופגשו את המגזין כעובדה שרירה וקיימת כחלק מעולמם המקצועי. מעטים הפרויקטים בתחום התזונה שמגלים מקצועיות ועקביות לאורך זמן כה רב.

צוות המגזין, הכולל את פרופ' זמיר הלפרן, רותי אבירי, נגה שורץ, גלית שניר וטליה לביא מאותגר שלוש פעמים בשנה להגיש לקוראיו גליון בנושא חדש, הכולל את מיטב המאמרים, שנכתבים ע"י מיטב המומחים.

כן, אנחנו גאים. בהחלט גאים. וגם מתרגשים, מהדרך בה מיצבנו את המגזין ככתב עת מוערך מאד בקרב קוראיו.

פנינו קדימה להמשיך ולהגיש לכם, קוראיו היקרים, סקירות מרתקות, מקיפות, חדשניות ומקצועיות בכל נושא שהוא חדש או מתחדש ודינאמי בעולם התזונה.

גליון חגיגי זה יוצא במתכונת מיוחדת. הוא איננו עוסק בתחום אחד אלא, כולל עשרה מאמרים, הסוקרים עשרה תחומים מרכזיים, מנקודת מבט הסוקרת את השינויים שחלו במהלך כמעט שני העשורים מאז לידתו של המגזין. תודה לכם על הנאמנות לכל אורך השנים.

### קריאה מהנה

**Review**  
מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא  
עורכת משנה: רותי אבירי  
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן  
מנהלת הפרויקט: נגה שורץ

כתובת למכתבים: תנובה  
ת.ד. 33, רמת השרון, מיקוד 4710001

פרופ' זמיר הלפרן  
יועץ מדעי  
מכון תנובה למחקר

טליה לביא  
עורכת ראשית

כל גליונות Review לרשותכם באתר שלנו: [www.tnuva-research.co.il](http://www.tnuva-research.co.il)



**המחקר בתזונה יוצר לעיתים תחושה מתסכלת, כאילו בכל נושא מגוון תוצאות הסותרות זו את זו. ניתן אולי להבין את המקור לכך, כאשר בודקים את התפתחות תחום המחקר בתזונה לאורך השנים. מלבד המורכבות הבסיסית של המחקר בתזונה עם הקושי לבדוד גורם מסוים לבדיקה, כיום ברור לנו כי גורמים נוספים אף מסבכים יותר את התמונה, ובהם הגנטיקה האישית של משתתפי המחקר, ואף ההרכב של המיקרוביום שלהם. במצב כה מורכב לא ברור מהי שיטת המחקר הנכונה ביותר לנושא התזונה כדי שנוכל לעבוד בשיטת Evidenced based, והאם תזונה מותאמת אישית היא הדבר הבא, וכיצד נגיע ליישום שלה?**

# מחקר התזונה בעשורים האחרונים - מאין באנו ולאן אנחנו הולכים?

ד"ר גילה רוזן

מנהלת המחלקה לתזונה קלינית, הקריה הרפואית רמב"ם

נחשב כאיכותי ביותר להוכחת סיבתיות הנו מסוג Randomized Controlled Trial (RCT). זהו מחקר התערבות פרוספקטיבי, אשר מבוצע על קבוצות של חולים, המהוות מדגם מייצג לאוכלוסיה מסוימת, אשר לגביה רוצים לבדוק השפעה של גורם מסוים על בריאות או תחלואה. המחקר מתוכנן בקפידה מראש, כולל שליטה בתנאי הכללה ואי הכללה לאוכלוסיית המחקר, ובחירה מושכלת לגבי הגורם אליו נחשפת קבוצת הניסוי לעומת הבקרה. בעת המחקר מגויסים חולים בחלוקה רנדומאלית לקבוצות, כאשר הטיפול אשר מקבלת כל קבוצה נקבע בהתאם לפרוטוקול מחקרי מסודר וקבוע, ואם הדבר אפשרי אז הוא מתבצע בסמיות כפולה - מצב שאפשרי לגבי תוסף, אבל לא לגבי סוג דיאטה למשל. תוצאות המחקר נבדקות סטטיסטית כדי לקבוע האם השערת המחקר הוכחה כנכונה או לא. לכאורה אמור להיות אפשרי לשחזר את התוצאות במידה ויבוצע פרוטוקול זהה על קבוצות נוספות דומות. למרות שזהו המודל הנחשב ביותר, בהסתכלות

לפיכך הוחלט לחקור מה שונה בטיפול אצל מיעוט הילדים שאינם בתת תזונה. למרבה הפלא הדברים שהתגלו ויושמו לאחר מכן, אשר הביאו לפריצת דרך במעגל התת תזונה באחוזי הצלחה גבוהים, היו פשוטים ביותר, זולים ולא בהכרח תזונתיים, למשל התברר כי האמהות בבתי הילדים שאינם בתת תזונה הקפידו על שטיפת כפות רגליים וידיים של הילדים בכל פעם שהילדים נכנסו הביתה. יתכן שבסיום הקריאה של מאמר זה חלק מכם ירגיש התנגדות לגישה המוצגת בו. לכן אשמח אם בעת הקריאה תשמרו על ראש פתוח, בהתאמה לציטוט שאני אוהבת במיוחד: "Minds are like a parachute, they work best when they are open" (Lord Thomas Dewar).

## איכות של מחקר

קיימת הסכמה לגבי "היררכיה" של איכות מחקרים כמותיים המקובלים ברפואה. בבסיס

לאורך השנים תמיד התלהבתי מחריגות מדעיות ופריצות דרך. דוגמה ראשונה שזכורה לי היא מאמר שבחיתי לסמינר לפני כ-25 שנה במסגרת לימודי הדוקטורט, אשר דיווח על תוצאות מחקר ההתערבות הראשון שטען כי תיסוף במגה-דוזות של ויטמינים נוגדי חימצון מסוכן לבריאות (1,2). הפעם השניה הזכורה לי היתה במושב על מאמרים חדשניים בכינוס ESPEN לפני כ-12 שנה, כאשר בחרתי להציג מאמר שטען כי רמות אלבומין בדם אינן מדד מייצג לסטטוס תזונתי, ויש להתייחס אליהן בעיקר כאל מדד פרוגנוסטי (3). בדיון הסוער שהתעורר על איבוד משקל לא רצוני כחלופה לאינדיקציה להתדרדרות במצבו התזונתי של מטופל, מדד המוסכם כיום, כאשר למעשה ברור שאין כלי סקירה אופטימלי (4). ואולי אין זה נכון לצפות לכלי סקירה שיענה על כל המצבים?

השנה קיבלתי חיזוק אקדמי לגישה המעודדת גמישות, ואף הגדרה מושגית מוכרת ומכבדת. היתה לי הזכות להגיע לכינוס מעורר השראה ומחשבה באוניברסיטת חיפה בניהולה של פרופ' ענת-גסר. הכינוס עסק בגישה הנקראת Positive deviance או בתרגום חופשי "סטייה חיובית". על-פי גישה זו, אשר ניתן להבין מדברי המציגים בכנס כי ככל הנראה גם אלברט איינשטיין האמין בה, דווקא הסטייה המדעית החריגה היא זו שכדאי לעיתים ללמוד ממנה ואותה ליישם. במיוחד בנושאים אשר בהם הפתרון, והגישות המבוססות על תוצאות מוכרות אינן מביאות לשינוי אמיתי לאורך שנות טיפול רבות, סטייה זו היא פעמים רבות המקור לפתרון חלופי נכון יותר. בכינוס ניתנו דוגמאות מרתקות מעולם הרפואה והתזונה, כולל דווח על מאמר בנושא הטיפול בתת תזונה בויטנאם (5). במאמר המדובר החוקרים מתארים כיצד בבואם לטפל בבעיה הקשה של תת התזונה, החליטו לנקוט בשיטת הסטייה החיובית במקום יישום השיטות המקובלות (העשרות תזונתיות וכיו"ב).

**בגישה הנקראת Positive deviance, דווקא הסטייה המדעית החריגה היא זו שכדאי לעיתים ללמוד ממנה ואותה ליישם. במיוחד בנושאים אשר בהם הפתרון והגישות המבוססות על תוצאות מוכרות אינן מביאות לשינוי אמיתי לאורך שנות טיפול רבות, סטייה זו היא פעמים רבות המקור לפתרון חלופי נכון יותר**

על מחקרים מסוג RCT בתחום התזונה, מתעוררת תהיה מדוע יש תחושה שמפעם לפעם מתפרסמות בספרות המדעית תוצאות חדשות אשר סותרות את הקודמות, ומקשות על קביעת הנחיות לאורח חיים או טיפול בתחלואה. המצב הזה למשל הביא לכך שמשרד הבריאות הוציא הנחיות ל"תזונה נכונה" ולא "נכונה", שכן לא ברור תמיד מהי התזונה הנכונה. יתרה מכך, ברור כי המעבר ממחקרי אוכלוסיה כבסיס עובדתי ורעיוני, למחקרי התערבות מסוג RCT באותו נושא, לא

הפירמידה מצויים תיאורי מקרה של מצבים נדירים באוכלוסיה. הדיווח כשלעצמו יכול להיות חשוב ביותר, אבל כמובן שלא ניתן להסיק ממנו לגבי כלל האוכלוסייה. ככל שעולים מהבסיס, מגיעים למחקרים המובילים והמקובלים יותר בתזונה, אשר עליהם מבוססות מרבית ההמלצות - מחקרי עוקבה ומחקרי Case-control, אשר בוחנים קבוצה מוגדרת של אנשים לאורך שנים, ומנסים לבדוד גורמים לתחלואה או בריאות טובה. אבל במחקר מסוג זה אין הוכחה לסיבתיות ישירה. המחקר אשר



בהכרח מניב את התוצאות הצפויות. דוגמה מוכרת לכך שהוזכרה בפתיח הנה מחקרי RCT הגדולים של נוגדי החימצון למניעת סרטן ריאה ומחלות לב אצל מעשנים. המחקרים היו מבוססים על תצפיות אוכלוסיה רבות אשר הראו יתרון לכאורה, אך תוצאות מחקרי ההתערבות סתרו ממצאים קודמים אלה, ואף התברר שמותן יזום של נוגדי החימצון כתוסף בכמות גדולה הגביר משמעותית

תחלואה בעזרת תזונה, אשר מאפשרת מימוש הפוטנציאל הגנטי הגלום בפרטים. תחום הפוטנציאל הגנטי, עולה בשנים האחרונות כשחקן חדש למגרש המחקר התזונתי, אשר שוב מאיים "לטרף את הקלפים", והוא אינו האחרון, שכן גם לאוכלוסיית חידקי המעי, הנחקרת לאחרונה באופן אינטנסיבי יש גנים, ובכמות העולה על החומר הגנטי שלנו. השאלה המתבקשת הינה מהן המשמעויות של דו קיום זה.

בטכניון, אשר פרסם מאז עשרות מאמרים בנושא. פרופ' לוי חזר ובדק דגימות דם ממחקרים מוכרים (כגון DCCT, EPIC, HOPE), ובחן מה היתה השפעת ויטמין E כנוגד חימצון על מניעת סיבוכי הסוכרת לפי שיוך גנטי של הפתולוגיה אשר יכול לבא סיכון לסיבוכי הסוכרת (14). לפי ממצאיו, בעוד נוגדי חימצון עשויים להועיל לנשאים של אלל הפתולוגיה 2-2 (אשר רגיש יותר לנזקי חימצון וסיבוכי המחלה), הם יכולים להזיק בקבוצות האחרות. נתון זה חשוב ביותר בבואנו לטפל בחולה הספציפי.

את המחקר הגנטי מסבך אף יותר נושא המיקרוביום, אוכלוסיית חיידקי המעי, אשר כמות החומר הגנטי שלה עולה על כמותו של המאכסן. מהן המשמעויות הקליניות של כך? על כך שופך אור מחקרם של הפרופסורים אלינב וסגל ממכון וייצמן, אשר יצרו אלגוריתם לקביעת ההתאמה של התזונה האישית של פרטים סוכרתיים לפי התגובה הגליקמית האישית למזונות שונים, בהתאם למיקרוביום, ולא מקובל כיום - לפי סוג המזון, כאשר אצל פרט מסוים פיצה לדוגמה יכולה להקפיץ רמת גלוקוז ואצל פרט אחר לא (15,16).

לא ניתן לסיים את הדיון במחקר בתחום הסוכרת ללא אזכור של מחקר חדשני ומעניין מתחום שונה לגמרי, נושא ה-BIG DATA. המחקר התזונתי-רפואי הקלאסי מתרכז באורחות חיים הכוללים פעילות גופנית ותזונה למניעה, ולפיהם אנו ממליצים למטופלים שלנו המצלות שונות בהתבסס על כל הידע המפורסם והמוכר כיום בספרות הרפואית-מדעית. אך דווקא מחקר מתחום האינפורמטיקה בהובלתו של פרופ' ראס אלטמן העלה למודעות את הבעייתיות של שילובי תרופות והשפעתם על איזון הסוכרת. כידוע, בעת פיתוח תרופה היא נבדקת לבד, אך במציאות אנשים נוטלים שילובי תרופות רבים, נושא שחסר לגביו מידע. החוקרים מזכירים כי קוקטיילים של תרופות עשויים להתברר כמועילים והפכו מקובלים מאוד (HIV כדוגמה), אך לעיתים שילובים שכאלה עלולים להיות מזיקים. הפרסום הראשון של הקבוצה בנושא, במסגרת מחקר הדוקטורט של ניט טטונטי, בדק בסיסי מידע רפואיים ולאחר מכן גם חיפוש ברשתות המידע לפי מילות חיפוש המעידות על היפוגליקמיה אפשרית, כגון: יובש בפה, השתנה מרובה. המידע שנאסף הוכיח כי אנשים הנוטלים שילוב נפוץ מאוד של סטטינים עם נוגדי דיכאון קלים מסוג פרוקסטין, סובלים מעליה נכרת מרפואת של היפוגליקמיה, ועליה של בין 60-20 "מגד"ל גלוקוז בדם (17). לכן, ראוי שכולנו נזכור כי כאשר אנו בקשר עם מטופל אשר רמות הסוכר שלו אינן מתאזנות, יש לשקול מלבד בדיקת התפריט ואורח חיים, את שילובי התרופות שלו כגורם אפשרי.

כאמור, את "תרגיל" הדוגמה בנושא סוכרת אפשר לבצע בתחומי מחקר תזונתי רבים אחרים: תזונה וסרטן (האם ברוקולי יועיל תמיד, או רק במקרים שיש אנזים מתאים להפעלה, האם בשר יזיק תמיד או רק אצל בעלי מטבוליזם מסוים?), צריכת קפאין (למעט הסכמה של רמה בטוחה בהריון המחקר רבגוני ביותר), צריכת נתן (האם נזקי הנתן קיימים גם אצל אלו שאינם רגישים לו?) ועוד. חשוב לזכור כי המלצות רבות לקידום בריאות

**שינוי הגישה הטיפולית בתזונה לחלל גם לטיפול באוכלוסיה הבריאה, ובא לידי ביטוי במעבר הדרמטי משימוש בטבלאות RDA, אשר התבססו על מניעת חסרים תזונתיים במצבי רעב, לגישה הנוכחית של DRI's - גישה אשר התבססה על פרסום דוחות מפורטים מבוססי מחקר מדעי בנושאים שונים, המכוונים לשיפור איכות חיים ותוחלת חיים, ומניעת תחלואה בעזרת תזונה, אשר מאפשרת מימוש הפוטנציאל הגנטי הגלום בפרטים**

## מורכבות המחקר תזונתי - סוכרת כדוגמת מקרה

את השפעת ריבוי הגישות על כיווני המחקר והטיפול ניתן להדגים בתחומים רבים. אקח את הסוכרת כדוגמה. סוכרת סוג 2 מהווה כיום את אחד המצבים המדאגים מבחינת בריאות האוכלוסייה. ההבנה הרווחת היתה כי סוכרת היא מצב מטבולי חד כיווני, כאשר לאורך שנים יכול מצבו של הפרט להתדרדר עד כדי שתפתח סוכרת, ולכל היותר ניתן להאט את קצב ההתדרדרות, כאשר התזונה ואורח החיים מהווים שחקן מאוד משמעותי לשם כך (9). הסברה הרווחת עד לאחרונה היתה שמרגע שהפרעה הסוכרת, לא ניתן להחלים ממנה, והשלב הבא בהתמודדות הוא לשמור על איזון רמות הגלוקוז בדם ככל שניתן על מנת למנוע את הסיבוכים ארוכי הטווח של המחלה בכלי הדם הקטנים והגדולים, אשר יכולים להביא לירידה באיכות החיים ולתמותה.

כיום ברור שהתפישה לפיה אין החלמה מסוכרת אינה מדויקת, ונכון להגדיר את הסוכרת כמצב מטבולי ולא מחלה, ובהחלט יש מצבים בהם הסוכרת כן יכולה להעלם. דוגמאות ראשונות לכך נראו בקרב מנותחים בריאטריים, לעיתים עוד בשלב מוקדם מאוד של הירידה במשקל (10). בהמשך פורסמו מאמרים המתארים גישות שונות שהצליחו לא רק לאזן סוכרת, אלה ממש לפתור את הבעיה. ההפתעה היא שעיון בפרסומים הללו מגלה גישות מנוגדות לחלוטין זו לזו, מוצעות כפתרון. מצד אחד קיים "מחנה" הפליאוליתיים (דיאטה עשירה בבשר ושומן ומזון בסיסי טבעי), הטוענים שהם אלו היכולים לפתור ולמגר את בעיית הסוכרת (11), ומנגד גישת הטוענת כי צמחונות (שהיא ההיפך המוחלט לכאורה) יכולה לרפא את הסוכרת (12). סקירות מקיפות לבדיקת יעילות גישות כאלה ואחרות בהחלט מעידות על כך שאין שיטה אחת (13).

ומה בנוגע לשחקן החדש - הגנטיקה האישית בתחום סוכרת? בשנים האחרונות המחקר בתחום סיבוכי הסוכרת מערב את נושא הגנטיקה האישית. אם נחזור לנושא נוגדי החימצון שכבר הזכרנו, נזכיר מאמר מבין הראשונים בנושא שפורסם בשנת 2007 על ידי פרופ' אנדרו לוי מבית הספר לרפואה

את התחלואה בקבוצות הטיפול. לא מפתיע אם כך, שמילות חיפוש במנועי חיפוש מוכרים וטובים לגבי איכות מחקר בתזונה מעלה אלפי תוצאות, ואנו נותרים עם תהייה קשה לגבי מהו אם כן מחקר איכותי בתזונה וברפואה.

## כיווני מחקר בתזונה לאורך השנים

מחקר התזונה השתנה רבות לאורך השנים, במקביל להתפתחות הרפואה. היפוקראטס והרמב"ם טבעו את המונח "יהיו מזונותיך תרופותיך", אך נדמה כי הרפואה המודרנית נדרשת בכל פעם "להיזכר" מחדש בחשיבות התזונה. גילוי הויטמינים במאה ה-15, כאשר כימאי בשם לינוס פאולינג קישר בין חסר ויטמין C אצל יורדי ים לתחלואה שגרמה למוות, היווה פריצת דרך, ותרם להבנה שחסר ברכיב חיוני, ולא חדירת גורם חיוני כגון חידקי, לעיתים הוא הגורם לתחלואה. נושא חשיבות התזונה חזר שוב ושוב לסדר היום בסביבות אמצע המאה הקודמת, במאמר פורץ דרך של רופא בשם Butterworth, שהעלה סברה כי תת התזונה בבתי חולים מהווה גורם לתמותה מוגברת (6). מאז, תמיכה תזונתית במצבי מחלה הפכה גורם יותר ויותר משמעותי, ובמחלות מסוימות אף להיפוך בגישה. למשל בסרטן מ"הרעבת הגידול" להבטחת סטטוס תזונתי טוב, או דוגמה קלסית אחרת של הטיפול התזונתי במחלת הציסטיק פיברוזיס (CF), כאשר ממצב של הגבלות תזונתיות חמורות עקב השלשולים שאופייניים לחלק מהלוקים במחלה, רופא קנדי המית את הטיפול בתזונה עשירה במיוחד, אשר הייתה בין הגורמים שתורמו לשינוי דרמטי בתוחלת החיים של חולים אלה (7). הקשר הכללי של התזונה למערכת החיסונית נחקר מאז רבות (8), ובהמשך תמיכה תזונתית נכנסה כחלק מהטיפול גם במצבים אקוטיים, החל בחולי כוויות, ובהמשך במגוון מצבי טיפול נמרץ, כירורגיה ועוד.

שינוי הגישה הטיפולית בתזונה לחלל גם לטיפול באוכלוסיה הבריאה, ובא לידי ביטוי במעבר הדרמטי משימוש בטבלאות RDA, אשר התבססו על מניעת חסרים תזונתיים במצבי רעב, לגישה הנוכחית של DRI's - גישה אשר התבססה על פרסום דוחות מפורטים מבוססי מחקר מדעי בנושאים שונים, המכוונים לשיפור איכות חיים ותוחלת חיים, ומניעת





ואף למצבי מחלה, מבוססות על מחקרי אוכלוסיה ושלל תוצאות סותרות לעיתים ממחקרי התערבות, שאינם בודקים עדיין שונות גנטית. לכן בבואנו לטפל בפרטים בתוך האוכלוסיה, אנחנו כאנשי מקצוע צריכים להיות ערניים לידע הנאסף, ואף חשוב מכך, חשוב שבני כיצד ליישם אותו בטיפול.

דוגמה חזקה לכך אפשר לתת על נושא שיש עליו הסכמה רחבה וגורפת בספרות המדעית - הנקה וחלב אם. בספרות המדעית קיים קונסנזוס שחלב אם הינו המזון המועדף והרצוי ביותר בשל התועלת הבריאותית והאיכותית שלו והתאמתו לתינוק. לפיכך מקובל לראות בהנקה בלעדית GOLD STANDARD להזנת מיטבית לתינוקות מלידתם ועד גיל חצי שנה. אבל האם זה נכון תמיד? ברור כי אין זה כך לגבי תינוקות עם מחלה מטבולית מולדת. אבל מה עם ילדים בריאים? לאחרונה קמו חברות אשר ממליצות לבדוק את הרכב חלב האם, כדי לוודא שהתינוקות מקבלים את הנחוץ. אותן חברות טוענות, בצדק, שלא תמיד החלב מכיל את כל הנדרש. יתכן בהחלט מצב שבדיקת חלב מסיימת תגלה כי חסר בו נניח אבץ, ואז מהי המשמעות היישומית של התוצאות הללו? האם המניקה צריכה לשפר את נטילת האבץ שלה? לא בהכרח. מחקרים חדשים שפורסמו לאחרונה מתארים מצב גנטי, המערב שני רכיבים חשובים ביותר להתפתחות התינוק: חומצת השומן DHA, אשר הכרחית לגדילה תקינה של המוח (עד כדי כך שבמהלך ההריון היא מועברת אקטיבית סלקטיבית על-ידי השליה בטרמיסטור האחרון) ואבץ. מתברר כי שונות בגנטיקה האישית יכולה לגרום לכך שהחומרים הללו לא יועברו לחלב האם, גם כאשר הרמות שלהן תקינות לגמרי בדמה של האם המניקה. כלומר, תיסוף של האם במקרים הללו לא נחוץ, ולא יביא לשיפור הרכב החלב. את התיסוף יש לתת ישירות לתינוק. אבל בדיקת הרכב החלב, ללא בדיקת הגנטיקה של האם - לא תתן את המידע הנחוץ לטיפול הנכון (18,19). גאוזה מקצועית לנו שלמחקר האבץ שותפה הדיאטנית ירדן גולן במסגרת מחקר המסטר שלה.

## מחקר התזונה - לאן אנו הולכים?

אחת לארבע שנים מתקיים כנס בינלאומי של דיאטניות מכל העולם - ICDA - International confederation of dietetic associations. השנה התקיים הכינוס בספרד. בסיום אחד המושבים, אשר עסק בחידושים בתזונה, מרצה אשר ייצגה את פרופסור Ahmed El-Soheemy מאוניברסיטת אונטריו בקנדה, טענה בהתאם לגישתו, שאנחנו צריכים להכיר בכך שבתחום התזונה מחקרי RCT אינם ה-GOLD STANDARD בהכרח, כל עוד אינם בודקים גורמים גנטיים רלבנטיים בקבוצות המחקר, העשויים להשפיע מאוד על התוצאות. היא אף ציינה שבפועל מרבית ההמלצות שאנו עובדים על-פיהן מבוססות למעשה על תוצאות מחקרי אוכלוסיה (Cohort studies, Case-control), ובכל מקרה בעת הטיפול אנו מוגבלים, ואין בהכרח התאמה טובה לפרטים לפי הגנטיקה האישית. הצהרה זו עוררה

דיון סוער שבהחלט השפיע עלי בכתיבת מאמר זה. הדברים גם תואמים את מה שאנו רואים בשטח - כאשר דיאטניות משיגות תוצאות קליניות מעוררות השתאות, מבלי שעבדו בהכרח לפי הנחיות (Guidelines) ומאמרים מקובלים, אלה התאימו בכל פעם את הטיפול שלהן למקרה הספציפי מולו עמדו באותה העת, תוך הפעלת שיקול דעת מקצועי ולעיתים אינטואיציה. אם נחזור לשאלה על איכות המחקר בתזונה, ברור

דיון סוער שבהחלט השפיע עלי בכתיבת מאמר זה. הדברים גם תואמים את מה שאנו רואים בשטח - כאשר דיאטניות משיגות תוצאות קליניות מעוררות השתאות, מבלי שעבדו בהכרח לפי הנחיות (Guidelines) ומאמרים מקובלים, אלה התאימו בכל פעם את הטיפול שלהן למקרה הספציפי מולו עמדו באותה העת, תוך הפעלת שיקול דעת מקצועי ולעיתים אינטואיציה. אם נחזור לשאלה על איכות המחקר בתזונה, ברור

**מקובל לראות בהנקה בלעדית GOLD STANDARD להזנת מיטבית לתינוקות מלידתם ועד גיל חצי שנה. אבל האם זה נכון תמיד? או שלא תמיד החלב מכיל את כל הנדרש? יתכן בהחלט מצב שבדיקת חלב מסיימת תגלה כי חסר בו נניח אבץ, ואז מהי המשמעות היישומית של התוצאות הללו? האם המניקה צריכה לשפר את נטילת האבץ שלה? לא בהכרח**

אישיות יותר, או בתחום התזונה, מה יקרה כאשר תידרשנה מגוון תמיסות הזנה מותאמות אישית ולא שימוש אחיד בסטנדרטים? כיצד ניישם זאת בפועל? מצד אחד הדברים מובנים לנו לגמרי כאשר אנו מרכיבים תפריט המבוסס על מזון, ואיננו נוהגים לחלק לכל המטופלים דף אחיד וסטנדרטי לפיו הם אמורים לאכול. אך בבואנו לדון על תמיסות הזנה - בשתייה זונדה לוריד, לפתע בגלל המציאות הכלכלית והמעשית, אנו נסוגים לגישה של אחידות וממאנים לפרוץ קדימה. יש לקוות כי מצב זה ישתנה בעתיד.

