

Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 46 ספטמבר 2015

האם לסביבה יש
השפעה על מחלות
אוטואימוניות?
ד"ר עבדאללה ותד
ד"ר הווארד עמיטל
פרופ' יהודה שינפלד

תזונה ומחלות אוטואימוניות:
הטוב, הרע והלא נודע
שרית ענבי

השפעת ויטמין D על
התפרצות וחומרה של
מחלות אוטואימוניות
שיר עזריאלנט

על הקשר בין המיקרוביום
לסוכרת סוג 1
תומר בשי

השמנת יתר ומחלות
אוטואימוניות
פרופ' יהודה שינפלד
ועד ג'סאר
ד"ר עבדאללה ותד



- 3** האם לסביבה יש השפעה על מחלות אוטואימוניות?
ד"ר עבדאללה ותד, ד"ר הווארד עמיטל, פרופ' יהודה שינפלד
- 6** תזונה ומחלות אוטואימוניות: הטוב, הרע והלא נודע
שרית ענבי
- 12** השפעת ויטמין D על התפרצות וחומרה של מחלות אוטואימוניות
שיר עזריאלנט
- 16** על הקשר בין המיקרוביום לסוכרת סוג 1
תומר בשי
- 20** השמנת יתר ומחלות אוטואימוניות
פרופ' יהודה שינפלד, ועד ג'סאר, ד"ר עבדאללה ותד
- 23** תיאור מקרה

מחלות אוטואימוניות עשויות להתפתח כמחלות שאינן מושפעות מגורמים סביבתיים, לא כל שכן, מהרכב התזונה. מפתיע לגלות עד כמה יש לסביבה השפעה, הן על היארעות המחלה והן על מהלכה, על סמך הידע הקיים היום, ועד כמה גדול עוד פוטנציאל המחקר בנושא זה.

תודה גדולה לפרופ' שינפלד, מנהל המרכז למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלודוביץ' בב"ח שיבא, על תרומתו הרבה והחלק המרכזי והמשמעותי שלקח ביצירת גליון זה.

פרופ' זמיר הלפרן
יו"ר הוועדה המדעית
מכון תנובה למחקר

טליה לביא
עורכת ראשית

מחלות אוטואימוניות הן תוצר סופי של פסיפס גורמים החוברים יחד באדם המסוים. אין כל ספק שבסיס המחלה הוא נטיה תורשתית לפעילות יתר של מערכת החיסון, שבמקרה דגן מופנית כלפי מרכיבי הגוף עצמו. לתורשה חוברים גורמים סביבתיים מגוונים, דבר המסביר את מגוון 80 המחלות האוטואימוניות המוכרות כיום.

בין הגורמים המשרים ובין הגורמים המשפיעים נמצאים מרכיבי תזונה המוחדרים לגוף דרך הפה. הללו באים במגע עם מערכת החיסון הגדולה ביותר בגופנו, המצפה את רירית מערכת העיכול. במקביל, הרכב המזון משפיע גם על הרכב החיידקים במערכת העיכול (מיקרוביוטה). תגובות הדדיות אלה משקפות את חשיבות התזונה בהשראת המחלות האוטואימוניות.

בניגוד לתורשה, התזונה ניתנת לשינוי והיא ברת השפעה. עדיין לא מושם דגש מספיק על הימנעות ממאכלים מסוימים או רכיבי מזון, ועל המלצות להתאמה תזונתית אשר עשויה לסייע ב"השקטת" ההתפרצות ופעילות המחלה האוטואימונית.

פרופ' שינפלד

קריאה מהנה

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



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

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

כל גליונות Review לרשותכם באתר שלנו:
www.tnuva-research.co.il



האם לסביבה יש השפעה על מחלות אוטואימוניות?

ד"ר עבדאללה ותד^{1,2}, ד"ר הווארד עמיטל^{1,2,3}, פרופ' יהודה שינפלד^{2,3,4}
¹ המחלקה לרפואה פנימית ב' מרכז רפואי שיבא, תל השומר
² המכון למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלודוביץ
³ הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטה תל אביב
⁴ הקתדרה ע"ש לאורה שוורץ-קיפ לחקר מחלות אוטואימוניות, הפקולטה לרפואת סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מחלות אוטואימוניות כוללות יותר מ-80 הפרעות מורכבות, המתאפיינות בתגובות חיסוניות כלפי אנטיגנים עצמיים, כאשר נטייה תורשתית היא במידה רבה לא מספיקה להשרות מחלה אוטואימונית. מהו חלקה של הסביבה, ואלו גורמים סביבתיים מצטרפים לפוטנציאל הגנטי, ומעלים את הסיכון להתפרצות מחלה אוטואימונית?

הקשר בין מחלה

אוטואימונית

לבין חיסון הוא

קשר דו-צדדי,

כאשר מחד גיסא

חיסון מונע מחלה

זיהומית, ומאידך

גיסא יכול לגרום

בפרטים מסוימים

להתפתחות מחלה

אוטואימונית

מסוים או מזיהומים רבים (7,6). זיהום ב-EBV מייצג את הקשר ההדוק שבין מחלה אוטואימונית לזיהום נגיפי. EBV וירוס אפשטיין בר הוא וירוס ממשפחת הוירוסים מחוללי ההרפס (Herpesvirus). הוורוס נפוץ בכל רחבי העולם, והוא תוקף את מרבית בני האדם, בשלב זה או אחר במהלך חייהם. בארצות הברית למשל, 95% מן הבוגרים בגילאי 35-40 כבר נדבקו בוורוס בעבר. הקשר בין זיהום ב-EBV בולט במחלת הזאבת (LUPUS). בין ההסברים להשראת זאבת על ידי EBV נמצא הדימיון המולקולרי בין אנטיגנים נגיפיים anti-La, EBNA-1 לבין הנוגדנים שמאפיינים את מחלת הזאבת; anti-Ro, anti-dsDNA (6). VBE מוכר כיום כגורם למעלה מ-30 מחלות אוטואימוניות שונות ביניהן: Kawasaki disease, Sjögren's syndrome, Rheumatoid arthritis, thyroiditis, Multiple sclerosis.

אחת הדוגמאות המקובלות להדגמת הקשר שבין זיהום בחיידקים למחלה אוטואימונית באה לידי ביטוי בקדחת השיגרון (Rheumatic fever). מחלה זו מתפתחת כ-3 שבועות לאחר זיהום בחיידק *β-hemolytic Streptococcus*. גם במחלה זו המנגנון מבוסס על דימיון מולקולרי בין מבנה החלבון החיידקי שנקרא M5 לחלבון *α-myosin* שנמצא באסטרצוטים, בתאי אנדותל של הלב, ובסניוביה של המפרקים. מהלך זה גורם לאיבוד הסבילות, וכך לייצור של נוגדנים נגד החלבון *α-myosin* באנשים שיש להם נטייה תורשתית (גנטית) לחלות במחלה אוטואימונית (7). הסתמנות המחלה מתייצגת בדלקת מפרקים, נזק למסתמי הלב וכוריאה (Chorea - תסמין של פגיעה בעצבים שבאה לידי ביטוי בעוויתות ובתנועות בלתי-רצוניות).

בתיסמונת הנוגדנים האנטי-פוספוליפידים קיימת הצלבה תגובתית בין נוגדנים עצמיים ונוגדנים מסוג IgM שנוצרים בעקבות זיהומים ב-*Heamophilus Influenzae*, *Niesserie Gonorrhea*, CMV, *Rubella*, *Toxoplasma*, *Tetanus Toxoid* (8).

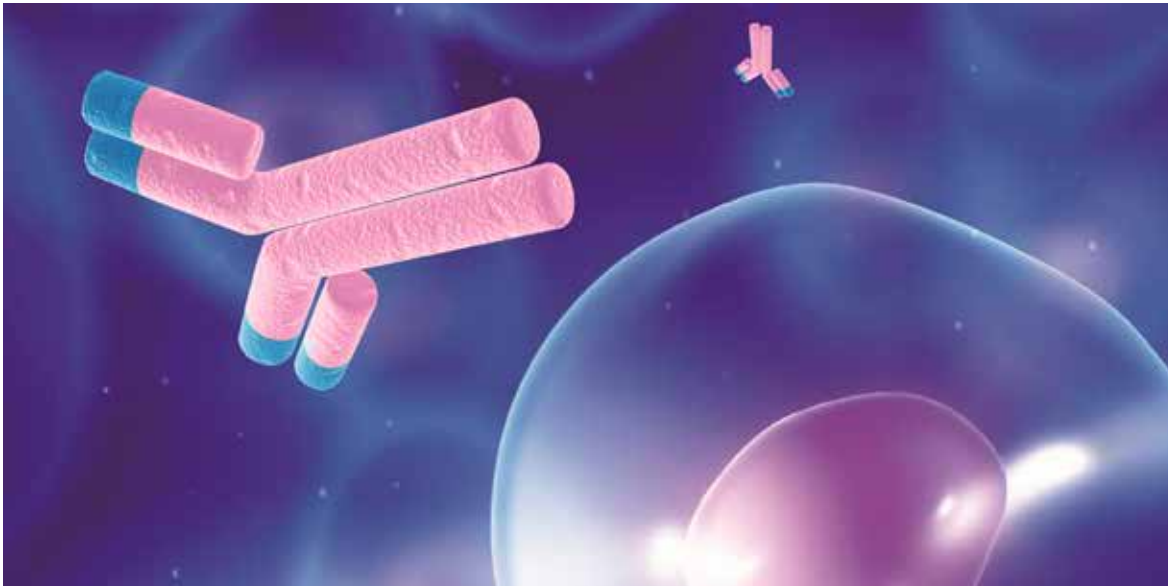
מחלות אוטואימוניות כוללות יותר מ-80 הפרעות מורכבות, המתאפיינות בתגובות חיסוניות כלפי אנטיגנים עצמיים, כאשר נטייה תורשתית היא במידה רבה לא מספיקה להשרות מחלה אוטואימונית (1). לפני כ-26 שנה פורסם הספר "הפסיפס האוטואימוני". בספר הודגם הקשר בין מחלות אוטואימוניות לבין גורמים כמו תורשה וגורמים סביבתיים שונים (3); כדי שמחלה אוטואימונית תתפתח, יש צורך במישלב של גורמים שיחברו יחדיו. במאמר זה נציג מספר גורמים סביבתיים, אשר עלולים להשרות מחלות אוטואימוניות.

גורמים סביבתיים יכולים להשפיע על ויסות גנים אפיגנטיים. נמצא קשר בין מתילציה של חומצה דאוקסיריבונוקלאית (DNA) של תאי B-1 לבין חשיפה לגורמים סביבתיים, כולל עשן טבק לפני לידה, שימוש באלכוהול ומוזמהים סביבתיים (1). מקומה של החשיפה לגורם סביבתי במחקרים של מחלות אוטואימוניות נחקר במודלים של בעלי חיים (1). צורות שונות של כספית אורגנית ($HgCl_2$), אדים, עלולים לגרום למחלה אוטואימונית מערכתית בחולדות ובעכברים, להחמיר או להאיץ את המחלה בעכברים עם נטייה לפתח זאבת (LUPUS) (1). רכיבי שמן מינרלי ופחמימנים אחרים יכולים לגרום לדלקת מפרקים בחולדות. גורמים זיהומיים שונים, נגיפים וחיידקים יכולים גם להשרות או להחמיר מחלות אוטואימוניות.

גורמים זיהומיים

הגורם הזיהומי עדיין נחשב הגורם הסביבתי החשוב ביותר בתרומתו להתפתחות מחלה אוטואימונית (2). למרות שזיהומים מסוימים יכולים להגן עלינו מפני מחלות אוטואימוניות ספציפיות, עדיין לזיהום תפקיד חשוב בהשראה של מחלה אוטואימונית (4). אין מחלה אוטואימונית שלא דווח עליה שהושרתה על ידי זיהום





אוטואימוניות, לכן יש להיות ערים לתופעות שכאלה. הדוגמאות הקלסיות למחלות אוטואימוניות, היכולות להתפתח אחרי מתן חיסון הן התיסמונת Guillain-Barré, טרשת נפוצה ואחרות (8). יש לציין שהקשר הנסיבתי בין חיסון ומחלה אוטואימונית הוא לא תמיד ברור, ובמקרים מסוימים תקופת הדגירה יכולה להיות ממושכת ואפילו לאורך שנים. אנו סבורים שתקופת הדגירה של מחלות אוטואימוניות היא ארוכה מאד, ועל כן אין זה נדיר כלל שהנוגדנים מתגלים שנים לפני ההסתמנות הקלינית של המחלה.

תזונה ומחלות אוטואימוניות

התזונה כיום שונה במידה ניכרת מזו שלפני שלושים שנה. יש להדגיש שבשנים אלה נצפתה עלייה משמעותית בשיעור המחלות האוטואימוניות כסוכרת מסוג 1, טרשת נפוצה ואחרות. תזונה היא גורם סביבתי, המביא לעלייה בשיעור המחלות האוטואימוניות (8). הקשר שבין תזונה למחלות שונות הוזכר זה שנים, כדוגמת צריכת הגלוטן ומחלת הצליאק, צריכת המלח שגורמת לעלייה בלחץ הדם ולסיכון קרדיוואסקולרי. יש לציין שהמלח תואר גם כן כמי שיכול לגרום לליקוי במערכת החיסון (12). רמות נמוכות של ויטמין D נקשרו לטרשת נפוצה, זאבת מערכתית, דלקת מפרקים שיגרנית ומחלות אוטואימוניות אחרות (11), ומחקרים שונים תומכים בעובדה שנטילת ויטמין D עלולה למנוע השראה של מחלות אוטואימוניות (12).

מלח ומחלות אוטואימוניות

כיום מקובל, שצריכת מלח גבוהה מהווה גורם סיכון ליתר לחץ דם, מחלות לב איסכמית ואירועי שבץ מוחי (13). נמצא שצריכת מלח נמוכה יותר במקומות בעלי רמה סוציאקונומית נמוכה, והן שיעור המחלות הקשורות לצריכה גבוהה של נתרן נמוך יותר במקומות אלו. תזונה עתירת נתרן יכולה להוביל לעלייה בריכוז הנתרן בדם, ובכך להשפיע על מנגנונים פיזיולוגיים בגוף. לאחרונה דווח שצריכה גבוהה של מלח יכולה להשפיע על מערכת החיסון המולדת (Innate) ובעיקר על תפקודם של מאקרופג'ים (14). התברר שיש קשר ישיר בין צריכה גבוהה של מלח והפעלה של תאי T מסייעים -מחלות אוטואימוניות. העלאת הריכוז של הנתרן ב-10-40 מילימול (mM)

חיסונים, ממריצים (Adjuvants) ומחלות אוטואימוניות

החיסונים הינם מהפיתוחים המרשימים ברפואה. החיסונים תוארו לראשונה בשנת 1796 כאשר אדוארד ג'נר הזריק חומר שכלל נגיף פרות (Cow-pox) ל-12 אנשים למניעת זיהום בנגיף האבעבועות השחורות (Small-pox). אין כל ספק שהשיטה הטובה והיעילה ביותר למניעת זיהומים היא על ידי חיסונים, שהובילו להכחדה של מספר נגיפים, ובכך שיפרה את ההישרדות ואיכות החיים של האנושות (6).

במרבית המקרים יש לחיסונים השפעות לוואי מתונות, החל מתגובה מקומית ועד תגובות מערכתיות כגון חום והפרעות במערכת העיכול. לאחרונה תוארה תיסמונת בשם אסיה (ASIA) - (Autoimmune/ Autoinflammatory Syndromes Induced by Adjuvants), הכוללת מגוון רחב של תסמינים אוטואימוניים, המופיעים לאחר חיסונים או השתלת סיליקון לשד; וכן ממצאי מעבדה שונים ואף מחלות אוטואימוניות מוגדרות, כאשר המכנה המשותף לכולם היא החשיפה לגורם ממריץ (Adjuvant).

המחלות והתסמונות שהוכללו בתסמונת ASIA היו ידועות עוד קודם לגיבוש מאפייני התסמונת. הן כללו תסמונות קליניות וביטויים מעבדתיים שאינם מוגדרים באופן חד-משמעי, אשר הושרו בעקבות חיסונים שונים, וכן ביטויים קליניים ומעבדתיים שנגרמו עקב חשיפה לשלילי סיליקון (בשד), ולחומרים כימיים ממריצים אחרים (כגון שתלים בעצמות). חלק מתסמינים אלה כבר הוכללו בעבר בתסמונות שונות, ודוגמאות טיפוסיות ל-ASIA הן התסמונות שמתוארות בעקבות החשיפה לחיסונים, דוגמת התסמונת שכונתה Macrophage myofasciitis syndrome או זו שתוארה בחיילים ששבו ממלחמת המפרץ וכונתה The Gulf War Syndrome (9). מצבים נוספים, אשר נכללים תחת תסמונת ASIA הם ה-Siliconosis, אותו מישלב של תסמינים המופיע לאחר השתלת סיליקון בשדיים, ואף מצבים אחרים כתסמונת העייפות הכרונית (Chronic fatigue syndrome). הקשר בין מחלה אוטואימונית וחיסון הוא קשר דו-צדדי כאשר מחד גיסא חיסון מונע מחלה זיהומית, ומאידך גיסא יכול לגרום בפרטים מסוימים להתפתחות מחלה אוטואימונית. אנשים אלה הם בעלי נטייה תורשתית (גנטית) לפתח מחלות

עישון פעיל
באדם הנושא
גורמים תורשתיים
סגוליים יכול
להעלות את הסיכון
להתפתחות מחלה
אוטואימונית פי
21 ויותר בהשוואה
לאנשים שאינם
מעשנים וללא
תורשה למחלות
אוטואימוניות



הביאה להסטה של תאי $CD4^+$ T נאיב לתאי T שמבטאים IL-17A. תופעה זו תלויה בריכוז וברמת העלייה של הנתרן. נמצא שצריכת מלח גבוהה יכולה להאץ נירופתיה במודל חיות עם טרשת נפוצה.

חיטה ומחלות אוטואימוניות

חלבוני החיטה מהווים גורם למחלות אוטואימוניות ובעיקר חלבון הגלוטן (15-17, 19). אכילה של חלבוני החיטה עלולה לגרום להפרשה מרובה של ציטוקינים מתאי Th1. יש לציין, שמחלות שנגרמות על ידי איבוד הסבילות לגלוטן, מלוות בשיעור יותר גבוה של סוכרת מסוג I (18).

מחלת הצליאק שנגרמת על ידי איבוד הסבילות לגלוטן יכולה להיות מלווה בהסתמנויות מחוץ למעי, כגון מעורבות המפרקים, בלוטת התריס, הלב, העור, הכבד, הלבבל, העצמות ומערכת העצבים (9). המנגנון למעורבות זו אינו ברור לחלוטין, אך קיימות הנחות לדמיון מולקולרי בין ה-Gliadin ואנטיגנים דומים במבנם, שנמצאים ברקמות שונות בגוף, כולל מערכת העצבים (9). לפפטיד שאחראי לצליאק יש הומומולוגיה של יותר מ-30% עם הפפטיד טראנסגלוטמניאזה (18). נוגדנים שנוצרו במעי נגד הטראנסגלוטמניאזה עלולים לקשור אנטיגנים ברקמות שונות, שדומים במיבנם לכבד, ללבבל, לקשריות לימפה, לשרירים, ללב ולמוח (18). למרות שרוב המחקרים על מחלות אוטואימוניות, שנגרמות על ידי תזונה מתייחסים רק לחלבונים של החיטה, ראוי לחקור את אותו מנגנון בחלבונים שונים של מוצרי מזון אחרים, שיכולים להיות פוטנציאל להתפתחות מחלות אוטואימוניות.