## לסיכום

המחקר בתזונה הוא בעל מגבלות רבות. שילוב הידע על הגנטיקה הרלבנטית לנושא המחקר, המיקרוביום ואינפורמטיקה, יאפשר בעתיד מחקר משמעותי ומדויק יותר, אך יחייב גם משאבים והתערבות בקבוצות גדולות וספציפיות. עד אז, יש להתייחס בזהירות לממצאים הידועים, ולטפל בכל מקרה לאור הידוע, אך תוך שימוש בחשיבה מקיפה ויצירתית ככל שניתן.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**

מהו עתיד המחקר אם כך? יש הטוענים כי נידרש





השנים האחרונות מתאפיינות בשיפור ובעושר ניכר של אמצעי הטיפול התרופתי במחלת הסוכרת, המאפשרים מחד איזון טוב ובטוח יותר של המחלה, ומאידך צמצום והימנעות מתופעות לוואי של ירידות ברמת הסוכר בדם, ועלייה במשקל הגוף ונפח רקמת השומן הויסצרלית. במקביל אנו עדים גם לפריחה טכנולוגית רבה באמצעי הזיהוי והניטור הרציף של רמת הסוכר בדם. שילוב של חידושים אלה תורם רבות לאיזון טוב יותר של מחלת הסוכרת, תוך שיפור בולט באיכות החיים של המטופל הסוכרתי

# אתגרי הטיפול בסוכרת היום ומחר

**ד"ר ישראל הוכמן, פרופ' חוליו ווינשטיין**  
היחידה לטיפול בסוכרת, מרכז רפואי ע"ש וולפסון, חולון

מעבר של מזון במעי הדק הקריבני גורם לתאי K להפריש לדם GIP (Glucagon inhibitory peptide), ואילו המשך מעבר המזון במעי הדק הסופי גורם לתאי L להפריש את ההורמון GLP-1 (Glucagon-like peptide-1). זה, מגיע דרך זרם הדם לבלב ויגרום להפרשה מוגברת של אינסולין מתאי בטא, תוך דיכוי הפרשת הגלוקגון מתאי אלפא שבלבלב. הגירוי של הבלבלב להפרשת אינסולין ע"י האינקרטינים היוו תלוי רמת הסוכר בפלסמה, ולכן כאשר רמת הסוכר יורדת, פוחת הגירוי להפרשת האינסולין עד לביטולו כלי, ויחד עימו, הסכנה להופעה של היפוגליקמיה. במקביל הורמון זה פועל גם על הקיבה וגורם להאטה בזמן התרוקנותה, דבר שגורם לספיגה מתונה יותר ואיטית יותר של הסוכרים במעי, ובכך לירידה ברמות הסוכר לאחר הארוחות. רמות סוכר גבוהות לאחר הארוחות מאפיינות את ערכי הסוכר בדמם של מרבית חולי הסוכרת, וקשורות לתחלואה קרדיו-וסקולארית גבוהה יותר.

GLP-1 הוא האינקרטין המשמעותי ביותר כעת לטיפול בסוכרת וזמן מחצית החיים שלו קצר ביותר, כדקה וחצי בלבד, והוא עובר דרגדציה למטבוליט לא פעיל ע"י האנזים DPP-4. על בסיס תצפיות אלו, פותח דור חדש של תרופות שגרמו למחפכה משמעותית בטיפול המודרני בסוכרת מסוג 2: מצד אחד תרופות פומיות, המעכבות את פעילות האנזים DPP-4 וע"י כך מאריכות את משך ועוצמת הפעילות של האינקרטין הטבעי בגוף. דוגמאות לתרופות מסוג זה: סיטגליפטין (גנוביה), לינגליפטין (טרגנטה), וילדגליפטין (גאלבוס) וסקסגליפטין (אונגליזה).

מצד שני פותחו תרופות פוטנטיות יותר הניתנות בהזרקה של פעם-פעמיים ביום או פעם בשבוע, שהן למעשה אנלוגים סינטטיים, המגרים בצורה חזקה וממושכת יותר את הקולטן של GLP-1, ועמידים לפעולת הפירוק של DPP-4, דבר הגורם ליצירת רמה קבועה בדם של האנלוג, ולגירוי ממושך של הקולטן. ראשונה נכנסה לשוק הביאטה שהופקה במקור

הוא ירידה במספר ובתפקוד של תאי בטא בבלבלב, יצרני האינסולין, וכן עמידות מוגברת לאינסולין האנדוגני. עמידות זו לאינסולין מהווה גם גורם להפרעות מטבוליות נוספות, ועל כן לכן אנו רואים שסוכרת, הולכת בד בבד עם מחלת השמנת יתר, יתר לחץ-דם, הפרעות בשומני הדם, וכן נטייה לקרישיות-יתר.

## טיפול תרופתי - מנגנונים חדשים

מגוון התרופות שעמד לרשותנו עד לפני כ-10 שנים לא סיפק מענה הולם לחולים רבים, ושימוש בחלק מהתרופות אלו היה כרוך בתופעות לוואי כגון היפוגליקמיה והשמנה. בנוסף, ספק רב היה בתועלת המניעתית שלהן בתחום הקרדיווסקולרי.

### האינקרטינים - גילוי ויישום

בעשור האחרון נוספו לרשותנו מגוון תרופות ממשפחת האינקרטינים: חוסמי האנזים DPP-4 הניתנים פומית, ואנלוגים סינטטיים של ההורמון GLP-1 הניתנים בהזרקה, שהם נוחים לשימוש, אינם גורמים לעליה במשקל, האנלוגים אף גורמים לירידה במשקל, וכן אינם גורמים להיפוגליקמיה, כאשר משתמשים בהם באופן בלעדי.

גילוי פעילות האינקרטינים בגוף וחשיבותם

וכרת מסוג 2, שהוגדרה כמגפת המאה ע"י ארגון הבריאות העולמי, לא רק שאינה נבלמת, אלא להיפך: לפני שנה הוערך מספר חולי הסוכרת בעולם בכ-415 מיליון, והוא צפוי לעלות עד ל-592 מיליון בשנת 2035. בישראל המצב אינו טוב יותר, ומספר חולי הסוכרת מוערך כיום בכ-600 אלף איש, ועוד מאות אלפים המוגדרים כלוקים ב"טרם סוכרת" או סוכרת "סמויה", עם סיכון ממשי להפוך לסוכרת גלויה בעתיד, ויתכן מאוד שחלקם כבר סובל מסוכרת גלויה בשלבים מוקדמים, שטרם אובחנה. שכיחות המחלה עולה עם הגיל עד כדי כך, שאחד מכל ארבעה אנשים מעל גיל 65 סובל מסוכרת. יתר על כן, מגפת השמנת-יתר, וחוסר פעילות גופנית המתלווה למחלה זו, גורמים לכך שאנו רואים היום התפרצות של המחלה בגילאים צעירים יותר מאשר בשנים קודמות.

חולי הסוכרת נמצאים בסיכון גבוה לפתח סיכונים קרדיו-וסקולאריים, שיפגעו באיכות ותוחלת החיים. על פי נתונים סטטיסטיים לפחות 68% מחולי הסוכרת מעל גיל 65 ימותו ממחלת לב איסכמית וסיבוכיה (1). קרוב למחצית המטופלים ביחידות לטיפול דיאליזה בארץ הם סוכרתיים. סוכרת מהווה גם סיבה עיקרית לעיוורון בגילאי הביניים, לקטיעות גפיים ולשבץ מוחי.

**גילוי פעילות האינקרטינים בגוף וחשיבותם המכרעת באיזון משק הסוכר התרחש עוד בשנות ה-80 של המאה הקודמת, כאשר התברר כי העמסת סוכר פומית גורמת לעליה גבוהה יותר בהפרשת אינסולין מאשר אותה כמות של סוכר שניתנת דרך הוריד, וההפרש שבין שתי העקומות, בפיק של האינסולין המתקבל נקרא "אפקט האינקרטינים"**

המכרעת באיזון משק הסוכר התרחש עוד בשנות ה-80 של המאה הקודמת, כאשר התברר כי העמסת סוכר פומית גורמת לעליה גבוהה יותר בהפרשת אינסולין מאשר אותה כמות של סוכר שניתנת דרך הוריד, וההפרש שבין שתי העקומות, בפיק של האינסולין המתקבל נקרא "אפקט האינקרטינים".

נתונים אלו מחייבים אותנו לנסות לאתר את החולים, ולטפל בצורה המיטבית בכל חולי הסוכרת, וכן לאתר ולטפל באוכלוסיות המוגדרות כ"טרם-סוכרת" בכדי לנסות למנוע מהם לעבור מסוכרת סמויה לגלויה ובכך, לצמצם, ככל האפשר, התפתחות סיבוכים קשים אלו בעתיד. בסיס ההפרעה המטבולית בחולי סוכרת מסוג 2



## אמצעי ניטור חדשניים

במקביל לפריחה באמצעי הטיפול התרופתי בסוכרת בשנים האחרונות, יש גם פריחה בטכנולוגית באמצעי הניטור של מחלת הסוכרת. קיימים בשוק סנסורים קלים ונוחים לשימוש לניטור רציף של רמת הסוכר בדם, ביניהם סנסור המנטר את רמת הסוכר בנוזל הבין-תאי למשך שבועיים, ללא צורך בכיול ובדקירות נוספות. תוצאות הניטור מעובדות במחשב, וניתן על פיהן לבצע התאמה אישית של הטיפול התרופתי לפרופיל של המטופל הסוכרתי. חיישן זה מאפשר לשפר מאוד את יכולת

ADA תוצאות מחקר ה-LEADER (4) על תרופת הויקטוזה (לירגלוטייד), שהיא האנלוג הסינטי של GLP-1 הנפוץ ביותר בארץ, הניתן בהזרקה יום-יומית. תוצאות אלו של המחקר הדגימו ירידה בסדר גודל של 22% בתחלואה ובתמותה קרדיו-וסקולרית, בקבוצה שטופלה בויקטוזה לעומת אינבו.

גם כאן, כמו במחקר EMPA-REG הוכח כי ניתן, תוך כדי טיפול בערכי הסוכר בדם, גם להתמודד בהצלחה מול האיום הקשה ביותר על חיי הסוכרתיים - המחלה הסרטתית הקשה והמוקדמת. נוכח זאת, יש מקום לתקווה, שמתי

מרוק של לטאה, וניתנה בהזרקה של פעמיים ביום. בהמשך פותחה הויקטוזה (לירגלוטייד), שדומה במבנה המולקולרי לאינקרטין האנושי עם טווח פעולה ארוך יותר ולכן ניתנת בהזרקה של פעם ביום.

בשנים האחרונות הוכנסו לשימוש שני אנלוגים אולטרה ארוכי-טווח: ביידוראון (על בסיס מולקולת הבייטא) והטרוליסטי על בסיס חלבון IGG-4, שהשימוש בו קל ונוח למטופל, ושניהם ניתנים בזריקה חד שבועית.

בנוסף פותח אנלוג קצר טווח הניתן בזריקה חד-יומית לפני הארוחה העיקרית - הליקסומיה (ליקסינטייד). תרופה זו משפיעה בעיקר על הורדת ערכי הסוכר לאחר הארוחות (PPG), עקב פעולתו הנוספת בהאטת קצב התרוקנות הקיבה, בעוד שהאנלוגים ארוכי הטווח שהוזכרו מעלה, משפיעים בעיקר על הורדת ערכי הסוכר בדם במצב של צום. שוני זה מאפשר להתאים באופן אישי למטופל את האנלוג המתאים והנוח לו ביותר, לפי פרופיל ניטור ערכי הסוכר לאורך היממה. למרות כל זאת מחקרי תוצאים קרדיו-וסקולריים ענקיים שנערכו עד לפני כשנתיים כגון ADVANCE, UKPDS, ACCORD, VADT, הראו אמנם שיפור ניכר ומשמעותי בצמצום הנזקים המיקרו-וסקולריים של מחלת הסוכרת כתוצאה מאיזון מדוקדק של ערכי הסוכר, אך לא הדגימו שיפור בולט בנזקים המאקרו-וסקולריים, דהיינו הורדת היארעות התקפי לב, אירועים מוחיים, תמותה לבבית ותמותה כללית (2).

## חוסמי החלבון SGLT-2

לפני כשנתיים הוכנס לשימוש קבוצת תרופות ממשפחת חוסמי החלבון SGLT-2, שמהווה פריצת דרך ומהפך בטיפול במחלת הסוכרת. תרופות אלו מגייסות את הכליה כאיבר מטרה להפרשת עודפי הסוכר מהגוף, וכך מסייעות בעצמן, או בשילוב עם תרופות נוספות, לאיזון רמת הסוכר בדם. מנגנון הפעולה של תרופות אלו הוא על ידי חסימת הקו-טרספורטר של נתן וגלוקוז 2, הנמצא בטובולוס הקריבי של הכליה, האחראי לספיגת 90% מכמות הגלוקוז המופרש באבוביות הכליה. יתרונה של קבוצת תרופות זו הוא, שאינה גורמת לשעצמה לנפילות סוכר מסוכנות, מביאה לירידה במשקל עם ירידה ברקמת השומן הויסצרלית, וכן לירידה בלחץ הדם שמתלווה בד"כ למחלת הסוכרת.

בספטמבר 2015 הוצגו בכנס EASD תוצאות מחקר תוצאים קרדיו-וסקולריים (3), REG-EMPA על תרופת הג'ארדיינס (אמפגליפלוזין) ממשפחה זו. תוצאות אלו הדהימו את קהל מומחי הסוכרת שנכח בכנס, הן בעוצמת השיפור באיזון הסוכרת של המטופלים בתרופה, הן בתוצאים המאקרו-וסקולריים והמיקרו-וסקולריים: נמדדה ירידה של 38% בתמותה מסיבה קרדיו-וסקולרית, ירידה של 35% באשפוזים על רקע אי-ספיקת לב, וכן שיפור משמעותי במניעה ובהחמרה של אירועים כלייתיים חריפים, ובהחמרה של מחלת כליות כרונית הקיימת ב-40% של חולי הסוכרת. יש לציין שהשיפור במדדים אלו בלט בכך שהופיע כבר בחודשים הראשונים לשימוש בתרופה, ונמשך לכל אורך הניסוי. בחודש יוני השנה פורסמו בכנס

## קיימים בשוק סנסורים קלים ונוחים לשימוש לניטור רציף של רמת הסוכר בדם, ביניהם סנסור המנטר את רמת הסוכר בנוזל הבין-תאי למשך שבועיים, ללא צורך בכיול ובדקירות נוספות. תוצאות הניטור מעובדות במחשב, וניתן על פיהן לבצע התאמה אישית של הטיפול התרופתי לפרופיל של המטופל הסוכרתי

הטיפול בחולה הסוכרתי המורכב, כמו למשל בחולים המטופלים במספר זריקות אינסולין ביום. שימוש מושכל בחיישן זה מלמד את המטופל כיצד להתאים את מינון האינסולין לתזונה ולפעילות הגופנית, עשוי לשפר משמעותית את איזון הסוכרת, ולהקטין את אירועי ההיפוגליקמיה, ועל ידי כך לגרום לשיפור ניכר ומשמעותי באיכות החיים של המטופל הסוכרתי.

שימוש בסנסור חדשני זה עשוי להועיל גם לאוכלוסיות נוספות של חולי סוכרת המתקשים להגיע לאיזון מיטבי על טיפולים שונים כגון נשים עם סוכרת הריונית, הנזקקות לאיזון מדוקדק ככל האפשר, תוך הימנעות ממספר הרב של דקירות באצבע.

גם באוכלוסיה הגדולה מאוד של המוגדרים כ"סוכרת סמויה" (IMPAIRED FASTING GLUCOSE) - IFG ו-IGT (IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE), שימוש בסנסור מסוג זה יכול להועיל, מאחר והוא עשוי לאפשר לגלות בחלק גדול מהם, כי מדובר למעשה בסוכרת גלויה ולא סמויה, המחייבת כבר טיפול תרופתי.

## לסיכום

השנים האחרונות מתאפיינות בשיפור ובעושר ניכר של אמצעי הטיפול התרופתי במחלת הסוכרת, המאפשרים מחד איזון טוב ובטוח יותר של המחלה, תוך התאמה אישית של הטיפול לפרופיל הסוכרתי האינדיבידואלי של המטופל, ומאידך צמצום והימנעות מתופעות לוואי של ירידות ברמת הסוכר בדם, ועלייה במשקל הגוף ונפח רקמת השומן הויסצרלית. במקביל אנו עדים גם לפריחה בטכנולוגית רבה באמצעי הזיהוי והניטור הרציף של רמת הסוכר בדם.

שילוב של חידושים אלה תורם רבות לאיזון טוב יותר של מחלת הסוכרת, תוך שיפור בולט באיכות החיים של המטופל הסוכרתי. יש להניח שמגמה זו של שיפור ועושר של הכלים הטיפולים, וכן אמצעי הזיהוי והניטור הרציף תלך ותתעצם בשנים הקרובות.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

משולב של שתי קבוצות תרופות אלו, דהיינו מתן בו-זמנית של אנלוג של GLP-1 יחד עם חוסם SGLT-2, יגרום לשיפור גדול יותר בתחלואה ובתמותה קרדיו-וסקולרית, ובמקביל לצמצום בהיארעות הסיבוכים באיברים נוספים הנפגעים במחלת הסוכרת כגון: מחלת כליות כרונית ומחלת עורקים חסימתית בגפיים.

## אינסולינים חדשים

משנת 1921 מהווה האינסולין אבן יסוד בטיפול במחלת הסוכרת, כאשר לא ניתן להגיע לאיזון המחלה באמצעות תרופות פומיות. בשנת 2000 הוכנס לשימוש האינסולין הבאזאלי הראשון לנטוס (גלרגין) שגרם למהפכה בטיפול באינסולין במחלת הסוכרת. עיקר השינוי היה שאינסולין זה ניתן פעם אחת ביום, ומגיע לרמה אחידה פחות או יותר לאורך כל שעות היממה, בדומה להפרשה הבזאלית הפיזיולוגית של הלבבל הבריאי. עקב הרמה האחידה והיציבה בדם, עם פחות תנודות וללא "שיאים" ו"נפילות" מאידך, פחתה שכיחות וחומרת ההיפוגליקמיות בשימוש בסוג זה של אינסולין. תכונות אלו אפשרו לאינסולין לנטוס לתפוס במהירות את הנפח העיקרי בשוק, והשימוש באינסולין הפך להיות קל ובטוח יותר, כך שגם רופאי משפחה בקהילה חשו בטחון להתחיל טיפול זה באופן עצמאי. גם אינסולין לבמיר, שהושק מספר שנים לאחר הלנטוס, הראה תכונות פרמקו-קינטיות ופרמקו-דינמיות משופרות, אשר אפשרו לטפל בבטחה בחולים רבים.

בשנתיים האחרונות הוכנסו לשוק עוד שני תכשירי אינסולין באזאליים ארוכי טווח חדישים, מעבר לאלו שהשתמשו בהם עד כה, שהוא בעצם שיפור ושדרוג מרכזי יותר של הגלרגין הוותיק, שיעילותו ובטיחותו הקארדיו-וסקולרית הוכחה במחקר ORIGIN (5).

שני סוגים אלו של אינסולין באזאלי עם טווח הארוך יותר מיממה, עם משך פעילות "שטוחה" יותר של רמת האינסולין עד 36 שעות ומעבר, מאפשרים גמישות גדולה יותר במועדי ההזרקה, וכן בטיחות גבוהה יותר במניעת היפוגליקמיות, במיוחד בלילה, שהן בעלות סיכון גבוה יותר (6).



הצורך ב"אמירה" תזונתית, גם כאשר אין הוכחות מלאות, הביא למספר המלצות שגויות, שהופרכו בשנים האחרונות. כתוצאה, החלו בשנים האחרונות להתייחס לדפוסי אכילה מלאים, ולא לפריטי ורכיבי מזון בודדים. בסקירה זו מספר דוגמאות כיצד התפתחו מגמות השינוי והביסוס המדעי שלהן

# מגמות בתזונה למניעה וטיפול במחלות לב וכלי דם

ד"ר סיגל אילת-אדר<sup>(1)</sup>, פרופ' יעקב הנקין<sup>(2)</sup>

1. המכללה האקדמית בוינגייט והחוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, ביה"ס לרפואה, אוני' ת"א
2. המחלקה הקרדיולוגית בית החולים האוניברסיטאי סורוקה ואוניברסיטת בן גוריון

## מגמות בהיארעות מחלות לב וכלי דם בארץ ובעולם

טרשת העורקים אינה מחלה חדשה. מחקרים על מומיות, שנחנטו לפני כ-4000 שנה, מצאו עדות לקיום טרשת בכשליש מהגופות, אך סביר להניח שלא זו הייתה סיבת המוות (1). עם העליה

סך מחלות הסרטן. החל ב-1996, סרטן הפכה להיות סיבת המוות המובילה, ובשנת 2014 היא היתה אחראית ל-25.9% ממקרי הפטירה. את המהפך ניתן לייחס לירידה המתמשכת של 80% בתמותה ממחלות לב וכל"ד מאמצע שנות ה-70. שיעור התמותה ב-2014 מסיבה זו היה: 14.9% (איור 1). שיעור התמותה ממחלות לב איסכמית

ממחלות לב וכל"ד במעקב של 25 שנים (9), ועל תצפיות נוספות, בהן נמצא קשר כזה (10). במטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה (11) הוערכו גורמי הסיכון התזונתיים, המובילים למחלת לב כלילית (מל"כ), בהסתמך על מחקרי עוקבה. נמצאו 11 גורמי סיכון. צריכת ביצים וכולסטרול לא היו במטא-אנליזה של 7 מחקרים מארה"ב, אכילת בין אכילת של לפחות ביצה ליום מול פחות מביצה בשבוע או כלל לא,  $Hazard Ratio (HR) = 0.96$  (95% CI: 0.88, 1.05) לבין מחלות לב וכל"ד. לעומת זאת בחולי סוכרת הקשר היה חזק ומובהק (1.69 (1.09, 2.62) (95% CI) (HR). במטא-אנליזה של 7 מחקרים מארה"ב, אכילת 3 ביצים ומעלה בהשוואה לקטגוריה הנמוכה של אכילת ביצים היתה קשורה לסיכון מוגבר ב-39% לסוכרת (21%, 60%) (95% CI). קשר זה נמצא רק במחקרים מארה"ב (13).

יש אם כך הפרדה בין קבוצות שונות בהקשר לצריכת ביצים וכולסטרול לסיכון לתחלואה לבבית: באנשים בריאים לא נמצא סיכון מוגבר באכילת ביצה ליום (מחקרים בהם נבדקה צריכה של מעל ביצה ליום היו קצרי טווח ולא מאפשרים המלצה). לחולי סוכרת מומלץ לא לאכול יותר מ-4 ביצים בשבוע (14). ומה לגבי חולי לב או אנשים עם רמות כולסטרול מטופלות, אך לא מאוזנות, או עם גורמי סיכון לסוכרת? לא מצאנו מחקרים בנושא זה ולכן, הוועדה הישראלית לבניית המלצות תזונתיות למניעה וטיפול במחלות לב וכל"ד (14), קבעה בהמלצותיה וטיפול שילתר ביטחון, גם לקבוצה זו נמליץ על הגבלת צריכת ביצים עד 4 בשבוע. גופים

אם כך יש להפריד: באנשים בריאים לא נמצא סיכון מוגבר באכילת ביצה ליום (מחקרים בהם נבדקה צריכה של מעל ביצה ליום היו קצרי טווח ולא מאפשרים המלצה), אך לחולי סוכרת מומלץ לא לאכול יותר מ-4 ביצים בשבוע

וממחלות כל"ד של המוח נמוך יחסית למרבית מדינות ה-OECD (The Organisation for Economic Co-operation and Development) (4).