לחץ נפשי (Stress) ומחלות אוטואימוניות

במחקרים רבים, שבוצעו הן בחיות והן בבני אדם נמצא, שלחץ נפשי יכול להוות גורם למחלות אוטואימוניות על ידי השפעתו השלילית על מערכת החיסון. יתר על כך במחקרים רטרוספקטיביים נמצא, שיותר מ-80% מהחולים דיווחו על אירוע לא שיגרתי של לחץ נפשי שקדם למחלתם האוטואימונית. בנוסף לכך תואר שלחץ נפשי הוא גורם שלא רק משתתף בהתפתחות מחלה אוטואימונית, אלא מהווה גם גורם העלול להחמיר את מהלכה (6). מצבי לחץ פסיכולוגי מגרים הפרשת הורמונים כגון אפינפריין, נוראפינפריין, אצטילכולין, VIP, P-substance, גלוקוקון, אינסולין, הורמון הגדילה ואחרים, שעלולים להשרות מחלות אוטואימוניות (19).

עישון ומחלות אוטואימוניות

עישון הוא אחד הגורמים הסביבתיים העיקריים, אשר עלולים לגרום למחלה אוטואימונית (6). עישון יכול להוביל לשינויים במחלות דלקתיות ואוטואימוניות רבות, על ידי מנגנונים שכוללים וויסות מערכת החיסון עקב חשיפה לחומרים כימיים. הקשר בין עישון לבין דלקת מפרקים שיגרנית (RA) ממוסד וחזק. אנשים שמעשנים או שעישנו בעבר נמצאים בסיכון גדול פי 2.6-3.8 לעומת אנשים שלא עישנו אף פעם. בנוסף, השפעת העישון על מחלה זו היא יותר משמעותית בקרב נשים ובחולים הלוקים בדלקת מפרקים שיגרנית סרו-פוזיטיבית במיוחד (6). העישון קשור גם למחלת הזאבת (SLE). במטאנאליזה משנת 1966-2002 תואר העישון כגורם סיכון למחלת הזאבת עם סיכון יחסי (R.O.) של פי 1.5 באנשים מעשנים לעומת אנשים שלא עישנו אף פעם. בנוסף לכך נמצא, שחולי זאבת מעשנים הם בעלי סיכון יותר גבוה ללקות במעורבות נירופתיה פסיכיאטרית, דלקת הצדר והצפקת, בהשוואה לחולי זאבת שאינם מעשנים (6). עישון פעיל באדם הנושא גורמים תורשתיים סגוליים כמו

אללים (Allels) מסוימים של DR-HLA יכול להעלות את הסיכון להתפתחות מחלה אוטואימונית פי 21 ויותר בהשוואה לאנשים שאינם מעשנים וללא תורשה למחלות אוטואימוניות. העישון מפחית את התגובה של מחלות אוטואימוניות לטיפולים ביולוגיים כמו מעכבי ה-TNF α (6).

הורמונים ומחלות אוטואימוניות

ההשפעה של האסטרונים על מערכת החיסון היא רבת חשיבות, ולא מדובר רק בהורמונים טבעיים של הגוף אלא גם בטיפולים הורמונליים, אשר עלולים להוביל לאיבוד הסבילות כלפי אנטיגנים עצמיים. במחקרים שבוצעו בעכברים דווח, שמחלת הזאבת מושפעת מהורמוני המין, בעיקר האסטרוגן והפרולקטין שיכולים לפעול כזרזים להתפתחות מחלות אוטואימוניות, וכתוצאה מכך להוביל למותם של עכברי NZB/W F1 עם מחלת הזאבת (4). תוצאה זו אינה מקרית, אלא כרוכה בהפרעה במנגנוני החיסול העצמי של תאי B אוטו-ריאקטיביים, וכך גורמים אסטרונים להישרדות של תאי B על ידי ההפעלה של תאי T באזור ההיקף. בנוסף לכך נמצא, שרמות גבוהות של אסטרונים יכולות לעזור בהבשלה (Maturation) של תאי B נאיביים ופתוגניים, ולעכב הבשלה של תאי B מווסתים (B-reg) (6). חשיפת מערכת החיסון להורמונים אלה יכולה להיות על ידי ייצור פנימי של הגוף, או דרך מתן תרופות הורמונליות. הטיפולים השכיחים הם גלולות למניעת הריון עם ריכוז גבוה של אסטרון, טיפול הורמוני חלופי לאחר הפסקת מחזור הווסת, או גירוי השחלות בהורמונים למטרת הפריה חוץ-גופית (IVF). הורמונים אלה הם סיבה ידועה להחמרה של מחלות אוטואימוניות, ובעיקר מחלת הזאבת (6).

הריון ומחלות אוטואימוניות

בהריון חלים שינויים משמעותיים במערכת החיסון, שעיקר מטרתם להוביל למצב של סבילות של מערכת החיסון של האם כלפי אנטיגנים של העובר והאב (5). אסטרונים מובילים להגברה בפעילות של מערכת החיסון. לעומת זאת הקורטיזול והאנדרוגנים, מביאים לדיכוי במערכת החיסון (10). ריכוז האסטרון עולה במהלך ההריון ובמיוחד בתקופה של שלושת החודשים האחרונים של ההריון ויכול להגיע לרמה של פי 3-8 יותר מהתקין (6).

לסיכום

ניתן לראות, כי קיימים גורמים סביבתיים מגוונים, אשר עלולים להשרות מחלות אוטואימוניות עקב הפעלת מנגנונים שונים, כגון ויסות גנים, ולבסוף לייצר נוגדנים כלפי רקמות שונות. השפעת גורמים סביבתיים והפעלת מנגנונים אלה, מאפשרת להסביר את מגוון המחלות האוטואימוניות השונות. יש הכרח בנטייה תורשתית במיילב עם גורמים סביבתיים מרובים, שיוכלו לתהליכים דלקתיים עם ביטויים קליניים שונים. למרות שזיהומים מסוימים עשויים להגן עלינו מפני מחלות אוטואימוניות, זיהום נחשב כגורם הסביבתי המרכזי ביותר להתפתחות מחלה אוטואימונית. לא ניתן להתעלם מתזונה, עישון והשמנה, המהווים גורמים סביבתיים חשובים, שעלולים להשרות מחלות אוטואימוניות שונות. במטרה למנוע מחלות אוטואימוניות, יש צורך לזהות גורמים סביבתיים ותורשתיים אלה ולהימנע מהם ככל האפשר (9,6).

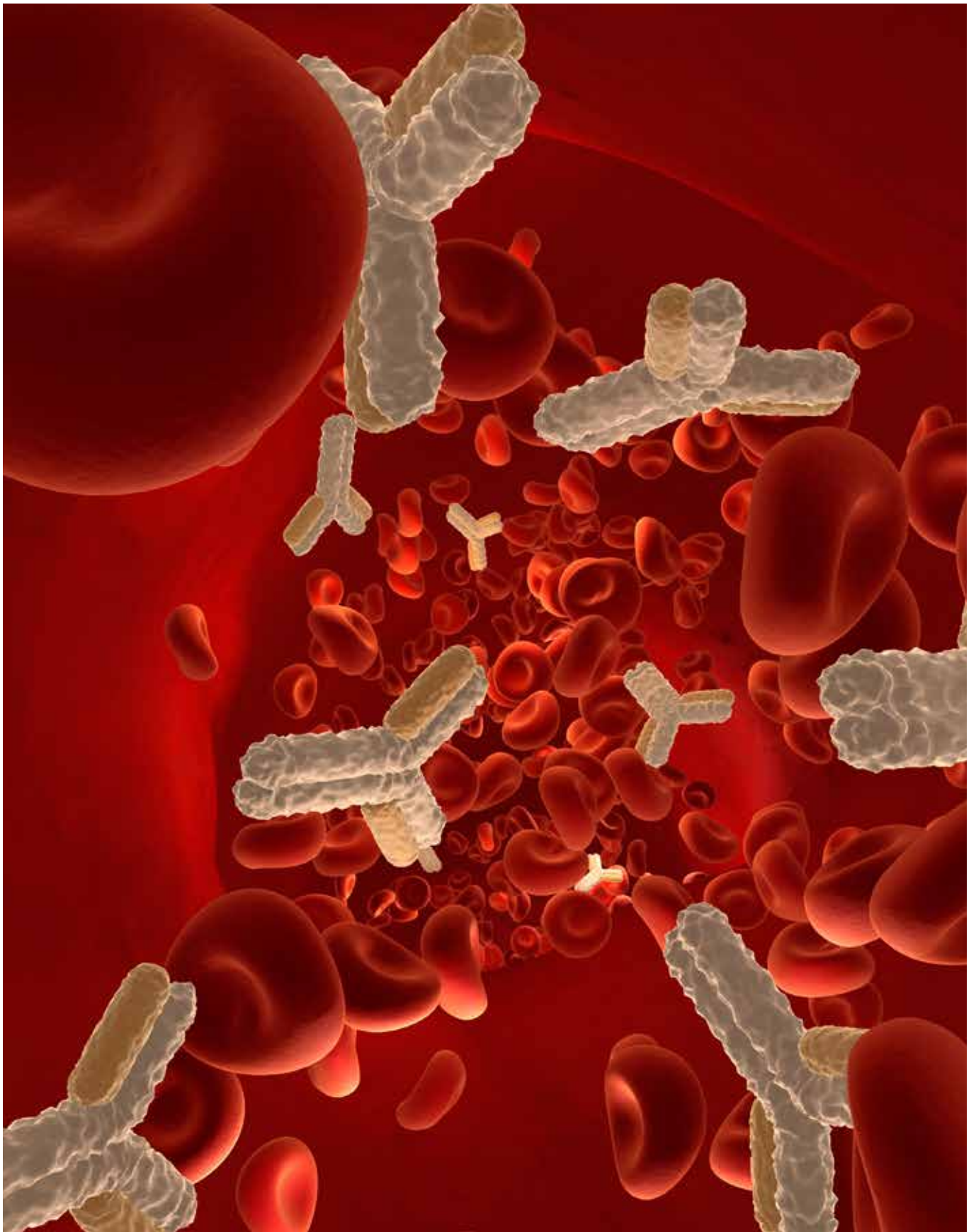
המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

במחקרים
רטרוספקטיביים
נמצא, שיותר
מ-80% מהחולים
דיווחו על אירוע
לא שיגרתי
של לחץ נפשי
שקדם למחלתם
האוטואימונית.

בנוסף לכך תואר
שלחץ נפשי
הוא גורם שלא
רק משתתף
בהתפתחות מחלה
אוטואימונית, אלא

מהווה גם גורם
העלול להחמיר את
מהלכה





תזונה ומחלות אוטואימוניות: הטוב, הרע והלא נודע

שרית ענבי

דוקטורנטית במכון לביוכימיה, מדעי המזון והתזונה
הפקולטה לחקלאות, מזון וסביבה ע"ש רוברט ה. סמית, האוניברסיטה העברית בירושלים

הקשר בין תזונה לבין מחלות אוטואימוניות הוצע לפני למעלה מ-50 שנה. היות והעלייה הנצפית במחלות אוטואימוניות בעשורים האחרונים חופפת לשינויים מהותיים בתזונה, תשומת לב רבה מופנית לחשיבות התזונה במחלות אלה. מאמר זה סוקר את הממצאים העיקריים בנושא: האם וכיצד התזונה והסטרס התזונתי משפיעים על אוטואימוניות.

חלבונים

גלוטן

חלבוני החיטה, בעיקר גלוטן, קיבלו תשומת לב מיוחדת באשר לאוטואימוניות. גלוטן הינו חלבון המורכב מגלוטנין וגליאדין המצוי בדגנים שונים כגון חיטה, שעורה ושיפון. מחלת הצליאק מסווגת כמחלה אוטואימונית עם רקע גנטי, הנגרמת בעקבות צריכת גלוטן. מחלה זו נקשרה עם מספר הפרעות אוטואימוניות ברקמות שאינן מעי כגון תירואיד, מפרקים, לב, לבלב, עצם, כבד, איברי רבייה ומערכת העצבים (8, 12-14). כיום, אין מספיק מידע על מנת לבסס קשר של סיבה-תוצאה בין מחלת הצליאק/גלוטן ומחלות אוטואימוניות ודרוש עוד מחקר בכדי להבהיר את הקשר ביניהם (12, 14). אולם, הממצאים מעידים על דמיון בין מחלת הצליאק

מחלות אוטואימוניות הן מחלות בהן מערכת החיסון תוקפת רקמה או מספר רקמות בגוף (1-4). במהלך עשרים השנים האחרונות נצפתה עלייה בשיעורי ההיארעות של מחלות אוטואימוניות ברחבי העולם. כיום מוערך, כי מחלות אוטואימוניות משפיעות על כ-5%-8% מהאוכלוסייה, ומהוות את קטגוריית המחלות השלישית בגודלה בארצות הברית, אחרי מחלות קרדיו-ואסקולאריות וסרטן (5-8). האטיולוגיה והפתוגנזה של מחלות אלה טרם ידועות, אך משוער כי האינטראקציה בין גורמים גנטיים, אפגנטיים וסביבתיים מהווה פקטור מהותי באוטואימוניות (5, 9, 10). הקשר בין תזונה לבין מחלות אוטואימוניות הוצע לפני למעלה מ-50 שנה. היות והעלייה הנצפית במחלות אוטואימוניות בעשורים האחרונים חופפת לשינויים מהותיים בתזונה, תשומת לב רבה מופנית לחשיבות התזונה במחלות אלה. התזונה והסטרס התזונתי יכולים להשפיע על אוטואימוניות בדרכים שונות (8, 11). מאמר זה סוקר את הממצאים העיקריים בנושא.





(EPA) ו-*docosahexaenoic acid* (DHA), הנוצרות ממנה, חומצות שומן אלה בעלות השפעה אנטי-דלקתית חזקה, הודות ליכולתן לעכב באופן חלקי מספר אספקטים של דלקת כגון כימוטקסיס של ליוקוציטים, ביטוי מולקולות הידבקות, ייצור פרוסטגלנדינים וליוקוטריאנים מחומצת השומן ארכידונית (אומגה-6), ייצור ציטוקינים דלקתיים, ואת הראקטיביות של תאי T. המכניזמים באמצעותם חומצות שומן מסוג אומגה-3 משפיעות על תהליכים אלה כולל שינוי בהרכב הפוספוליפידים בממברנות התא, הפרעה לאזורי *lipid-raft*, עיכוב/אקטיבציה פקטור-שעתוק ועוד (31). ההשפעה של אומגה-3 נבחנה במחקרים רבים העוסקים במחלות דלקתיות, לרבות מחלות אוטואימוניות (29-33). השפעה מיטיבה אפשרית של אומגה-3 הוצעה ב-RA, אסטמה, מחלות מעי דלקתיות [*Inflammatory Bowel Diseases* (IBD)], זאבת, טרשת נפוצה [*Multiple Sclerosis* (MS)], פסוריאזיס ו-TID (29-34,35). אולם, בעוד שמחקרים רבים, שנערכו בחיות מודל, הדגימו את האפקט המיטיב של אומגה-3, מחקרים קליניים היו פחות חד-משמעיים, למעט RA, בה ממצאים רבים תומכים ביעילות של אומגה-3 (18,29-31). מדוע הממצאים החיוביים בחיות אינם מתורגמים לעיתים במחקרים קליניים טרם מובן, אך ייתכן ותלוי ביחס מינון-תגובה בקבוצות מטופלים שונות, כמו גם החשיבות היחסית של EPA ו-DHA (13).

מהממצאים הקיימים לא ידועה החשיבות היחסית של EPA ו-DHA באפקט המיטיב. בכלליות, EPA בעלת השפעה חזקה יותר על המודולציה של מדיאטורים ליפידים הקשורים לחומצה ארכידונית, ולכן ייתכן והיא בעלת אפקט אנטי-דלקתי פוטנטי יותר. מנגד, DHA יכולה לבקר מספר תהליכים תפקודיים יותר ספציפיים (30). ALA, הפרקורסור של חומצות אלה, הנצרכת בכמות גבוהה יותר בדיאטה, לא נחקרה באינטנסיביות כמו הנ"ל. נראה שכאשר ALA נצרכת בכמות גבוהה יחסית היא מפחיתה דלקת. דרוש עוד מחקר על מנת לבסס את היכולת של ALA בפרט, ואומגה-3 בכלל, בשיפור האקטיביות ו/או הסימפטומים של מחלות אוטואימוניות.

ויטמין D

בנוסף לתפקיד של ויטמין D (VD) בשמירה על רמות הסיידן והפוספט בסרום, נראה כי ויטמין זה משחק תפקיד חשוב גם במחלות אקוטיות וכרוניות אחרות, כולל מחלות אוטואימוניות (7,10). מחקרים במודלים של חיות הראו כי VD יכול לעכב, או לפחות לדכא, מספר מחלות אוטואימוניות (36). במחקר פרוספקטיבי שפורסם לאחרונה אשר כלל 12,555 אנשים נמצא קשר הפוך בין הסטטוס של VD להתפתחות מחלות אוטואימוניות (37). בדומה לכך, מחקרים קליניים מצאו, כי תיסוף בויטמין D מפחית את ההיארעות של RA, MS ו-TID בילדים (36). מספר מחקרים גנטיים הדגימו אסוציאציה בין הרגישות לאוטואימוניות בתירוואיד לבין פולימורפיזם בגנים המקודדים למספר חלבונים ואנזימים הקשורים לתפקוד של VD והרצפטור שלו (10), ובמטא-אנליזה אחרונה נמצאו רמות 25(OH)D נמוכות יותר בפרטים עם מחלה אוטואימונית בתירוואיד (36). אולם, החשיבות של VD במחלה זו עדיין שנויה במחלוקת.