## שקיעתו של הכולסטרול התזונתי (ולא בכלי הדם)

ההמלצות התזונתיות האמריקניות (6,5) והאירופאיות (7) להפחתת רמות הכולסטרול בדם ולמניעת מחלות לב וכל"ד, כללו באופן חד-משמעי הקפדה על דיאטה דלת שומן, הכוללת הגבלה של צריכת השומן, בעיקר השומן הרווי, ושל צריכת הכולסטרול מהמזון. המלצות אלה התבססו על הקשר שנמצא בין צריכת כולסטרול בדיאטה לרמתו בדם (8), על מחקר 7 הארצות, בו נמצא קשר אקולוגי בין צריכת כולסטרול לתמותה

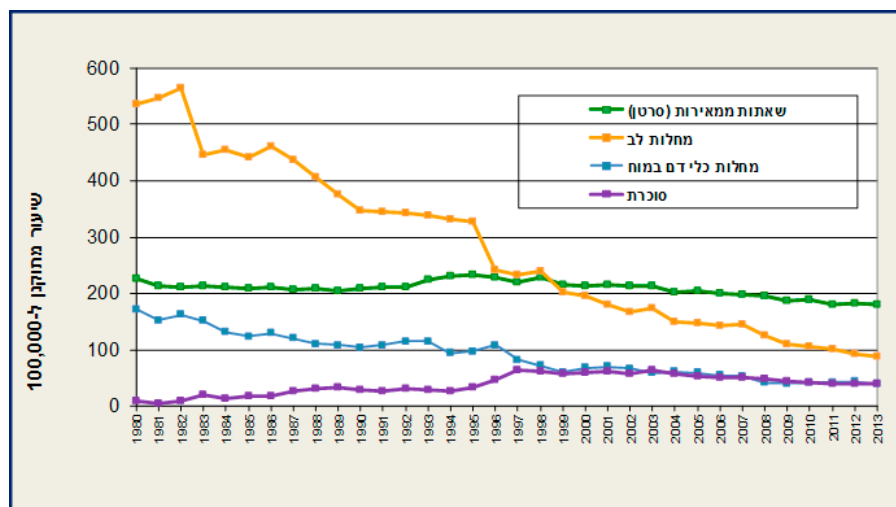
בתוחלת החיים, והשינויים באורח החיים, חלה עליה הדרגתית בשיעור התמותה ממחלות לב וכלי דם, עד שהגיעה לכ-50% בשנות ה-60 של המאה הקודמת. מאז נבדלו מגמות התמותה ברחבי העולם: בעוד שבארה"ב חלה ירידה הדרגתית בתמותה, במערב אירופה חלה עליה נוספת עד סוף שנות ה-70, ומאז ירידה מתמדת (2). במזרח אירופה נצפתה מגמה מעורבת, עם עליה מתמשכת ברוסיה, אך התייצבות, ואפילו מגמת ירידה קלה בתמותה ממחלות לב וכלי דם (כל"ד) במספר ארצות. למרות מגמות אלו, מחלות לב וכל"ד, שבץ מוחי, מחלות זיהומיות של דרכי הנשימה התחתונות, ומחלת ריאה חסימתית נשארו סיבות המוות המובילות בעולם בעשור האחרון (3).

בישראל חלה מגמה שונה. עד שנת 1995 סיבת המוות המובילה היתה מחלות לב וכל"ד, ואחריה





## איור 1: שיעורים מתוקננים לגיל של סיבות המוות המובילות בישראל 1980-2013 (3)



של אכילת סיבים לא מסיסים כדוגמת אלה שבקמח המלא, לא נבדקה דיה. גם כמות הסיבים המומלצת מתבססת רק על דעת המומחים,

הלטנטית של מחלות לב וכל"ד עד להופעתן, כמות לא מספקת של EPA ו-DHA, בעיקר לאור הטיפול הרב תרופתי בחולים אלה.

**ההמלצה לאכילת דגנים מלאים וקטניות מבוססת על מחקרים, בהם נבדקה בעיקר אכילת סיבים תזונתיים מסיסים. ההשפעה של אכילת סיבים לא מסיסים, כדוגמת אלה שבקמח המלא, לא נבדקה דיה. גם כמות הסיבים המומלצת מתבססת רק על דעת המומחים, ולא על תוצאות מחקרים כמותיים**

ולא על תוצאות מחקרים כמותיים. ההוכחה לגבי אכילת אגוזים מתבססת על כך שאכילתם הפחיתה את רמות שומני הדם, אך לא על מחקרים עם תוצאות ארוכות טווח כמו תחלואה ותמותה, והקשר ההפוך בין חלב ומוצריו נבדק רק במחקרי תצפית, ועל חילוקי הדיעות בנוגע להפחתת ביצים נכתב בפיסקה קודמת.

כאן באה לידי ביטוי מגמה חדשה של השנים האחרונות, והיא לבדוק דפוסי אכילה שלמים, ולא את המזון או הרכיב הבודד.

### לסיכום

כמו בתחומים רבים אחרים בחיים, אנחנו עדים להתקדמות "מקבילה" של הידע התזונתי והידע הרפואי. השילוב של שניהם מחייב אותנו לערוך מחקרים ולבדוק בכל פעם מחדש, האם ההמלצה של השנה שעברה אכן תקפה גם לשנה הבאה.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**

אחרים לא הזכירו כולסטרול בהמלצותיהם, ושמו דגש על תזונה דלה בשומן רווי ושומן טרנס (15).

אחת הסיבות לשינוי בהמלצות הוא הטיפול התרופתי בסטטינים, ובתרופות מפחיתות כולסטרול אחרות, שמביא להפחתה ניכרת בסיכון למחלות לב וכל"ד (16).

## האם הדגים שקעו? (למצולות הים) - שינויים בעובדות לגבי אומגה-3

גם בנושא תוספי חומצות שומן אומגה-3 חלה מגמה דומה: באנאליזה ממחקר האחיות משנות ה-80 נמצא קשר הפוך בין אכילת דגים לאוטם לא פטאלי ולתמותה ממל"כ (17). גם במחקר ההתערבותי Diet and Reinfarction Trial (DART), מסוף שנות ה-80 הוכח, במניעה שניונית, שאכילת 2 מנות דג בשבוע, או צריכת כמוסות, המכילות אומגה-3 ממקור ימי (3 גרם/יום), מפחיתות את הסיכון לתמותה ב-29% (18) (95% CI 0.54, 0.92). במחקר GISSI (19) אחריו (שנות ה-90), שעסק גם הוא במניעה שניונית בקרב 11,324 משתתפים, נמצאו תוצאות באותו כיוון. (במטא-אנליזה שנערכו בהמשך, "השתלטו" תוצאות המחקר הזה בשל מספר המשתתפים הגדול שבו והיטו את התוצאות. במטא-אנליזה של 13 עוקבות עם 222,364 משתתפים נמצא קשר בין צריכת דגים להיארעות פחותה של מחלות לב וכל"ד (20), הסיכון היחסי לתמותה ממל"כ היה Relative Risk (RR), 95% CI 0.89, 1.01, 0.79 (95% CI). בהשוואה בין צריכת דגים 3-1 פעמים בשבוע לאלה שלא אכלו כלל. אכילת 20 גרם יותר של דגים, היתה קשורה לסיכון פחות ב-7% לתמותה ממל"כ (P for trend=0.03).

בהסתמך על מחקרים אלה הומלץ לחולי לב לקחת תוסף של אומגה-3 בכמות של 1 גרם ליום, ולאנשים בריאים להקפיד על אכילת 2 מנות דג שמן בשבוע.

בשנות ה-2000 החלו להתפרסם מחקרים ש"כרסמו" בתוצאות הגורפות של מחקרי המניעה השניונית: במחקר ה-DART-2 השתתפו 3,114 אנשים עם תעוקת חזה יציבה (Stable angina). הם הונחו לאכול 2 מנות דגים שמיים בשבוע, או 3 גרם כמוסות שמן דגים. במהלך מעקב של 3-9 שנים, אלה שבחרו לקחת כמוסות (n=462) היו בסיכון מוגבר לתמותה מסיבות לבביות; HR 1.45; 95% CI, 1.05, 1.99; p=0.024. ביקורת (21).

בסקירתם המעניינת, שפורסמה לאחרונה, מציינים Bowen וכו' (22). את ההבדל בין תוצאות המחקרים הראשונים, בהם נמצא אפקט מגן של תוספי אומגה-3, ולעומתם המחקרים מ-6 השנים האחרונות, בהם לא נמצא קשר כזה במניעה ראשונית, וגם לא בשניונית. ייתכן שהיעדר הקשר נבע מעוצמה נמוכה (Power) של המחקרים האחרונים (כפי שציינו עורכי המחקרים בעצמם), משך מחקר קצר מכדי לכסות את התקופה

## התזונה הים תיכונית - השלם גדול מסך חלקי

התזונה הים-תיכונית עשירה בירקות, פירות, לחם ודגנים מלאים, קטניות, אגוזים, גרעינים ושמן זית. מוצרי חלב נצרכים בכמות מתונה, וכך גם ביצים, דגים ועוף, ואילו בשר אדום נצרך בכמות מעטה. הארוחות מלוות בשתיית יין בכמות קטנה עד מתונה (23,24). במחקרי התערבות הוכחה התזונה הים תיכונית כמפחיתה גורמי סיכון וגם תחלואה ותמותה ממל"כ (25).

למרות ההוכחה שדפוס התזונה הזה בריא, לא כל רכיביו הוכחו חד משמעית כמונעים תחלואה ותמותה ממל"כ: ההמלצה לצריכה של לפחות 5 ירקות ופירות ליום מבוססת על דעת המומחים, אך לא נבדקה מחקרית. ההמלצה לאכילת דגנים מלאים וקטניות מבוססת על מחקרים בהם נבדקה בעיקר אכילת סיבים תזונתיים מסיסים. ההשפעה





**יתר לחץ דם (יל"ד) הוא אחד מגורמי הסיכון העיקריים לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. הערכה שפורסמה לאחרונה הראתה שיל"ד סיסטולי אחראי ל-10.4 מיליון מקרי מוות בשנה, ול-208.1 מיליון שנות נכות. איזון לחץ דם מפחית בצורה משמעותית את התחלואה והתמותה, ולכן איגוד הקרדיולוגים בארה"ב החליט, שמטרתו העיקרית בשנים 2014-2017 היא להגביר את המודעות, ולשפר את האיזון של יל"ד. בסקירה זו אנסה לסכם את השינויים שחלו בשני העשורים האחרונים בתחום זה**

# יתר לחץ דם - מה השתנה בשני עשורים?

**פרופ' אהוד גרוסמן**

מנהל מחלקה פנימית ד' והיחידה ליתר לחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר  
דיקן הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר - אוניברסיטת תל אביב

## מה השתנה באבחון של יתר לחץ דם

האבחנה של יל"ד נקבעת לרוב על פי ערכים שנמדדים במרפאה. בשנים האחרונות הסתבר, שהמדידה במרפאה לא משקפת מספיק טוב את ערכי יל"ד, ולכן החלו להשתמש בערכי יל"ד הנמדדים מחוץ למרפאה, בבית החולה, או מניטור של 24 שעות (מוניטור לחץ דם). ארגון הבריאות האנגלי (NICE) פרסם ב-2011 המלצה לבצע בכל נבדק עם ערכי יל"ד גבוהים מ-140/90 מ"מ"ס מוניטור לחץ דם ל-24 שעות לאישור האבחנה של יל"ד (3). ההמלצות האחרות שפורסמו על ידי האירופאים, האמריקנים והקנדים היו פחות נחרצות לגבי הצורך בביצוע מוניטור לחץ דם ל-24 שעות (4-6) אם כי כל ההמלצות מציינות, שלמדידות יל"ד מחוץ למרפאה יש חשיבות בקביעת האבחנה. החברה הישראלית ליל"ד ממליצה לבצע מוניטור יל"ד ל-24 ש' כאשר יש רמז קליני לאבחנה של תסמונת החלוק הלבן, או לאבחנה של יל"ד ממוסך.

## מה השתנה בהגדרת יתר לחץ דם

רוב ההמלצות, שפורסמו בשנים האחרונות, מגדירות יל"ד, כאשר הערכים במרפאה גבוהים מ-140/90 מ"מ"ס. במהלך השנים למדנו שההשפעה השלילית של יל"ד בולטת במיוחד בחולי סוכרת (9). לאור זאת הגדרת יל"ד בחולי סוכרת הייתה שונה במשך השנים, וערכים גבוהים מ-130/80 מ"מ"ס נחשבו ליל"ד (10). לפני מספר שנים פורסם מחקר ה-ACCORD שלא הצליח להוכיח את היעילות של הורדה אגרסיבית של יל"ד בחולי סוכרת (11). לאור זאת שונו ההמלצות של רוב האיגודים בעולם לגבי הגדרת יל"ד בחולי סוכרת. פרט להמלצות הקנדיה והאירופאיות החדשות, המגדירות יל"ד בחולי סוכרת כאשר ערכי יל"ד גבוהים מ-130/80 מ"מ"ס (קנדיים) (6) או מ-140/85 מ"מ"ס (אירופאים) (3), רוב

ההמלצות משתמשות בערכים הגבוהים מ-140/90 מ"מ"ס גם בחולי סוכרת. לגבי הגדרת יל"ד בחולים מבוגרים רוב ההמלצות

**מחקרים שנעשו בשנים האחרונות על אוכלוסיות שעברו ניתוחים בריאטריים לירידה במשקל הראו, שניתוחים אלו משפרים מאוד את איזון הסוכרת ופרופיל השומנים, אך פחות את לחץ הדם. הירידה הראשונית במשקל מורידה לחץ דם, אך בהמשך לחץ הדם עולה ואינו נשמר מאוזן לטווח ארוך**

אצל גברים ואצל נשים, ובגיל מאוד מבוגר המחלה שכיחה יותר אצל נשים מאשר אצל גברים. יל"ד סיסטולי עולה עם הגיל בכל טווח הגילאים, בעוד של"ד הדיאסטולי עולה עד גיל 50-60 ובהמשך יורד. לכן, באוכלוסייה המבוגרת נמצא יותר יל"ד סיסטולי (ערכים סיסטוליים גבוהים עם ערכים דיאסטוליים תקינים או נמוכים). ל"ד סיסטולי גבוה, גם בגיל המבוגר, הוא גורם סיכון משמעותי לתחלואה במחלות לב וכלי דם.

מגדירות יל"ד כאשר הערכים גבוהים מ-150/90 מ"מ"ס. כאשר ערכי יל"ד נמדדים בבית החולה, או מתקבלים מניטור של 24 שעות (מוניטור יל"ד), הסף להגדרת יל"ד נמוך יותר (מעל 135/85 מ"מ"ס בבית, או בשעות הערות, ומעל 120/70 מ"מ"ס בשעות השינה).

## מהי השכיחות של יתר לחץ דם בעולם?

במחקר שפורסם לאחרונה ב-Circulation נמצא, ששכיחות תחלואה ביל"ד באוכלוסייה הבוגרת בעולם היתה 31.1% בשנת 2010 (12). השיעור נמוך יותר במדינות עשירות (28.5%) בהשוואה למדינות עניות (31.5%). ההערכה היא ש-1.39 ביליון תושבים בעולם סובלים מיל"ד. במהלך העשור האחרון (משנת 2000 לשנת 2010) ירדה השכיחות של יל"ד ב-2.6% במדינות העשירות, ועלתה ב-7.7% במדינות העניות. באותה תקופה המודעות ליל"ד עלתה במדינות העשירות מ-58.2% ל-67%, שיעור הטיפול עלה מ-44.5% ל-55.6%, ושיעור איזון יל"ד עלה מ-17.9% ל-28.4%. העלייה בפרמטרים אלו הייתה מתונה יותר במדינות עניות. עבודה נוספת שפורסמה לאחרונה ב-Lancet הראתה, שלמרות השיפור באיזון יל"ד, עדיין באחוז ניכר מהחולים ל"ד איננו מאוזן (13).

שכיחות יל"ד עולה עם הגיל: עד גיל 24 יסבלו ממנה כ-4% מהאוכלוסייה, עד גיל 55 עולה האחוז הממוצע ל-30%, ואילו בין הגילאים 74-55 תעלה

## מה השתנה בהבנת הגורמים ליתר לחץ דם?

ברוב המקרים - 90%-95% הסיבה ליל"ד אינה ידועה. מצב זה מכונה יל"ד ראשוני. לרוב לא נמצא גורם גנטי ליל"ד, אך מוצאים אותו יותר באנשים עם סיפור משפחתי חיובי. יל"ד שכיח במיוחד במעשנים, אנשים עם עודף משקל, אנשים האוכלים דיאטה עשירה במלח, אנשים הסובלים מסוכרת, אנשים עם רמת כולסטרול וטריגליצרידים גבוהים, אנשים המשתמשים באלכוהול, ובאלו עם סיפור משפחתי של יל"ד.

## יתר לחץ דם משני

ב-5%-10% מהחולים נגרם יל"ד כתוצאה ממחלה אחרת. מצב זה מכונה יל"ד שניוני (או משני). יל"ד משני יכול להיגרם על ידי מחלת כליות, או מחלה בעורק הכליה. אחת המחלות השכיחות היא היצרות עורק הכליה (Renal artery stenosis - RAS). רוב



המקרים של RAS (65%) נגרמים על ידי מחלה טרשתית של עורקי הכליה. הגישה ל-RAS השתנתה לחלוטין בעשור האחרון. עד לפני מספר שנים הגישה הייתה להרחיב את עורק הכליה בכל חולה עם RAS. מחקר שפורסם לאחרונה הראה, שבחולים עם היצרות עורק הכליה על רקע טרשתי אין יתרון בהרחבת העורק (14), ולכן הגישה היום בחולים אלו היא שמרנית. סיבות אנדוקריניות גם יכולות לגרום ל"ד

בעבר הנטייה הייתה להתייחס ל"ד הדיאטולי כגורם הסיכון המרכזי לתחלואה ממחלות לב וכלי דם, אך ב-15 השנים האחרונות הצטבר מידע של"ד סיסטולי מנבא טוב יותר תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם בעיקר באוכלוסייה המבוגרת (17). באוכלוסייה המבוגרת ל"ד דיאטולי יורד עם הגיל, ולמדנו שערכי ל"ד דיאטולי נמוכים הם סימן פרוגנוסטי רע, ולכן ההמלצה היא לא להוריד ל"ד דיאטולי לרמה שהיא נמוכה מ-60 מ"מ"כ.

**בעבר הנטייה הייתה להתייחס לחץ הדם הדיאטולי כגורם הסיכון המרכזי לתחלואה ממחלות לב וכלי דם, אך ב-15 השנים האחרונות הצטבר מידע שלחץ הדם סיסטולי מנבא טוב יותר תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם בעיקר באוכלוסייה המבוגרת. באוכלוסייה המבוגרת לחץ דם דיאטולי יורד עם הגיל, ולמדנו שערכי לחץ דם דיאטולי נמוכים הם סימן פרוגנוסטי רע, ולכן ההמלצה היא לא להוריד לחץ דם דיאטולי לרמה שהיא נמוכה מ-60 מ"מ"כ**

משני, והשכיחות הן הפרשת יתר של אלדוסטרון (היפראלדוסטרניזם), הפרשת יתר של גלוקוקורטיקואידים (תסמונת קושינג), או הפרשת יתר של קטכולאמינים (פאוכרומוציטומה). בשנים האחרונות הסתבר, שהשכיחות של היפראלדוסטרניזם מאוד עלתה, ומגיעה בסדרות שונות לכ-10%-22% בחולים עם ל"ד עמיד לטיפול (15). האבחון של מצב זה התרחב בזכות שימוש בבדיקת היחס אלדוסטרון לרינין בפלסמה בחולים עם ל"ד עמיד לטיפול. בניגוד למה שהיה מקובל בעבר רוב מקרי ההיפראלדוסטרניזם לא נגרמים על ידי גידול שפיר חד צדדי של בלוטת יותרת הכליה, אלא על ידי היפרפלזיה של שתי בלוטות יותרת הכליה, המפרישות אלדוסטרון ביתר במקרים אלו הגישה איננה ניתוחית, כפי שמומלץ בחולים על גידול שפיר של הבלוטה, אלא מתן תרופות שסותרות את פעילות האלדוסטרון.

## לחץ דם משני לתרופות

בשנים האחרונות הושם דגש על תרופות שיכולות להעלות ל"ד. התרופות השכיחות ביותר שמעלות ל"ד הן התרופות נוגדות הדלקת שאינן סטרואידים. בשנים האחרונות למדנו שגם התרופות מקבוצת ה-anti VEGF כמו אבסטין למשל, הנמצאות בשימוש במחלות ממאירות מעלות ל"ד לפעמים לערכים קיצוניים (16). יש להיזהר משימוש בתרופות היכולות להעלות ל"ד, בעיקר בתרופות נוגדות דלקת, הניתנות להקלת כאבי גב וכאבי פרקים.

## מה השתנה בהערכת הסיכון

הסיכון לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם גובר בצורה משמעותית כאשר קיימים גורמי סיכון נוספים מלבד ל"ד, או כאשר קיימת פגיעה בלב, בכלי דם, מוח, כליות ועיניים. בגיל המבוגר גורמי הסיכון הנוספים החשובים הם: סוכרת, עישון, השמנה וסיפור משפחתי קודם. כתוצאה מל"ד עלולים להתפתח סיבוכים כגון: התקף לב, אירוע מוחי, כשל כליתי, פגיעה בראייה, ומצב של אי ספיקת לב. ככל של"ד גבוה יותר, כך התקופה הדרושה להתפתחות הסיבוכים מתקצרת. מכאן ברורה חשיבות הטיפול כבר בשלבים המוקדמים של הופעת ל"ד גבוה.

נתן. ניתן להעריך, שצריכת הנתרן המינימאלית המתאימה לגוף האדם, היא בסביבת 600 מ"ג נתרן ליום. הכמות המומלצת המקסימלית של צריכת נתרן ליום היא 2400 מ"ג, השווה ל-100 מ"מול. למרות זאת הצריכה הממוצעת של נתרן במדינות רבות היא 3000-4500 מ"ג ליום.

הקשר בין צריכת מלח מוגברת לבין ל"ד נתמך בעבודות אפידמיולוגיות, בהן נמצא קשר הדוק בין צריכת המלח לל"ד. בניסויים מבוקרים נמצא כי הגבלת מלח בחולי ל"ד דם מביאה לירידת ל"ד, ובחיות מעבדה נמצא שתזונה עתירת מלח גורמת לל"ד (19, 20).

בשנים האחרונות מושם דגש על צמצום צריכת המלח על מנת להוריד ל"ד. החברה המערבית צורכת מלח מעבר לסף הגורר עלייה בל"ד, אך למרות הקשר הברור בין מלח ויל"ד נראה, שדיאטה עשירה מלח מעלה ל"ד רק בחלק מהאוכלוסייה (הרגישה למלח). בעבודות שונות נמצא שרק כ-50% מחולי ל"ד וכ-25% מהאנשים עם ערכי ל"ד תקינים רגישים למלח. הרגישות למלח מופיעה יותר בגיל מבוגר, ובאנשים עם עודף משקל (21). ברור שבחולים אלו רצוי להמעיט במלח על מנת להוריד ל"ד. אין דרך לקבוע בוודאות מי רגיש למלח, אלא על ידי השוואת ערכי ל"ד במעבר מדיאטה דלה לדיאטה עשירה מלח. להערכת כמות המלח בדיאטה ניתן לבדוק את הפרשת הנתרן בשתן ב-24 שעות, מכיוון שבתנאי תזונה רגילים הפרשת הנתרן בשתן שווה לכמות הנתרן בדיאטה. ניתן גם לנסות להעריך את כמות המלח בדיאטה על ידי רישום המזון הנאכל, וכמות המלח שהוא מכיל. שיטה זו אינה מדויקת מכיוון שלאנשים יש נטייה להמעיט בהערכת כמות המלח שהם אוכלים, והם מתעלמים ממכמויות מלח גדולות המצויות באבקות מרק ומרכיבי מזון אחרים (22).

בשנים האחרונות הוכנסה דיאטת DASH כטיפול לא תרופתי מוביל בל"ד: דיאטה זו עשירה בפירות, ירקות, דגנים מלאים ומוצרי חלב דלי שומן; הדיאטה כוללת בשר, דגים, עופות, אגוזים וקטניות, והיא מוגבלת במזונות ממותרים ומשקאות, בשר אדום, ושומנים. דיאטה זו הוכחה במספר מחקרים כיעילה, כשילוב הגבלת מלח עם דיאטת DASH יעיל במיוחד בהורדת ל"ד (23).

**העשרה בצריכת אשלגן** - ניתן להעשיר את הדיאטה באשלגן על ידי אכילת פירות עשירים באשלגן, כמו אשכוליות ובננות. יש להיזהר בצריכה מוגברת של אשלגן בחולים הנוטלים תרופות מקבוצת מעכבי אנזים המהפך, ומקבוצת המשנתים אוצרי האשלגן, ובחולים הסובלים מאי ספיקת כליות.

## המלצות אורח חיים אחרות

**הפסקת עישון** - עישון הוא גורם סיכון משמעותי לתחלואה לבבית. העישון מפחית את התועלת המושגת מהורדת ל"ד. התועלת בהפסקת עישון נצפית תוך שנה מהפסקתו. כמות הניקוטין המצויה באמצעים להפסקת עישון היא מינימלית ואינה מעלה ל"ד, ולכן יש מקום לנסות אמצעים אלו במטרה להפסיק עישון. הפסקת עישון כרוכה בדרך כלל בעלייה משמעותית במשקל, ולכן יש במקביל להדריך חולים אלו להקפיד על דיאטה כדי להקטין למינימום את הנזק הנגרם מעלייה במשקל.

הערכת הסיכון בל"ד השתנתה בשנים האחרונות. בעוד שבעבר הערכת הסיכון מיל"ד התבססה על ערכי ל"ד בלבד, היום הערכת הסיכון נקבעת על ידי ערכי ל"ד, גורמי סיכון נוספים, ומידת הפגיעה באברי המטרה (לב, מח כלי דם וכליות) (3).

## מה השתנה בגישה הטיפולית

המטרה בטיפול להורדת ל"ד היא להפחית תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. בכל החולים מומלץ להתחיל בשינוי אורחות חיים על מנת להוריד ל"ד. ההמלצה לשינויים באורח החיים קיבלה דגש מיוחד בשנים האחרונות, וטיפול זה יכול להיות טיפול בלעדי, או משולב עם טיפול תרופתי. השינויים המומלצים באורח החיים, היכולים להשפיע על הורדת לחץ דם והקטנת גורמי סיכון לתחלואה לבבית הם: הפחתת משקל, הפחתה בצריכת אלקהול, הגברת פעילות גופנית, הפחתה בצריכת הנתרן, דיאטת DASH, העשרה בפירות ירקות ומוצרי חלב דלי שומן, העשרה בצריכת אשלגן (בין 50 ל-90 מ"מול/ממה), שמירה על צריכה נאותה של סידן ומגנזיום, הפסקת עישון ודיאטה דלת שומן.