ויטמין A

ויטמין A (VA) כולל רטינול, רטינאל, חומצה רטינואית וקרונטואידים (38). במהלך 100 השנים האחרונות, VA נמצא כמרכיב תזונתי החיוני עבור תפקוד מערכת החיסון (39). VA

ומחלות אוטואימוניות טיפוסיות, כגון סוכרת מסוג 1 [T1D] (T1D) ודלקת מפרקים גרונתית [Rheumatoid arthritis (RA)] והודגמה ההשפעה של הטיפול בצליאק על ההיארעות והפרוגנוזה של מספר מחלות אוטואימוניות (12). רמות הנוגדנים האוטואימוניים, הנמצאים באסוציאציה למחלת T1D ותירוואידיטיס אוטואימונית, נמצאו גבוהים יחסית בנבדקים עם ביופסיה חיובית לצליאק. באנליזה נוספת, כעבור שנתיים עם דיאטה נטולת גלוטן, רמות הנוגדנים אלה נורמלו, והוסק כי דיאטה נטולת גלוטן יכולה להיות כלי טיפול עבור מחלות אוטואימוניות נלוות (15). בדומה, Cosnes ועמיתיו (16) מצאו שמעבר לדיאטה נטולת גלוטן, לאחר אבחון צליאק, אסוציאטיבי לירידה בסיכון למחלה אוטואימונית עקב כך. עם זאת, דיאטה נטולת גלוטן לא הגנה באופן מוחלט, וחלק מהפרטים עדיין פיתחו מחלה אוטואימונית למרות ההיענות לדיאטה. בנוסף נמצא, שהסיכון לפתח מחלה אוטואימונית בחולי צליאק עולה בפרטים עם היסטוריה משפחתית של מחלות אוטואימוניות, וכאשר מחלת הצליאק מאובחנת בגיל צעיר, בילדות או בבגרות המוקדמת. למרות ממצאים אלה, ההשפעה של דיאטה נטולת גלוטן על מחלות אוטואימוניות שונות בכלל, ובהקשרן למחלת הצליאק בפרט, עדיין שנויה במחלוקת (14-17). המכניזם המקשר בין צליאק למחלות אוטואימוניות אחרות איננו מובן לחלוטין (13).

חלבוני חלב

החלב מכיל כ-400 חלבונים שונים. בהתייחס לאוטואימוניות, חלבוני החלב נחקרו בעיקר בהקשר ל-T1D. מספר מחקרים הציעו את הקשר בין חשיפה מוקדמת מדי של התינוק למזון, בעיקר לחלב פרה, לבין אוטואימוניות, המובילה להתפתחות T1D (8,19,20). מספר חלבונים/פפטידים שמקורם בחלב פרה הוצעו כגורמים דיאבטוגניים אפשריים דוגמת אלבומין, β -Lactoglobulin, קזאין ואינסולין מבקר (16,22,21).

העדות הקיימות לביסוס הקשר בין חשיפה למוצרי חלב פרה, ובייחוד באשר למועד החשיפה, לבין התפתחות T1D מעורפלים מאוד. במחקר מקרה-בקה גדול שנערך בפינלנד נמצא, שהגיל בו מוצגים לראשונה מוצרי חלב פרה קשור להתפתחות מחלה זו. אולם, מחקרים אחרים שנערכו בנושא חלוקים, בעוד שחלק מהממצאים תומכים בקשר בין השניים חלקם לא (20,23-25). במחקר הפיילוט [The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR)] שנערך בתינוקות עם רגישות גנטית מוגברת ל-T1D נמצא, כי מתן פורמולה המבוססת על ההידרוליזט של החלבון קזאין, בהשוואה לפורמולה רגילה, הפחית את ההיארעות המצטברת של מחלת הסוכרת (הקשורה לנוגדנים עצמיים). מנגד, בניסוי ה-TRIGR הבינלאומי, שנערך ברחבי אירופה, צפון אמריקה וכלל 2159 תינוקות בסיכון גבוה, אנליזה של נקודת הסיום הראשונה (בגיל 6) לא מצאה הבדל בין שתי הפורמולות (26). מעניין לציין שבניגוד ל-T1D, מחקרים אפידמיולוגיים מצאו קשר הפוך בין הצריכה של מוצרי חלב והתפתחות הסינדרום המטבולי ו-T2D (19,27,28,22).

חומצות שומן מסוג אומגה-3

אוטואימוניות מערבת תגובה דלקתית כנגד רקמות עצמיות. לכן, המעורבות של חומצות שומן רב בלתי-רוויות (רב"ר) בשיפור מחלות אוטואימוניות הוצעה הודות לאפקט האנטי-דלקתי שלהן (29). מרבית הממצאים היום, המקשרים בין שומן בדיאטה ואוטואימוניות, עוסקים בדיאטות עתירות שומן, או בחשיבות של חומצות שומן רב"ר מסוג אומגה-3 (30). אומגה-3 כוללת בתוכה את חומצת המקור α -Linolenic acid (ALA), Eicosapentaenoic acid

הסיכון לפתח

מחלה אוטואימונית

בחולי צליאק

עולה בפרטים

עם היסטוריה

משפחתית

של מחלות

אוטואימוניות,

וכאשר מחלת

הצליאק מאובחנת

בגיל צעיר,

בילדות או בבגרות

המוקדמת. למרות

ממצאים אלה,

ההשפעה של

דיאטה נטולת

גלוטן על מחלות

אוטואימוניות שונות

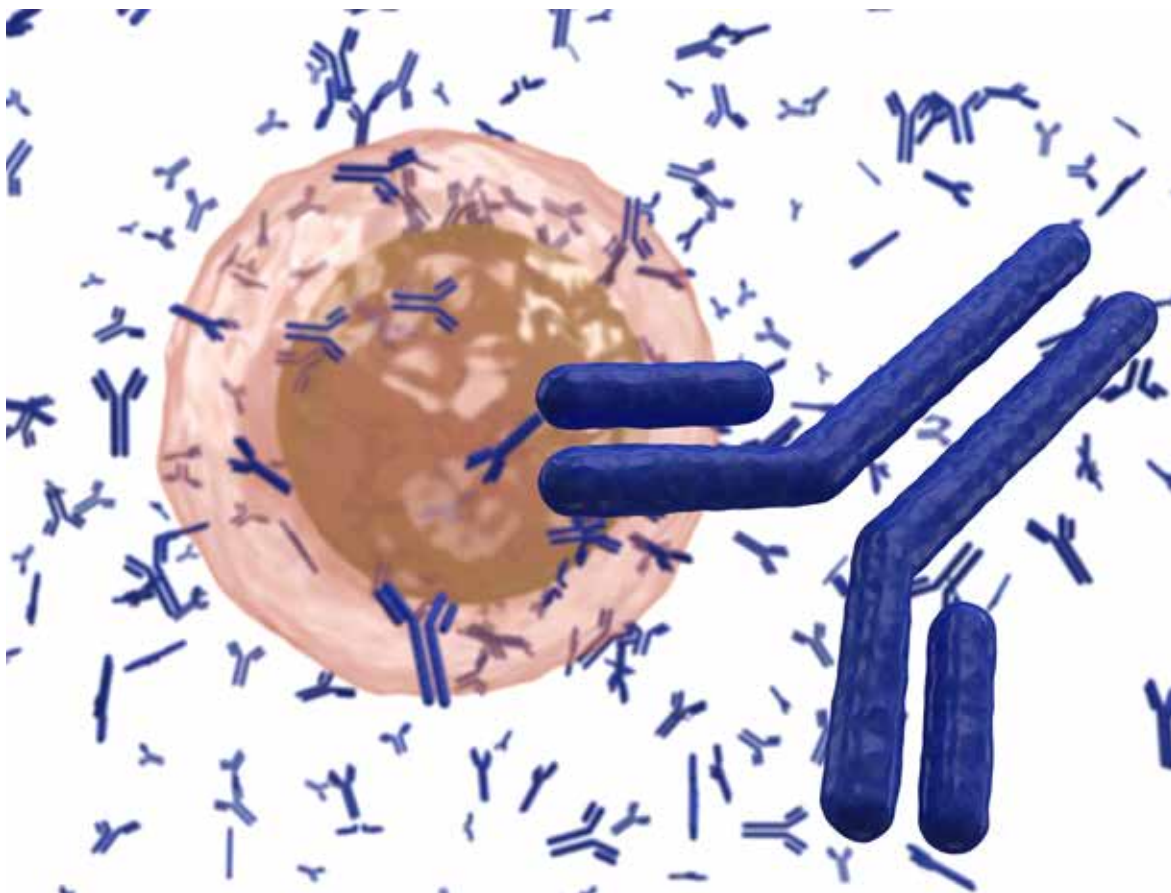
בכלל, ובהקשרן

למחלת הצליאק

בפרט, עדיין שנויה

במחלוקת





השפעה מיטיבה

אפשרית של

אומגה-3 הוצעה ב-

RA, אסטמה, מחלות

מעיי דלקתיות,

זאבת, טרשת

נפוצה, פסוריאזיס

ו-T1D. אולם, בעוד

שמחקרים רבים,

שנערכו בחיות

מודל הדגימו את

האפקט המיטיב של

אומגה-3, מחקרים

קליניים היו פחות

חד-משמעיים,

למעט RA, בה

ממצאים רבים

תומכים ביעילות של

אומגה-3

מלח

התכולה של מלח שולחן, NaCl, במזונות מעובדים ומזון מהיר גבוהה, ויכולה להגיע לפי 100 יותר, בהשוואה לאותה ארוחה בהכנה ביתית (46). מחקרים מוקדמים מצאו אסוציאציה בין ריכוז מלח גבוה והפעלה של מערכת החיסון (11). בעשור האחרון עלתה תשומת הלב באשר למעורבות של תאי Th17 במחלות אוטואימוניות (1, 47). צורות שונות של מחלות אוטואימוניות נקשרו עם ייצור מוגבר של תאים אלה, ונמצא כי הללו משחקים תפקיד חשוב באוטואימוניות בעכברי מודל ל-MS. שני מאמרים שפורסמו ב-2013 במגזין Nature הציעו שצריכת מלח בעודף מקדמת אוטואימוניות, לפחות ברמה התאית (48). חשיפה לריכוזי מלח עולים עודדה את ההתמיינות של תאי CD4+T naive לתאי Th17 בעלי פנוטיפ פתוגני. בנוסף, ריכוז מלח גבוה הגביר את הביטוי של ציטוקינים וכימוקינים נוספים, ואת הביטוי של גורמים קריטיים לפתוגניות ולתפקוד של תאי Th17 במחלות אוטואימוניות. בדומה, במודל של MS בעכברים, הזנה בדיאטה עם ריכוז מלח גבוה הובילה להחרפה במחלה, אשר לוותה בעלייה במספר תאי Th17 בחיות אלה (46, 49).

כורכומין

כורכומין הוא פוליפנול המופק מקנה השורש של הצמח Curcuma Longa, אשר מוסף בדרך כלל למזונות שונים כתבלין או כחומר צבע. מחקרים אחרונים מצאו כי כורכומין גורם לשיפור מחלות אוטואימוניות שונות, כגון RA, MS, IBD ופסוריאזיס, במודל חיות או בבני אדם. נראה כי ההשפעה המעכבת של הכורכומין על מחלות אלה יוצאת לפועל באמצעות הבקרה על ציטוקינים פרו-דלקתיים, השפעה על מסלולי איתות שונים בתאי המערכת האימונית ועיכוב תאי Th1 ו-Th17 (18, 38, 50).

בעל מספר השפעות אימונו-רגולטיביות, ובעל חשיבות למערכת האימונית המולדת והנרכשת (40). ויטמין זה ונגזרותיו יכולים להפחית את הסימפטומים של מחלות סינדרומיות במספר מודלים של מחלות אוטואימוניות, לרבות RA, IBD ו-MS. מנגד, חסר בוויטמין זה מקושר עם החרפה של קוליטיס ניסויי (41). חסר ב-VA גורם לחוסר איזון בתאי T-regulatory (Treg) עם פעילות יתר של תאי Th1 ותת-פעילות של תאי Th2, בעוד שריכוזים גבוהים של VA מעכבים את ההתפתחות של תאי Th1, ומקדמים את ההתפתחות של תאי Th2 (71, 24). חומצה רטינואית בריכוז גבוה יכולה לדכא אוטואימוניות גם דרך עיכוב ההתפתחות של תאי Th17, אשר מייצרים את החלבון הדלקתי אינטרלוקין 17 (IL-17) (39, 41). בנוסף, חומצה רטינואית מקדמת את ההתפתחות והתפקוד של תאי Treg+CD4+Foxp3 בעכברים ובבני אדם, באופן התלוי בתאי Tumor growth factor-β (14). השפעה זו חשובה ביותר היות ותאי Tregs Foxp3+ קריטיים לביסוס ולשמירה על הסבילות העצמית, ונראה כי חסר או הפרעה בפעילותם מהווה גורם חשוב בפתוגנזה והתפתחות מחלות אוטואימוניות (41, 44).

רכיבי תזונה נוספים

מיקרונטריאנטים נוספים, כגון ברזל ואבץ, בעלי פוטנציאל להשפיע על מחלות אוטואימוניות שונות, ולהוות הסבר לדפוס הגיאוגרפי הנצפה באשר לאפידמיולוגיה של מחלות אלה, בהתבסס על השונות בצריכתם בדיאטה (45). מרכיבי תזונה אחרים בדיאטה, לדוגמה, מלח, כורכומין ו-EGCG, יכולים אף הם להשפיע על מחלות אוטואימוניות בדרכים שונות.





EGCG

עדויות מצטברות תומכות בהשפעה המיטיבה של התה הירוק באספקטים שונים הקשורים למצבי בריאות וחולי. תה ירוק מכיל קטכינים (Catechins) בכמות גבוהה, הנחשבים למרכיב עיקרי באשר להשפעות הביולוגיות שלו. מתוכם, EGCG הינו הנפוץ ביותר והפעיל ביותר במחקר על התה הירוק. תה ירוק ו-EGCG נמצאו כבעלי השפעה על המערכת האימונית, ומשוער כי ניתן לנצל את תכונותיהם האימונו-רגולטיביות גם בתחום של מחלות אוטואימוניות. למרות שהמידע הקיים עדיין דל, מספר מחקרים בחיות מודל הדגימו את האפקטיביות של תה ירוק או EGCG בשיפור הסימפטומים והמצב הפתולוגי של מחלות אוטואימוניות. עם זאת, מעט מאוד אינפורמציה קיימת באשר לאפקטיביות הקלינית בבני אדם (51).

EGCG הינו אנטי-דלקתי, בהתבסס על פעילותו המעכבת על מדיאטורים דלקתיים כמו גם על הרגולטורים שלהם (51). ההשפעה האנטי-דלקתית של EGCG הודגמה במספר רב של מחקרים העוסקים במצבים פתולוגיים, בהם דלקת מהווה גורם מפתח (52). ייתכן ש-EGCG מעורב גם בבקרה על תאי Th1- γ Th1- γ naïve CD4+ T, בתרבות, ובמערכת העיכול הפתולוגית של תאי Th1- γ Th1- γ naïve CD4+ T, ומנע את העיכוב המתווך על ידי IL-6 על התפתחות תאי Treg. בחיות מודל MS, מתן EGCG בהלטה הפחית את חומרת הסימפטומים ואת הפתולוגיה הנצפית במערכת העצבים. מתן EGCG בדיאטה בחיות מודל מיתנה את חומרת המחלה באופן של מיון-תגובה, אפקט שהיה באסוציאציה עם ירידה בייצור של ציטוקינים פרו-דלקתיים, ירידה ב-Th1- γ Th1- γ naïve CD4+ T, ומנגד עלייה ב-Treg. במערכת העצבים המרכזית וברקמות לימפטיות (51). בדומה, במודל ל-RA, מתן EGCG היה קשור עם ירידה בביטוי ציטוקינים פרו-דלקתיים וסטרוס חמצוני, וכן עם עלייה בתאי Treg מחד וירידה בתאי Th17 מאידך (53). נדרש מחקר נוסף באשר להשפעה של EGCG בבקרה על האיזון בין Th17/Treg במחלות אוטואימוניות נוספות, הן במודל חיות והן בבני אדם.

עדויות אחרונות מציעות שהשפעה של EGCG גם על הרכב המיקרוביוטה במעי בחולדות (54). לאחרונה מודגשת החשיבות הרבה של המיקרוביוטה במחלות אוטואימוניות (יובא בהמשך). ההשפעה של EGCG על אוכלוסייה זו והתרומה לטיפול במחלות אוטואימוניות כתוצאה מכך הינו תחום מעניין שטרם נחקר.

השפעות נוספות הקשורות לתזונה

בנוסף להשפעה הישירה של הנוטריאנטים או מרכיבי תזונה שונים על המערכת האימונית ו/או על הרקמות השונות, התזונה יכולה לקדם או לעכב את ההתפתחות או החומרה של מחלות אוטואימוניות בצורות שונות.

השמנה

העלייה בשיעור/שכיחות מחלות אוטואימוניות בעשורים האחרונים חופפת לעלייה בשכיחות ההשמנה ברחבי העולם, מה שהוביל להשערה כי קיים קשר ביניהן (55). בנוסף למחלות מטבוליות וקרדיו-ו-אסקולריות, מחקרים אטיולוגיים וקליניים הראו קורלציה חזקה בין השמנה ומחלות אוטואימוניות. כמו כן, מצבים אלה לרוב מלווים בעלייה ברמות נוגדנים עצמיים, ונוגדני IgG פתוגניים, כולל פרופיל מיוחד של נוגדנים עצמיים, נמצאו באנשים ובעכברים עם השמנה (56). אומנם עוד מחקר בנושא דרוש על מנת לבסס את הקשר בין השניים, מחקרים דיווחו כי השמנה נמצאת באסוציאציה עם סיכון גבוה יותר או מחלה אוטואימונית אקטיבית יותר (55, 57) ובחלק מהמחלות אף מפריעה לתגובה לטיפול (57).

המכניזם באמצעותו ההשמנה משפיעה על מחלות אוטואימוניות

איננו ברור לחלוטין, ומספר השערות הועלו במטרה להסביר את הקשר בין השניים. השמנה מלווה לרוב בדלקת ברמה נמוכה, תת קלינית ברקמת השומן. בנוסף לאדיפוציטים, רקמת השומן מורכבת גם ממספר תאי T ותאים מיאלואידים. במצב תקין, "רוה", רקמת זו בעלת אופי אנטי-דלקתי. אולם, במצב השמנה חלה עלייה במספר התאים האימוניים ברקמה אשר קשורים עם פנוטיפ פרו-דלקתי, לרבות תאי Th17 (55) וירידה בתאי Treg "יחודים הנמצאים בעיקר ברקמת השומן הויסצראלית (17). היות ומחלות אוטואימוניות קשורות עם תהליך דלקתי ממושך, השמנה כרונית יכולה להוות סביבה בעלת השפעה תומכת בהתקדמות מחלות אלה (55).

לאחרונה, הוצעה המעורבות של Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) בפתוגנזה של מחלות אוטואימוניות בהקשר להשמנה. ליפוליה מוגברת, המתעוררת בתגובה לעלייה ב-AIM במצב של השמנה, גורמת לעלייה בשחרור חומצות שומן רוויות מתוך האדיפוציטים, מה שמאקטב יצירת כימוקינים, ולבסוף עלייה בהסננה של מאקרופאגים מסוג M1 (פרו-דלקתיים) לתוך רקמת השומן. אימונוגולובולין M טבעי (IgM) הינו פולי-ראקטיבי, לא רק עם אנטיגן זר, אלא גם עם אנטיגן עצמי, ולכן משוער כי הוא משחק תפקיד מהותי באוטואימוניות. נמצא שבהשמנה רמות IgM עולות ויכולות ליצור קומפלקס עם AIM. הודגם שהקישור של IgM ל-AIM מקדם יצירת נוגדנים עצמיים, ולכן כנראה חשוב בקידום תהליכים אוטואימוניים בהשמנה (56, 57).