## הפחתת משקל למשקל האידיאלי

יש לשאוף ולהגיע ל-BMI נמוך מ-27. ירידת ל"ד מושגת בעיקר בשלבים הראשונים של הירידה במשקל, והיא גם משפרת את התגובה לטיפול תרופתי להורדת ל"ד. יש לזכור, כי גם לאחר ירידה במשקל נותרת הבעיה של חזרה למשקל הקודם, ולכן רצוי להשתלב בתוכניות תזונתיות לשמירת המשקל. מחקרים שנעשו בשנים האחרונות על אוכלוסיות שעברו ניתוחים בריאטריים לירידה במשקל הראו, שניתוחים אלו משפרים מאוד את איוון הסוכרת ופרופיל השומנים, אך פחות את לחץ הדם. הירידה הראשונית במשקל מורידה ל"ד, אך בהמשך ל"ד עולה ואינו נשמר מאוזן לטווח ארוך (18).

## המלצות תזונתיות

**הפחתה בצריכת המלח** - נתן הוא אחד ממרכיבי המזון החשובים. מצב שבו צריכת הנתרן היומית לאורך זמן נמוכה מהמינימום הפיזיולוגי הדרוש אינו רצוי ויכול לגרום להתפתחות תופעות של חסר





פעילות גופנית - פעילות אירובית יכולה להביא לירידת ל"ד ולהגנה על הלב. מומלצת הליכה מהירה במשך 45 דקות 3-5 פעמים בשבוע. מי שידוע כסובל ממחלת לב יבצע פעילות זו בפיקוח ובהדרכה של רופא שיקום לב.

## טיפול תרופתי

כאשר השינויים באורח החיים אינם יעילים מספיק בהורדת ל"ד לערך הרצוי, יש להתחיל טיפול תרופתי. ההוראה האם להתחיל טיפול תרופתי להורדת ל"ד, תלויה לא רק בערכי ל"ד, אלא במכלול גורמי הסיכון של החולה כפי שמובא בטבלה מס' 1.

כאשר ערכי ל"ד גבוהים מ-160/100 מ"מ מומלץ להתחיל בטיפול תרופתי, המשלב שתי קבוצות תכשירים.

התרופות המקובלות להתחלת טיפול תרופתי שייכות למספר קבוצות.

1. משתנים מקבוצת התיאזידים, או דמויי תיאזידים (פמיד, כלור-טלדיון). 2. חוסמי ביתא. 3. חוסמי תעלות סידן. 4. מעכבי אנזים המהפך. 5. חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין.

אין תמימות דעים בין ההנחיות השונות בעולם מה צריכה להיות תרופת הבחירה להתחלת טיפול. ברור, שבחירת התרופה הראשונה צריכה להתבסס על גיל החולה, ממצאים בבדיקה הגופנית ובבדיקות המעבדה, נוכחות גורמי סיכון נוספים, נוכחות מצבים נלווים ופגיעה באברי מטר.

בשנים האחרונות חל שינוי בהתייחסות ליעילות של תרופות להורדת ל"ד. הסתבר, שחוסמי ביתא, שנחשבו לתרופות המובילות בטיפול בל"ד, יעילות פחות מהתרופות האחרות בהורדת ל"ד, ובמניעת תחלואה ממחלות לב וכלי דם באוכלוסייה המבוגרת. (25,24) לאור נתונים אלו, רוב הגופים - להוציא החברה האירופאית והחברה הישראלית ליל"ד - ממליצים לא להתחיל טיפול בחוסמי ביתא, אלא במצבים שיש הנחייה ברורה לטיפול בתרופות מקבוצה זו (מחלת לב איסכמית, אי ספיקת לב וטכיאריטמיה).

גם המשתנים שהיו בעבר הבסיס לטיפול בל"ד נחשבים היום, לאור תוצאות של מספר מחקרים, לפחות יעילים מחוסמי סידן וממעכבי הציר רנין אנגיוטנסין (26). בעבר נעשה ניסיון לאזן ל"ד בעזרת תרופה אחת והשאלה שהועלתה בכל המחקרים הייתה באיזון תרופה יש לבחור להתחלת הטיפול. כיום ברור שברוב החולים יש לשלב 2-3 תרופות על מנת לאזן ל"ד, וכדי לשפר את ההיענות לטיפול משתדלים לבחור בכדור אחד המשלב בתוכו תרופות שונות.

## מהם יעדי הטיפול

עד לאחרונה, ועל פי רוב ההנחיות הקיימות, יעד הטיפול בכלל האוכלוסייה הוא ל"ד נמוך מ-140/90 מ"מ. לגבי חולי סוכרת יש חילוקי דעות, אם כי רוב ההנחיות ממליצות על ערך הנמוך מ-140/90 מ"מ. בישראל אימצו את הגישה האירופאית, וקבעו יעד בחולי סוכרת של פחות מ-140/85 מ"מ. בחולים עם פרטאינוריה הגישה הישראלית היא להמליץ על יעד של פחות מ-130/80 מ"מ. בחולים

# טבלה 1: הגדרת הסיכון הקרדיווסקולרי הכולל על פי ערכי לחץ דם, גורמי סיכון נוספים, נזק לאברי מטר ומחלות נלוות (מתוך ההנחיות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים בישראל)

לחץ הדם (מ"מ כספית)				גורמי סיכון נוספים נזק לאברי מטר או מחלה
ל"ד דרגה 3 180+ סיסטולי או 110+ דיאסטולי	ל"ד דרגה 2 179-160 סיסטולי או 109-100 דיאסטולי	ל"ד דרגה 1 159-140 סיסטולי או 99-90 דיאסטולי	ל"ד תקין-גבוה 139-130 סיסטולי או 89-85 דיאסטולי	
סיכון גבוה	סיכון בינוני	סיכון נמוך		ללא גורמי סיכון נוספים
סיכון גבוה	סיכון בינוני עד גבוה	סיכון בינוני	סיכון נמוך	1-2 גורמי סיכון נוספים
סיכון גבוה	סיכון גבוה	סיכון בינוני עד גבוה	סיכון נמוך עד בינוני	3+ גורמי סיכון נוספים
סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה	סיכון בינוני עד גבוה	נזק לאברי מטר סאק או סוכרת
סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	CVD סימפטומטי, סאק שלב 4+ או סוכרת עם נזק לאברי מטר/גורמי סיכון

אי היענות לטיפול, או טיפול לא מתאים (38). שיעור יל"ד שבאמת לא ניתן לאיזון הוא כ-1%, השיעור גבוה במיוחד בחולים עם עודף משקל ניכר ובחולי סוכרת. במקרים אלו יש לנסות שילובים של תרופות במינונים גבוהים. לפני מספר שנים פותחה שיטה לצרוב את העצבים הסימפטטיים לכליה

מבוגרים (מעל גיל 80) רוב ההנחיות ממליצות על יעד של פחות מ-150/90 מ"מ. כמובן שערכים אלו מתייחסים למדידות ל"ד במרפאה.

לפני כשנה פורסם מחקר גדול Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) שבדק את היעילות של הורדת ל"ד לפחות מ-120/80 מ"מ, כ

**במחקר שעשינו לאחרונה על יותר מ-140,000 חולי יתר לחץ דם גילינו שהסיבה השכיחה ביותר ליתר לחץ דם עמיד לטיפול היא אי היענות לטיפול, או טיפול לא מתאים. שיעור יתר לחץ דם שבאמת לא ניתן לאיזון הוא כ-1%, השיעור גבוה במיוחד בחולים עם עודף משקל ניכר ובחולי סוכרת**

כדי להוריד ל"ד בחולים עם יל"ד עמיד. שיטה זו לא אושרה לשימוש על ידי השלטונות האמריקנים לאור אי הצלחתה במחקר מבוקר (39). שיטה זו עדיין נבדקת ויתכן שתחזור לשימוש בעתיד. בשלב זה מומלץ להפנות חולים אלו למרפאות ייעודיות לטיפול בל"ד.

## לסיכום

בעשרים השנים האחרונות עלתה המודעות לחשיבות של יל"ד, כגורם סיכון הניתן לשינוי לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. הסתבר של"ד סיסטולי הוא גורם סיכון יותר משמעותי מהדיאסטולי בעיקר בגיל המבוגר. היפראלדוסטרוניזם התגלה כגורם שכיח ליל"ד משני וליל"ד עמיד לטיפול. הגישה הטיפולית בהיצרות עורק הכליה השתנתה והגישה לטיפול לא תרופתי ותרופתי השתנתה בעשור האחרון. ההבנות שהושגו בשנים האחרונות הביאו לשיפור בשיעור החולים שלחץ הדם שלהם מאוזן ולירידה בתחלואה ממחלות לב וכלי דם.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**

## מה לעשות כשהטיפול לא עוזר?

כאשר ל"ד לא יורד לערכים הרצויים, למרות טיפול מיטבי, יש לשלול יתר ל"ד שניוני ועוד גורמים המקשים על איזון ל"ד. במחקר שעשינו לאחרונה על יותר מ-140,000 חולי יל"ד גילינו שהסיבה השכיחה ביותר ליל"ד עמיד לטיפול היא





**ההבנה וההפנמה כי מחלת ההשמנה הינה רב מערכתית, כרונית, מבוססת על הפרעות פיזיולוגיות בתפקוד התקין של רקמת השומן, ועשויה להיות שונה בין פרט אחד למשנהו, צריכה להוביל לטיפול במגפה זו במעגלים הרחבים ביותר האפשריים**

# השמנה תובנות 2017

**ד"ר דרור דיקר**

**יו"ר החברה הישראלית לחקר וטיפול בהשמנה, פנימית ד' והמרכז הרב תחומי לטיפול בעודף משקל, בי"ח השרון, מרכז רפואי רבין, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר אוניברסיטת תל אביב**

**ש**יעור הימצאות השמנה (BMI מעל 30 ק"מ/מ<sup>2</sup>) בקרב בני 17-20, בישראל, בשנת 2013 עמד על 24.1% בדומה לשנת 2014. שיעור ההשמנה באוכלוסיות המוחלשות אף גבוה יותר, ועומד על 36%. במקביל שיעור הסוכרת בקרב בני 18 ומעלה עלה מ-9.58% ל-9.71% בהתאמה (1). שיעורים אלו מדגישים את השכיחות הגבוהה, החומרה והקשר שבין שתי מחלות אלו במדינת ישראל. השמנה הוכרה כמחלה על ידי גופים מקצועיים רבים בעולם. יחד עם זאת מחקרים מראים כי רק כ-70% מהשמנים לוקים במחלה המטבולית של ההשמנה

של תאי השומן, ובכך למלא את יעודה בשמירה על שיווי המשקל האנרגטי של הגוף. עיצוב מחדש (remodeling) של רקמת השומן הינו תהליך רציף, אשר מואץ באופן חולני במצב של השמנה, ומוביל להפחתה בייצור של כלי דם חדשים, האצה של ייצור מטריקס חוץ תאי, הגברה בהסננת תאים, המשתתפים בתגובה האימונית, והאצת תהליכי דלקת. יחד עם זאת לא כל הגדלת רקמת שומן מלווה בתהליכים חולניים אלו, כפי שמבוטא בנבדקים "שמנים בריאים מטבולית", אצלם הגדלת רקמת השומן אינה מבטאת עמידות לאינסולין, או תהליכים דלקתיים אחרים הקשורים לרעילות השומן (8).

תובנות מחקריות רבות קושרות את הגדלת רקמת השומן המביאה להיפוקסיה, נמק, הסננת מאקרופאגים תאי דלקת ופיברוזיס כהסבר לתגובה חולנית של עיצוב רקמת שומן. אנו מתארים התרחבות בריאה של רקמת שומן על ידי גיוס תאי אב של תאי שומן, המתמיינים לתאי שומן קטנים, יחד עם גיוס תאי משתית ביחס תואם ותקין לתאי השומן, תוך יצירת אספקת דם תואמת לרקמה השומן המתרחבת ותגובה דלקתית בעוצמה נמוכה.

בניגוד לתהליך בריא זה, התרחבות חולנית של רקמת שומן מתבססת על התרחבות מהירה של הרקמה על ידי הגדלת תאי השומן הקיימים כבר ברקמה, הסננה מרובה של מאקרופאגים, התפתחות ירודה של כלי דם והיפוקסיה ופיברוזיס משמעותי של הרקמה. תהליך חולני זה מביא לתהליך דלקתי כרוני ולעמידות לאינסולין (9).

יחד עם תובנה זו, וכשלמה לה, מתבססת לאחרונה ההכרה כי מידת הקשר בין גורמי הסיכון לתחלואה קרדיו-מטבולית וסוכרת אינה תלויה במידת אגירת שומן באופן כולל, המבוטאת במידת מסת הגוף, אלא קשורה יותר לפיזור ולתפקוד תאי השומן ברקמות שונות. נגזרת של תובנה זו הינה הממצאים המפתיעים ממחקר ה-SOS שפורסם לאחרונה, המדגימים כי ההפחתה של כ-50% בתמותה הקרדיוסקולרית במעקב של 18 שנה לאחר ניתוחים בריאטריים לא הייתה קשורה למידת מסת גוף התחלתית אלא דווקא לרמות האינסולין. ממצא הבא לחזק את ההנחה כי מחלת ההשמנה אינה קשורה למסת הגוף, אלא לתפקוד ולפיזור רקמת ותאי השומן (10,11).

להשקפת, עובדות אלו צריכות להוביל אותנו למסקנה כי התחלואה הקשורה לתת תפקוד

שונות רבה בתגובת ערכי הסוכר אחר ארוחה אצל נבדקים שקיבלו ארוחות זהות. התגובות השונות לתזונה אחידה במחקרים אלו מבססות את אי היכולת להתוות המלצה תזונתית אחודה, ואת השונות בין פרטים שונים באוכלוסייה בתגובה לתזונה, ומכאן השונות בתחלואת ההשמנה. על סמך ממצאים אלו החוקרים פיתחו אלגוריתם לחיזוי תגובת הסוכר לארוחה המבוססת על ממצאי בדיקות הדם, הרגלי אכילה, מבנה הגוף, מידת הפעילות הגופנית והמיקרוביום של הנבדקים. הקשר בין השמנה, סוכרת והמיקרוביום של החולה הינו נושא מסעיר ומרתק שנחקר רבות לאחרונה.

**לאחרונה פרסם פרופ' לי קפלן מהארוורד כי קיימים כ-59 סוגים של השמנה. יחסי הגומלין בין הגנטיקה, הסביבה והביולוגיה של האדם הם שיקבעו איזה סוג של השמנה הוא יבטא, ולאילו תחלואה תוביל השמנה זו**

תוצאות מחקרים בחיות מעבדה ובבני אדם מדגימות כי הסוג, המגוון והשונות של חיידקי המעי יקבעו את היכולת של הפרטים באוכלוסייה לשמר, להעלות או להפחית את משקלם במהלך החיים ואף לאחר ניתוחים בריאטריים. בעבודה נוספת של פרופ' סגל, פרופ' אלינב ופרופ' הלפרן וחבריהם, שפורסמה לאחרונה, נמצא כי המיקרוביום של עכברים שהפחיתו ממשקלם תרם לעליה מחודשת במשקל, תוך השפעה על הפחתת רמת הפלבונואידים, וכתוצאה מכך להפחתה בהוצאה האנרגטית ועליה במשקל (6). עוד נמצא כי הפחתה בייצור בוטיראט ע"י חיידקי המעי מובילה לעמידות לאינסולין בבני אדם (7).

## מחלת רקמת השומן ממחלה מערכתית

מזה שנים רבות תאי השומן נחשבו לתאים "לא פעילים" - אינרטים, שתפקידם הפיזיולוגי היה כעין מחסן: לאגור שומן במצבי שובע, ולשחרר במצבי רעב. היום ברור כי תאי השומן, מעבר לתפקידם בשמירה על המאזן האנרגטי של הגוף, הנם תאים אנדוקריניים פעילים המפרישים הורמונים, ציטוקינים, פקטורים ואזאקטיביים ופפטידים נוספים. לכן עליה באגירת שומן (Adiposity) הנה בעלת השלכות על טווח רחב של גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים רבים כולל סוכרת.

רקמת השומן יכולה להגיב במהירות למצבי חסר או עודף תזונתיים על ידי היפרטרופיה או היפרפליזיה

(2). לאור זאת מקובל לראות במחלת ההשמנה בסיס להפרעות במספר תחומי חיים: מטבוליות, נפשיות, תפקודיות, כספיות וגם במחלות גידוליות.

## השמנה סוגים רבים לה

בעוד שנהגנו לחשוב כי השמנה הינה מחלה אחת עם טיפול אחיד, הרי שהתפישה כיום היא שקיימים מנגנונים חולניים שונים ורבים, המביאים לתוצאה סופית זהה של אגירת שומן מוגברת בתאי השומן, המובילה להתפתחות תהליכי דלקת רקמתית ומערכתית בגוף השמן. לאחרונה פרסם פרופ' לי קפלן מהארוורד כי קיימים כ-59 סוגים של השמנה (3). יחסי הגומלין בין הגנטיקה, הסביבה והביולוגיה של האדם הם שיקבעו איזה סוג של השמנה הוא יבטא ולאילו תחלואה תוביל השמנה זו. בעיבוד על נתוני מחקר של Gardner נמצא כי כ-15% מהנבדקים, תחת דיאטת אטקינס, עלו במשקל כ-10-0% ממשקלם הבסיסי במשך שנה, ומאידך כ-20% מהנבדקים במחקר העלו כ-0-10% ממשקלם הבסיסי תחת דיאטת אורניש (4,3). תוצאות אלו מדגישות כי אף במהלך מחקר מדעי תחת תכניות הפחתת משקל משמעותיות חלה עליה במשקל, ומניחות את הבסיס לתובנה בדבר ההכרח לפיתוח שינויי תזונה מותאמים אישית. התפתחות דרמטית בהבנת חשיבותה של ההתאמה התזונתית האישית חלה עם פרסום מחקריהם של פרופ' סגל, פרופ' אלינב ופרופ' הלפרן וחבריהם (5). במחקרים אלו הודגמה



רקמת השומן הינה מחלה מערכתית, אשר הימצאותה במערכת אחת משליכה ומעידה על הימצאות תחלואה זו במערכות נוספות. הוכחה להשקפה זו ניתן למצוא בקשר שבין הימצאות רקמת שומן אפיקרדיאלית רבה לבין פיברוזיס כבדי על רקע כבד שומני. נמצא כי שומן אפיקרדיאלי מעל 6 מ"מ בנבדקים עם כבד שומני קשור לטרשת תת קלינית ופיברוזיס כבדי משמעותי, גם לאחר ניטרול כלל גורמי הסיכון המטבוליים (12). עבודות נוספות מדגימות את הקשר בין מידת השומן האפיקרדיאלי, מידת השומן הכבדי, הפיברוזיס הכבדי, וההפחתה התפקודית של שריר הלב (13). על רקע התובנות הללו יצא לאחרונה האיגוד האנדוקריני האמריקאי בנייר עמדה חשוב וחדשני הבא להמיר את הגישה הישנה של תפיסת "השמנה" כמחלה של מידת מסת הגוף במונח רחב יותר: ABCD: ADIPOSITY BASED CHRONIC DISEASE AS A NEW DIAGNOSTIC TERM נייר העמדה הזה מבוסס על תפיסת מחלת ההשמנה מנקודת המוצא של מחלת רקמת שומן מערכתית וסיבוכיה, הגישה הטיפולית אליה והתוצא המבוקש. נייר העמדה הזה מצטרף לקווים המנחים לטיפול בהשמנה, המדרגים את חומרת מחלת ההשמנה על פי סיבוכי מחלת ההשמנה, ועל פי דרוג זה מוכוון הטיפול במחלה. בכך מבקשים מחברי נייר העמדה לשנות את השיח והמינוח של "השמנה" כמקור לסטיגמה ולאפליה, ולהדגיש את הכרוניות והטיפול הרב מערכתי במחלה על פי סיבוכיה ולא על פי מידת מסת הגוף (14).

## עליה חוזרת במשקל

מניעת עליה מחודשת במשקל לאחר הפחתת משקל מכוונת חשובה, וזוכה לתשומת לב מחקרית הולכת וגוברת, בשל ההכרה בהשפעה החולנית של תהליך זה כפי שהודגם במחקר "האחיות" (15). במחקר זה נמצא כי העלייה המחודשת במשקל, לאחר הפחתת כ-11 ק"ג במשך כ-5 חודשים בנשים בגיל הבלות, הייתה קשורה לעליה ברקמת השומן, ולהתפתחות גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים כגון עמידות לאינסולין, בהשוואה למצבן טרם הפחתת המשקל. הסברים לתופעה זו קשורים לשינויים פיזיולוגיים החלים במהלך הפחתת המשקל. אנו מבינים היום כי הקושי לשמר את הפחתת המשקל נובע מהעובדה כי לכל פרט באוכלוסייה ישנה נקודת האיזון המטבולית שלו, המושפעת מהמטען הגנטי, מהסביבה בה הוא חי ומאופי הטיפול. לפיכך נסוין לשנות נקודה זו יתקל במנגנוני הגנה של הגוף לשמר נקודת איזון זו, אשר יוביל בסופו של דבר להחזרת המשקל לנקודת האיזון. בכדי להתגבר ולשנות נקודה זו צריכים להתרחש תהליכים מטבוליים רבים ברמות שונות של הפיזיולוגיה הגופנית. נתעכב על שניים:

1. **שינויים בהורמוני הרעב והשובע:** במחקר שבוצע על 50 נבדקים שמנים הותווה דיאטה נמוכת קלוריות מאוד למשך 10 שבועות, ולאחר מכן הופסקה. 52 שבועות לאחר הפסקת הדיאטה נמצא הורמון הרעב Ghrelin ברמה גבוהה מרמת הבסיס, ורמת הורמוני השובע PYY ו-CCK נמצאה נמוכה מרמת הבסיס (16). במחקר נוסף הודגם כי רמת הורמוני השובע בנבדקים שמנים, נמוכה לאחר ארוחת ניסיון בהשוואה לנבדקים רזים (17).

מחקרים אלו מדגימים את הכשל הפיזיולוגי של הורמוני השובע אצל חולים במחלת ההשמנה, אשר תורמים לעליה במשקל בכלל, ולעליה מחודשת במשקל לאחר הפחתת משקל מכוונת.

2. **הסתגלות מטבולית (Metabolic adaptation):** מוגדרת כהפרש בין קצב חילוף החומרים במנוחה, הצפוי מהפחתת משקל, לקצב חילוף החומרים במנוחה שנמדד בפועל. תובנה זו הינה חדשנית ומרתקת. במחקר על 14 נבדקים, שהשתתפו בתכנית המציאות "לרדת בגדול" בארה"ב נמצא, כי לאחר 30 יום הפחיתו הנבדקים כ-58 ק"ג בממוצע, תוך הפחתת כ-610 קק"ל/יום מקצב חילוף החומרים הבסיסי במנוחה (RMR). לאחר כ-6 שנים הנבדקים העלו בחזרה כ-41 ק"ג, אך עדיין קצב חילוף החומרים במנוחה היה נמוך ב-704 קק"ל/יום, וההסתגלות המטבולית הייתה נמוכה ב-499 קק"ל/יום (18). תופעה זו של צמצום משמעותי של קצב חילוף החומרים במנוחה עשויה להסביר את הקושי לשמר את הפחתת המשקל לאורך זמן בתכניות לשינוי הרגלי חיים. במחקר

נוסף בו השוו את תוצאות נבדקים אלו לתוצאות 14 נבדקים, שעברו ניתוח בריאטרי-מעקף קיבה נמצא, כי לאחר כשנה תופעה זו של הסתגלות מטבולית נמצאה בנבדקי "לרדת בגדול" אולם לא נמצאה בנבדקים אשר עברו ניתוח מטבולי, והייתה קשורה ביחס ישיר לאחוז ההפחתה ברמת ההורמון לפטין וקצב הפחתת המשקל (19).

## טיפול

לאור כל האמור לעיל נקל להבין כי הטיפול במחלת ההשמנה חייב להיות מותאם אישית, מקיף ולאורך כל החיים, בהיות התהליך כרוני. לפיכך הוא מחויב לכלול מחויבות אישית של החולה לשינוי הרגלי חייו, כמו גם מחויבות חברתית על כלל רמותיה לאפשר שינוי ושמירת הרגלי חיים בריאים.

### שינוי הרגלי חיים (20)

הפחתה של 500-700 קק"ל/יום מסך הקלוריות היומי, תוך בניית תפריט, המתחשב בהעדפות וברקע של החולה. התפריט המומלץ יכול לכלול דיאטה ים תיכונית, DASH, דלת פחמימות, דלת שומן, רבת חלבון או צמחונית.

### פעילות גופנית

אירובית לפחות 150 דקות פעילות גופנית בשבוע, מחולקת ל-3-5 ימים, פעילות כנגד התנגדות: 2-3 פעמים בשבוע.

### טיפול תרופתי

לבעלי BMI שווה או מעל 27 עם 2 גורמי סיכון, או BMI מעל 30 קק"מ<sup>2</sup> (יש לקרוא את ההתוויות והוראות הנגד במובאה).

פנטארמין (רדיון) פועל כמשחרר נוראפינפרין מרכזי. מפחית כ-3.6 ק"ג מעבר לקבוצת הביקורת. אורליסטאט (קסניקל). מעכב ליפאז במעי.

מפחית 2.9-3.4 ק"ג מעבר לקבוצת הביקורת. לורקאסרין (בלויק), אגוניסט לקולטן מרכזי לסרוטונין, מפחית 3.6 מ"ג מעבר לקבוצת הביקורת. ליראגלוטייד 3.0 מ"ג (סקסנדה), אגוניסט להורמון GLP1. מפחית 5.8 מ"ג מעבר לקבוצת הביקורת.

### טיפול ניתוחי

מותווה ב BMI מעל 35 עם 2 גורמי סיכון, או שווה ומעל 40.

פער הטיפול שהיה קיים עד לאחרונה, בשל חסר טיפול תרופתי משמעותי, הביא להתפתחות הענף של הכירורגיה הבריאטרית. המחקר פורץ הדרך בתחום הינו מחקר שבדי, אשר עקב במשך כ-20 שנה אחרי כ-4000 חולים שנותחו ניתוחים בריאטריים, בהשוואה לחולים שטופלו שמרנית על ידי שינוי הרגלי חיים. ממחקר זה למדנו בפעם הראשונה כי הפחתת משקל לאחר ניתוחים אלו מסוגלת למנוע באופן יחסי תמותה ממחלות לב וכלי דם ב-53% (10). אולם החשיבות המשמעותית של מחקר זה הייתה בהסטה הדגש מניתוח בריאטרי, השם דגש על הפחתת המשקל, לניתוח מטבולי, השם

**הממצאים המפתיעים ממחקר ה-SOS שפורסם לאחרונה, מדגימים כי ההפחתה של כ-50% בתמותה הקרדיווסקולרית במעקב של 18 שנה לאחר ניתוחים בריאטריים לא הייתה קשורה למידת מסת גוף התחלתית, אלא דווקא לרמות האינסולין. ממצא הבא לחזק את ההנחה כי מחלת ההשמנה אינה קשורה למסת הגוף, אלא לתפקוד ולפיזור רקמת ותאי השומן**

דגש על התוצאות המטבוליות. מחקר זה הדגים במעקב של 20 שנה כי אחוז חולי הסוכרת פחת בצורה משמעותית לאחר הניתוח, ולא היה תלוי במידת הפחתת המשקל, או במשקל ההתחלתי של המטופלים (21). מחקר נוסף במנותחים בריאטריים הדגים כי כ-60% מחולי הסוכרת "ספגו" את מחלת הסוכרת כלומר שיפרו בצורה משמעותית את איזון הסוכר עד כדי נירמול הערכים ללא הזדקקות לטיפול. מחקרו על כ-2000 סוכרתיים מאוכלוסיית מבוטחי שרותי בריאות כללית ביסס ואישר ממצאים אלו אף לתקופה ארוכה יותר, ומצא ספיגה של מחלת הסוכרת לאחר 5 שנים ב-50% מהמנותחים בכל 3 השיטות הניתוחיות (22).

## לסיכום

בסיכום תובנות אלו נמצאו למדים כי מגפת ההשמנה אינה פוסחת על ישראל, וכי בתנאים הסביבתיים והחברתיים הקיימים היום יש חשש כי מפנה זו תגבר בשנים הבאות. ההבנה וההפנמה כי מחלה זו הינה רב מערכתית, כרונית, מבוססת על הפרעות פיזיולוגיות לתפקוד התקין של רקמת השומן, ועשויה להיות שונה בין פרט אחד למשנהו, צריכה להוביל לטיפול במגפה זו במעגלים הרחבים ביותר האפשריים מהכלל אל הפרט. קרי חקיקה ואחריות ממשלתית לתכנית כוללת למאבק במחלת ההשמנה דרך אחריות ציבורית, חברתית ועירונית, עבור באחריות משפחתית, וכלה באחריות אישית. מאידך עלינו כחברה מוטלת האחריות לשנות את השיח והסטיגמה של מחלת ההשמנה, תוך חתירה למציאת הפתרונות הנכונים, המותאמים אישית לכל לוקה במחלה.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**



לצד ההבנה ההולכת ומתגבשת כיום לגבי הרקע הגנטי לסרטן המעי הגס, מתפתח המחקר של גורמי סיכון סביבתיים ותזונתיים, ושל האינטראקציה המרתקת בין תזונה, מיקרוביום, מטבוליזם והגנום האנושי. משערים כי בשנים הקרובות פרופיל אישי של אורח חיים, מדדים מטבוליים, מיקרוביאליים וגנטיים יאפשר חיזוי מדויק לתחלואה בסרטן המעי הגס, ומכאן מניעה אופטימלית ושימוש מושכל במשאבים

# סרטן המעי הגס - גנטיקה, אורח חיים ומה שביניהם

נעמי פליס איסקוב, RD MSc

דיאטנית קלינית, השירות לממאיריות במערכת העיכול, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד בביה"ח איכילוב  
ד"ר רויטל קריב, MD  
מנהלת השירות לממאיריות במערכת העיכול, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד בביה"ח איכילוב

## מגמות בהיארעות, המצאות ותמותה מסרטן בעולם

מחלת הסרטן לסוגיה מהווה כיום אחוז ניכר ממקרי התחלואה והתמותה בעולם. מדי שנה נוספים כ-14 מיליון מקרים חדשים של סרטן ומהם 8.2 מיליון נפטרים (1). סוגי הסרטן השכיחים הם סרטן השד, הריאות, המעי הגס, הערמונית, הקיבה וסרטן הכבד (לפי שכיחותם) (2). לאורך העשורים האחרונים יורדת שכיחות סוגי הסרטן המשויכים לזיהומים כמו הליקוברקט פילורי, הפטיטיס ווירוס הפאפילומה (הקשורים לסרטן הקיבה, הכבד וצוואר הרחם בהתאמה), ולעומת זאת עולה שכיחות סוגי הסרטן המשויכים לחשיפות לגורמי אורח חיים וסביבה כגון עישון, תזונה, סביבה (קרינה,

המעי הגס קצב התפתחות הדרגתי ואיטי יחסית, מנגעים טרום-ממאירים (פוליפים) ועד לסרטן פולשני (אדנוקרצינומה), שיכול להימשך לאורך 10-5 שנים. לכן, במקרה של סרטן זה מתאפשרת הזדמנות למניעה ראשונית ע"י גילוי מוקדם והסרה אנדוסקופית של פוליפים (4).

המחקר לאורך השנים מיצב את סרטן המעי הגס כמחלה בעלת היבטים גנטיים משמעותיים. זאת למרות, שידוע כי תחלואה תורשתית קשורה רק לכ-35% ממקרי סרטן המעי הגס (5), וכי רוב גידולי המעי הגס הינם ספואדיים (ללא רקע משפחתי), וקשורים ככל הנראה לגורמי סביבה ואורח חיים. בשנת 1989 פרופ' בודמר חשף לראשונה את הקשר שבין מוטציה בגן APC לבין סרטן המעי הגס (6), אחרי ולאורך שנות ה-80 פרופ' ווגלסטיין

קיימות עדויות ראשוניות כי המגוון המיקרוביאלי במעי קשור לגנטיקה לפתח פוליפים וגידולים במעי הגס, וכי רכיבים אורגניים ואנאורגניים ממקור חיידקי הבאים במגע עם תאי אפיתל המעי כולל החומר הגנטי שלהם, הינם בעלי חשיבות בתהליכים אלו

זיהום אויר ואסבסט), ולחשיפות הורמונאליות (1,2). שינויים אלו נראים בעיקר במדינות שבהן חלה עליה ברמת ההכנסה הלאומית. מגמות אלו מרמזות על השפעת תהליך המודרניזציה המערבית הכולל שיפור הסקירה, הגילוי המוקדם והאבחון של סרטן, אך גם עליה בחשיפה לגורמי סיכון תזונתיים, סביבתיים, מטבוליים והורמונאליים לסרטן (1). בסקירה זו נתמקד בסרטן המעי הגס כמודל למחלה המושפעת הן מתורשה והן מסביבה, תוך מתן דגש לפן התזונתי, והמשמעותיות הקליניות הנגזרות מכך לשם אבחון, טיפול ומניעה.

## סרטן המעי הגס - רקע, פתוגנזה וגורמי סיכון עיקריים

סרטן המעי הגס נוצר מתאי אפיתל במעי הגס והרקטום, שהם בעלי שיעור תחלופה גבוה במיוחד. האזור חשוף הן לגורמים עצמיים (כמו גורמי דלקת והורמונים מזרם הדם), והן לגורמים סביבתיים: תזונה, מטבוליטים של מזון והמיקרוביום (אכולוסיית המיקרואורגניזמים במעי) (3). לסרטן

ועסק בקשר שבין צריכת שומן לסיכון לסרטן המעי הגס באוכלוסייה יפנית (15). מאז תוצאות מחקר זה נתמכו ע"י מחקרים רבים נוספים, וכיום ניתן לזהות מספר גורמי סיכון התנהגותיים המבוססים היטב: עישון (16,17), עודף משקל והשמנה בטנית (18-20), היעדר פעילות גופנית ואורח חיים יושבני (21-23), הפרעות בשעות שינה ובפעילות השעון הביולוגי (24,25), צריכה גבוהה של בשר אדום ומעובד, מלח ואלכוהול, וצריכה נמוכה של סיבים תזונתיים (26,29). מנגנוני הפעילות של כל אחד מאלו נחקרו רבות בנפרד, וכן מספר מחקרים התייחסו לדפוס תזונה שלמים (30-34). דפוסי תזונה שנקשרו לסיכון נמוך יותר לסרטן המעי הגס ביחס לתזונה המערבית, כוללים תזונה ים תיכונית, תזונה צמחונית, ותזונה מבוססת צומח (32-35). מחקר ה-Adventist Health Study שפורסם לאחרונה הדגים סיכון נמוך לסרטן המעי הגס בקרב צמחונים לעומת אוכלי-כל, כאשר מבין כל קבוצות הצמחונים התבלט במיוחד דפוס תזונתי הקרוי Pescovegetarians (31). קבוצת צמחונים אלו הראו את הקשר השלילי החזק ביותר עם היארעות סרטן המעי הגס לעומת אוכלי-כל, להבדיל מקבוצות צמחונים מסוגים אחרים, גם בריבוד לפי מין ומוצא אתני. מניתוח שאלוני תזונה שמילאו המשתתפים עולה כי הם אכלו/צרכו דגים ומאכלי-ים, וכן ביצים ומוצרי חלב בכמויות קטנות יחסית לתזונה המערבית הטיפוסית (מנת דג 2-3 פעמים בחודש, ביצה 1-2 בשבוע, מנת יוגורט אחת ביום) (33). תוצאות דומות נמצאו גם במחקרים גדולים אחרים, המדגישים צמחונות הכוללת דגים כגורם מגן מפני סרטן המעי הגס (36-38). מתוך מגוון העדויות, נוסחו המלצות רשמיות של ארגון הבריאות העולמי, ושל החברה האמריקאית לחקר הסרטן להפחתת הסיכון לסרטן, לאכול/סייה הבריאה ולחולל סרטן מחלימים (29,39). ממצאים המחזקים המלצות אלו מגיעים ממחקרי מעקב, אשר בדקו את הקשר בין אורח חיים בחזק המלצות אלו לבין התפתחות סרטן. מחקרים אלו הראו כי קיום ההמלצות משויך לירידה של 5%-60% מהסיכון להיארעות או תמותה מסרטן, וביניהם מודגש סרטן המעי הגס (40-42).

ושותפיו, ורבים אחרים בהמשך, חשפו שינויים גנטיים נוספים בעלי משמעות רבה בתהליכי התפתחות סרטן והתקדמותו (7-9). כמו כן זוהו פרופילים גנטיים אשר נמצאו בחולים עם סרטן מעי גס כמגנים מפני תמותה או הישנות של המחלה (10,11). היווצרותם של מאגרי מידע גנטיים רחבי היקף בכל העולם, וביסוס של טכנולוגיות חדשות לניתוח נתונים, מאפשרים בשנים האחרונות זיהוי מדויק של סמנים גנטיים הקשורים בהתפתחות או התקדמות הגידול ובהתאמת טיפול אופטימלי במחלה. באשר לגילוי מוקדם, כיום תכניות למניעת סרטן המעי הגס מתבססות בעיקר על גיל, ופחפיל התחלואה בפוליפים/בסרטן בפרט ומשפחתו (4), דהיינו על סמנים לגורמים התורשתיים למחלה, ופחות על חשיפה סביבתית או גורמים מטבוליים (12).

משערים כי הסיכון המיוחס לחשיפות סביבתיות לסרטן המעי הגס הינו 40%-50% (13,14), וכי 15% מכלל מקרי המוות המשויכים לסרטן קשורים לתזונה לא בריאה והשלכותיה (10). המחקר הראשון בתחום התפרסם ע"י ווינדר,



## גורמי תזונה המצויים במחקר

גורמי תזונה והתנהגות נוספים נמצאים עדיין בשלבי מחקר, וטרם ניתנה להם התייחסות בהנחיות הרשמיות של ארגוני הבריאות. אלו כוללים העדפה של שיטות בישול של מזון, מניעת מגוון תוצרי לוואי של תעשיות המזון, והתייחסות לאינטראקציות בין גנטיקה ותזונה או בין תזונה ומיקרוביום.

## שיטות בישול מזון

מחקרים מראים כי בישול בשר בטמפרטורות גבוהות (כגון טיגון, צליה על האש או פחמים), במגע ישיר עם מקור החימום, בדרגת בישול גבוהה (well done) או בבישול ארוך, מעודדים יצור של חומרים קרצינוגניים במזון (43-45). אלו קבוצה של חומרים הנקראים באופן כולל אמינים-הטרורציקליים (Heterocyclic amines) והידרו-קרבונים-ארומטיים (Aromatic hydrocarbons), שבנוסף להשפעתם הישירה על המעי, הם גם מעודדים עליה ביצור תרכובות חנקן ניטרוז-אמיניות (N-nitroso) שהן בעלות השפעה קרצינוגנית בעצמם על תאי רקמת המעי (44,46,47). חומרים אלו נמצאים בכל סוגי הבשר - בשר אדום, עוף, הודו ודגים, וגם במוצרי מזון מעובד ומעושן. קבוצה נוספת של חומרים בעלי פוטנציאל דלקתי וקרצינוגני הנוצרים בעת בישול הם Advanced glycation end products (AGEs) (Advanced lipoxidation end products-I (ALEs) (48). אלו נוצרים למעשה בכל מזון שעובר ריאקציית מיילארד (השחמה), ולהבדיל מהקרצינוגנים הנ"ל תכולתם אינה מתרכזת בעיקר במזון מן החי, ויכולה להיות גבוהה גם בתזונה מבוססת צומח, כל עוד המזון בה מעובד או שבושל בטמפרטורות מאוד גבוהות (230°C). המזונות העשירים ביותר ב-AGEs ו-ALEs נצפו במוצרי בשר מעובד, או המבושל בבישול ארוך (49), אך גם במוצרי מאפה שונים, דגני בוקר, מזונות המכילים שוקולד, אגוזים או בוטנים, מזונות משומרים מפוסטרים, ומוצרי חלב מעובדים (50). תזונה דלה ב-AGEs ו-ALEs מבוססת בעיקר על מזון נא, או שבושל בשיטות הכוללות טמפרטורות נמוכות (כגון אידוי, בישול בנזלים כמו מרק או רוטב ועוד). נמצא כי רק כ-10% מה-AGEs ו-ALEs הנצרכים מהמזון נספגים אל מחזור הדם, והם קשורים במגוון נזקים רחבי היקף, הכוללים התפתחות עמידות לאינסולין, נזק לכלי דם ונזק עצבי (51-53). יתר ה-AGEs נותרים במעי ונקשרים לתהליכי דלקת וחלוקה תאית מואצת באפיתל המעי (54).

## תוצרי לוואי של תעשיות המזון

מחקרים אחרונים מציגים את ההשפעה הקרצינוגנית של מזנהים סביבתיים המצטברים במזון במהלך תהליכי גידול, ייצור או עיבוד שונים. מדובר במתכות טוקסיות הנפוצות במזונות שונים כגון ארסן (As), קדמיום (Cd), נחושת (Hg), עופרת (Pb), חומרי הדברה מסוימים ועוד רבים אחרים. רובם מסיסי שומן ולכן מצטברים במקורות תזונתיים עשירים בשומן, בעיקר במזונות שמנים מן החי, ופחות בדגנים וירקות (55). בסדרה של מספר סקרי תזונה, שנערכו בספרד בין השנים 2000-2008, נמדדה כמות הטוקסינים הסביבתיים בדגימות מזון של מזונות נפוצים בתזונה המקומית. נמצא כי כמותם עלתה משמעותית עם השנים, וכי

המקור העיקרי היה מוצרי בשר אדום (56), אך גם דגים ופירות ים (57). כמות המזהמים האורגניים לא הייתה שונה בין בשר קונבנציונאלי לבין בשר בגידול אורגני, ובמקרה של בשר כבש אף ההפך (58). שיטות בישול כגון צליה, אפיה וטיגון לא שינו את

כמות המזהמים בסוגי הבשר השונים, אך צורות בישול שבהם סולק חלק מהרכב השומן של הבשר הועילה במידה מסוימת בהפחתתם (55).

## יחסי גומלין בין גורמי תזונה ומיקרוביום

נישה מחקרית המעוררת הדים רבים ונראית כמבטיחה מבחינת השלכות מעשיות על מניעה של סרטן המעי הגס, היא חקר המיקרוביום-מגוון החיידקים, הוורוסים והפטריות במערכת העיכול. מחקרים רבים בשנים האחרונות קושרים בין מגוון תחלואות רחב למיקרוביום, כגון מצבים מטבוליים (59), דלקתיים (61,60) נוירולוגיים (63,62), ופונקציונאליים (64), כמו גם תהליכים סרטניים במערכת העיכול (66,65). קיימות עדויות ראשוניות כי המגוון המיקרוביאלי במעי קשור לנטייה לפתח פוליסים וגידולים במעי הגס, וכי רכיבים אורגניים ואנאורגניים ממקור חיידקי, הבאים במגע עם תאי אפיתל המעי כולל החומר הגנטי שלהם, הינם בעלי חשיבות בתהליכים אלו (67-70). במטא-אנליזה רחבה, שסקרה לאחרונה את הנושא, נראה כי חולי סרטן המעי הגס מציגים באופן עקבי הרכב חיידקים שונה משל ביקורות בריאות, עשיר יותר בזני חיידקים מסוימים, ומצומצם יותר בזנים אחרים (71).

מעבר למיקרוביום עצמו, מחקרים שונים מדגישים כי למטבוליטים שניוניים לפעילות הביולוגית של המיקרוביום השפעה מקומית על רקמת המעי. רוב ההשפעה הביולוגית של מטבוליטים אלו מתקיימת לאורך מערכת העיכול, אך חלקם נספגים אל מחזור הדם, והם בעלי השפעה סיסטמית רחבה גם על איברים רחוקים (68,67). לצד מטבוליטים 'מיטיבים' (ובעיקרם חומצה בוטירית, פולאט ובוטיון), נוצרים גם מטבוליטים 'מזיקים', המעודדים תהליכים דלקתיים, ולכן הם בעלי פוטנציאל נאופלסטי: תרכובות חנקן, מטבוליטים שניוניים של מלחי מרה, פולימינים, תרכובות ROS (Reactive oxygen species) ועוד (72,68).

## תגובת המיקרופלורה לשינויים תזונתיים

בנוסף להשפעות הידועות של טיפול תרופתי על המיקרוביום (כגון אנטיביוטיקה, מעכבי משאבות מימן ועוד) (74,73) אחד הגורמים המשפיעים ביותר על הרכב ומגוון המיקרואורגניזמים במעי הינו דפוס תזונתי. תזונה עשירה בסיבים תזונתיים ופחמימות מורכבות ממקורות כמו דגנים מלאים, ירקות ופירות נמצאה קשורה בהרכב מיקרואורגניזמים המקיים תסיסה סכרוליתית (Saccharolytic fermentation),

ויוצר מטבוליטים שניוניים 'מיטיבים' כמו חומצות שומן קצרות שרשרת וויטמינים שונים. לעומת זאת, תזונה עשירה בחלבון ושומן קשורה בהרכב מיקרואורגניזמים אחר, המקיים תסיסה פרוטאוליטית (Proteolytic fermentation) ובייצור

**מבין כל קבוצות הצמחונים התכלט במיוחד דפוס תזונתי הקרוי Pescovegetarians. קבוצת צמחונים אלו הראו את הקשר השלילי החזק ביותר עם היארעות סרטן המעי הגס לעומת אוכלי-כל, להבדיל מקבוצות צמחונים מסוגים אחרים, גם בריבוד לפי מין ומוצא אתני. מנייתו שאלוני תזונה שמילאו המשתתפים עולה כי הם אכלו דגים ומאכלי-ים, וכן ביצו מוצרי חלב בכמויות קטנות יחסית לתזונה המערבית הטיפוסית**

מטבוליטים שניוניים 'מזיקים' (66,65) תזונה העשירה בתרכובות גופרית, ברזל מן החי (heme), תרכובות ניטרוזאמיניות, אמינים הטרורציקליים, הידרוקרבוניס ארומטיים AGEs, משפיעה גם היא על המיקרוביום להאצה של תהליכים דלקתיים ברקמת המעי, חדירות המעי, פרוליפרציה תאית ושינויים גנטיים בתאי האפיתל.

מתוך מגוון המחקרים בתחום לא ניתן להצביע על מיקרואורגניזם, מטבוליט, או רכיב מזון אחד, שאחראי בעיקרו על הקשר בין תזונת האדם לבין הסיכון לסרטן המעי הגס, או למניעת המחלה. מחקרים מהשנים האחרונות הראו כי ניתן לערוך שינויים חדים בהרכב המיקרוביום במעבר מתזונה מבוססת צומח לתזונה מבוססת חי, תוך פרק זמן קצר של מספר ימים (75). עם זאת, ככל הנראה שינויים קצרי טווח בתזונה אינם משנים לחלוטין את האנטרוטיפ (דומיננטיות של זן אחד עיקרי של חיידקים) של האדם ולשם כך נדרשת התערבות ארוכה יותר (76). מחקר התערבותי חלוצי בתחום שהתפרסם בשנה שעברה, כלל מעבר מתזונה מערבית עשירה בחלבון ושומן לתזונה מבוססת צומח עשירה בסיבים וההפך. החוקרים אפיינו את המיקרוביום, המטבולום, סמנים דלקתיים וסרטניים מרקמת מעי של משתתפים בריאים לפני ואחרי ההתערבות. לאחר שבועיים בלבד של תזונה מבוססת צומח נראתה עליה משמעותית של פי 2.5 בייצור הבוטיראט (מטבוליט מיטיב), ירידה בכ-70% ממלחי המרה השניוניים (מטבוליט מזיק), ירידה משמעותית בפרוליפרציה תאית ובריוח תאי חיסון ברקמת המעי (77). ממצאים אלו ורבים אחרים מבססים את ההבנה כי המיקרוביום והמטבולום משחקים תפקיד משמעותי בתיווך הקשר שבין תזונת האדם לבין תהליכים סרטניים במעי, ומרמזים כי אלו דינאמיים ונתונים להתערבות תזונתית.

## סיכום וכיוונים עתידיים

לצד ההבנה ההולכת ומתגבשת כיום לגבי הרקע הגנטי לסרטן המעי הגס, מתפתח תחום המחקר של גורמי סיכון סביבתיים ותזונתיים ושל האינטראקציה המרתקת בין תזונה, מיקרוביום, מטבוליזם והגנום האנושי. משערים כי בשנים הקרובות פרופיל אישי של אורח חיים, מדדים מטבוליים, מיקרוביאלים וגנטיים יאפשר חיזוי מדויק לתחלואה בסרטן המעי הגס, ומכאן מניעה אופטימלית ושימוש מושכל במשאבים.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר





על פי נתונים מארה"ב נמצא, שלאחר כניסתן של תרופות יעילות לטיפול באוסטיאופורוזיס בשנות ה-90 החלה להסתמן ירידה ברורה בהיארעות שבירי ירך. ניתן לשער שירידה זו חלה הודות לשיפור ביכולת לאבחן אוסטיאופורוזיס, שימוש גובר בבדיקות צפיפות עצם ומתן טיפול הולם. לאחרונה מסתמן היפוך במגמה, ושעור שבירי הירך החל לעלות, ולא בשל שינויים באבחון או בטיפול

# התפתחות האבחון והטיפול באוסטיאופורוזיס

ד"ר איריס ורד

מנהלת השרות למחלות עצם ומינרלים, המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

אוסטיאופורוזיס מתאפיין בשנייה כמותיים ואיכותיים של רקמת העצם ונטייה לשברים. השברים האופייניים למחלה (בעיקר בחוליות עמוד בשדרה, צוואר הירך, אמה, זרוע ואגן) קורים בעקבות חבלות לא משמעותיות. השברים האוסטיאופורוטיים הם גורמי תחלואה, ירידה תפקודית ואף תמותה מוגברת לחולים, מקור סבל למשפחותיהם ועול כלכלי לחברה כולה. אמצעים לאבחון מוקדם של אוסטיאופורוזיס קיימים מסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת, וטיפולים בעלי יעילות מוכחת למניעת שברים נכנסו לשימוש כעשור לאחר מכן. ארגונים מקצועיים, ועמותות חולים ברחבי תבל, הביאו להעלאת המודעות בציבור למחלה, ולהכללת אמצעי האבחון והטיפול בתכניות בריאות ממלכתיות.

בשנים האחרונות חלו מספר התפתחויות חשובות ביכולת להעריך את מידת הסיכון לשברים, והתאמת טיפול הולם למניעתם.