רקמת השומן הלבנה ידועה כיום כרקמה אנדוקרינית האחראית להפרשה של מדיאטורים שונים המכונים "אדיפוקינים" או "אדיפוציטוקינים". חלק מהאדיפוקינים הינם רגולטורים פרו ואנטי-דלקתיים ובעלי תפקיד חשוב באינטראקציה בין רקמת השומן והמערכת האימונית (55, 57). מחקרים שונים הדגימו את מעורבות האדיפוקינים במגוון מחלות, לרבות מחלות הקשורות למערכת האימונית (57), וכי הללו יכולים לתרום לדלקת ממושכת במחלות אוטואימוניות (55). בנוסף ל-Tumor necrotic factor- α וציטוקינים וכימוקינים נוספים, אשר השפעותיהם ומעורבותם באוטואימוניות ידועה ומבוססת, ממצאים אחרונים מצביעים על המעורבות האפשרית של אדיפוקינים נוספים במחלות אוטואימוניות כגון לפטי, אדיפונקטין, הפסדין, אומנטין ועוד (55). מלבד רקמת השומן, ייתכן והצטברות שומן ברקמות אחרות יכולה גם להשפיע על האוטואימוניות. למשל, בחיות שהוזנו בדיאטה עתירת שומן, הצטברות שומן בכבד הובילה לירידה בתאי Treg ברקמה זו, ככל הנראה בעקבות עלייה ברגישות לאפופטוסיס הנובעת מעלייה מקומית ברדיקלים חופשיים בכבד (17).

מיקרוביוטה

צינור מערכת העיכול מאכלס בתוכו מספר רב של מיקרואורגניזמים. המיקרוביוטה במעי מאפשרת פירוק אופטימלי של מזון, קליטת נוטריאנטים ומקדמת את התפתחות המעי. בנוסף, המיקרוביוטה תורמת לשמירה על מחסום המעי, מתחרה עם מיקרואורגניזמים פתוגניים, וכך מעכבת את התרבותם (58).

מלבד ההשפעה החשובה של המיקרוביוטה במעי בהקשר לתזונה ומטבוליזם, אוכלוסייה זו בעלת השפעה מהותית על מערכות פייזיולוגיות שונות. משוער כי קשר הגומלין הקיים בין המיקרוביוטה והאדם, "המארח", הינו בעל השפעות מהותיות על ההתפתחות והתפקוד של המערכת האימונית, ולכן גם על מחלות המתווכות על ידי מערכת זו (59). הרכב המיקרוביוטה במעי משתנה בקלות בתגובה לגורמים שונים. שינויים לא רצויים בהרכב המיקרוביוטה במעי, מכונה דיסביוזה, מצב של חוסר איזון בהרכב המיקרוביוטה, הכולל שגשוג של בקטריות בעלות פוטנציאל פתוגני, ו/או ירידה במגוון הבקטריאלי ובבקטריות המועילות למארח (58).

מחקרים שנערכו בחיות מודל הדגימו כי המיקרוביוטה יכולה למנוע, להגביר או אף לתרום להתפתחות מספר מחלות

שני מאמרים

שפורסמו ב-2013

במגזין Nature

הציעו שצריכת מלח

בעודף מקדמת

אוטואימוניות, לפחות

ברמה התאית. חשיפה

לריכוזי מלח עולים

עודדה את ההתמיינות

של תאי CD4+T naïve

לתאי Th17 בעלי

פנוטיפ פתוגני. בנוסף,

ריכוז מלח גבוה

הגביר את הביטוי של

ציטוקינים וכימוקינים

נוספים, ואת

הביטוי של גורמים

קריטיים לפתוגניות

ולתפקוד של תאי

Th17 במחלות

אוטואימוניות.

בדומה, במודל של

MS בעכברים, הזנה

בדיאטה עם ריכוז מלח

גבוה הובילה להחמרה

במחלה, אשר לוותה

בעלייה במספר תאי

Th17 בחיות אלה



ההשפעה של פרוביוטיקה בהקשר של מחלות אוטואימוניות שונות דוחה אף היא (66). פרוביוטיקה נמצאה כמיטיבה במחלות הקשורות במערכת האימונית במערכת העיכול ומחוצה לה (17). מתן פרוביוטיקה שיפר את הסימפטומים והפחית את הדלקת במחלות אוטואימוניות שונות כגון RA, IBD ועוד (17, 18, 38, 58). עם זאת, נראה שההשפעה המיטיבה של הפרוביוטיקה, באופן כללי, תלויה בזן ובכמות הניתנת, כמו גם בתנאי המחקר ודרך המתן (17, 38, 58). בנוסף, יש לנהוג במשנה זהירות במתן פרוביוטיקה לאור עדויות בחיות מודל בהן דווח שפרוביוטיקה דווקא הגבירה את הדלקת במעי. למרות שעדיין עולה הנסתר על הנגלה, ההשפעה העיקרית של הפרוביוטיקה מיוחסת לעלייה ביצירה, הישרדות ותפקוד תאי FoxP3+Treg (17).

אפיגנטיקה

מנגנון נוסף המסביר את ההשפעה של הסביבה על המערכת האימונית הוא דרך שינויים אפיגנטיים, אשר מבקרים את הביטוי הגנטי, בין היתר, דרך מתילציות של ה-DNA, מודיפיקציות על ההיסטונים ו-microRNA (38, 67, 68). הבדלים בהחתמה אפיגנטית נצפו בין פרטים עם מחלות אוטואימוניות לבין פרטים בריאים, וכן נמצאו שינויים אפיגנטיים בין מחלות אוטואימוניות שונות (38). הדיאטה הינה מרכיב סביבתי חשוב היכול להשפיע על שינויים אפיגנטיים, אשר נקשרו עם התפתחות מחלות כרוניות שונות. הדיאטה מספקת קבוצות מתיל וקו-פקטורים שונים (מתנין, כולין, חומצה פולית, ויטמין B12 ופרידוקסל פוספט) אשר קריטיים עבור המתילציה של ה-DNA וההיסטונים (68, 69). בנוסף, מרכיבי תזונה אחרים ודיאטות שונות נקשרו אף הם עם מודיפיקציות אפיגנטיות (70). כיום, מעט מאוד ידוע על ההשפעה של הדיאטה באשר למודיפיקציות אפיגנטיות הקשורות לאוטואימוניות באדם, והקשר ביניהם נתמך בעיקר ממחקרים שנערכו בחיות מודל (67).

חדירות המעי

אלמנט נוסף, המשוער כי מעורב בתגובה של מחלות אוטואימוניות, ואשר הועלתה לאחרונה חשיבותו, הוא חדירות המעי (3, 71). במספר מקרים עלייה בחדירות המעי מקדימה את ההפעלה של תהליכים המקדמים אוטואימוניות. מספר מחלות אוטואימוניות מאופיינות בעלייה בחדירות המעי, המשנית להפרעה ב-Tight-junction (TJ), כולל צליאק, MS, T1D ו-RA. משוער שעלייה בחדירות המעי, עקב הפרעה ב-TJ, מאפשרת את המעבר של אנטיגנים, וכך הפעלת תהליך, אשר בסופו של דבר, עלול להוביל לתגובה אוטואימונית בפרטים עם רגישות מוגברת (3). העלייה בהיארעות של מחלות אוטואימוניות חופפת לעלייה בצריכת מזון מתועש, מעובד ותוספי מזון שונים. בתעשיית המזון ישנו שימוש רב בגלוקוז, מלח, מתחלבים, סולבנטים אורגניים, גלוטן, טראנס-אמינאז מיקרוביאלי וננו-חלקיקים שונים, אשר הוצע כי יכולים להשפיע על חדירות המעי באמצעות הפרעה לתפקוד/שלמות ה-TJ וכך לקדם אוטואימוניות (72).

לסיכום

ישנו קשר הדוק בין תזונה, מערכת החיסון ואוטואימוניות. מרכיבי תזונה וסטטוס תזונתי יכולים להגביר או לעכב אוטואימוניות. הגברת הידע באשר להשפעות אלה בעלת הפוטנציאל לווסת וייתכן שאף למנוע מחלות אוטואימוניות.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

אוטואימוניות (59). מעורבות זו נצפתה בעכברי מודל ל-MS, RA, SLE ו-T1D. יש לציין, כי השפעה כזו לא תמיד נמצאה, למשל במודלים ל-Polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (59, 60). החשיבות של המיקרוביוטה במחלות אוטואימוניות מודגמת גם במחקרים שנערכו בעכברים "סטריליים" germ-free, בהם נמצא שוני בחומרה או ברגישות למחלות אוטואימוניות (38), וכן ממחקרים שנעזרו בשיטת הגנביוטיקה (קולוניזציה של מיקרואורגניזמים ספציפיים בחיות germ-free) לבחינת ההשפעה על האוטואימוניות (60). שינוי באוכלוסיית החיידקים במעי נמצא בפרטים הסובלים מ-IBD, בהשוואה לפרטים בריאים, ומשוער כי הבדל זה הינו בעל תפקיד מפתח במחלות אלה. בדומה, דיסביוזה נמצאה גם ב-MS, בילדים עם T1D וב-RA (38, 59, 61).

המכניזם באמצעותו המיקרוביוטה יכולה להשפיע על אוטואימוניות רק מתחיל להתבהר. הדבר קשה במיוחד לאור "גורמים מבלבלים" (confounding) המעורבים במחקר מסוג זה (60). המיקרוביוטה יכולה להשפיע על מערכת החיסון המולדת והנרכשת במספר דרכים. בנוסף לאינטראקציה הישירה הקיימת בין המערכת האימונית המולדת והמיקרוביוטה המצויה "באיברי גבול" כגון המעי, העור והריאות וההשפעה של המיקרוביוטה על חדירות המעי, מחקרים אחרונים הדגימו את ההשפעה של המיקרוביוטה על המערכת האימונית הנרכשת, למשל באשר להתפתחות תאי B, IgA והדירנציאציה של תאי CD4+T (62). המיקרוביוטה יכולה להשפיע על ידי מספר פקטורים, כולל מרכיבים מיקרוביאליים והמטבוליטים שלהם (58). מרכיבים ומטבוליטים מסוימים יכולים להשפיע גם על האיברים השונים ולשנות את הסטרס בהם, וכך להשפיע על קצב האקטיבציה של האוטואימוניות (60).

עיקול המזון, ספיגת נוטריאנטים וויטמינים, ההגנה האימונית והמטבוליזם של הבקטריות והמארח קשורים זה בזה והתהליכים הקשורים בהם תלויים זה בזה. המיקרוביוטה רגישה ביותר לשינויים תזונתיים מחד ויכולה להשפיע על המטבוליזם מאידך (63). הדיאטה הינה הגורם החשוב ביותר המשפיע על המגוון המיקרוביוטי במעי. שינויים בדיאטה, בעיקר בסוג ובכמות הפוליסכרידים והשומן, אך גם ויטמינים שונים, מובילים לשינויים בהרכב ובתפקוד המיקרוביוטה, אשר יכולים להשתנות בחזרה לאחר מעבר לדיאטה אחרת (58, 63). שינויים בדיאטה באים לידי ביטוי גם בשינויים בפרופיל הביטוי הגני של המיקרוביוטה. שינויים בדיאטה ובמיקרוביוטה, כתוצאה מכך, עלולים להיות בעלי השפעה שלילית על הפיזיולוגיה של האדם (58). בנוסף, דיאטה פרו-דלקתית של ההורים בזמן ההריון וההנקה עלולה להשפיע באופן שלילי על הפרעות אימוניות והרגישות למחלות בצאצאים. במחקר שנערך לאחרונה בעכברים במודלים של זיהום, אוטואימוניות ורגישות לאלרגיות נמצא, שצאצאים להורים שהוזנו בדיאטה עתירת שומן במהלך ההריון וההנקה היו רגישים יותר, כאשר הפנוטיפ האימוני שנמצא היה באסוציאציה עם שינויים במיקרוביוטה בצאצאים. משוער שהתיישבות המיקרוביוטה במעי מתחילה בעת ההמלטה ומקורו באם (64). לכן, ייתכן ושינויים בתזונה האם יכולים להשפיע על המיקרוביוטה של הצאצא.

המיקרוביוטה במעי נמצאת באינטראקציה לא רק עם המארח אלא גם עם וירוסים חיצוניים והוירוס (הגנום של כלל הוירוסים המאוכלסים במארח). מחקרים מצביעים כי הוירוס משתנה בתגובה לשינויים בדיאטה אשר ייתכן ומשפיעים על האוטואימוניות ישירות או בעקיפין דרך השפעה על המיקרוביוטה (65).

האינטראקציה בין התזונה, אוטואימוניות והמיקרוביוטה באה לידי ביטוי גם במטבוליטים שונים הנוצרים במהלך ספיגת הנוטריאנטים (59). למשל, חומצות שומן קצרות שרשרת, רבות אצטאט, בוטיראט ופרופיונאט נוצרות במעי לאחר תסיסה של סיבים ופוליסכרידים נוספים על-ידי מגוון סוגי בקטריות. חומצות שומן אלה בעלות השפעה מהותית על המערכת האימונית, והאפקט המיטיב שלהן במחלות אוטואימוניות דווח במספר מחקרים (58, 63).



השפעת ויטמין D על התפרצות וחומרה של מחלות אוטואימוניות

שיר עזריאלנט

המרכז האוטואימוני ע"ש זבלדוביץ', מרכז רפואי שיבא, תל השומר

לויטמין D תפקיד חשוב ומכריע בשמירה על בריאות העצמות, ובוויסות מערכת החיסון.

חוסר בויטמין D נפוץ באוכלוסייה הכללית, אפילו במדינות שטופות שמש, כמו ישראל, ונפוץ אפילו יותר בקרב חולים במחלות אוטואימוניות שונות.

אפידמיולוגית, נראה כי חוסר זה מהווה גורם סיכון למגוון מחלות וביניהן: טרשת נפוצה, סוכרת סוג 1, מחלות מעי דלקתיות, ודלקת מפרקים שיגרונתית.

האם ממצאים אפידמיולוגיים אלה נתמכים במחקרים מולקולריים, קליניים והתערבותיים?

שיטאקי וחלמון ביצה, אך יש מוזנות רבים המועשרים בויטמין D, ובהם: דגני בוקר, חלב ומוצרי חלב לתינוקות (3). באופן מסורתי, נהוג לחשוב על ויטמין D כאחראי על וויסות משק הסיידן והזרחן בגוף. הויטמין מגביר את ספיגת הסיידן והזרחן במעי, ומכאן חשיבותו הרבה בשמירה על בריאות מערכת השלד. חוסר בויטמין D בילדים גורם להתפתחות רככת - מחלת עצם הגורמת לגדילה לא תקינה ולעיוות של העצמות הארוכות. במבוגרים, חוסר בויטמין D גורם לאוסטאומלציה - מחלת עצם הגורמת לשברים פתולוגיים בעצמות, בשל ירידה במינרליזציה שלהן (4). בשנים האחרונות מצטברות והולכות ראיות באשר למעורבותו של ויטמין D בשלל תהליכים במערכת החיסון (5,1). כך לדוגמה התגלו קולטנים לויטמין D (VDR - vitamin D receptors) על תאים שונים במערכת החיסון: מאקרופגים, דנדריטים, תאי T ותאי B (6,1), וכן הודגמה פעילות ממתנת של הויטמין על אותם תאים. החיים בעולם המודרני העבירו את עיקר פעילותם של בני האדם הרחק מאור השמש, ובכך חושפים אותם למיגוון מחלות אוטואימוניות, אשר שיעורן באוכלוסייה נמצא בעלייה מתמדת. בסקירה זו נתמקד בכמה מן המחלות שנמצאו קשורות לחוסר בויטמין D: טרשת נפוצה, סוכרת מסוג 1, מחלות מעי דלקתיות, ודלקת מפרקים שיגרונתית (7,1).

מחלות אוטואימוניות (מחלות חיסון עצמי) מתאפיינות בכך שתאי מערכת החיסון, אשר אמורים לתקוף פולשים זרים, תוקפים את התאים והרקמות של הגוף עצמו, ובשפה מקצועית - בשפעול מערכת החיסון על ידי אנטיגנים עצמיים, ופעילותה כנגדם. המחלות האוטואימוניות נבדלות ביניהן בתאי מערכת החיסון המשתתפים בכל מחלה, באנטיגן העצמי המזוהה על ידה, באברי המטרה הנפגעים, וכפועל יוצא מכך, גם בתסמיני המחלה. כיום ידועות לרפואה כ-80 מחלות אוטואימוניות, אשר שכיחותן באוכלוסייה הכללית מוערכת בכ-5 עד 20 אחוזים. הגורמים למחלות האוטואימוניות הם תורשתיים, חיסוניים, הורמונליים וסביבתיים.

ויטמין D הוא אחד הגורמים הסביבתיים שנחקרו לאורך השנים (2,1). מטרת סקירה זו היא לבחון את הקשר שבין חוסר בויטמין D לבין התפרצות מחלות אוטואימוניות שונות וביטוייהן, ואת האפשרויות הטיפוליות הנגזרות מכך.

ויטמין D הוא הורמון סטרואידי מסיס שומן, הנוצר בגוף האדם בעקבות חשיפתו לאור השמש ולקרינת על-סגול (UV - ultraviolet), או מתקבל מהמזון. מעטים המזונות המכילים ויטמין D, ותכולתו במוזונות אלו לרוב מועטה. בין המוזונות העשירים בויטמין D ניתן למצוא דגים שונים (בקרלה, סלמון, סרדינים, מקרל), פטריות



חוסר בויטמין D

הספרות הרפואית איננה אחידה בהגדרת חוסר בויטמין D. הגדרה מקובלת לחוסר היא ערך בנסיוב של 25-Hydroxyvitamin D $25(\text{OH})\text{D}$ הצורה בה נמדד הויטמין בדם] מתחת ל- 30ng/mL – 40ng/mL , שכן מתחת לרמה זו מתחילה פעילות בלוטת הפרא-תירואיד הגוררת פגיעה בעצמות (8,4), וכן מתגבר הסיכון למחלות ממאירות, מחלות כלי דם ולב, ומחלות אוטואימוניות (9). בחלק מן המאמרים קיים תת סיווג ל"חוסר חלקי" (21ng/mL – 29ng/mL) ול"חוסר מלא" (מתחת ל- 20ng/mL) (10–12), ויש המגדירים אף רמה הנמוכה מזו (13,14). טרם נקבעה רמה מיטבית לתפקוד מערכת החיסון בתוך הטווח התקין של ריכוז ויטמין D בנסיוב (8).

מחקר שבוצע בישראל הראה כי, אפילו בארצנו שטופת השמש, 78% מהנבדקים לקו בחוסר בויטמין D, ביחוד בקרב האוכלוסייה המבוגרת. בקרב יהודים ממוצא אשכנזי נצפו רמות ממוצעות גבוהות יותר של ויטמין D בהשוואה למוצא ספרדי, ורמות הויטמין בקרב האחרונים היו גבוהות יותר בהשוואה לנבדקים מהמגזר הערבי (14). גורמי הסיכון לחוסר בויטמין D כוללים חשיפה מועטה לשמש, גוון עור כהה, השמנת-יתר, מחלות תת-ספיגה, מחלות כליה, ונטילת תרופות נוגדות אפילפסיה ותרופות אנטי רטרו-נגיפיות (3).

משתנים אלו. מחקר זה מציע, אפוא, כי הקשר בין אירועים בלב לחוסר בויטמין D בחולי זאבת, מתווך למעשה ע"י גורמי סיכון "מסורתיים" (כגון: עישון, השמנת-יתר, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, תנגודת אינסולין, סוכרת והתסמונת המטבולית) (20).

ההנחה באשר לקיום הקשר שבין ויטמין D למחלת הזאבת, שעלה בחלק מן המחקרים, הובילה לניסיונות לבחינת מהותו וכיוונו, באמצעות מחקרים התערבותיים שכללו תוספי ויטמין D. Petri וחב' ערכו מחקר עוקבה ארוך ורב משתתפים, במסגרתו ניתנו תוספי ויטמין D לכל נבדק עם רמות $25(\text{OH})\text{D}$ נמוכות מ- 40ng/mL . החוקרים הראו ירידה בהפרשת חלבון בשתן (מדד למחלה בכליות) ברמות $25(\text{OH})\text{D}$ גבוהות יותר. כמו כן, נצפה מתאם בין מדדי פעילות המחלה, לבין השינוי בערכי $25(\text{OH})\text{D}$ לאורך תקופת הניסוי. יצוין כי מתאם זה נצפה רק בחולים שלקו בחוסר בויטמין D בתחילת הניסוי. ברם, לא נמצאה השפעה על פעילות המחלה בעליית רמות הויטמין מעל לערך הסף, 40ng/mL (27).

לעומת זאת, סקירת ספרות שנעשתה לאחרונה, במסגרתה נבחנו מאמרים בנושא מהשנים האחרונות, לרבות המחקר הנ"ל, לא הצליחה להגיע למסקנות חותכות לגבי יעילות מתן תוספי ויטמין D לחולים (8).

מכל מקום - כיום אין המלצה גורפת למתן תוספי ויטמין D לחולי זאבת, למטט באשר לחולים המטופלים בסטרואידים, להם מומלץ מתן מינון של 800–1,000 יחידות ליום (28).

זאבת אדמנית מערכתית

זאבת אדמנית מערכתית (Systemic Lupus Erythematosus, להלן: "זאבת") היא מחלה אוטואימונית רב-מערכתית. המחלה פוגעת בשלל מערכות בגוף האדם, ביניהן המפרקים, העור, הכליות, מערכת העצבים, כלי הדם והלב, ולכן תסמיני המחלה מאוד מגוונים, ומשתנים בין חולה לחולה, וכפועל יוצא מכך גם מידת חומרתה. המחלה שכיחה יותר בנשים מאשר בגברים, ביחס של 9:1, ושכיחה אצלן יותר בגיל הפוריות (15–35).

במחקרים מולקולריים נמצא כי לויטמין D יש השפעה מווסתת על תפקוד תאים שונים במערכת החיסון הרלוונטיים לפתוגנזה המחלה, דוגמת נוטרופילים (15), דנדריטים (16) ותאי T רגולטוריים – Treg regulatory (17–19).

במחקרם של Schoindre וחב' נבדק הקשר בין רמות ויטמין D בנסיוב, לבין מידת פעילות המחלה והתלקחויותיה, אשר נמדדו בסולם SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) - סולם מקובל למדידת פעילות המחלה. החוקרים עקבו אחר 170 חולים במשך 7 חודשים, ומצאו מתאם בין רמות נמוכות של הויטמין לציון גבוה יותר בסולם זה, אך לא הצליחו להראות קשר לסיכון להתלקחויות, בששת החודשים שלאחר הבדיקה (13). במחקר נוסף הדגימו את ההשקפה המשלימה, כי רמות גבוהות של ויטמין D קשורות לציון נמוך יותר בסולם זה (20). ממצאים דומים נצפו גם במחקרים שנערכו בהודו (21), במצרים (22), באוכלוסייה כהת עור בג'מייקה (בה יש חוסר משמעותי בויטמין D) (11), ובבני נוער (23), כפי שעולה גם מסקירות ספרות שנעשו לאחרונה בנושא (12,24). מאידך, במחקרים אחרים, שהיו מצומצמים יותר בהיקפם, התקשו החוקרים להראות קשר בין חוסר בויטמין D לפעילות המחלה (10,25), ולא נמצא קשר בין רמות הויטמין להתלקחויות, גם כשהוערכו על פי דיווח עצמי של החולים (self-reported flares) (26).

חולים במחלות ראוטיות בכלל, וחולי זאבת בפרט, נמצאים בסיכון מוגבר לחלות במחלות כלי דם ולב. במחקר עוקבה בינלאומי שכלל 890 נבדקים, הדגימו קשר בלתי תלוי בין רמות ויטמין D נמוכות לסיכויי ללקות ביתר לחץ דם ועודף שומנים בדם בחולי זאבת, אך לא נמצא קשר בין רמות הויטמין לאירועים בלב, שאינו מתווך ע"י

סוכרת מסוג 1

סוכרת מסוג 1 (Type 1 diabetes mellitus), הידועה גם כסוכרת תלוית אינסולין, היא מחלה אוטואימונית. המתפרצת לרוב עד גיל 30, ומכאן כינויה - "סוכרת נעורים". המחלה נגרמת כתוצאה מתקיפת מערכת החיסון את תאי הבטא בבלבל והריסתם ההדרגתית.

במחקר אפידמיולוגי ניסו לבחון את הקשר שבין רמות קרינת על-סגול מסוג B [ultraviolet B (UVB)], לבין תחלואה בסוכרת מסוג 1 במדינות שונות, מתוך הנחה כי רמות הקרינה משקפות באופן גס את רמות ויטמין D בנסיוב של האוכלוסייה. החוקרים גילו מתאם חיובי בין שיעור מקרי הסוכרת מסוג 1 באוכלוסייה לבין מרחקה מקו המשווה, הנמדד על פי קו רוחב גיאוגרפי ($R^2=0.25$, $p<0.001$). כלומר, ששיעור המחלה עולה ככל שהמרחק מקו המשווה רב יותר (29).

במחקר עוקבה רב משתתפים שנערך בפינלנד, עקבו אחרי 10,366 ילודים במשך 31 שנים, החל משנות ה-60 של המאה הקודמת. החוקרים ביקשו לבחון את השפעת מתן תוספי ויטמין D, בשנה הראשונה לחיים, על התפתחות סוכרת מסוג 1 בהמשך חייהם. החוקרים הראו כי מתן תוספי ויטמין D באופן קבוע בשנה הראשונה לחיים (2,000 IU ליום), הפחית משמעותית את שיעור המחלה, בהשוואה לילודים שלא קיבלו תוספים אלו (RR 0.12, CI 0.03–0.51). עוד עלה מן המחקר כי תינוקות, אשר נחשדו כחולי רכבת בשנה הראשונה לחייהם, דהיינו, שעלה חשד כי הם לוקים בחוסר בויטמין D, היו בעלי סיכון מוגבר לפיתוח סוכרת בהמשך חייהם (RR 3.0, CI 1.0–9.0) (30). בדומה לכך, במחקר נרחב, שכלל נתונים ממספר מרכזים רפואיים באירופה, הודגמה ירידה משמעותית בסיכון לחלות בסוכרת סוג 1 במדינות בהן נהוג לתת תוספי ויטמין D לתינוקות (31), ובמטא-אנליזה בנושא, בה נותחו ממצאי מחקרים תצפיתיים, הגיעו החוקרים למסקנה דומה (32). במחקר אחר שנערך בנורבגיה מצאו החוקרים כי לנשים שלקו בחוסר בויטמין D במהלך ההריון היה סיכון מוגבר, יותר מכפול, ללדת צאצא שיחלה בסוכרת מסוג 1 (33).

מחקרים אלו מצביעים על חשיבותה של חשיפה מוקדמת לרמות מספקות של ויטמין D, ונראה אפוא כי לחוסר בו יש השלכות מרחיקות לכת.

במחקרם של

Schoindre וחב'

נבדק הקשר בין

רמות ויטמין

D בנסיוב, לבין

מידת פעילות

מחלת הזאבת

והתלקחויותיה,

אשר נמדדו בסולם

SLEDAI. החוקרים

עקבו אחר 170

חולים במשך 7

חודשים, ומצאו

מתאם בין רמות

נמוכות של הויטמין

לציון גבוה יותר

בסולם זה





מחלות מעי דלקתיות

מחלות מעי דלקתיות (Inflammatory bowel diseases) מאופיינות בדלקות נשנות של רקמת המעי, שאינן על רקע זיהומי, הנגרמות ככל הנראה מתגובה חיסונית לא תקינה לאנטיגנים מסוימים, אצל אנשים בעלי רקע גנטי מתאים. ביטוי המחלה הם, בין השאר: כאבי בטן, שלשולים (יתכנו אף דמייים), ירידה במשקל ואנמיה. מחלות המעי הדלקתיות מסווגות לשתיים עיקריות: מחלת קרוהן וקוליטיס כיבית, אשר נבדלות זו מזו במאפיינים הקליניים, ההיסטולוגיים והאפידמיולוגיים שלהן.

במחקר עוקבה רטרוספקטיבי בחולי מחלות מעי דלקתיות מצאו החוקרים חוסר בויטמין D ב-49.8% מהנבדקים, וחוסר משמעותי ב-10.9% מהם. עוד נמצא כי רמות נמוכות של ויטמין D היו קשורות בפעילות מחלה גבוהה יותר, ובחולים במחלת קרוהן (אך לא בחולי קוליטיס כיבית), אף נמצא ציון נמוך יותר במדד איכות חיים (שנמדד בשאלון HRQOL) Health-related quality of life (44). יצוין כי אחד הגורמים שעשויים לתרום לחוסר ויטמין D בחולים אלו הוא מצב תת-ספינה, הנגרם בעטייה של המחלה, ופוגע גם בספיגת הויטמין מהמזון. עם זאת, יש לזכור כי המקור העיקרי של ויטמין D בגוף האדם הוא אור השמש, ולא המזון, ולכן השפעת גורם זה מוגבלת. חוקרים מארצות הברית ביקשו לבחון את הקשר בין ויטמין D למחלות אלו, ואת כיוונו בבעלי חיים. החוקרים יצרו מודל המדמה מחלות מעי דלקתיות בעכברים, ע"י עכברים עם חוסר בציטוקין IL-10 (ציטוקין אנטי-דלקתי). עכברים אלו סווגו לשתי קבוצות ניסוי: ראשונה - בה היו עכברים עם חוסר בויטמין D, ושנייה - בה היו עכברים שהחלו את חייהם עם חוסר בויטמין, אך טופלו בתוספי ויטמין D במשך שבועיים. בקבוצה הראשונה פיתחו העכברים תסמיני מחלה קשים, בעוד שבשנייה הודגם שיפור משמעותי בתסמיניהם (45). חיזוק לקשר שבין ויטמין D לתסמיני מחלות מעי דלקתיות ניתן לראות בניסוי נוסף במודל זה, בו הדגימו החוקרים כי בעכברים עם חוסר IL-10, וכן חוסר בקולטן לויטמין D מתפתחת מחלת מעי קשה וסוערת (46).

מחלות מעי דלקתיות משפיעות לא רק על מערכת העיכול, אלא גם על בריאות העצם, והחולים בהן מועדים יותר לשברים ולאוסטאופורוזיס. בין ההסברים שהוצעו לתופעה זו ניתן למצוא ירידה בספיגת סידן מהמזון בשל תת-ספינה, וכן הוצע כי מתווכים דלקתיים משפיעים על תפקוד תאים אוסטאובלסטים האחראיים על יצירת העצם (47). מכאן שבמחלות מעי דלקתיות יש חשיבות כפולה לויטמין D, הן כמוססת של מערכת החיסון והן כשומר על בריאות העצם.

דלקת מפרקים שגרונתית

דלקת מפרקים שגרונתית (Rheumatoid arthritis) היא מחלה אוטואימונית רב-מערכתית, המאופיינת בדלקת רב-מפרקים סימטרית, העלולה לפגוע גם באברי מטרות נוספים כגון ריאות, לב ועיניים.

חוסר בויטמין D, מלא או חלקי, נמצא שכיח בגברים החולים בדלקת מפרקים שגרונתית, ושכיח יותר בחולים שפיתחו נוגדנים כנגד anti-cyclic citrullinated peptide, המהווים סמן ספציפי, אך לא רגיש, למחלה (48).

במחקר, בו השוו מצב חולות דלקת מפרקים שגרונתית בחלקים צפוניים ודרומיים של אירופה, הראו החוקרים קשר הפוך בין רמות הויטמין לפעילות המחלה (שנמדדה בסולם המקובל DAS28, המודד רגישות ונפיחות מפרקים), אך קשר זה נצפה רק בעונת הקיץ (49).

מתן תוספי ויטמין D לילדים חולי סוכרת מסוג 1, אשר סבלו מחוסר בויטמין זה, הביא לשיפור בשליטה הגליקמית במחלה, אשר נמדדה בערכי HbA1c (המוגלובין מסוכר, המהווה מדד מקובל לרמות הגלוקוז בדם לאורך זמן) (34). רמות תקינות של ויטמין D נקשרו עם שכיחות נמוכה יותר של הפרשת חלבון בשתן, מאקרו-אלבומינוריה, המהווה סמן לנפרופתיה סוכרתית (סיבוך של המחלה). מאידך, לא נמצאה השפעה של רמות הויטמין על סיבוכים אחרים של המחלה: רטינופתיה ומחלות לב וכלי דם (35).

במחקרים שנערכו בבעלי חיים תומכים החוקרים בקשר שבין מחלת הסוכרת לויטמין D, ואף הוכיחו השפעה ישירה של ויטמין D על תפקוד הבלב. Zeitl וחב' הראו כי עכברים בעלי קולטן לויטמין D מוטנטי (שאינו מתפקד), לקו בהפרשת אינסולין מופחתת ורמות סוכר גבוהות יותר, בהשוואה לבעלי קולטן ויטמין D תקין (36).

טרשת נפוצה

טרשת נפוצה (Multiple sclerosis) היא מחלה דלקתית, אשר פוגעת בחומר העוטף את סיבי העצבים - המיאלין, ובכך פוגעת בהולכה העצבית. המחלה מופיעה, לרוב, בהתקפים שאחריהם הפוגות, וגורמת לשלל תסמינים, כגון: נימול, חולשת גפיים, הפרעות ראייה, הפרעות שיווי משקל וקואורדינציה ועוויתות.

בסקירת ספרות שנערכה בשנת 2008 נמצא, כי הגורם הסביבתי המשמעותי ביותר לתחלואה בטרשת נפוצה היה קו הרוחב הגיאוגרפי (Latitude) בו חי הנבדק, וכי הגירה ממדינה קרה, בה יש חשיפה מועטה לשמש (דוגמת בריטניה), למדינה שטופת שמש (דוגמת דרום אפריקה) הפחיתה את הסיכון לחלות בטרשת נפוצה (37).

Munger וחב' ניתחו נתונים משני מחקרי עוקבה מרובי משתתפות (מחקרי "בריאות האחיות", הראשון והשני). במסגרתו עקבו, מדי ארבע שנים, אחר תכולת ויטמין D בדיאטה של אחיות (שמקורו במזון ובתוספי ויטמין D). הם מצאו סיכון מופחת לחלות בטרשת נפוצה בקרב אחיות עם צריכת ויטמין D גבוהה, ביחס לצריכה מועטה ($RR = 0.67, 95\% CI = 0.40 - 1.12$), וכן כי עצם נטילת תוספי ויטמין D הפחיתה סיכון זה. יש לציין כי לצריכת ויטמין D גבוהה בתזונה בלבד, בניכוי השפעת תוספי תזונה, לא הייתה השפעה דומה (38).

בדומה למחלות אוטואימוניות אחרות, גם בטרשת נפוצה מתקיים מישלב תגובתי בין גורמים תורשתיים לסביבתיים. MHC class II היא מולקולה, אשר נמצאת על תאי מערכת החיסון, ומשפיעה על תפקודם. שונות אללית (גנטית) במולקולה זו, והשפעתה על תפקוד מערכת החיסון, נחקרה רבות בעבר, ונמצאה כגורם סיכון משמעותי למחלה, ובמיוחד אלל HLA-DRB1*15 הנפוץ בקרב האוכלוסייה האירופאית. במחקר מולקולרי שנעשה ע"י Ramagopalan וחב', חיפשו החוקרים מנגנון מולקולרי שעשוי להסביר את הקשר שבין תורשה לסביבה. החוקרים הצליחו למצוא השפעה ישירה של ויטמין D על ביטוי HLA-DRB1*15 בתאים לימפוציטים, השייכים למערכת החיסון (39).

התקדמות איטית יותר של טרשת נפוצה, ופעילות מחלה נמוכה יותר הודגמו בחולים אשר היו בעלי רמות גבוהות של ויטמין D בסמך לאבחון מחלתם. עליה של 50-nmol/L ברמות הויטמין בנסיוב בשנה, הייתה קשורה בירידה בשיעור ממצאים חדשים של המחלה בסריקת תהודה מגנטית (MRI – magnetic resonance imaging), ירידה בהתקדמות ממצאים קיימים, ושיעור התקפים נמוך יותר (40-42).

במחקר התערבותי הדגימו החוקרים עליה ברמות ציטוקין אנטי-דלקתי (TGF-β1 transforming growth factor), בתגובה למתן תוספי ויטמין D לחולי טרשת נפוצה במשך שישה חודשים (43).