## אבחון

אבחון אוסטיאופורוזיס התבסס בעבר הרחוק על היארעות שבר אופייני למחלה, או על רושם לדלילות של רקמת העצם בצילום רנטגן. בדיקות צפיפות עצם בשיטת DXA קיימות מזה כ-30 שנה, והן הפכו לסטנדרט לאבחון מוקדם של אוסטיאופורוזיס. ניתן

הסיכון לשברים מוגבר הן בחולי סוכרת 1 והן בסוכרת 2. במעקב של 7 שנים אחר כ-58,000 נשים בקנדה התברר, שמשך הסוכרת משפיע על הסיכון לשברים, גם לאחר תיקון לתחלואה נוספת, נפילות וטיפול תרופתי. לאחר 10 שנות סוכרת נצפתה עליה של 47% בכל סוגי השברים העיקריים, ועלייה של 210% בסיכון לשבירי ירך. מחלות קרדיווסקולריות, נירופתיה ו-HbA1c מוגבר קשורים לסיכון גבוה במיוחד לשברים בחולי סוכרת

של אוסטיאופורוזיס, כפי שנקבעה על ידי ארגון הבריאות העולמי ב-1994, למקרים בהם לא אירע עדיין שבר אוסטאופורוטי (1).

## הערכת סיכון לשברים

הסיכון לשברים נקבע אמנם על ידי מדד צפיפות העצם, אך גם על ידי מספר רב מאד של גורמי סיכון, ביניהם גיל מתקדם, סיפור אישי או משפחתי של שברים, עישון, צריכה מופרזת של אלכוהול, מחלות רקע ותרופות שונות. כך קורה, שהסיכון לשברים יהיה נמוך אצל אישה צעירה ובריאה עם צפיפות עצם בטווח האוסטאופורוטי, בעוד שאדם קשיש עם תחלואת רקע נמצא בסיכון גבוה, גם בנוכחות צפיפות עצם שאיננה מוגדרת כאוסטיאופורוטי. הגישה הטיפולית צריכה להיות כמובן שונה בשני המקרים. למעשה, רוב השברים האוסטיאופורוטיים קורים באנשים, שכביכול אין להם אוסטיאופורוזיס על סמך מדדי צפיפות עצם (2,3).

צפיפות העצם מגדירה סיכון יחסי לשברים, אך לצורך החלטה על טיפול יש להעריך את הסיכון האבסולוטי לשבר. לשם כך פותחו אלגוריתמים שונים, הכוללים גורמי סיכון קליניים, יחד עם מדדי צפיפות עצם. התחשיב שזכה להכרה הנרחבת ביותר הוא FRAX, אשר פותח באוניברסיטת שפילד בחסות ארגון הבריאות העולמי (4). FRAX זמין מ-2008 באינטרנט, ומספק הערכת סיכון

לשברים האוסטיאופורוטיים העיקריים בכלל, ולשבר צוואר הירך בפרט. החישוב נעשה לפי גיל, מגדר, גובה, משקל, צפיפות העצם בצוואר הירך, ומספר גורמים קליניים: שבר בעבר, שבר ירך להורה, עישון, שימוש בתרופות ממשפחת הגלוקוקורטיקואידים, דלקת מפרקים שגורנית





היפוגליקמיה, הפרעות ראייה, נוקטוריה, הפרעות שווי משקל עקב נזירות, נפילות לחץ דם ותנועתיות מוגבלת של מפרקים. הקשר בין סוכרת לעצם אינו מפתיע, לאור ריבוי מסלולים משותפים למשק העצם ולמשק הגלוקוז. לציטוקינים שונים המופרשים על ידי תאי השלד (כגון אוסטאוקלין, סקלרוסטין, IGF1 ו-RANKL), ולהורמונים המופרשים מהבלב (אינסולין ואמילין), יש השפעות הן על משק העצם, והן על משק הסוכר. הסיכון לשברים מוגבר הן בחולי סוכרת 1 והן בסוכרת 2 (10). במעקב של 7 שנים אחר כ-58,000 נשים בקנדה התברר, שמשך הסוכרת משפיע על הסיכון לשברים, גם לאחר תיקון לתחלואה נוספת, נפילות וטיפול תרופתי (11). לאחר 10 שנות סוכרת נצפתה עליה של 47% בכל סוגי השברים העיקריים, ועליה של 210% בסיכון לשברי ירך. מחלות קרדיווסקולריות, נזירות ו-HbA1C מוגבר קשורים לסיכון גבוה במיוחד לשברים בחולי סוכרת.

## נטילת תרופות

**מעכבי משאבת פרוטונים (PPIs)** נמצאים בשימוש נרחב לצרבת, ולהפרעות אחרות במערכת העיכול העליונה. שימוש ממושך ב-PPIs נקשר לסיכון מוגבר פי 2 לנפילות שהצריכו אשפוז, ושיעור דומה של סיכון מוגבר לשברים. צרכני PPIs דווחו על שיעור גבוה יותר של גורמי סיכון לנפילות כגון: סחרחורת, תחושה לקויה ברגליים ופעילות גופנית מופחתת (12).

**תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מסוג SSRIs.** מטה-אנליזה של 12 מחקרים העלתה, כי תרופות אלו מעלות סיכון לשברים אוסטאופורוטיים עיקריים בכ-70%, לא ברור אם עקב הגברת סיכון לנפילות, או עקב השפעה על תכונות העצם (13). תרופות אלו מצטרפות לרשימה המוכרת של תרופות, שהשפעותיהן על אוסטאופורוזיס ידועות מזמן כגון גלוקוקורטיקואידים, כימוטריפיה, תרופות לאיפילסיה, תכשירי תיחאיד ותרופות נוגדות הורמוני מין.

## היסטוריה של שברים

שבר קודם בגיל מבוגר הוא אחד מסימני הסיכון, בעלי יכולת ניבוי חזקה לשברים אוסטאופורוטיים (14). שברי חוליות, האופייניים למחלה, קורים לעיתים קרובות בצורה סמויה, ומתגלים רק בבדיקות דימות (שברים רדיוגרפיים). בסקר NHANES 2013-2014 נמצא כי רק 8% מאלה שאובחנו עם שברי חוליות ידעו על שבר בעבר, ושבר בחוליה אומת בבדיקת דימות רק אצל 21% מאלה שדיווחו על שבר (15). שבר רדיוגרפי בחוליה מנבא סיכון לשברים נוספים במידה דומה ליכולת הניבוי של שבר קליני. יש טעם לכן, לערוך במקרים מסוימים חיפוש פעיל אחר שברים בעמוד השדרה (16) על ידי צילום צדדי של עמוד השדרה הגבי והמתני, או דימות של החוליות במנח צדדי ע"י מכשיר צפיפות העצם (VFA).

## טיפול

לאחר הערכת הסיכון ניתן להחליט אם יש צורך בטיפול תרופתי למניעת שברים, או שניתן להסתפק בהמלצות לאורח חיים בריא, כולל הנחיות לתזונה ולפעילות גופנית סדירה, מגוונת ומהנה.

## תוספי סידן

צריכת סידן ממזון או מתוספים, השלמת חוסר בוויטמין D וצריכת מספקת של חלבון הם האמצעים הלא-תרופתיים הנפוצים ביותר. בשנים האחרונות יש נטייה להמעיט בצריכת תוספי סידן, עקב חששות שהעלו לגבי הגברת סיכון למחלות לב וכלי דם. בפרסום עדכני של 7 שנות מעקב שנערך בבריטניה על 502,664 נשים וגברים בגיל 69-40 לא נמצא סיכון קרדיווסקולרי מוגבר כתוצאה מנטילת תוספי סידן, או ויטמין D, או שניהם (17). במטה-אנליזה של 18 מחקרים שכללו כ-103,000 משתתפים נמצאה תועלת צנועה, אך מובהקת, למניעת שברים ע"י נטילת תוספי סידן וויטמין D, ולא נמצאה עדות ברורה לנזק. מסקנת המחקר הייתה שהסבירות לתועלת מנטילת סידן וויטמין D גבוהה פי 8.7 מהאפשרות לנזק קרדיווסקולרי (18).

## טיפולים תרופתיים

קיימות תרופות יעילות מסוגים שונים, אותן ניתן להתאים למטופלים באופן פרטני על פי פרופיל הבטיחות והיעילות הייחודי לכל תרופה. מרביתן

הרשום כיום לאוסטיאופורוזיס. התרופה נקשרת לקולטן של הורמון הפרתירואיד על פני התאים האוסטאובלסטיים, ומעודדת בניית עצם חדשה. התרופה ניתנת בדריקה תת-עורית יומית. פרק הזמן שנמצא יעיל ובטוח לטיפול בתכשיר זה הוא שנתיים. בסיום הטיפול יש להתחיל באחד התכשירים המעכבים את פירוק העצם.

## הערכת יעילות הטיפול

הטיפולים השונים לאוסטיאופורוזיס נבחנו במחקרים מרובי משתתפים, אך ברמת הפרט קשה להעריך את יעילות הטיפול, מכיוון שהשינויים במדדי צפיפות העצם, המתרחשים תוך שנים ספורות, הם לעיתים קרובות קטנים יותר ממסטיית המדידה הפרטנית. מקובל כי שימור או שיפור צפיפות העצם יכולים להעיד על הצלחה בטיפול, ואילו ירידה בצפיפות העצם או היארעות שבר אוסטאופורוטי הם תוצאה בלתי מספקת. בשנים האחרונות יש שימוש גובר בבדיקת סמנים ביוכימיים של העצם, P1NP ו-CTX לצורך מעקב (21). סמנים אלה הם מקטעים של הקולגן הייחודי של העצם, המופרשים לדם, ורמתם משתנה במהירות בתגובה

**בפרסום עדכני של 7 שנות מעקב שנערך בבריטניה על 502,664 נשים וגברים בגיל 40-69 לא נמצא סיכון קרדיווסקולרי מוגבר כתוצאה מנטילת תוספי סידן, או ויטמין D, או שניהם. במטה-אנליזה של 18 מחקרים שכללו כ-103,000 משתתפים נמצאה תועלת צנועה, אך מובהקת, למניעת שברים ע"י נטילת תוספי סידן וויטמין D, ולא נמצאה עדות ברורה לנזק**

לטיפול: יורדת תוך טיפול הנוגד את פירוק העצם, ועולה עם טיפול המעודד בניית עצם חדשה.

## מגמות באבחון ובטיפול

על פי נתונים מארה"ב נמצא, שלאחר כניסתן של תרופות יעילות לטיפול באוסטיאופורוזיס בשנות ה-90 של המאה הקודמת, החלה להסתמן ירידה ברורה בהיארעות שברי ירך (22). ניתן לשער שירידה זו חלה הודות לשיפור ביכולת לאבחן אוסטאופורוזיס, לשימוש גובר בבדיקות צפיפות עצם, ולמתן טיפול תרופתי הולם. לאחרונה המגמה החלה להתהפך ושעור שברי הירך החל לעלות (23). הסתבר, כי מאז 2009 חלה ירידה בשיעור בדיקות צפיפות עצם ובאבחון אוסטאופורוזיס, בעקבות הפחתת הכיסוי הביטוחי לבדיקות DXA.

## לסיכום

אוסטיאופורוזיס היא מחלה שכחה שעלויות להיות לה השלכות חמורות לפרט ולחברה. השברים האוסטיאופורוטיים, ובפרט שברים בצוואר הירך, גורמים לסבל ולנכות ללוקים במחלה, ואף מגבירים סיכון לתמותה. ב-30 השנים האחרונות חלה התקדמות עצומה באפשרות לאבחון מוקדם, הערכת הסיכון לשברים ומתן טיפולים יעילים למניעתם. יישום של קיום מנחים לאבחון וטיפול הוביל להפחתה בשיעור שברי צוואר הירך, אך יש חשש כי מגמה חיובית זו מאוימת על ידי קיצוצים תקציביים.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**

פועלות להקטנת קצב פירוק העצם. התרופות הנפוצות ביותר שייכות למשפחת הביספוספונאטים (Bisphosphonates). תכשירים אלה נקשרים למרכיב המינרלי של העצם, ופועלים באופן מקומי לדכא את התאים האוסטאוקלסטיים. לאחר הפסקת טיפול עם ביספוספונאט יש השפעה שאריתית של התרופה שנותרת קשורה למינרל העצם, השונה בין התרופות ומאדם לאדם, ועשויה להגיע למספר שנים. בשנים האחרונות התבררו תופעות לוואי נדירות שעלולות להופיע בעקבות טיפול עם ביספוספונאטים כגון אוסטאונקרוזיס בלסת (בעיקר לאחר טיפולים פולשניים בשיניים), ושברים בלתי אופייניים של עצם הירך (19, 20). אפשרות טיפול נוספת לעיכוב פירוק העצם היא על ידי דנוסומאב (Denosumab): נוגדן כנגד הציטוקין RANK ligand, המווסת את ההתמיינות והפעילות של התאים האוסטאוקלסטיים. הטיפול ניתן בזריקה תת-עורית כל 6 חודשים. גם תכשיר זה יכול לגרום באופן נדיר לאוסטאונקרוזיס בלסת ולשברים בלתי אופייניים בירך. לתכשיר זה אין השפעה שאריתית בשלד, ולהפך: לאחר הפסקת הטיפול גובר קצב פרוק העצם ועלייה בסיכון לשברים, ביחוד לשברים מרובים בחוליות. ההמלצה לכן היא להתחיל טיפול אחר אם יש צורך להפסקת דנוסומאב.

רלוקסיפן (Raloxifene) הוא מעכב בררני של קולטני האסטרואגן. תרופה זו מעכבת את תהליך פירוק העצם במידה קלה יותר מאשר ביספוספונאטים או דנוסומאב, ובנוסף היא מקטינה סיכון לסרטן שד נושא קולטני אסטרואגן. הטיפול ניתן כטבליה יומית, ואינו גורם לאוסטאונקרוזיס בלסת או שברים בלתי אופייניים בירך.

טרופרטייד (Teriparatide) הוא נגזרת של הורמון הפרתירואיד, והוא הטיפול האנבולי היחיד





בשנים האחרונות מתקבל הרושם שאלרגיה למזון מגיעה למימדים של אפידמיה. האמנם חלה עליה דרמטית בשיעורי האלרגיה או שבשיעורי האיבחון? השינויים המהותיים ביותר בתקופה האחרונה בתחום זה מתרחשים בזירת החשיפה, הטיפול ואפילו המניעה, והם שינויים מהותיים וקונספטואליים שמשנים את התמונה כולה

# תהפוכות בגישה לאלרגיה למזון - האפידמיה של המאה ה-21

פרופ' יצחק כץ  
אוניברסיטת תל-אביב

## האם אלרגיה למזון נמצאת במגמת עליה?

מעבר לשאלה מהי שכיחות האלרגיה למזון, כדי להבין את גורמי התופעה ולאפשר התמודדות מושכלת, חשוב להבין האם באמת ישנה עליה בשכיחות האלרגיה למזון. בהיעדר סקרים טובים ואיכותיים התשובה לשאלה זו אינה פשוטה כלל ועיקר. סקירה ב-JAMA (2) מסיקה כי לשאלה זו

בבוקר עם פריחה, בלתי סביר שזו תוצאה של מרכיב מארוחה שאכל 8-10 שעות קודם. עם זאת, אנו נוטים לייחס תופעות רבות כמו ליחה, עייפות, נפיחות בטן, פצעינים בפה, צרבת, גזים וכו' לתגובה למזון. אלרגיה היא "מחלה שאין עמה קלון", ולכן רבים נוטים לייחס תגובות כאלו לאלרגיה, ולא רק הסובלים, אלא גם רופאים, אשר לא מאתרים בעיה ספציפית העומדת בבסיס התלונה, נוטים להעלות את האפשרות של "אלרגיה". לכן יש סקרים

שנים האחרונות מתקבל הרושם שאלרגיה למזון מגיעה לממדים של אפידמיה (1). למעשה הנתונים על שכיחות האלרגיה למזון בעבר ועתה לא כל כך ברורים וחד משמעיים. למשל, במטא-אנליזה הנרחבת ביותר אשר פורסמה ב-2010 (רק לפני 6 שנים) נסקרו 12,378 מאמרים בנושא, אשר פורסמו בשפה האנגלית בשנים 1988-2009, אולם רק 72 מהם נמצאו מתאימים להיכלל. מסקנת המחברים הנכבדים הייתה כי שכיחות אלרגיה למזון היא מעל 1% או 2%, אך פחות מ-10% (2). מספרים אלו התייחסו למזונות השכיחים כגורמי אלרגיה והם: חלב, בוטנים ביצים דגים ואחרים. למעשה רשימה זו חסרה את האלרגיה לאגוזים, שומשום ופירות ים (יכול להיות שנכללו כדגים) - מזונות השכיחים כגורמי אלרגיה, וכן כוסמת, קיווי, עדשים, חמניות, זרעי דלעת, ועוד מזונות גורמי אלרגיה בשכיחות נמוכה.

באוסטרליה דווחה עליה של 50% במקרי אנפילקסיס ממזון במהלך 7 שנים 2005-2012, ועליה של 9.7% לשנה במקרי המוות מאנפילקסיס למזון בשנים 1997-2013. בתקופה די חופפת 2012-1992, בבריטניה דווח על עליה של 106% באשפוזים מאנפילקסיס ממזון, אולם ללא עליה מקבילה בתמותה

אין מענה חד משמעי. ממש בימים אלו פורסם דו"ח רחב ממדים, הסוקר את הנושא, ולא מצליח להגיע למסקנה חד משמעית (4). ה"רעש" שקיים סביב הנושא יכול לנבוע גם מעליה במודעות, עליה באמצעי האבחון, שינוי באינטרפטציה של ממצאים קליניים ואבחוניים, חשיפה למזונות חדשים ואלרגניים, ועליה בשכיחות אלרגיות בכלל. להלן מספר מקורות מוסמכים למדי, אשר פרסמו נתונים, המעידים על עליה בשכיחות האלרגיה למזון.

בשנת 1998 פרסמה ועדה בריטית דו"ח על אלרגיה לבוטנים (5). הועדה הוקמה בעקבות עליה בשכיחות אלרגיה לבוטנים, שהייתה מלווה בין השאר גם במקרי מוות לא מעטים. במקרה זה מדובר ללא ספק בתופעה חדשה היות שבוטנים "התאזרחו" בבריטניה רק כ-50 שנה קודם לכן!

הנסמכים על דיווח עצמי, המעריכים את שכיחות האלרגיה במספרים של 20% ויותר (3). ובכן, למרות ה"מגפה" אנו עדיין לא שם, צפירת ארגעה. אין באמור לעיל לשלול באופן מוחלט את הקשר בין התלונה המאוחרת ואו לא אופיינית למזון, אולם קשר זה אם קיים, כנראה אינו מתווך ע"י נוגדן IgE, ולכן אינו נכלל בהגדרה של "אלרגיה" לדיון הנוכחי. לשלילת קשר זה משמעות כפולה: א. אין לנו דרך מעבדתית לאבחון/לאשר את הגורם, לא ע"י תבחין (עור) ולא ע"י בדיקת דם sIgE, ב. אין חשש לתגובה אנפילקטית או מוות כתוצאה מהמשך אכילת מזון חשוד בתגובה לא אלרגית/אנפילקטית. עם זאת, אדם המגלה כי בכל פעם שאוכל מזון כלשהו ונגרמת לו תופעה מסוימת מהמנויות למעלה, מן הדין שלא ימשיך לצרוך מזון זה או שישקול התענוג/תועלת בצריכת מזון זה לעומת המחיר שנאלץ לשלם.

המרווח הגדול של הערכת השכיחות מצביע על הבעייתיות של הגדרת האלרגיה. בסקירה זו אתרכז רק בצורה המוגדרת והבעייתית ביותר של אלרגיה למזון, אלרגיה מסוג אנפילקטי, אלרגיה המתווכת דרך נוגדן IgE, אלרגיה עם תגובה מיידית, אלרגיה היכולה לגרום נזק בריאותי משמעותי עד מוות. לא אתייחס ל"רגישות" או "אי סבילות" למזון, אלא כאשר יהיה מקום להבהיר את ההבדל. חלק גדול מאי הבהירות והטווח הרחב של הערכת שכיחות האלרגיה נובע מההגדרות השונות של קבוצת הנבדקים והשונות בתגובות. למשל, מקובל על האוכלוסייה המדעית כי התגובה למזון אלרגי - אם מדובר בתגובה מסוג IgE, מתרחשת בתוך זמן קצר ממש: שניות, דקות, לכל היותר שעה, שעותיים, אבל לא מעבר לכך. אדם שהתעורר



לפי דיווחי המרכז לבקרת מחלות בארה"ב (CDC) מספר המאובחנים כסובלים מאלרגיה למזון עד גיל 18, עלה ב-18% בעשור מ-1997-2007 ובכ-50% עד 2011 (7,6).

דרך אחרת להסתכל על המגמה היא בדיקת נתוני אשפוז כתוצאה מאנפילקסיס, ונתוני תמותה מגורם זה. באוסטרליה דווחה עליה של 50% במקרי אנפילקסיס ממזון במהלך 7 שנים, 2005-2012 (8), ועליה של 9.7% לשנה במקרי המוות מאנפילקסיס למזון בשנים 1997-2013 (9). בתקופה די חופפת 1992-2012, בבריטניה דווח על עליה של 106% באשפוזים מאנפילקסיס ממזון, אולם ללא עליה מקבילה בתמותה (10). מגמה דומה של עליה באשפוזי אנפילקסיס ממזון דווחה גם מאיטליה (11). לא מוכרים לי דיווחים בהם אין עליה באנפילקסיס מאלרגיה למזון, אולי בגלל שדיווחים שליילים הם פחות מעניינים. גם בארה"ב יש דיווחים על עליה באשפוזים וביקורי מיון מאנפילקסיס למזון, אולם אלו אינם סקרים ארציים כוללניים, ולכן לא מאוזכרים כאן.

כהוכחה חד משמעית למגמת העלייה של האלרגיה למזון ניתן לאזכר 2 מחקרים, אשר בדקו אלרגיה לבוטנים באותה אוכלוסייה בטווח שנים לא גדול. הראשון נערך באי באנגליה, בו השוו קוהורט

50 עמודים אותה ניתן לתמצת במספר משפטים. אמא הרינונית אטופית, או שהאב אטופי, או שאחד האחים של העובר אטופי, רצוי שתמנע מאכילת בוטנים ואגוזים במהלך ההריון וההנקה. הרך הנולד רצוי שימנע מבוטנים ואגוזים עד גיל 4 שנים. האגוזים האירופאיים כפי שיוצגו ע"י ESPGHAN (14) והאיגוד האמריקאי AAP החרו והחזיקו אחריהם (15), והאיגוד האוסטרלי הצטרף אליהם ב-2005, אם כי בגמגום מסוים (16). ההמלצה לאם כבר הושמטה, וגם ההמלצה לתינוק סיוגה באמירה שאמנם אין הוכחה שהמלצה זו, מניעת מזון אלרגני (בפוטנציה) יעילה, אולם היות ואין כל הוכחה כי הימנעות או דחית חשיפה לבוטנים אגוזים וכו' גורמת לנזק כל שהוא, הרי שעדיף להיות על הצד הבטוח ולהימנע!!! (16).

המלצות פורמליות אלו למעשה רק ניסוח והעל על הכתב תורה שבעל פה, שהופצה ע"י הקהילה הרפואית כבר מספר שנים קודם, אולם היות ולא נראתה רגיעה בשדה האלרגיה למזון, הועלו ההמלצות על הכתב. בעשור הראשון של המאה ה-21 פורסמו המחקרים בדבר השינוי בשכיחות האלרגיה לבוטנים, אשר הוזכרו לעיל (12,13), ואבוי, הפוך, ממש הפוך, שכיחות האלרגיה לבוטנים, ככל שניסו לדכאה, כך עלתה וגאתה. אך נראה

**הממצא היותר מעניין היה שמחצית התינוקות בקבוצה כ-6500, אשר נחשפו באופן סדיר לחלבון חלב פרה - ז"א כאלו שלא ינקו כלל, או ינקו וגם שתו תמ"ל על בסיס חלב פרה - כמעט ולא גילו אלרגיה לחלב. ליתר דיוק רק 3 מ-6500 התינוקות שקבלו חלבון חלב פרה בשבועיים הראשונים סבלו מאלרגיה לחלבון חלב פרה - 0.05%. שיא האלרגיה היה בתינוקות שהחלו לצרוך חלבון חלב פרה מגיל 104 ימים ועד 180 ימים - 3.5 חודשים עד 6 ח - בדיוק לפי המלצות משרד הבריאות. אלו פיתחו אלרגיה לחלבון חלב פרה בשיעור של 1.75%, דהיינו פי 35 (!!!) מאלו שהחלו לצרוך תמ"ל על בסיס חלבון חלב פרה בשבועיים הראשונים לחייהם**

שהדעות לא היו מבוססות מספיק, או שההמלצות לא היו טובות, או שהאימהות לא שנו להנחיות.

## איך מחקר נולד?

בלא שהייתי מודע לכל המתרחש, התקשר אלי ב-2001 מאנגליה, אלרגולוג בריטי בשם גדעון לק, וסיפר לי כי יש לו מלגה למחקר באלרגיה למזון בשיתוף ישראל ואנגליה, וכי מאן דהוא המליץ לו לפנות אלי. שאלתי מה הוא מעוניין לחקור, והוא ענה לי כי תחום העניין שלו, וגם מקור המלגה הוא חקר אלרגיה לבוטנים. מיד עניתי כי בישראל אלרגיה לבוטנים היא בעיה קטנה יחסית, וכי אלרגיה לחלב היא הנושא. גדעון ענה "בוא נבדוק" אם אכן כך. וכך בדקנו כ-5000 צעירים בישראל וכ-5000 צעירים יהודים באנגליה (17). נמצא כי שכיחות אלרגיה לבוטנים בישראל היא 0.17% ובאנגליה 1.75% - יותר מפי 10. במקביל, וללא כל קשר, בדקנו שכיחות אלרגיה לחלב, ושכיחות אלרגיה צולבת לסויה בין האלרגיים לחלב. הנבדקים היו 13,000 תינוקות שנולדו בבי"ח אסף הרופא מיוני 2004 עד יוני 2006. מצאנו ששכיחות אלרגיה לחלב (מתווכת IgE) היא 0.5% - דהיינו 66 תינוקות. אף אחד מהם לא היה אלרגי גם לסויה (18). אבל הממצא היותר מעניין היה שמחצית

של ילידי 1989 לילידי 1996-4, כאשר היו בגילאי 4-3 שנים, ונצפתה עליה של כמעט פי 3 בשכיחות אלרגיה לבוטנים (12). במחקר נוסף בארה"ב נסקר טלפונית מדגם של כלל האוכלוסייה ע"י פניה למספרי טלפון, אשר נבחרו באקראי ע"י מחשב (13), הסקרים נעשו בשנים 1997, 2002 ו-2008, והשכיחות של אלרגיה לבוטנים בילדים עד גיל 18, עלתה מ-0.4% ל-0.8% ו-1.4%, בהתאמה. ניתן אפיא, לסכם כי הממצאים חובקי העולם מעידים על עליה מטרידה ומדאיגה במגמה. חדשות בהחלט לא טובות. העלייה גם מתרחשת בקצב, אשר לא ניתן להסבירו בשינויים גנטיים.