במחקר

עוקבה רב

משתתפים שנערכו

בפינלנד, בו עקבו

אחרי 10,366

ילודים במשך 31

שנים נמצא, כי מתן

תוספי ויטמין D

באופן קבוע בשנה

הראשונה לחיים

(2,000 IU ליום),

הפחית משמעותית

את שיעור המחלה,

בהשוואה לילודים

שלא קיבלו תוספים

אלו. עוד עלה מן

המחקר כי תינוקות,

אשר נחשדו

כחולי רכנת בשנה

הראשונה לחייהם,

דהיינו, שעלה חשד

כי הם לוקים בחוסר

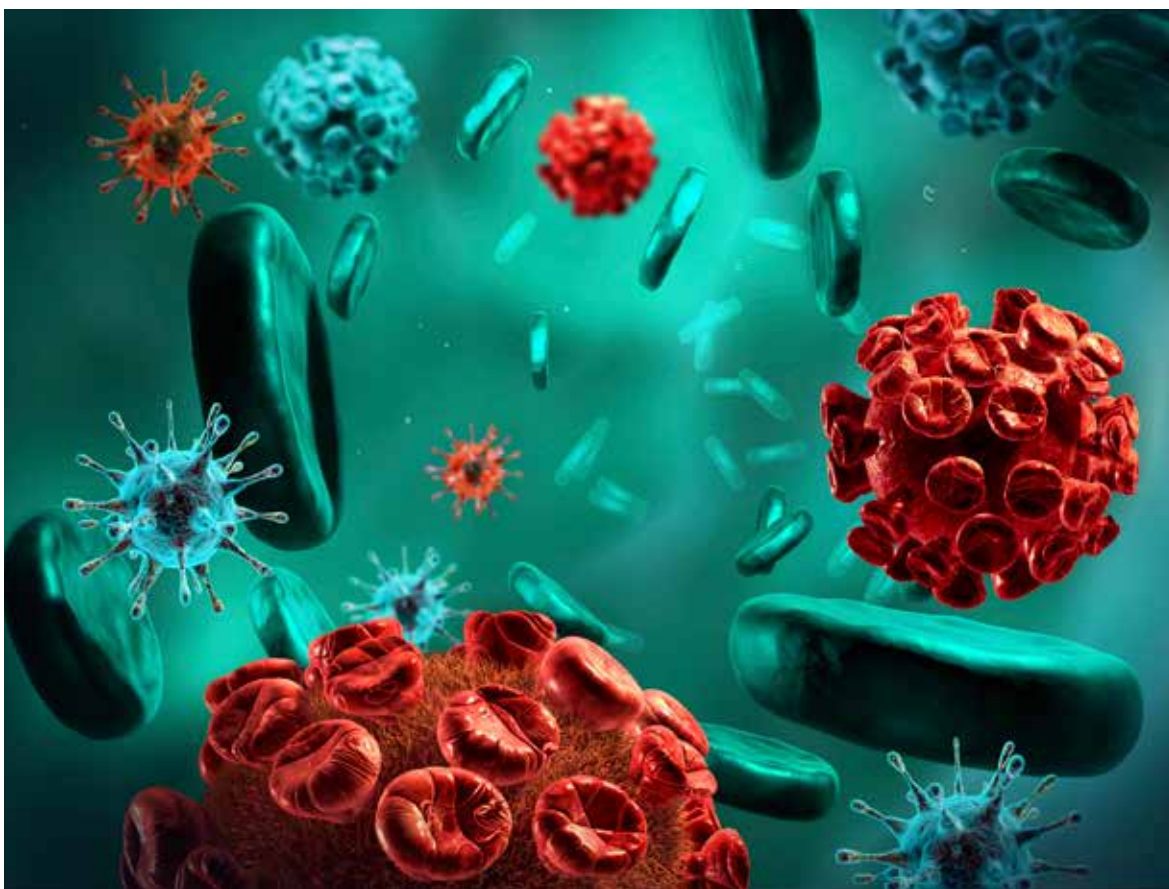
בויטמין D, היו בעלי

סיכון מוגבר לפיתוח

סוכרת בהמשך

חייהם





במחקר עוקבה
רטרוספקטיבי
בחולי מחלות מעי
דלקתיות מצאו
החוקרים חוסר
בויטמין D ב-49.8%
מהנבדקים, וחוסר
משמעותי ב-10.9%

מהם. עוד נמצא,
כי רמות נמוכות
של ויטמין D היו
קשורות בפעילות
גבוהה יותר של
המחלה

להתפתחות המחלה. נראה, אפוא, כי מצויים בידי החוקרים שלל הוכחות לקיום הקשר, אך חסרים חלקים "להשלמת הפאזל". ברמה הקלינית נראה, כי חוסר בויטמין D משפיע על פעילות של שלל מחלות אוטואימוניות: פגיעה באברי מטרה בזאבת (שנמדדת בסולם SLEDAI); שליטה גליקמית בחולי סוכרת מסוג 1; ממצאים בסריקות תהודה מגנטית ותדירות ההתקפים בחולי טרשת נפוצה; פעילות המחלה ואיכות חייהם של חולי מחלות מעי דלקתיות; פעילות המחלה וסמניה הסרולוגיים של דלקת מפרקים שיגרונתית.

מאידך, במחקרים התערבותיים, שבוצעו בעיקר בחולי זאבת, החוקרים לא הגיעו למסקנות חותכות באשר לטיפול במחלה בעזרת תוספי ויטמין D. קביעת יעילותו ובטיחותו של ויטמין D, כאמצעי טיפול במחלות אוטואימוניות שונות, וקביעת המינונים המדויקים הדרושים לכך, מחייבת עריכת מחקרים התערבותיים רחבי היקף נוספים. על מחקרים אלו לשים דגש ולנטרל משתנים רבים, אשר עלולים להתערב בקשר זה ולהטות את תוצאותיהם, כגון: רמות התחלתיות וסופיות של הויטמין, גנטיקת VDR, חשיפה לשמש ועוד. ברם, מאחר ולויטמין D, במינונים הטיפוליים המקובלים, כמעט ואין תופעות לוואי, יש לשקול המלצת טיפול בו גם על סמך הממצאים הקיימים.

בסיכומי של דבר, מתוך ממצאי סקירה זו עולה, כי יש לשאוף לרמות תקינות של ויטמין D באוכלוסייה בכלל, ובחולים במחלות אוטואימוניות בפרט, וכי יש לשים דגש על רמות תקינות של ויטמין D בפעוטות, שכן הוכח כי חוסר בויטמין D בשנת החיים הראשונה עלול להיות בעל השלכות חמורות בעתיד.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

במחקר שעקב אחרי 29,368 נשים לאורך 11 שנים נמצא כי צריכת ויטמין D בתוספי תזונה נמצאה בקשר הפוך לסיכון לחלות בדלקת מפרקים שיגרונתית ($p=0.03$), וצריכת ויטמין D במזון הראתה קשר דומה, אך לא ברמת מובהקות מספקת ($p=0.16$) (50). גם במחקר נוסף, שהתבסס על נתונים שנאספו במסגרת "מחקר בריאות האחיית", המוכר לעיל, לא נמצא קשר בין צריכת ויטמין D בתזונה לבין התפרצות המחלה (51).

הנתונים הנ"ל דומים לאלו שהתקבלו במחקר בנושא טרשת נפוצה שאוחר לעיל, ושלושת המחקרים מובילים למסקנה, כי קיים שוני מהותי בין נטילת ויטמין D מהמזון ומתוספי תזונה. יתכן כי ניתן להסביר שוני זה בקושי המתודולוגי בהערכת צריכת ויטמין D במזון, להבדיל מתוספי הויטמין (המדודים והמדויקים), שכן במחקרים הנ"ל נעשתה הערכה זו באמצעות שאלונים רטרוספקטיביים.

לסיכום

לויטמין D תפקיד חשוב ומכריע בשמירה על בריאות העצמות, ובוויסות מערכת החיסון.

חוסר בויטמין D נפוץ באוכלוסייה הכללית, אפילו במדינות שטופות שמש, כמו ישראל, ונפוץ אפילו יותר בקרב חולים במחלות אוטואימוניות שונות. אפידמיולוגית, נראה כי חוסר זה מהווה גורם סיכון למגוון מחלות וביניהן: טרשת נפוצה, סוכרת סוג 1, מחלות מעי דלקתיות, ודלקת מפרקים שיגרונתית.

מחקרים מולקולריים רבים הראו כי לויטמין D השפעה ממתנת על תאי מערכת החיסון, בשלל מנגנונים, אך טרם הובהרה האינטראקציה בין המנגנונים השונים, והאופן בו הם גורמים



על הקשר בין המיקרוביום לסוכרת סוג 1

תומר בשי

המרכז למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלודוביץ', מרכז רפואי שיבא, תל השומר

סוכרת סוג 1 קשורה להפרעה במבנה המיקרוביום התקין. באנשים עם מועדות גנטית לחלות בסוכרת סוג 1, שינוי המיקרוביום מהווה טריגר סביבתי להופעת המחלה. תחום חדש זה דורש מאמצי מחקר משותפים עם אוכלוסיות נבדקים גדולות, בכדי להגיע להגדרה יותר ספציפית של אופן השפעת המיקרוביום על סוכרת סוג 1. איסוף מתמשך של דגימות צואה ומעי, החל מההריון ועד להתפרצות מחלת הסוכרת סוג 1, ועיבודן עד לרמת כמות והרכב המיקרוביום המדויקים, צריך להיות בעדיפות עליונה, בכדי להבין מהם השינויים המיקרוביאליים המוקדמים ביותר, אשר משפיעים על רגולציה שגויה במערכת החיסון, ופגיעה בשלמות המעי, וכמו כן ישפכו אור על מנגנונים נוספים להתפתחות המחלה.

דיאטה, היגיינה, ונטילה נרחבת של אנטיביוטיקה, הוצעו כגורמים לעלייה בהיארעות המחלה (3-6). מיקרוביום הוא שם כולל לאוכלוסיית המיקרואורגניזמים הנמצאת במערכת העיכול בתוך כל אחד ואחת מאיתנו, ומייצג קהילה סימביוטית אקולוגית, המשפיעה על בריאותנו ועל התפתחותנו. כמו כן למיקרוביום תפקיד "בחניון" ו"תחזוקת" מערכת החיסון (7-9). מערכת העיכול היא המערכת המאוכלסת ביותר בחיידקים מכל מערכות הגוף, ומכילה מיליארדי תאים חיידקיים מאלפי סוגים שונים, שהרכבם המדויק משתנה בזמן בריאות ובזמן מחלה. מרבית החיידקים במערכת העיכול משתייכים לשתי מערכות Bacteroidetes ו-Firmicutes.

תפקיד המיקרוביום במחלות אוטואימוניות החל להיחקר לאחרונה בהיקף גדול, ונמצאו מספר מחלות בהן השפעתו משמעותית ביניהן סוכרת סוג 1 (10, 11).

במספר מחקרים, בהם בדקו את ההבדלים במיקרוביום של חולי סוכרת סוג 1 לעומת המיקרוביום בנבדקים בריאים, מצאו כי לילדים חולי סוכרת סוג 1 מספר נמוך יותר של חיידקים מועילים במעי, מגוון מצומצם יותר של חיידקים במעי, ואותם חיידקים הינם בעלי יציבות

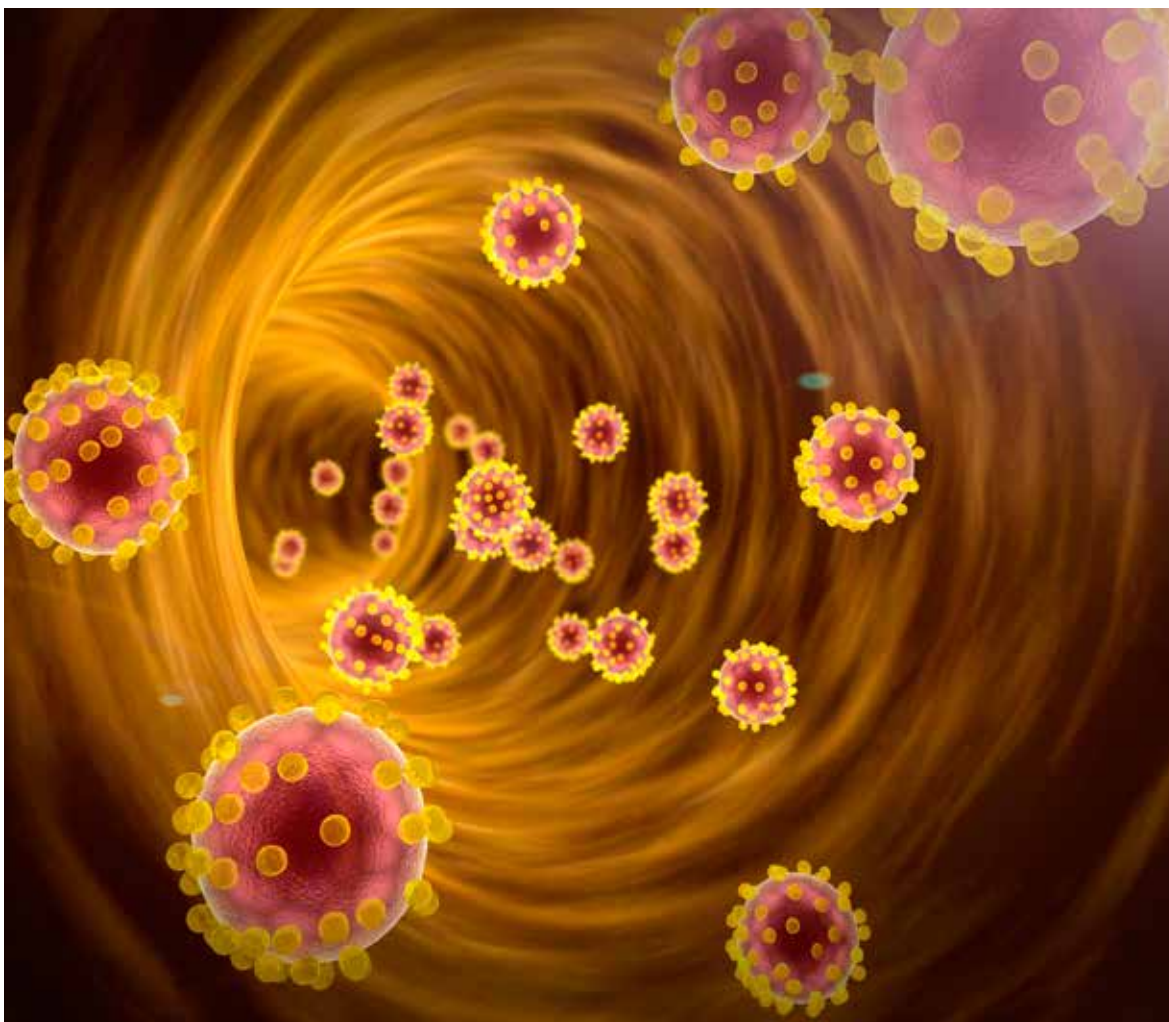
וכרת היא מחלה מטאבולית כרונית, המתאפיינת בריכוז גבוה של גלוקוז בדם ובשתן. ארגון הבריאות העולמי מסווג את הסוכרת לשלושה סוגים עיקריים: סוכרת מסוג 1, סוכרת מסוג 2, וסוכרת הריון. לשלושת הסוגים תסמינים והשלכות דומים, אך הסיבות להופעתן והתפלגותן באוכלוסייה, שונות.

כל סוגי הסוכרת נגרמים בשל תקלה בייצור אינסולין, או בשל בעיה ברגישות לקליטת האינסולין בתאי הגוף השונים.

סוכרת סוג 1, היא מחלה אוטואימונית, לה אחראים גורמים רבים, והיא שכיחה ביותר בגיל הילדות והנעורים. המחלה מתווכת על ידי מערכת החיסון, ומאופיינת על ידי הרס מתמשך של תאי הבטא מפיקי האינסולין בבלב, על ידי נוגדנים. הרס התאים מוביל לחוסר באינסולין ולמצב חירום מטאבולי, הדורש אבחון וטיפול דחוף (1).

הסיכון לפתח סוכרת סוג 1 נקבע על פי גנטיקה, אפיגנטיקה וגורמים סביבתיים (2). במהלך העשורים האחרונים חלה עלייה מתמשכת בהיארעות של סוכרת סוג 1, אשר אינה מוסברת לחלוטין על ידי גורמים גנטיים, וראיה לכך נמצא, כי בתאומים מונו-זיגוטיים שיעור ההתאמה של המחלה הינו 50%. שינויים באורח חיינו כדוגמת





באדם בעל מועדות
גנטית לחלות
בסוכרת סוג 1 קיים
פגם בהתפתחות
המיקרוביום התקין,
או שחל שינוי
בהרכב המיקרוביום
התקין. התוצאה של
אותו פגם מובילה
לבקרה לא תקינה
על מערכת החיסון,
אשר גורמת להרס
תאי בטא

מודלים בחיות

אופן השפעתו של המיקרוביום על התפתחות סוכרת סוג 1 בבני אדם נתון במחלוקת, ברם ההוכחות הראשוניות לקשר הנ"ל נמצאו במודלים של בעלי חיים. במחקרים על חולדות Bio-Breeding מועדות לסוכרת נמצא, כי טיפול אנטיביוטי הפחית את הסיכון למחלה (21). במחקר נוסף על עכברים סוכרתיים לא שמנים (NOD) נמצא, כי שינוי בסביבת הגידול של העכברים מסביבה רגילה לסביבה נטולת פתוגנים (SPF) העלה את האירעות הסוכרת, ובכך המחקר נתן משנה תוקף לטענה שחשיפה לחיידקים מגנה מפני סוכרת סוג 1 (22). נמצא, כי חשיפה לאנטיגנים של חיידקים או לזיהומים מסוימים, הפחיתה אף היא את הסיכון לסוכרת סוג 1 (בעכברי 23) (NOD), ושהאכלת חולדות Bio-Breeding מועדות לסוכרת עם *Lactobacillus reuteri* או *Lactobacillus johnsonii*, העלתה או הפחיתה את הסיכון לסוכרת בהתאמה (24). במודל של חולדות, המטופלות בסטרפטוזוטוצין לגרימת סוכרת סוג 1, נבדקה ההשפעה של המחלה על הרכב המיקרוביום. דגימות צווא נאספו לאורך חמישה שבועות, החל מזמן השראת המחלה

מוגבלת (12, 13). בנוסף נמצא כי קיימים הבדלים משמעותיים בין ההרכב החיידקי והיכולת המטאבולית של המיקרוביום אצל חולים בסוכרת סוג 1 לעומת אלו שאינם חולים (12-15). כמו כן, לאחר טיפול בחולי סוכרת סוג 1 וחזרה לרמת גלוקוז תקינה, הרכב המיקרוביום משתנה להרכב מגוון ויציב יותר (16). מנגנון פעולה עיקרי הוצע בכדי להסביר את הקשר בין המיקרוביום לסוכרת סוג 1. המנגנון מציג מצב בו באדם בעל מועדות גנטית לחלות בסוכרת סוג 1 קיים פגם בהתפתחות המיקרוביום התקין, או שחל שינוי בהרכב המיקרוביום התקין. התוצאה של אותו פגם מובילה לבקרה לא תקינה על מערכת החיסון, אשר גורמת להרס תאי בטא מפיקי האינסולין. ההנחה הנ"ל מבוססת על העובדה ש"חינוך" מערכת החיסון להכרת "עצמי" ו"לא עצמי" מתרחשת בעיקרה בשלבים הראשונים לחיים על ידי המיקרוביום המצפה את מערכת העיכול וחי עם המאכסן בצורה סימביוטית. נוסף לכך, שינוי בהרכב המיקרוביום גורם לדליפה מוגברת דרך המחסום האפיתליאלי במעי. כתוצאה מהדליפה המוגברת, אנטיגנים מהמזון חודרים ונחשפים למערכת החיסון, אשר בתורם גורמים לשחרור ציטוקינים מעודדי דלקת, שמשפיעים נוגדנים עצמיים כנגד תאי בטא בבלבל. הנוגדנים מתווכים על ידי תגובה חיסונית תאית (17-20).





החיידקים הללו בקבוצת הביקורת. ניתוח של הנתונים הראה, כי שיא ההמצאות של *Bacteroides dorei* היה בגיל 7.6 חודשים, 8 חודשים לפני שנצפו נוגדנים ראשונים לתאי הבטא. המחקר מציע, כי שינויים מוקדמים בהרכב המיקרוביום יכולים להיות מועילים כדי לחזות סוכרת סוג 1 בעוללים בעלי סיכון גנטי גבוה למחלה (28). במחקר שנעשה בקרב נבדקים בארה"ב, בעלי נוגדנים לתאים מייצרי אינסולין בלבלב נמצא, כי אוכלוסיית המיקרוביום של הנבדקים בעלי הנוגדנים לתאי הביתא מייצרי האינסולין שונה מאוכלוסיית המיקרוביום של קרובי משפחתם מדרגה ראשונה שאינם חיוביים לנוגדנים לתאים מייצרי האינסולין. נוסף לכך נמצא, כי בין שלוש הקבוצות - נבדקים חיוביים לנוגדנים, קרובי משפחה שליליים לנוגדנים, וקבוצת הנבדקים, להם כבר החלה מחלת סוכרת סוג 1 פעילה, היו הבדלים ברמות *Firmicutes* genera *Lactobacillus* ו-*Staphylococcus*. מעבר לכך, נבדקים בעלי מספר סוגים של נוגדנים כלפי תאים יוצרי אינסולין בלבלב, הייתה עלייה ברמות *Bacteroides* genera *Bacteroides*, וירידה ברמת *Prevotella* לעומת נבדקים בעלי סוג נוגדן בודד. מסקנת המחקר הלכה יד ביד עם ההנחה ששינויים במיקרוביום מגבירים מועדות למחלת הסוכרת סוג 1 (29).

סוג החיידקים וההשפעה על התפתחות הסוכרת

בכדי למדוד את ההשפעה הפוטנציאלית של ה-*Human leukocyte* (HLA) antigen השונים על הרכב המיקרוביום, ובכדי לבחון הבדלים בהרכב המיקרוביום, אשר מקדימים את התפרצות המחלה, בוצע מחקר נוסף אשר השתמש בריצוף גנטי מסוג *rRNA* 16s, ובחן את המיקרוביום הצואתי של ילדים בריאים, שזווגו לקבוצה בעלת מאפייני גיל, מין ונטייה גנטית גבוהה וחיוביים לנוגדנים עצמיים כנגד תאי בטא בלבלב (16). המחקר הראה, שחיידקים מסוימים הולכים בהתאמה עם כמות הנוגדנים העצמיים, ובעצם מרמזים על תפקיד משמעותי של דיסביוזה בהתפתחות התהליך האוטואימוני של הרס תאי בטא ושל סימפטומים קליניים של סוכרת.

במחקר נוסף נמצא, כי שכיחות נמוכה של זני חיידקים, אשר מייצרים לקטאט ובוטיראט, מקושרת עם מצב של ייצור נוגדנים עצמוני, והדבר מאשש קשר בין אוכלוסיית מיקרוביום ספציפית לאוטואימוניות כלפי תאי בטא, אשר מקדימה את התפרצות המחלה. באופן מעניין מספר קשרים נמצאו בין מצב נוגדנים עצמוניים ואוכלוסיות חיידקים ספציפיות אבל במין מסוים: *Bacteroides* בזכרים ו-*Bacteroides fragilis* בנקבות (10).

למרות, שכמות והיקף המחקרים שבדקו את השפעת המיקרוביום בסוכרת סוג 1 אינם כה רבים, ניתן לזהות מספר מגמות. נמצא כי *Bacteroides* קשור באופן חיובי עם תהליך אוטואימוני בסוכרת סוג 1 בעוד ש-*Firmicutes* - מקושר באופן שלילי. חיידקים מייצרי בוטיראט יכולים להיות גורם מגן בעוד שאלו שמייצרים חומצות שומן קצרות יכולים להוביל לאוטואימוניות. התובנות הללו יכולות להתקשר להשפעה של תוצרי תסיסה חיידקיים על שלמות אפיתל דופן המעי. הפיכת לקטאט לבוטיראט מקושרת עם היווצרות *Tight junction* ומוצינים, ובכך מעלה את שלמות אפיתל המעי. לעומת זאת, הפיכת לקטאט לחומצות שומן קצרות כגון *Propionate*, *Acetate* או *Succinate*, אינה מקושרת עם יצירת מוצינים או היווצרות *Tight junction*, ובכך פוגעת ביציבות דופן המעי (10).

לפיכך, תקינות המעי עולה כאשר אוכלוסיית חיידקי המיקרוביום מורכבת מרוב של חיידקים מייצרי בוטיראט, ונפגמת כאשר אוכלוסיית חיידקי המיקרוביום מורכבת מרוב של חיידקים המייצרים *Propionate*. ממצאים אלו באים לחזק את מנגנון ה"דליפה" בדופן המעי.

על ידי סטרפטוזוטצין, ובעזרת ריצוף *rRNA* 16s נחקר הרכב המיקרוביום. כצפוי הרכב המיקרוביום היה זהה בזמן אפס, כאשר השוו בין קבוצת החולים לקבוצת הבריאים, אך כאשר החלו תסמיני הסוכרת נמצא כי היה שינוי מובהק ביחס *Bacteroidetes:Firmicutes*. נוסף לכך, לאחר שכבר התפתחה סוכרת, חיידקים, אשר מייצרים חומצה לקטית כגון *Lactobacillus* ו-*Bifidobacterium*, עלו במספרם באופן מובהק. כתוצאה מהעלייה בחיידקים המייצרים חומצה לקטית, ערכי הלקטט במעי העיור עלו אף הם באופן מובהק. כמו כן, המגוון החיידקי, המרכיב את המעי בחולדות החולות, היה נמוך מזה שהרכיב את המעי בחולדות הביקורת הבריאות (25).

במודל נוסף של חולדות סטרפטוזוטצין, נלקחו דגימות מהתירסריון, הגל'ג'ונם והמעי הגס. הרכב המיקרוביום מדופן הדגימות נבדק בהשוואה לחולדות חולות בסוכרת, חולדות חולות בסוכרת ומטופלות באינסולין וחולדות בריאות. נמצא כי בעוד שלא היה הבדל בהרכב המיקרוביום בתירסריון, שררו הבדלים מובהקים בהרכב המיקרוביום של דגימות הגל'ג'ונם, ושינויים מסוימים בדגימות מהמעי הגס. לאחר הטיפול באינסולין הרכב המיקרוביום נטה לשוב למצב הבסיס, אך ההרכב החיידקי הנורמלי במעי לא חזר לקדמתו במלואו. במודל זה, חיידקים מסוג *Proteobacteria* הציגו שינויים משמעותיים יותר מאשר חיידקים מסוג *Firmicutes* ו-*Bacteroidetes*, ומעבר לכך, המחקר הראה כי הסוכרת ותחליפי אינסולין משפיעים על הרכב המיקרוביום באופן שונה, כתלות באזור המעי (26).

חלק מן הגורמים הסביבתיים, המשפיעים על היארעות סוכרת סוג 1, הינם חלב האם, פורמולות החלב ורמת החומציות של תזונת הפעוט. לאחרונה נבדק האם מים חומציים משפיעים על היארעות סוכרת סוג 1 על ידי שינוי הרכב המיקרוביום. הרכב המיקרוביום והיארעות הסוכרת נבדקו בעכברי *NOD*, אשר מפתחים סוכרת סוג 1 במהלך חייהם באופן ספונטני, וסווגו לשתי קבוצות: אחת קיבלה מים ניטרליים והשנייה מים חומציים. המחקר עקב במשך 30 שבועות אחר העכברים ונמצא כי התפתחות הסוכרת הייתה גבוהה יותר בעכברים אשר קיבלו מים ניטרליים. מעבר לכך, בעכברים שקבלו את המים הניטרליים הייתה ירידה בחיידקים מסוג *Firmicutes* ועלייה בחיידקים מסוג *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ו-*Proteobacteria*. כמו כן, אותם העכברים הציגו ירידה באוכלוסיית התאים *T* רגולטורים מבטאי *Foxp3* ותאי *CD4+IL17+*, ויחס נמוך של תאי *IL17/IFNγ CD4+* (27). לסיכום, כל המודלים הנ"ל הראו כי למיקרוביום השפעה על אופן ומועד הופעת הסוכרת במודלים עכברים.

שינויים אופייניים בהרכב החיידקי כפרדיקטור להופעת סוכרת סוג 1

Bacteroides dorei הינו החיידק המוביל בהרכב המיקרוביום לפני סוכרת סוג 1 באוכלוסיית הילדים הפינים. מחלות אוטואימוניות מצויות במידה רבה ביותר בקרבת הקטבים. ואכן, השכיחות הגבוהה ביותר של סוכרת סוג 1 בעולם היא בפינלנד. במחקר שעקב אחר 76 פעוטות בעלי סיכון גנטי מוגבר לחלות בסוכרת סוג 1, ואשר נולדו באותו בית חולים, נמצא, כי ההתפתחות הראשונית של המיקרוביום קובעת במידה רבה את היארעות המחלה. במחקר נאספו דגימות צואה מהעוללים בכל חודש החל מגיל 4-6 חודשים ועד גיל שנתיים וחודשיים. 29 מתוך 76 הילדים פיתחו נוגדנים כנגד תאי בטא בלבלב ו-22 מתוכם פיתחו סוכרת סוג 1, בעוד ש-47 מתוך 76 נשארו בריאים, והיוו את קבוצת הביקורת. נמצא, כי בקבוצת העוללים, אשר פיתחו נוגדנים כנגד תאי בטא, הייתה שכיחות מאוד גבוהה של *Bacteroides dorei* ו-*Bacteroides vulgatus*, וזאת לעומת שכיחות נמוכה בהרבה של

ילדים חולי
סוכרת סוג 1
מספר נמוך יותר
של חיידקים
מועילים במעי,
מגוון מצומצם
יותר של חיידקים
במעי, ואותם
חיידקים הינם
בעלי יציבות
מוגבלת



שינויים במיקרוביום למניעת סוכרת סוג 1

מניפולציות שונות על המיקרוביום הינן גישה טיפולית חדשה, הנלקחת בחשבון בהתמודדות עם מחלות אוטואימוניות. המיקרוביום והורמוני המין משפיעים על עוצמת מחלות אוטואימוניות ואופן התבטאותן. במחקר בעכברי NOD נמצא, כי חשיפה מיקרוביאלית משפיעה על רמות הורמוני המין, וכמו כן הינה בעלת השפעה על אופן התקדמות מחלת הסוכרת. קולוניזציה של מיקרוביום קומנסאלי (שהוא חלק טבעי מהפלורה), העלתה רמות טסטוסטרון, והגנה מפני התקדמות הסוכרת בעכברי NOD זכרים. כמו כן, העברת הרכב המיקרוביום מזכרים בוגרים, לנקבות צעירות, שינתה את הרכב המיקרוביום בנקבות, וגרמה להעלאת רמות הטסטוסטרון באותן הנקבות ולשינויים מטבוליים, ובכך הפחיתה את התהליך הדלקתי כלפי תאי בטא, והאטה את התקדמות הסוכרת (11).

המיקרוביום משתנה באופן תדיר במהלך ההתפתחות המוקדמת של העולל לאחר הלידה, ובמהלך הילדות ואף ההתבגרות (30). ההשתנות הטבעית וההרכב החיידקי המגוון מספק חלון פעולה להשפיע על ילדים בעלי סיכון גנטי להיווצרות נוגדנים כנגד תאי בטא. ניקח לדוגמה את הטיפול בזיהום פרקטורי ב-Clostridium difficile, בעיה אמיתית עבור חולים, המצריכה את אישפוזם וטיפולם באנטיביוטיקה באופן כרוני. השתלת צואה הוכחה כטיפול אפקטיבי ובטוח עבור זיהום פרקטורי ב-Clostridium difficile. גישה נוספת היא תירבות חיידקים מסוימים, המרכיבים את המיקרוביום האנושי התקין במטרה להחליף את המיקרוביום הפגוע בעת זיהום של Clostridium difficile (31,32).

ההצלחות הללו בעצם מדגימות, שהזיהום ב-Clostridium difficile נגרם בגלל פגם במיקרוביום הנורמלי. אף על פי כן קשה להשוות בין המצב האוטואימוני בסוכרת סוג 1 לעומת זיהום ב-Clostridium difficile, ועל כן לא ברור האם בכלל ניתן להשיג יעילות טיפולית בהשתלת הצואה שתוארה לעיל. לדוגמה, במחלת מעי דלקתית, בעלת אתיולוגיה שונה מ-Clostridium difficile נוסתה השתלת צואה לטיפול והתוצאות לא היו חד משמעיות (33,34).

חיסרון נוסף של השתלת צואה כזו בהתאמה לסוכרת סוג 1 הוא, שככל הנראה בכדי למנוע סוכרת סוג 1 צריך לטפל בילדים, ויותר מסובך להשתל צואה שמשנתה בקצב תדיר בילדים, לעומת טיפול במיקרוביום יותר יציב שמצוי במבוגרים כמו בזיהום ב-Clostridium difficile.

טיפול מיקרוביאל למניעת סוכרת סוג 1 יצריך פיתוח וייצור של מושבות חיידקים סינתטיות, עם גנום מוגדר וידוע ומטבוליטיים מוכרים, כגון הטיפול שניתן למבוגרים ב-Clostridium difficile (32), ותגובה אנטיביוטית מוכרת, כך שאם יהיה צורך ניתן יהיה להסיר מאותם המטופלים (3). בהינתן ההתפתחות והדינאמיות של המיקרוביום, טיפולים מיקרוביאלים מניעתיים לילדים צעירים ובריאים בעלי סיכון לפתח סוכרת סוג 1, יילקחו ככל הנראה מדגימות צואה של ילדים בריאים אחרים.

צורה אחרת של טיפול הינה טיפול פרוביוטי באמצעות כמות קטנה של זנים ידועים, אשר ניתנים לייצור המוני, מנוטרים בזיהרות, ובעלי חיי מדף ארוכים. הבטיחות באותם הטיפולים הפרוביוטיים היא טובה, ונראה כי אותם האורגניזמים מופרשים מהמטופלים, ולא

נשארים כחלק מהמיקרוביום שלהם, אולם אין עדיין מספיק נתונים לגבי היעילות של אותם הזנים הפרוביוטים בטיפול של מחלות המקושרות עם דיסביוזה, או בעיה ברגולציה של מערכת החיסון.

השפעה על רגולציית מערכת החיסון, המתווכת בעזרת המיקרוביום, יכולה להיעשות גם בעזרת גורמים לא חיידקיים. דוגמה למחקר בעכברי NOD, אשר חלקם הוזנו בתזונה המכילה גלוטן, וחלקם הוזנו בתזונה ללא גלוטן הראה, שהעכברים שתזונתם לא כללה גלוטן היו בעלי היארעות יותר נמוכה של היפרגליקמיה, ובנוסף נצפו שינויים בהרכב המיקרוביאל, בהשוואה לעכברים שגלוטן נכלל בתזונתם (35). בניסוי אנושי דומה, אשר בדק השפעת עיכוב החשיפה לגלוטן עד גיל 12 חודשים ב-150 תינוקות עם סיכון גנטי לחלות בסוכרת סוג 1 נמצא, כי עיכוב החשיפה לגלוטן אינו מוזיק לתינוק, אך לא נמצא הבדל משמעותי בהשפעה על התפתחות התהליך האוטואימוני (36).

נוסף לכך, מספר ניסויים בתולעים או ביצי תולעים לטיפול במחלות אוטואימוניות כמו במחלת מעי דלקתית או בסוכרת סוג 1, באנשים ובמודלים של חיות, הטיבו עם המצב הדלקתי. אך השפעתם של התולעים על המיקרוביום לא הוכחה (37,38).

הטכנולוגיה של טיפול פומי בגורמים המשפיעים על המיקרוביום לפני מועד התפרצות הסוכרת ואף במהלכה הינה עדיין בחיתוליה, ובעתיד אולי יהיה שימוש בגורמים הללו משום הפשטות והתועלת שטכנולוגיה כזו יכולה להביא עימה, אך עדיין יש לחקור נושא זה לעומק.

לסיכום

נמצא, כי סוכרת סוג 1 קשורה להפרעה במבנה המיקרוביום התקין, אך לא זוהה אורגניזם אחד שאחראי להופעת המחלה. באנשים עם מועדות גנטית לחלות בסוכרת סוג 1, שינוי המיקרוביום מהווה טריגר סביבתי להופעת המחלה. התחום הנ"ל, דורש מאמצי מחקר משותפים עם אוכלוסיות נבדקים גדולות, בכדי להגיע להגדרה יותר ספציפית של אופן השפעת המיקרוביום על סוכרת סוג 1. איסוף מתמשך של דגימות צואה ומעי החל מההריון ועד להתפרצות מחלת הסוכרת סוג 1, ועיבודן עד לרמת כמות והרכב המיקרוביום המדויקים, צריך להיות בעדיפות עליונה, בכדי להבין מהם השינויים המיקרוביאלים המוקדמים ביותר, אשר משפיעים על רגולציה שגויה במערכת החיסון, פגיעה בשלמות המעי, וכמו כן ישפכו אור על מנגנונים נוספים להתפתחות המחלה.

פוקוס עתידי נוסף הינו אפיון ספציפי של חיידקים, המעלים סיכון לחלות בסוכרת סוג 1 בפרטים, אשר קיים בהם הבסיס הגנטי המתאים, ואיתור חיידקים ספציפיים, אשר יכולים להוות גורם מגן מפני סוכרת סוג 1. ניתוח אותם החיידקים צריך להתבצע הן ברמת ההשפעה על המאכסן, והן ברמת המטבוליטיים החיידקיים המופרשים. לאחר שיתבצעו מחקרים מקיפים אלו, ויתבהר הקשר בין הרכב המיקרוביום, ההשפעה על מערכת החיסון והמאפיינים הגנטיים של הגוף המאכסן, ניתן יהיה להתקדם מהר יותר לגישה טיפולית או מניעתית במטופלים עם סיכון גנטי לחלות בסוכרת סוג 1.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תגובה למחקר

טיפול מיקרוביאל

למניעת סוכרת

סוג 1 יצריך פיתוח

וייצור של מושבות

חיידקים סינתטיות,

עם גנום מוגדר

וידוע ומטבוליטיים

מוכרים, ותגובה

אנטיביוטית מוכרת,

כך שאם יהיה צורך

ניתן יהיה להסירן

מאותם המטופלים



השמנת יתר ומחלות אוטואימוניות

פרופ' יהודה שינפלד^{1,3}, ועד ג'סאר⁴, ד"ר עבדאללה ותד²

¹ המכון למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלודוביץ

² המחלקה לרפואה פנימית ב, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

³ הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטה ת"א

⁴ המכללה האקדמית אלקאסמי, בקה אלגרביה

היארעות מחלות אוטואימוניות במדינות מערביות נמצאת במגמת עליה בעשורים האחרונים. מכיוון, שהנטייה הגנטית נשארת קבועה עם הזמן, הסיבה העיקרית לעלייה זו בשכיחות טמונה בשינויים בגורמים הסביבתיים, ובמיוחד אורח החיים המערבי. מאמצים רבים מתקיימים כדי לנסות להסביר את ההתפרצות האחרונה של מחלות אוטואימוניות, ולאור כך שהשמנה נמצאת במגמת עליה, והיא אחת הבעיות הסביבתיות הנפוצות, נשאלת השאלה האם השמנת יתר היא המרכיב החדש של הפסיפס המורכב של אוטואימוניות?

אוטואימוניות הוא נושא למחקר ענף. מחקרים רבים תיעדו את מאפייני רקמת השומן הלבן, כולל הפרשת ציטוקינים קלאסיים, כגון: Interleukin, TNF- α ומולקולות ספציפיות כמו לפטין (Leptin) ואדיפונקטין (Adiponectin) (13).