## הימנעות Out - חשיפה In

כאמור, ברבע האחרון של המאה הקודמת החלה ההתעניינות בתופעה של אלרגיה למזון. באותה תקופה הסתיימו עדכוני ההנחיות למזון תינוקות מההיבט התזונתי. הועדו הנכבדות התפנו לפתור את בעיית האלרגיה למזון, שאמנם לא הייתה עדיין אפידמיה, אבל הייתה נושא שראוי לתת עליו את הדעת. אלרגיה לבוטנים הייתה הבעיה הראשונה אותה החליטו לפתור. בשנת 1998 ועדה בריטית אשר הוזכרה לעיל (5) הוציאה חוברת הנחיות בת

התינוקות בקבוצה כ-6500, אשר נחשפו באופן סדיר לחלבון חלב פרה - ז"א כאלו שלא ינקו כלל, או ינקו וגם שתו תמ"ל על בסיס חלב פרה - כמעט ולא גילו אלרגיה לחלב. ליתר דיוק רק 3 מ-6500 התינוקות שקבלו חלבון חלב פרה בשבועיים הראשונים סבלו מאלרגיה לחלבון חלב פרה - 0.05%. שיא האלרגיה היה בתינוקות שהחלו לצרוך חלבון חלב פרה מגיל 104 ימים ועד 180 ימים - 3.5 חודשים עד 6 חודשים - בדיוק לפי המלצות משרד הבריאות. אלו פיתחו אלרגיה לחלבון חלב פרה בשיעור של 1.75%, דהיינו פי 35 (!!!) מאלו שהחלו לצרוך תמ"ל על בסיס חלבון חלב פרה בשבועיים הראשונים לחייהם (18). למעשה כאשר קיבלו את תוצאת סקר הבוטנים, האינפורמציה ממחקר החלב הייתה בידי, לפחות בחלקה, ולכן הצעתי כי הצריכה המוקדמת של חלבון בוטנים בחטיפי בוטנים לפעוטות היא הגורמת לשכיחות הנמוכה של אלרגיה לבוטנים בישראל. בבדיקה שערכנו אכן הוכחנו את מה שהיה ידוע - בישראל התינוקות נחשפים מוקדם מאשר באנגליה לבוטנים (17). במקביל פורסם מחקר מאוסטרליה, אשר דיווח, כי תינוקות אשר אכלו חלבון ביצה מוקדם יותר סבלו פחות מאלרגיה לביצים (19), וכדי להשלים את התמונה בשנה זו (2016) פורסמו שני מחקרים מייפן, אשר אשררו את התצפית כי תינוקות אשר נחשפו מוקדם יותר לחלבון חלב פרה סבלו פחות מאלרגיה לחלבון זה (20,21). אחד מהם גם הציע כי כדי למנוע אלרגיה מספיקה חשיפה של מנה ביום (21). ומהמזרח למערב - מחקר מחמישה מחוזות בקנדה הראה, שתינוקות אשר נחשפו מוקדם יותר לחלבון חלב, בוטנים וביצה היו פחות מרוגשים (sensitized) לחלבונים אלו (22). כל אלו היו מחקרים תצפיתיים (Observational) אבל לא מתוכננים לבדד את הגורם הנחקר. עתה הגיע הזמן למקרים התערבותיים.

## מחקרים התערבותיים - Interventional studies

בשנת 2015 פורסם המחקר התערבותי המוכר מכולם LEAP Study - (Learning About Peanut Allergy) (23). ב-LEAP Study גויסו 834 תינוקות בגילאי 4-11 חודש, אשר סבלו מ"אטופיק דרמטיטיס" ברמת חומרה גבוהה ו/או מאלרגיה לביצה. תינוקות אלו נבחרו כי לפי נתונים קודמים הם היו בסיכון גבוה לפתח אלרגיה לבוטנים. תינוקות אלו עברו תבחין עור לאלרגיה לבוטנים, ואם תבחין העור היה שלילי או חיובי "חלש" - ז"א גודל תגובה עד 4 מ"מ. הם חולקו לשתי קבוצות, האחת קבלה חטיפי בוטנים, ובהמשך חמאת בוטנים, והשנייה נמנעו באופן מוחלט מאכילת בוטנים בכל צורה עד גיל 5 שנים. בגיל 5 שנים הסתבר, כי בקרב אלו שקבלו חלבון בוטנים כמעט ולא הייתה אלרגיה לבוטנים לעומת כ-13.7% אלרגיה אצל הנמנעים (23). מחקר זה לימד מספר לקחים. העיקרי כמובן שחשיפה מוקדמת בגיל 4-11 חודש לחלבון בוטנים בתינוקות בסיכון גבוה לפתח אלרגיה לבוטנים מפחיתה סיכון זה באחוזים ניכרים. אבל דרך אגב גם למדנו כי מניעת חשיפה לבוטנים גורמת לכך שכ-14% מתינוקות





אלו יפתחו אכן אלרגיה לבוטנים!! וכל זאת בגלל ההנחה לא לחשפם. עוד למדנו כי בגיל 4 חודשים לאף תינוק לא היה תבחין עורי מעל 4 מ"מ, ובגיל 10 חודשים לכ-15% מהתינוקות היה תבחין עורי כזה, שלפי תנאי המחקר מנע התערבות (24). ז"א היה "מאוחר מדי" כי בגיל בו רצו להתחיל המחקר הם כבר היו אלרגיים. בהמשך אותה קבוצה ביצעה מחקר יותר שאפתני ובו גויסו 1162 - תינוקות אשר עד גיל 3 חודשים ינקו בלבד - exclusive breast feeding - כשלמחציתם ניתנו 6 סוגי מזון: בוטנים, חלב פרה, ביצה, שומשום, דגים וחיטה. הבדיקה הייתה היארעות אלרגיה למזונות אלו בגילאים 1-3 שנים (25). תוצאות מחקר זה היו פחות מלהיבות ופחות חד משמעיות. סה"כ היארעות האלרגיה למזון הייתה ללא הבדל סטטיסטי מובהק בין הקבוצות. מספר בעיות העיבו על מחקר זה. הראשונה ההיענות הנמוכה של התינוקות. רק 42% מהתינוקות "הסכימו" לפרוטוקול. בנוסף מספר הנבדקים היה כנראה קטן מדי. ובעיקר אלו לא היו תינוקות בסיכון, אלא תינוקות רגילים, ולכן כמות האלרגיות לא הייתה גבוהה מאד גם כך, וההבדלים בנתונים אלו לא היו חד משמעיים. עם זאת לגבי ביצים ובוטנים היה יתרון מובהק לחשיפה המוקדמת במניעת אלרגיה.

ב-2013 התפרסם מחקר ה-STAR, (26) ובמהלך 2016 התפרסמו תוצאות של 4 מחקרים נוספים (27-30), אשר בדקו את השפעת חשיפה מוקדמת לחלבון ביצה (4-6 חודשים) על התפתחות אלרגיה לחלבון ביצה. היתה שונות רבה בין הנבדקים ברמת הסיכון - חלק היו תינוקות עם אקזמה (סיכון שיא), חלק תינוקות עם בן משפחה (אח, אימא) אלרגי, וחלק ללא גורמי סיכון כלל (25-30). לא ייפלא איפה שהייתה שונות גם בין התוצאות. בשלהי 2016 נעשתה מטא-אנליזה, אשר הגיעה למסקנה שלפחות לגבי בוטנים וביצים יש הוכחות מובהקות, שמתן מוקדם של חלבון ביצה ובוטנים מפחית התפתחות אלרגיה (31). לגבי חלב, היעדר כמות מספקת של מחקרים התערבותיים לא איפשר הסקת מסקנות. ואכן עולה הדרישה למחקר התערבותי פרוספקטיבי על חשיפה מוקדמת לחלב (32).

## תיזמון ואופי החשיפה - גורמי מפתח

נראה כי זה די ברור עתה שההנחיות התזונה הקיימות, בהן הדעה השלטת עדיין היא כי לתינוקות בסיכון עדיפה הימנעות מחשיפה על פני הסיכון שבחשיפה מוקדמת - אין לה על מה לסמוך, וכי ההיפך הוא הנכון. מעבר להוכחות המצטברות ישנה עובדה שעברה מתחת לרדאר. בכל העבודות בהן נבחנה השפעת חשיפה מוקדמת לביצה (25-30) נמצא כי בעת תחילת החשיפה אחוז משמעותי 5-65% מהתינוקות היו כבר מרוגשים לחלבון הביצה (sensitized), ז"א היו קיימים נוגדנים מסוג IgE, יתר על כן במחקר ה-LEAP נלקחו דגימות דם מהתינוקות שהשתתפו. התוצאות פורסמו רק בנוסף למחקר ה-EAT - 20%-50 מהתינוקות היו מרוגשים לחלבון בוטנים, חלב או ביצה כבר בגיל 3

חודשים, והשיעור הלך ועלה עם גיל הבדיקה. מהו ההסבר האפשרי? ב-2008 הציעו גדעון לק תיאוריה שכונתה Dual-allergen exposure hypothesis (33). עיקרה של ההנחה כי אדם יכול להיחשף לחלבון אלרגני דרך העור (אולי גם נשימה) או דרך מערכת העיכול. החשיפה דרך מערכת העיכול מובילה לפיתוח עמידות (tolerance) וחשיפה דרך העור מובילה לריגוש ולאלרגיה. לדעתי תיאוריה זו מסבירה גם למה חשיפה מוקדמת דרך הפה חשובה, כאשר הריגוש עדיין לא עבר סף קריטי, וכן למה הסובלים מ-Atopic dermatitis הם בעלי סיכוי כל כך גבוה לפתח אלרגיה למזון, עקב הליקוי בעור יש

## ב-2008 הציעו גדעון לק תיאוריה שכונתה Dual-allergen exposure hypothesis. עיקרה של ההנחה כי אדם יכול להיחשף לחלבון אלרגני דרך העור (אולי גם נשימה) או דרך מערכת העיכול. החשיפה דרך מערכת העיכול מובילה לפיתוח עמידות (tolerance) וחשיפה דרך העור מובילה לריגוש ולאלרגיה

אישש את התצפית של המחקר (17,23) אשר הראה שמתן בלתי מבוקר של בוטנים בגיל צעיר, כמו שהדבר נעשה בישראל הוא הדרך הנכונה למנוע אלרגיה לבוטנים. שנית לא רק לילדים בסיכון, אלא לכל התינוקות, ושלישית לא רק לגבי בוטנים.

לא רק לא צודק אלא שההצעה בצורתה הנוכחית גם איננה מעשית. אין מספיק כ"א רפואי מקצועי (אלרגולוגים), אשר מסוגלים לעמוד במטלה זו. ואכן לא עבר זמן רב וטענה זו הוכחה במאמר, אשר העלה ספקות לאפשרויות יישום ההמלצות בניסוחן הנוכחי (38), למאמר זה היו שותפים חלק ממנסחי מסמך הקונצנזוס (37). באוגוסט 2016 הופיע בעיתון מוביל מכתבו של רופא ילדים מניו-יורק, שהוא גם סבא, אשר טוען שכאשר היה אבא צעיר רוב התינוקות בני 8 שבועות אכלו מוצקים ואלרגיה למזון הייתה נדירה. ואילו עתה, כאשר ביתו באה לבקר אינו יכול לתת לנכדו/תיו בנות החודשיים בננה, למרות שהאימא, ביתו נהנתה ממאכל זה בגיל האמור (39). גדעון לק עונה כי למרות שאינו ממליץ לתת תוספים לתינוקות בני חודש הרי העדויות בהחלט תומכות בהורדת גיל החשיפה, ויתכן שהסבא צודק.

מטולטלת ההנחיות לתזונת תינוקות עדיין נמצאת בתנועה, ואכן ברור שאנו עדיין בתוך התהליך.

## לסיים

ברור לחלוטין שהפיזיולוגיה, הצרכים והגנטיקה של התינוקות לא משתנים בקצב שינוי ההנחיות.... מה נלמד מזה (צניעות אולי?). האם יתכן שאנו הקהילה הרפואית בהנחיותינו גרמנו, או לפחות תרמנו לאידימיה של האלרגיה למזון?

חדירות גבוהה של אלרגנים והתפתחות ריגוש. לכן ברור לחלוטין שיש לדאוג לחשיפה מוקדמת ככל האפשר דרך הפה. לנצח בתחרות. אולם ההנחיות אמרו בדיוק ההיפך. באחד הנספחים של מאמר ה-EAT (25) תוסף המופיע רק בגרסה המקוונת כתבים המחברים כי בשנת 1975 49% מהתינוקות אכלו מוצקים ותוספים בגיל 8 שבועות (באנגליה, בארה"ב מעל 75%), ואילו ב-1990 מספר זה ירד ל-19%. מעניין לציין שבאותו זמן שכיחות האלרגיה למזון עלתה פי 3!...

כאמור, אחד הנתונים המעניינים אשר מתקבלים ממחקרים התערבותיים של השנים האחרונות הוא שיעור התינוקות המרוגשים (sensitized), ז"א שיעור התינוקות להם עדות לקיום נוגדנים מסוג IgE בעת התחלת החשיפה. כאמור, בנוסף למאמר ה-EAT (25) מופיע איור המראה, כי במחקר ה-LEAP מעל 20% מהתינוקות היו מרוגשים לבוטנים בגיל 4 חודשים, וקרב ל-40% בגיל 11 חודש, ללא שאכלו בוטנים כלל. המספרים המקבילים לחלב: 30% בגיל 4 חודשים, 40% בגיל 11 חודשים, ולביצים 50% בגיל 4 חודשים ו-65% בגיל 10 חודשים. אלו תינוקות עם אטופיק דרמטיטיס קשה, אשר להם שיעור ריגוש ואלרגיה גבוה. העובדה המתקבלת מ-6 המחקרים, אשר עסקו בחשיפה "מוקדמת" מכוונת לחלבון ביצה (25-30) היא כי 5%-67 מהתינוקות היו כבר מרוגשים עם תחילת המחקר - גיל 4-4 חודשים. ברור אם כך לחלוטין כי הנחיה לדחות מתן מזון אלרגני בפוטנציה מעלה את הסיכון לריגוש אלרגני לאותו מזון, וכפועל יוצא גם לאלרגיה לאותו מזון. במילים אחרות הנחיות התזונה משנים 1998 (5), 1999 (14), 2000 (15) 2005 (16) לא רק שלא הועילו אלא הזיקו. תמונה זו הלכה והתבהרה במהלך השנים, וההנחיות הלכו ונסוגו מהמלצותיהם (34-36).

בשנת 2015, עם פרסום תוצאות מחקר ה-LEAP, היה ברור שעדכון דחוף של ההמלצות. ואכן בשלהי 2015 מגוון איגודים מקצועיים - האיגוד האמריקאי לאלרגיה ואימונולוגיה, האיגוד האמריקאי לרפואת

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר  
מכון תנובה למחקר





הקניית הרגלי תזונה נכונה הינה תהליך ארוך המתחיל מהלידה, ונמשך לאורך מעגל החיים. התחלה טובה בגיל הינקות והילדות היא המפתח להצלחה. בסקירה זו נסכם כמה מהחידושים והשינויים בתזונת ילדים בעשור האחרון, לחלקם משמעות בהקניית אותם הרגלי תזונה בריאים, אליהם אנו מייחלים

# חידושים בתזונת ילדים

ד"ר רונית לובצקי<sup>(1)</sup>, ד"ר הדר מורן לב<sup>(2)</sup>

1. מנהלת מחלקת ילדים, מנהלת מרפאת תזונה והשמנה בילדים
2. מחלקת ילדים ומרפאת תזונה והשמנה בילדים ביה"ח "דנה-דואק" לילדים

## מניעת השמנה

משקל עודף בגיל הילדות וההתבגרות הינו בגדר מגפה של ממש בעולם המערבי, כאשר בעשורים האחרונים נצפתה עלייה משמעותית בשכיחות ההשמנה. יש הרואים בהשמנה את המחלה הכרונית השכיחה ביותר בילדים בעולם. השמנת יתר בילדות מובילה לתחלואה כבר בגיל הנעורים, וקשורה בין היתר לעלייה בשכיחות סוכרת מסוג 2, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, כבד שומני והפרעות אורטופדיות (1). לפי סקר מדגם ארצי מייצג של נוער ישראלי בכיתות ז'-י"ב, אשר בוצע ע"י משרד הבריאות בשנת 2015-2016 (מב"ת צעיר) נמצא, כי אחוז הילדים הסובלים מעודף משקל (BMI מעל אחוזון 85) עלה מ-2004 ל-2015 מ-15.7% ל-16.2% בבנים, ומ-13.1% ל-16.7% בנות. אחוז הילדים הסובל מהשמנת יתר (BMI מעל אחוזון 95) נשאר יציב בבנים ועלה בבנות (8.4% בבנים ועליה מ-5.1% ל-7.3% בבנות מ-2004 ל-2015) (2). ככלל, ניתן לומר, כי אחד מכל 4 ילדים בארץ מוגדר כבעל משקל עודף, עובדה המציבה אותנו במקום גבוה בשיעורי השמנת ילדים בעולם (3). מצב השמנת הילדים בישראל חמור מזה של

לתינוקות (תמ"ל). מחקרים מאוחרים יותר הראו, כי ילדים הניזונים מהנקה, לפי המלצות ה-WHO, אשר חיים בתנאים המאפשרים את ביטוי פוטנציאל הגנטי שלהם, גדלים באופן טבעי לאט יותר, ובכך חורגים באופן שלילי מעקומת ה-CDC. התברר, כי סטיות שליליות אלו של ילדים יונקים, עלולות להוביל למסכנות מוטעות לגבי קצב גדילת התינוק, ולכן להמלצות שגויות על הפסקת הנקה, או על תוספת תמ"ל שלא לצורך (4). אלמנט נוסף, אשר הביא לשלילת עקומת ה-CDC כמבחן לזיהוי מוקדם של משקל יתר ונטייה להשמנה, הוא קיומו של אלכסון חיובי בפיזור המשקלים. אלכסון חיובי זה משקף רמה משמעותית של השמנת ילדים. סטייה כלפי מעלה עלולה להתבטא בסיווג שגוי של השמנה כמצב תקין (5,4). לעומת זאת, עקומות הגדילה של ה-WHO מבוססות על אוכלוסיה רחבה יותר של תינוקות, אשר נדגמה מ-6 מקומות שונים בעולם, על מדדי תינוקות, שניזונו מחלב אם באופן בלעדי במשך עד 4 חודשים, שאימותיהם לא עישנו במהלך ההריון, שהוריהם באו ממעמד חברתי - כלכלי בינוני וללא תחלואה משמעותית, שקיבלו בהמשך חייהם הזנה טובה, ושטופלו באופן

בגיל הרך, משך ההנקה, ומועד החשיפה למזונות משלימים (7-15).

## משקל לידה כמנבא השמנה

אחד הגורמים המנבאים השמנה עתידית הוא משקל הלידה. כיום ידוע, שתינוקות הנולדים גדולים ביחס לשבוע ההריון (Large for gestational age; LGA), תינוקות קטנים לשבוע ההריון (Small for gestational age; SGA), ותינוקות עם עיכוב בהתפתחות עוברית (IUGR; intra uterine growth retardation) נמצאים בסיכון גבוה יותר להשמנה עתידית ולסיבוכיה, בהשוואה לתינוקות הנולדים בטווח המשקלים התקין (8-10). המנגנון המשוער הינו תכנות גופני לאגירת אנרגיה בעת השפע, אשר מופיע לאחר תקופת חסר תזונתי תוך-רחמי (9). גם קצב העלייה במשקל במהלך השנה הראשונה לחיים הינו גורם מכריע בסיכון להתפתחות מחלות הקשורות להשמנה בהמשך החיים. עלייה מהירה במשקל בשלושת החודשים הראשונים עלולה לתרום להתפתחות מחלות לב כלי דם וסוכרת כבר בשלבים מוקדמים של ההתבגרות (10-12). שיפור בהרגלי החיים, התזונה והפעילות הגופנית של האם ההרה, לרבות בקרת גדילה של היילודים בחודשים הראשונים לחיים יכולה לסייע במניעת הופעת השמנה עתידית.

## רכישת הרגלים מינקות

הנקה בלעדית כשלעצמה נחשבת כאחד האמצעים למניעת השמנה. מטה-אנליזות שפורסמו לאחרונה מוכיחות, כי הנקה הינה גורם מגן מפני השמנה, ושהסיכון יורד ככל שמשך ההנקה ארוך יותר (15-16). אחת הסיבות להגנה זו היא התפתחות רגולציה עצמית תקינה לרעב ושובע, זאת כיוון שלתינוק ינק שליטה טובה הרבה יותר על כמות המזון הנצרכת על ידו.

## שינויים בהמלצות לצריכת סוכר

בתחום ההדרכה התזונתית, חל לאחרונה שינוי משמעותי בהמלצה לגבי צריכת סוכר. סקירה נרחבת של ה-American Heart Association שפורסמה לאחרונה מצאה עליה בתחלואה קרדיווסקולרית בצריכה של רמות גבוהות של Added sugars (סוכרים המוספים למזון). נמצא קשר בין עליה בכמות הסוכר המוסף למזונות לבין עליה בצריכה הקלוורית, עליה בהשמנה מרכזית ועליה בשיעורי הדיסליפידמיה. עליה בצריכת הסוכר בינקות נמצאה מזיקה במיוחד ונקבע כי יש להימנע ממנה. מומלץ כי ילדים צריכים לצרוך פחות מ-25 גרם (כ-6 כפיות) של Added sugars ליום וכי יש להימנע לחלוטין מתוספת סוכר לפני גיל שנתיים (17).

**ממצא זה הוביל למסקנה כי גדילתם של ילדים, הניזונים בתחילת חייהם מחלב אם, ובהמשך חיים ללא מחסור, דומה ברחבי העולם. לפיכך, העקומות המבוססות על אותם ילדים נחשבות כיום לתקן**

המבוגרים בקנה מידה עולמי. זיהוי מוקדם של משקל יתר ונטייה להשמנה עם התערבות בתהליך, לרבות התערבות כירורגית, הפכו לאתגר משמעותי ברפואת הילדים המונעת. ראשית תהליך ההתמודדות עם ההשמנה מתחיל בזיהוי מוקדם, המבוסס על הערכת גדילה, שהיא אחד המדדים החשובים להערכת מצב הבריאות והתזונה של הילד.

## כלים להערכת גדילה ומשקל

בשנים האחרונות חל שינוי בעקומות הגדילה המקובלות בשימוש בארץ. בעבר היו בשימוש עקומות ה-CDC (המרכז לבקרת מחלות), ואילו כיום נעשה שימוש בעקומות של ה-WHO (ארגון הבריאות העולמי). הסיבה למעבר לשימוש בעקומות אלו נבע מהעובדה, כי הנתונים עליהם התבססו עקומות ה-CDC התקבלו מ-3 סקרים, אשר בוצעו על מדגם מייצג של ילדי ארה"ב בין השנים 1960-1975, וכללו את כל הקבוצות האתניות והסוציאוקונומיות, כאשר מירב הילדים עליהם התבסס המדגם, ניזונו מתרכובות מזון



## ניתוחים בריאטריים לבני נוער

במקרים של השמנה חמורה המלווה בסיבוכים, כאשר ההיענות לטיפול בשינוי אורח החיים נכשלה, ניתן כיום לשקול אפשרות של ניתוח בריאטרי בבני נוער. משרד הבריאות פרסם בשנת 2009 קווים מנחים לביצוע ניתוחים בריאטריים בילדים מתחת לגיל שמונה עשרה. עיקרי הדברים הינם כי ניתוחים אלו יבוצעו כחלק מטיפול רב מקצועי כולל, וכי יש הכרח בשינוי אורח החיים של המטופל ומשפחתו לשם הצלחה ארוכת טווח.

על פי הקווים המנחים, ניתוחים אלה יבוצעו רק בתנאים מצטברים בהם מלאו למטופל 13 שנה (עם גיל עצמות מינימאלי של 13 שנה), הנערה בעלי BMI מעל 50 ק"ג/מ<sup>2</sup> עם סיבוכי השמנה קלים, או מעל 40 ק"ג/מ<sup>2</sup> בנוכחות סיבוכי השמנה קשים. בנוער מעל גיל שש עשרה ניתן לשקול ניתוח גם אם BMI מעל 45 ק"ג/מ<sup>2</sup> וקיימים סיבוכים קלים. בכל מקרה, הנערה מחויבים להשתתף בתכנית מאורגנת לירידה במשקל במשך שישה חודשים. לאחרונה הצטבר מידע לגבי מעקב ארוך טווח בקרב בני נוער שעברו ניתוח בריאטרי. על פי מאמר שפורסם לאחרונה ב-NEJM, שעקב במשך שלוש שנים אחרי 228 בני נוער שעברו ניתוח בריאטרי, נמצאה ירידה של 27% במשקל; נסיגה של 95% ו-76% במקרי הסוכרת וקדם סוכרת בהתאמה; ירידה של 74% במקרי יתר לחץ דם ושיפור של 64% בערכי השומנים בדם. מאידך, 57% מהמטופלים סבלו מרמות פריטין נמוכות ו-13% נזקקו לניתוח ביטני נוסף בעקבות סיבוכי. באחוזים נמוכים יותר נמצאו חסרים של ויטמין D, A ו-B12 (18).

הנחיות משרד הבריאות באשר לניתוחים מסוג זה עוברות במידה אלה הערכה מחודשת, כאשר אחד הנושאים שעתידיים להשתנות הינו הדרישה למעקב ארוך טווח אחר מטופלים, במטרה למנוע חסרים תזונתיים וסיבוכים משניים מאוחרים.

## המלצות תזונה בשנה הראשונה לחיים

### הנקה - תזונה אופטימלית

כפי שכבר ציינו, הנקה היא התזונה הטבעית והמומלצת ביותר עבור התינוק. הנקה בלעדית מומלצת עד גיל חצי שנה, ולאחר מכן יש להמשיך בהנקה, המשוכללת עם מזון משלים. רבים מיתרונות ההנקה ידועים ומוכחים מזה שנים רבות, וההמלצות לגבי הנקה לא עברו בשנים האחרונות שינוי מהותי. מסרים חדשים וחשובים מספרות עדכנית לגבי הנקה מתייחסים אליה כגורם חשוב ב"תזונת" הילדים הימים הראשונים. הזנת התינוק בתקופה זו, שעד יום הולדתו השני תשפיע בין היתר על סיכויי להפוך למבוגר בעל משקל וגובה תקינים, על סיכויי לפתח סוכרת, יתר לחץ דם, מחלות לב וכלי דם, וכן תשפיע על ההתפתחות הקוגניטיבית ועל יכולת הלימוד (19). בל נישכח, כי התפתחות המוח האנושי אינה מסתיימת עם הלידה, אלא ממשיכה, ואף משמעותית מאוד, במהלך השנתיים הראשונות לחיים. גם מבחינה אימהית הנקה מהווה גורם מגן משמעותי בפני סרטן שד, סוכרת ואף סרטן השחלה. מחקר בטכניקות ביולוגיות מודרניות מאפיין חלב אם כתזונה/רפואה מותאמת אישית

לתינוקות, עם השפעה מכרעת על התפתחות, תחלואה וקוגניציה עתידיים. ניתן לכמת מספרית עליה בשיעור ובמשך הנקה, שתוביל לירידה בתמותת תינוקות ולירידה בתמותת נשים מסרטן השד (ירידה של כ-823,000-20,000 מקרי תמותה בשנה, בהתאמה) (19). בשנים האחרונות התבסס מקומה של ההנקה כגורם מגן חשוב בפני מוות

## צמחונות וטבעונות

בשנים האחרונות קיימת עליה בשיעורי הניזונים מתפריט צמחוני או טבעוני, ובכללם גם תינוקות, ילדים ובני נוער. כלכלה צמחונית או טבעונית, כשמנוהלת היטב, עשויה לספק את כל צרכי התינוק והילד הגדל והמתפתח (24,25).

## עליה בצריכת הסוכר בינקות נמצאה מזיקה במיוחד ונקבע כי יש להימנע ממנה. מומלץ כי ילדים צריכים לצרוך פחות מ-25 גרם (כ-6 כפיות) של Added sugars ליום וכי יש להימנע לחלוטין מתוספת סוכר לפני גיל שנתיים

הרכב חלב האם אינו שונה כשהאם צמחונית/טבעונית, אם היא מקפידה על תזונה מאוזנת (24). אם טבעונית מניקה תקפיד על צריכת ויטמין B12, חומצה פולית וחומצות שומן מסוג אומגה 3, על מנת שאלו ימצאו בריכוז תקין בחלב. במידה והתינוק אינו יונק מסיבה כלשהי, עליו לקבל תרכובת מזון המיועדת לתינוקות, ואין להשתמש במשקאות סויה, שקדים או אורז כתחליף להנקה, שכן אלו עלולים לגרום לחסרים תזונתיים קשים ולפגוע בגדילת התינוק ובהתפתחותו הקוגניטיבית (26).

המעבר מהנקה למזון משלים צמחוני או טבעוני דורש הקפדה יתרה. כיוון שלתינוקות צריכה אנרגטית גבוהה יותר ביחס למשקל גופם, חשוב להקפיד על מתן מזונות עשירים באנרגיה וברכיבי תזונה חיוניים, על מנת למנוע חסרים תזונתיים וקלוריים. מומלץ להתקדם ולהזין את התינוק לפי ההמלצות המקובלות לגילו, ולתת תשומת לב מיוחדת לתפריט מגוון עם כמויות מתאימה של חלבון (שילוב חלבונים בעל ערך ביולוגי גבוה שמכיל את כל חומצות האמינו החיוניות), ויטמין B12, ברזל, ויטמין D, אבץ ויוד, אשר עלולים להיות חסרים. כאשר הצריכה אינה מספקת יש להשתמש בתיסוף המתאים לגיל ולמשקל על מנת לאפשר שגשוג והתפתחות רצויים (25,26).

מחקרים מראים, כי קיימים יתרונות בריאותיים לתזונה צמחונית במבוגרים. מתפקידו של הצוות הרפואי העוקב אחרי ילדים צמחוניים וטבעוניים לוודא שיתרונות אלו יזומו גם באוכלוסיית ילדים ובני הנוער (25). תזונת מתבגרים טבעוניים וצמחוניים היא מאתגרת אף יותר, נוכח הנימוקים לבחירתה, אורח החיים האימפולסיבי והלא מסודר האופייני לגיל זה, והחשש מהפרעת אכילה המסתתרת מאחורי התפריט "הבריאותי". במידה וילדים ובני נוער ניזונים מתפריט מוקדם ומגוון, גדילתם והתפתחותם תהיה תקינה לחלוטין, ובעבודות מסוימות נראה כי הם עשויים להיות בעלי משקל גוף נמוך יותר עם מסת שומן מופחתת (25).

## לסיכום

בעשור האחרון חלו תמורות של ממש בהבנה של הצרכים התזונתיים של העובר ברחם אמו, ולאורך השנתיים הראשונות לחיים של התינוק. כפועל יוצא מכך התרחבה הבנתנו בזיהוי גורמי הסיכון לתחלואה עתידית, ובעיקרם מגפת ההשמנה. תזונה נכונה בתקופה קריטית זו תהא בעלת השפעה מכרעת על הילד, ותשפיע על בריאות החברה כולה לאורך זמן.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



בסקירה זו אגע בקצרה בקשר בין תזונה לבין זיקנה מוצלחת, המתבטאת בתיפקודים השונים, במערכים תצפיתיים והתערבותיים. תזונה בעלת איכות ירודה קשורה בירידה בתיפקוד. השפעה זו שונה בין אנשים על בסיס גנטי, הרכב מיקרוביוטה, והבדלים בחשיפות סביבתיות. לפיתוח ולשיפור אסטרטגיות התערבויות תזונתיות קיימות ברמה כללית או בהתאמה אישית, יש פוטנציאל לשפר או לשמר את התיפקודים השונים, וכך להוסיף שנות זיקנה מוצלחת

# תזונה וזיקנה בריאה בגיל השלישי - האם יש אור בקצה המנהרה?

פרופ' דנית שחר

דיאטנית וחוקרת המחלקה לבריאות הציבור, המרכז הבינלאומי לבריאות ותזונה ע"ש דניאל אברהם, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

## מחקרי התערבות

נוכח ההיראות וההימצאות הגבוהה של שבריריות ברבדיה השונים, נשאלת השאלה האם התערבות תזונתית בשילוב פעילות גופנית, בעיקר מול התנגדות, תוכל לסייע בשיקום (19). המחקרים שבדקו את ההשפעה של מתן חלבון איכותי על בניית שריר נערכו לתקופות קצרות (20). במחקר לאורך 6 חודשים, בו ניתן תוסף של 20 גר' קזאין ליום, היתה עליה ב-IGF-1 ובחוזק השריר הדו-ראשי בזרוע בשיעור של 15.7% (21). מחקרים נוספים בדקו בעיקר קזאין או חלבון מי גבינה, תערובת של חומצות אמינו וקריאטין, או שילוב של חלבון או חומצות אמינו עם פחמימות שניתן לאחר פעילות גופנית. גישה נוספת לתוספת חלבון היא תוספת הדרגתית במהלך היום, בכל ארוחה. מחקר נוסף שהתפרסם ב-2016 הראה כי עליה בצריכת החלבון ל-1.2 גר'/ק"ג (30% מהקלוריות) במקביל לירידה במשקל אצל משתתפים בעודף משקל, משפרת משמעותית ציון תיפקוד, שיווי משקל ומהירות הליכה (22). במחקר זה משתתפים בזרוע החלבון הראו שיפור תיפקודי גדול יותר משמעותית בהשוואה לקבוצה שצרכה דיאטה מוגבלת קלוריות ללא העשרה בחלבון. בהתייחסות לחומצות אמינו ספציפיות, העשרה של התזונה במתן של חומצות אמינו מסועפות שרשרת הראתה מגמת שינוי במסת שריר ובתיפקוד שריר (23-24). כך גם תוספת HMB (β-hydroxy-β-methylbutyrate) - מטבוליט של לאוצין הראתה במחקרים בעלי מדגם קטן ברובם השפעה מסוימת על מסת שריר ותיפקוד. בקשישים תוספת חלבון מי גבינה עוררה קליטת חלבון בשריר בצורה אפקטיבית יותר מקזאין. השפעה זו מיוחסת לספיגה המהירה ולעיכול של החלבון, יתכן ובגלל תכולת הלאוצין הגבוהה יחסית (24). מחקר PROVIDE בחן בקרב 184 קשישים את ההשפעה של העשרה תזונתית בתוסף מי גבינה, מועשר בחומצות אמינו לאוצין וויטמין D על סרקופניה במשך 13 שבועות, בהשוואה לפלצבו. קבוצת ההתערבות הראתה שיפור משמעותי במדדי תיפקוד בהשוואה לקבוצת הפלצבו.

אחר כך. מסתבר, שלא רק רעב קשה מעלה את הסיכון (6). במהלך החיים נמצא קשר חזק ועיקבי בין משטרי דיאטה לבין כוח שריר. במחקר מעקב בברלין (Berlin Aging Study) נמצא קשר בין דיאטה ים-תיכונית לבין מסת גוף רזה וכח שריר בנשים (7). ממצאים בכיוון זה נמצאו גם במחקר Health ABC בהקשר של דיאטה ים תיכונית ומהירות הליכה (8). במחקר מעקב איבוד שריר נמצא בקשר עם צריכה לא מספקת של חלבון, למרות צריכה גם במסגרת ההמלצות הצריכה לא סיפקה את צרכי הגוף (9). על בסיס זה ההמלצה היא לצריכה גבוהה יותר של חלבון ברמה של 1 או 1.2 גר' לק"ג (25-30) בכל ארוחה, 2.5-2.8 גר' לאוצין. ברוב המחקרים לא נבדקה באופן ישיר איכות החלבון, למעט אבחנה בין חלבון מהחי לחלבון מהצומח, ללא התייחסות ספציפית לחומצות אמינו, מה שמתברר כמשמעותי כשמדובר בחוזק שריר. הקשר לחלבון נמצא גם בעיבוד נוסף של נתוני Health ABC. במהלך מעקב של 3 שנים נמצא, לאחר תיקון נרחב, שבחמישון העליון של צריכת החלבון איבוד מסת גוף רזה היה קטן ב-40% בהשוואה לחמישון התחתון (10). לכך מצטרפים

עליה בתוחלת החיים, הנובעת משיפור בטיפול הרפואי ומתהליכי מניעה של מחלות, משנה את היעדים הטיפוליים באוכלוסיה המבוגרת, כאשר היעד העיקרי הוא זיקנה מוצלחת שמשמעותה זיקנה תפקודית בריאה ומועילה: זיקנה ללא חולי, מוגבלות פיזית או מנטלית, ועם מעורבות חברתית (2,1). האוכלוסיה המבוגרת היא אוכלוסיה הטרוגנית, שחלקה חווה תהליכי הזדקנות בריאה, חלק שחולה במחלה או מחלות, שאין קשורות באופן משמעותי בירידה תיפקודית, וכן אוכלוסיה החולה במחלות קשות כגון מחלות נירודגנטיביות, האופייניות כמעט בלבד לגיל המבוגר. בכל אחת מהקבוצות הקשר התזונתי הוא שונה.

## תיפקוד פיזי, כח שריר ושביריות (Frailty)

עם הגיל מתרחשת ירידה במסת גוף רזה, והן באיכות ובחוזק שריר. שינויים אלו קשורים בהידרדרות התיפקוד הפיזי, שגורר אחריו הידרדרות גם במדדי תיפקוד אחרים. בשרירי הגפיים,

**במחקר מעקב איבוד שריר נמצא בקשר עם צריכה לא מספקת של חלבון, למרות צריכה גם במסגרת ההמלצות הצריכה לא סיפקה את צרכי הגוף. על בסיס זה ההמלצה היא לצריכה גבוהה יותר של חלבון ברמה של 1 או 1.2 גר' לק"ג (25-30) בכל ארוחה, 2.5-2.8 גר' לאוצין)**

ממצאי מחקר שפורסם השנה, שהראה קשר הפוך בין צריכת חלבון מהחי לבין הארעות שבריריות (11). רכיבי תזונה נוספים, הקשורים בחוזק שריר, כוללים נוגדי חימצון. מחקר InChianti, מחקר עוקבה בקשישים, הראה במספר עבודות קשר הפוך בין רמות ויטמין E וקרוטנואידים בסרום לבין סינדרום שבריריות. באנליזה נוספת מאותו מחקר נמצא, כי רמות קרוטנואידים גבוהות היו קשורות בהפחתה בסיכון לסרקופניה, המתבטאת באיבוד מסת וחוזק שריר (12-16). במחקר זה נמצא גם קשר בין רמות תיפקוד לבין רמות סלניום בדם (17,18).

המשפיעים ישירות על הליכה וקימה, מתחוללת ירידה של 1%-2% במסת השריר בכל שנה החל מגיל 50 (3). ההימצאות של שבריריות (Frailty) עולה באופן אקספוננציאלי עם הגיל, כך 10% מבני 65-75 ומעל 40% בני 80 ומעלה הם שבריריים (4). כח שריר בגיל המבוגר, וכנראה גם תוצאי בריאות ותיפקוד אחרים, קשורים בחשיפה תזונתית מוקדמת. כך הרעב בהולנד במלחמת העולם השנייה, שכלל גם רעב עוברי, (5) השפיע על כח שריר בקרב נשים, מה שמראה את ההשפעה של תזונה בשלבים מוקדמים על תוצאי זיקנה שנים



## תיפקוד קוגניטיבי

בדומה לתיפקוד פיזי, ובקורלציה אליו, שיעור הלוקים בהידרדרות קוגניטיבית כולל דמנציה הולך ועולה עם הגיל. נתונים מארה"ב מראים כי מספר האנשים הסובלים מאלצהיימר ישלש עצמו מ-4.5 מיליון בשנת 2000 ל-13.2 מיליון ב-2050 (25). כשמסתכלים על נתוני שכיחות אלו, חשוב מצד אחד לעסוק בזיהוי גורמי סיכון ובמינעת המחלה, ובמקביל לכן לפתח אופציות טיפוליות בשלבים התחלתיים של המחלה, לפני התפתחות נזק מוחי בלתי הפיך.

לתיפקוד קוגניטיבי טוב יותר לאחר שנים (26-28). מחקר תצפיתי מ-2014 בדק בנוסף לתוצאי בדיקות של תיפקוד קוגניטיבי גם ביומקרים במח (באמצעות בדיקות דימות הכוללות PET- MRI) המאשרים קיום של מחלת אלצהיימר (29). גם מחקר זה הראה קשר הפוך ברור ומשמעותי בין פעילות גופנית ודבקות בדיאטה ים-תיכונית לבין סמנים אובייקטיביים למחלת אלצהיימר.

## מחקרי התערבות

תחום מחקרי ההתערבות בתחום של קוגניציה הולך ומתרחב, וכולל התערבויות הן ברמה של תרופות, והן ברמה של תזונה ותוספי תזונה ופעילות גופנית. מחקר PREDIMED, מחקר התערבות רב משתתפים ומתמשך, שנערך בספרד התמקד בהתערבות בדיאטה ים-תיכונית (זרוע אחת עם אגוזי מלך ואחת עם שמן זית) למשתתפים הנמצאים בסיכון למחלות קרדיומטבוליות (30). היות ונכללה במחקר גם קבוצה של משתתפים מבוגרים נערכה גם בדיקה של תוצאים קוגניטיביים. בחלק זה של המחקר השתתפו 522 משתתפים בני  $74.6 \pm 5.7$  ונערך מעקב של 6.5 שנים בהשוואה בין דיאטה ים-תיכונית לדיאטה דלת שומן על תיפקודים קוגניטיביים. בשני סוגי הדיאטה הים תיכונית נראה שיפור משמעותי בציון הקוגניטיבי גם לאחר תיקון למשתנים רבים (31). באנליזה נוספת של הנתונים נמצאה השפעה ספציפית של פוליפנולים מהדיאטה הים-תיכונית על תיפקוד קוגניטיבי (32). מחקר זה ראוי לתשומת לב מיוחדת, שכן מדובר במחקר שנמשך תקופת זמן ארוכה ורלבנטית לזיהוי שינויים קוגניטיביים, בניגוד למירב המחקרים שנערכו בקרב קבוצות קטנות יותר ולמשך זמן קצר יותר.

הידרדרות קוגניטיבית מתחילה במקרים רבים באיבוד זיכרון. סקירת 18 מאמרים התערבותיים, בהם השתמשו בעיקר בתיסוף בחומצת שומן DHA, ובחלק מהמחקרים בשילוב EPA, הראו קשר עם היבטים שונים של זיכרון. מחקר התערבות רב-מרכזי לבחינת ההשפעה של מתן DHA למשתתפים במצב של MCI (Mild cognitive impairment) לא הראה האטה בהידרדרות הקוגניטיבית גם כן (33). יש לציין שבמחקרי התערבות עם חומצות אומגה 3 המיונים שונים בדרך כלל כמו גם משך המחקר. בנוסף בחלק מהמחקרים הפלצבו מכיל שמנים בעלי פעילות דומה כגון שמן זית, מה שמפחית את האפקט הספציפי לאומגה 3 במידה וזה אכן קיים (34). למרות הקשר בין צריכת תזונה עשירה באנטיאוקסידנטים לתיפקוד קוגניטיבי, מחקרי התערבות בתוספים של אנטיאוקסידנטים לא

הראו שינוי. מחקר רב-מרכזי מסוג RCT אשר בחן מתן תוספי ויטמין C, E, ובטא קרוטן, לא הראה האטה בירידה בתיפקוד הקוגניטיבי (35). גם תיסוף בסלניום, בנוסף לאנטיאוקסידנטים אחרים, במחקר PREADVISE לא הראה האטה בקרב משתתפים במצב קוגניטיבי תקין (36), כך גם תוספים מסוג ג'ינקו בילובה ו-CoQ10 (37). שורה של מחקרי התערבות עם חומצה פולית (38) מראים תוצאות שונות, בתלות במינון התוסף ובמצב הנחקרים מבחינת הרמות של חומצה פולית או הומוציסטאין בתחילת המחקר. כאשר גודל המדגם גדול יותר ומשך המחקר ארוך יותר נראית

השפעה רבה יותר על היבטי קוגניציה שונים, זיכרון והידרדרות קוגניטיבית מופחתת. גם במקרה של פולאט המחקרים שונים במינונים ובתערובות, חלק בשילוב ויטמינים B6 ו-B12 וחלק פולאט בלבד.

## דכאון

דכאון בגיל המבוגר שכיח, ושיעורו גבוה יותר בנשים מבגברים. הוא משולב פעמים רבות עם הידרדרות בריאותית, קוגניטיבית או פיזית. שילוב שלא מאפשר הסתכלות עצמאית על כל אחד מהתוצאים, ומצריך כנראה התייחסות משולבת לתוצאי מחקר בזיקנה.

מחקרי התערבות תזונתיים בתחום של דכאון דומים מאד לאלו העוסקים בתיפקוד קוגניטיבי. גם במקרה זה דיאטה ים-תיכונית, צריכה של חומצות שומן ארוכות שרשרת, B12 וחומצה פולית הם גורמי התזונה העיקריים שנבדקו.

מחקר שנערך באוסטרליה בימים אלו בוחן באופן ספציפי השפעה של דיאטה ים-תיכונית על אוכלוסיית קשישים, כאשר במקרה זה דכאון הוא התוצא של המחקר (40). תוספים של חומצה פולית נמצאו כמשפיעים על דכאון (38), קוגניציה ותיפקוד. אחד הממצאים המעניינים לגבי ההשפעה של חומצה פולית, בשילוב או לא בשילוב, ויטמין B12 ו-B6 הוא שהתוסף משפר את פעילות התרופות הניתנות לדכאון, בהשוואה לטיפול תרופתי בלבד. השפעת תוסף של פולאט/חומצה פולית בלבד משמעותית בקרב קשישים בעלי רמת פולאט/חומצה פולית נמוכה בדם בתחילת ההתערבות בלבד.

## כיוונים לעתיד, והאם יש אור בקצה המנהרה

מחקרי ההתערבות בגיל המבוגר עדיין בחיתוליהם, אך נראה שזה הכיוון המחקרי ההכרחי, שכן ממצאי המחקרים התצפיתיים מראים קשרים ברורים בין חשיפות תזונתיות להידרדרות תיפקודית בגיל המבוגר. נתונים ממחקרים תיאוריים מראים קשרים חזקים בין חשיפות כגון הדיאטה הים-תיכונית ומרכיביה, אנטיאוקסידנטים שונים, ויטמיני

B וויטמין D על תיפקודים גריאטריים. הפער בין מחקרים תצפיתיים להתערבותיים הוא גדול ומשמעותי, שכן מחקרים תצפיתיים משקפים חשיפה של שנים רבות בקרב אוכלוסיות שבחרו בתזונה מסוימת מה שבדרך כלל עולה בקנה אחד עם התנהגויות בריאות אחרות. מחקרים אלו מעלים שאלות מחקריות וטיפוליות מעניינות, אבל אינם עונים על השאלה של משמעות שינוי החשיפה התזונתית והשפעתה על תיפקוד הקשיש. לכן ישנה חשיבות להמשיך ולנסות לענות על שאלות אלו, שכן האוכלוסיה המבוגרת גדלה ותופסת נפח הולך ועולה של שירותי הבריאות השונים.

**מחקרי התערבות בתוספים של אנטיאוקסידנטים לא הראו שינוי. מחקר רב-מרכזי מסוג RCT אשר בחן מתן תוספי ויטמין C, E, ובטא קרוטן, לא הראה האטה בירידה בתיפקוד הקוגניטיבי. גם תיסוף בסלניום, בנוסף לאנטיאוקסידנטים אחרים, במחקר PREADVISE לא הראה האטה בקרב משתתפים במצב קוגניטיבי תקין**

בשנים האחרונות הולך ומתבהר הקשר ה"אישי" דהיינו, קשרים בין תזונה לתוצאי תיפקודים שונים בגיל המבוגר כפונקציה של המצאות פנוטיפים גנטיים שונים, וכן הבדלים בהרכב המיקרוביוטה במערכת העיכול. כיוון מחקרי זה מסביר חלק מהקושי במציאת קשר גורף בין חשיפה תזונתית וזיקנה מוצלחת כאשר עד השנים האחרונות נותחו כל הנחקרים כחטיבה אחת על פי החשיפות השונות ללא הפרדה בגורמים אישיים. בשנת 2013 פורסם מאמר ב-Nature (42,41) אשר הראה קשר בין הרכב המיקרוביוטה לבין תיפקוד בקרב אוכלוסיות שונות של קשישים. הרכב המיקרוביוטה בגיל המבוגר שונה מאד מזה של צעירים. שינויים במיקרוביוטה נמצאו קשורים לשבריריות, למרות מדגם קטן יחסית ואחיד (42) כפי שנמדדה בשני מדדי תיפקוד. המיקרוביוטה היתה קשורה לגיוון התזונה שהלכה והשתנתה בקרב מאושפדים באישיפוז כבית חולים סיעודי לאורך זמן. נמצא קשר משמעותי בין המיגוון לבין מדדי תיפקוד ומגובלות. הידע המצטבר בשנים האחרונות על שונות גנטית בין אנשים ושינוי במיקרוביוטה יכול לחזק את יכולת מחקרי ההתערבות להשפיע על תוצאים תיפקודיים. אנליזות ראשוניות של מחקרים שנערכו לאחרונה, מראות השפעות שונות של התערבות תזונתית מאותו סוג על משתתפים בעלי פרופיל גנטי שונה. גישה זו של רפואה מותאמת אישית תורמת להבנה מדויקת יותר של מהות השפעת הדיאטה על התוצא של נחקר אחד ולא על אחר, ומסייעת להתמקד בסוגי התערבות שונים על בסיס איפיוני הנחקרים השונים וצרכיהם.

## סיכום

אם נסכם מאמר סקירה זה נוכל להסיק בזהירות שיש אור בקצה המנהרה, ושכנראה התערבויות משולבות של תזונה ופעילות גופנית, יחד עם טיפולים רפואיים מותאמים אישית או לפחות קבוצתית עד כמה שניתן, יוכלו לשמור יותר ויותר קשישים במצב תיפקודי תקין ולאפשר זיקנה מוצלחת למשך זמן רב יותר.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר **מכון תנובה למחקר**





מגזין Review  
חוגג 50 גילונות



מכון תנובה למחקר