שדה מעניין נוסף של חקירה הוא המעורבות של רכיבי המזון, בעיקר השפעת דיאטה עתירת מלח ושומן על מחלות אוטואימוניות (15,10). מחקרים חדשים הניחו שהדיאטה המערבית גורמת כנראה ל-dysbiosis (פגיעה בפלורה החיידקית של המעי). שינוי זה קשור בתגובות חיסוניות נוספות במעי, בנוסף לחוסר איזון של Th17/Treg (16). עם זאת, עדיין לא ברור אם תהליך זה הוא גורם, או שהוא תוצאה ממחלה אוטואימונית. באותו נושא השערה נוספת למנגנון קשורה בשכיחות הגבוהה של חוסר ויטמין D אצל אנשים בעלי עודף משקל (17).

השמנה ודלקת מפרקים שגרונתית (Rheumatoid arthritis - RA)

דלקת מפרקים שגרונתית היא מחלה אוטואימונית, המאופיינת על ידי דלקת כרונית סינוביאלית (Chronic synovial inflammation), שבמצב אי טיפול או טיפול חלקי עלולה לגרום לשחיקה בלתי הפיכה ולהרס של המפרקים המעורבים, ועלולה לגרום לירידה משמעותית באיכות החיים (19). יתר על כך, שכיחותה מגיעה לכמעט 1% מהאוכלוסייה הכללית, ושיעורה הולך וגדל בעשור האחרון. RA נפוצה יותר בקרב נשים (20,18). עד עכשיו לא ברור בדיוק הקשר בין RA לבין השמנת יתר, אם

משך העשורים האחרונים חלה עליה בשכיחות מחלות אוטואימוניות במדינות מפותחות (2,1). היארעות מחלות אלה תלויה באינטראקציה בין נטייה גנטית לבין גורמים סביבתיים רבים (8-3). מכיוון, שהנטייה הגנטית נשארת קבועה עם הזמן, הסיבה העיקרית לעלייה זו בשכיחות היא השינויים בגורמים הסביבתיים, ובמיוחד אורח החיים המערבי (9). אורח חיים זה בא לידי ביטוי גם בשינויים בהרגלי התזונה, כלומר מאכלים עם יותר שומן, סוכר ומלח ועתירי אנרגיה, הגורמים להשמנת יתר בעשרים השנים האחרונות (12,11). כתוצאה מכך התעוררה השאלה מה הקשר בין השמנת יתר לבין מחלות אוטואימוניות. מה שהגביר החשד לגבי הקשר היה הגילוי של מאפייני רקמת השומן. אכן, רקמת השומן הלבן (White adipose tissue WAT), שזמן רב נחשבה לרקמה לא פעילה המשמשת לאחסון אנרגיה בלבד, התגלתה כאיבר חיוני, המפריש מגוון רחב של ציטוקינים, הנקראים אדיפוקינים "Adipokines" (13). אדיפוקינים ידועים במעורבותם בתהליכים שונים, כולל חיסוניות ודלקת (14). על ידי פעילות משרה דלקת (pro-inflammatory), מולקולות אלה תורמות ל"דלקת ברמה נמוכה" באנשים עם משקל יתר, הגורמת למגוון של מחלות, כגון תסמונת מטבולית, סוכרת ומחלות קרדיווסקולריות (13).

השמנת יתר מתבטאת בהצטברות לא תקינה של רקמת שומן בגוף. לפי ארגון הבריאות העולמי (WHO) 35% מהאנשים בעולם לוקים בהשמנת יתר (12). אנשים שמנים סובלים ממצב דלקתי כרוני אי תסמיני, הגורם להפרעות מטבוליות שונות (13).

מחקרים רבים מצאו קשר משמעותי בין השמנת יתר לבין השכיחות למחלות אוטואימוניות (Immune mediated conditions), לכן הבנת מנגנון ההפרעה האוטואימונית בהשמנת יתר, המקדמת למחלות



כי לשתי המחלות יש כמה תכונות משותפות, כמו הגברת הסיכון ללקות במחלות קרדיווסקולריות (22,21). מספר מחקרים הראו שלאנשים עם עודף משקל יש סיכוי יותר גבוה ללקות ב-RA. מספר עבודות הראו קשרים בין השמנת יתר להחמרת המחלה. בשנת 2013 Ajeganovic וחבריו (23) עקבו אחרי קבוצה של 1,596 חולים עם תחילת דלקת מפרקים שגרונתית לזמן ממוצע של 9.5 שנים, ומצאו שערך $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ קשור באופן ישיר עם פעילות מחלה גבוהה יותר, על פי תוצאות שאלון הערכת בריאות, אומדני כאב ומדדי דלקת. בנוסף ערך BMI מוגבר היה קשור לשיעור הפוגה נמוך יותר של המחלה.

השמנה וזאבת (SLE)

SLE היא מחלה אוטואימונית כרונית, המתאפיינת במעורבות רב מערכתית, החל מביטויים מתונים יחסית (תפרחת בעור או דלקת מפרקים שאינם מכרסמים) ועד לסיבוכים חמורים ומסכני חיים, כגון: מעורבות כליתית, הפרעות נוירו-פסיכיאטריות, מעורבות לבבית, ופרופיל רחב של נוגדנים עצמיים (24). SLE יכולה לפגוע באנשים בכל רחבי העולם, ו-80%-90% מהחולים הן נשים צעירות (25). למרות שהפתוגנזה של SLE עדיין לא מובנת היטב, גורמים גנטיים וסביבתיים שונים באים לידי ביטוי בתחילת המחלה. עד כה, אף מחקר לא הוכיח קשר אפידמיולוגי בין השמנת יתר לבין הסיכון לפתח זאבת, עם זאת, גורמים סביבתיים כמו הורמונים או חשיפה לחומרים נחקרו באופן נרחב (26). מעט מאד עבודות חקרו את התפקיד של השמנת יתר כגורם לזאבת. לאחרונה עבודה פרוספקטיבית גדולה חקרה את הקשר בין מדד מסת גוף (BMI) לסיכון של 43 מחלות אוטואימוניות (27). בעבודה זו עקבו אחר 75,008 נשים מדנמרק לזמן ממוצע של 11 שנים. לא נמצא קשר בין השמנת יתר לבין סיכון לפתח SLE. עם זאת, למרות כוחו של המחקר, לא היתה מסקנה ברורה מהנתונים בשל מספר מגבלות מתודולוגיות שעשויות להטעות את התוצאות. יתר על כן, מספר עבודות שבוצעו לאחרונה (28-31) הראו כי לפטין-Leptin (הגבוה בדרך כלל באנשים עם משקל יתר), יכול לקדם את הישרדותם ושגשוגם של לימפוציטים אוטוריאקטיביים (Autoreactive T lymphocytes) וגם שגשוג של תאי TH17, תוך עיכוב תאי Treg במודל עכברים עם נטייה לפתח זאבת - Lupus-prone mice. מספר עבודות בחנו את ההשפעה של השמנת יתר על שני פרמטרים ב-SLE, מה שבעל משמעות יתרה, אם ניקח בחשבון שהשכיחות של השמנת יתר אצל חולי SLE גבוהה מאוד, ונעה בין 28% ל-50% (33,32). לא נמצא קשר בין BMI גבוה לבין פעילות המחלה, שהוגדרה על ידי SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (34-36).

השמנה ומחלות מעי דלקתיות (Inflammatory bowel disease - IBD)

מחלת קרוהן (CD) וקוליטיס כיבית (UC) הן הצורות העיקריות של קבוצת מחלות הנקראות מחלות מעי דלקתיות (IBD), שיכולות לערב הן את מערכת העיכול והן איברים אחרים כגון מפרקים, עור, עיניים ואחרים. למרות כמה מאפיינים משותפים בין שתי המחלות, ישנם מספר הבדלים כגון נטייה גנטית, גורמי סיכון ותכונות קלינית, ממצאים אנדוסקופיים והיסטולוגיים. הגורם המדויק של מחלת מעי דלקתית אינו ידוע (37-40). השכיחות של מחלת מעי דלקתית גדלה בעיקר במדינות המערב ב-50 שנים האחרונות עד 120-200 / 100,000 ו-200-50 / 100,000 ל-UC ו-CD בהתאם (41). הסיבות לעלייה זו אינן ידועות, אך לגורמים סביבתיים עשוי להיות תפקיד מכריע. להשמנת יתר אותה

עקומה של עליה בשכיחות, ולכן מספר עבודות דווחו על הקשר IBD והשמנת יתר. עבודה בינלאומית מרשימה בגודלה, שכללה 300,724 משתתפים, חקרה את הקשר בין BMI לבין הסיכון ללקות ב-IBD (42), והראתה שאין קשר בין השמנת יתר להשפעה של UC או CD. למרות זאת, עבודה רטרוספקטיבית אחרת דווחה על קשר בין BMI ו-CD בגילאי 50-70 שנים (43). הקשר בין השמנת יתר והסיכון ללקות ב-CD נמצא במחקר גדול חדש (27) ($OR = 1.02-3.47$), יתר על כן, סקירת ספרות שיטתית חדשה של נתונים אפידמיולוגיים מ-19 מחקרים שכללו 1,269 חולי CD ו-1,340 חולי UC, הגיעה למסקנה כי צריכה תזונתית גבוהה של שומן מגבירה את הסיכון ללקות ב-IBD (44).

השמנה וטרשת נפוצה (Multiple sclerosis - MS)

MS היא המחלה הכרונית הנפוצה ביותר של מערכת העצבים המרכזית. היא מתאפיינת על ידי מיקום של דלקת או דמיאלינציה demyelination (פגיעה בחומר הלבן) במוח ובחוט השדרה, הבאה לידי ביטוי במגוון רחב של תסמינים נוירולוגיים. MS פוגעת בעיקר באנשים צעירים בגיל עד 50, כשהגיל הממוצע הוא 30. למרות שהמחלה עלולה להתפתח גם בילדות ואחרי גיל 60 (45). מספר האנשים בעולם החיים עם MS מוערך בכ-2.3 מיליון בשנת 2013, עם עליה בשכיחות בעשורים האחרונים. במדינות רבות מחלת MS היא הסיבה המובילה למוגבלות לא טראומטית אצל מבוגרים צעירים (46). הסיבה לטרשת נפוצה עדיין לא ידועה, עם זאת, גורמים גנטיים, סביבתיים וחיסוניים מעורבים באטיולוגיה של המחלה (47,48). ילדות וגיל ההתבגרות נחשבות לתקופות קריטיות של רגישות לקידום גורמים אלו. לצד העלייה של MS יש עליה בשכיחות של ילדים הסובלים מעודף משקל והשמנת יתר בעשורים האחרונים. ברחבי העולם, 170 מיליון ילדים (בני 18) סובלים מעודף משקל (50,49). מספר עבודות דווחו על רמות גבוהות של Leptin Resistin בחולים עם טרשת נפוצה, דבר שיכול לתמוך בקשר בין השמנת יתר ומחלה זו (50).

השמנה וסוכרת מסוג 1 (T1D)

סוכרת שייכת לקבוצה של מחלות המאופיינות על ידי חוסר ויסות של חילוף חומרים של הגלוקוז, כתוצאה מפגמים בהפרשת אינסולין, ירידה ברגישות לאינסולין, או שילוב של שניהם, דבר שמוביל להיפרגליקמיה כרונית, ולאחר מכן לסיבוכים אקוטיים וכרוניים. סוכרת מסוג 2 מתפתחת לאט, בעיקר עקב עמידות לאינסולין ותכונות של תסמונת מטבולית כולל עודף משקל, והיא איננה מחלה אוטואימונית (52,51). בשנים האחרונות חלה עלייה בשכיחות T1D ו-T2D באופן משמעותי בכל העולם. לפיכך, מספר האנשים עם סוכרת עלה מ-153 מיליון בשנת 1980 ל-347 מיליון בשנת 2008 (53). T1D הוא הסוג הנפוץ ביותר של סוכרת אצל ילדים ומתבגרים (90%). שכיחותו עולה ב-4% לשנה (2). שינויים גנטיים לא יכולים לגרום לעלייה כה מהירה, ולכן גורמים סביבתיים חשובים בהתפרצות זו. בנוסף לסוכרת מסוג 1 ו-2 הקלאסיים מתוארים סוגים אחרים כגון: T1D אצל מבוגרים, סוכרת אוטואימונית סמויה אצל מבוגרים - Latent autoimmune diabetes in adults (LADA), המצטרף קבוצה של חולים מעל גיל 35 שנים עם תכונות של T2D, אבל עם תסמיני T1D - אוטואימוניות, ולהפך "דו-סוכרת" או "סוכרת 1.5" מאופיינים על ידי הנוכחות של סימפטומים חופפים T1D ו-T2D אצל ילדים או בני נוער (52). עבודות שונות

מספר עבודות

חזקות מראות

שהשמנת יתר, דרך

פעולתה הפרו-

דלקתית, עלולה

לפתח פסוריאזיס

ו-PsA. עם זאת,

הקשר נתון לוויכוח,

כשכמה חוקרים

מציעים כי השמנת

יתר יכולה להיות

גורם סיכון ללקות

במחלת הפסוריאזיס,

בעוד שאחרים

טוענים כי העודף

במשקל הוא תוצאה

של תנאים אלה ולא

גורם





הדגימו את הקשר בין נשים בהריון עם השמנת יתר או העלייה במשקל במהלך ההריון והסיכון של התינוק ללקות בסוכרת מסוג 1. בנוסף הודגם כי לתינוקות עם משקל לידה מעל 4 ק"ג יש יותר סיכון ללקות בסוכרת מסוג 1 (52).

השמנה, פסוריאזיס ודלקת מפרקים פסוריאטית (PsA)

פסוריאזיס היא מחלת עור דלקתית כרונית נפוצה, שכיחותה נעה בין 1%-8.5 לפי האוכלוסיות השונות (54). המחלה מאופיינת במספר רחב של השלכות נלוות כגון ירידה משמעותית של איכות החיים (55). גרסתה הנפוצה, המכונה פסוריאזיס וולגארס, מהווה 90% מכל החולים, ומתאפיינת בתפרחת עורית Papulo-squamous well-delineated (56). עם זאת, המחלה אינה מוגבלת בהכרח לעור ולציפורניים בעיקר, כ-30% מהחולים עלולים לפתח דלקת מפרקים כרונית, שנכללת בקבוצה של Spondylarthritis, המכונה דלקת מפרקים פסוריאטית (PsA) (57). פתוגנזה של פסוריאזיס ו-PsA היא תוצאה של שילוב בין נטייה גנטית לגורמים סביבתיים וחוסר תפקוד חיסוני (58). מספר עבודות דווחו על הקשר בין השמנת יתר לבין פסוריאזיס ו-PsA (59-60). אכן, במטה-אנליזה של 16 מחקרים תצפיתיים עם סך של 2.1 מיליון משתתפים (כולל 201,831 חולי פסוריאזיס) נמצא, שבהשוואה לאוכלוסייה הכללית, לחולי פסוריאזיס יש סיכויים גבוהים יותר באופן משמעותי להשמנת יתר, עם יחס צולב של 1.46 לאנשים עם מחלה עורית קלה עד בינונית, ושל 2.23 לאנשים עם מחלה עורית קשה. עם זאת, הקשר הזה הוא נתון לוויכוח, כשכמה חוקרים מציעים כי השמנת יתר יכולה להיות גורם סיכון ללקות במחלת הפסוריאזיס (61-63) ו-PsA (64-66), בעוד שאחרים טוענים כי העודף במשקל הוא תוצאה של תנאים אלה ולא גורם (predisposing factor) (67,68). נכון להיום, הנתונים הוויכוחיים מראים, כי שתי התופעות מסובכות במערכת יחסים דו-כיוונית (69). מספר עבודות חזקות מראות שהשמנת יתר, דרך פעולתה הפרו-דלקתית, עלולה לפתח פסוריאזיס ו-PsA. כמו כן דווח שמשקל יתר משפיע על חילוף חומרים, ומפחית את היעילות לטיפול הביולוגי. זה אומר שהתזונה ואורח חיים מהווים חלק מרכזי וחשוב בטיפול אצל חולי פסוריאזיס ו-PsA, וירידה במשקל כבר הוכיחה את השפעתה החיובית על תהליך המחלה.

השמנה ומחלות אוטואימוניות של בלוטת התריס (TAI)

מחלת TAI מתאפיינת בפגיעה אוטואימונית בבלוטת התריס, כולל דלקת השימוטו של בלוטת התריס (HT). אנו נתמקד ב-HT, מאז שאין מספיק נתונים על הקשר בין השמנת יתר ומחלות אוטואימוניות אחרות של בלוטת התריס. מחלת השימוטו היא המחלה האוטואימונית הנפוצה ביותר (70), ההפרעה האנדוקרינית השכיחה ביותר (71), והגורם השכיח ביותר לפגיעה בבלוטת התריס (72). שכיחותה כ-27-448 / 100,000 לשנה על פי המחקרים והאזורים הגיאוגרפיים, ושכיחותה בקרב נשים גבוהה לפחות פי 8 מאשר בגברים (70). מדובר במחלה אוטואימונית של איבר ספציפי, המאופיינת על ידי הנוכחות של זפק (Goiter) עם חדירה של לימפוציטים לרקמה של הבלוטה (Lymphocytic infiltration). בנוסף נוצרים נוגדנים עצמיים כלפי בלוטת התריס - כולל אנטי-Thyropoxydase (אנטי-TPO) ואנטי-Thyroglobulin נוגדנים (אנטי-TG) (73).

הסיבה והגורם למחלת השימוטו לא הובהרו במלואם, עם זאת, ברור שזו מחלה מולטי-פקטוראלית המשלבת אינטראקציה מורכבת בין

גורמים גנטיים וסביבתיים, כגון: עודף של יוד, כימיקלים סינטיטיים (Synthetic chemicals) או זיהומים (Infections) (74-75). תפקוד בלוטת התריס נחקר בהרחבה בהקשר להשמנת יתר. קשר בין השמנת יתר לבלוטת התריס הוא מורכב (76), מצד אחד, ריכוז גבוה של הורמון (Thyroid-Stimulating Hormone (Thyrotropin (TSH) לעתים נמצא אצל אנשים סובלים מהשמנת יתר, ובקורלציה חיובית עם BMI (77,78). עם זאת, רמה מוגברת זו, לא תמיד מעידה על תת-פעילות של בלוטת התריס (Hypothyroidism) (79-81). יתר על כן, במרבית המחקרים, שינויים הורמונליים אלה לא קשורים לתהליך אוטואימוני בבלוטת התריס. מספר עבודות ראשוניות הניחו שהפרעה בתפקוד בלוטת התריס (Thyroid dysfunction) אחראית על השמנת יתר (82). עם זאת, זה נראה לא סביר, כי טיפול בתת-פעילות חמורה של בלוטת התריס הראתה שיפור מינימאלי במשקל (83).

בזמן זה ידוע ששינויים בהורמוני בלוטת התריס (variations in thyroid hormones) בקרב אנשים עם השמנת יתר קשורים בעיקר להפרעה בתפקוד של ציר ההיפותלמוס, ללא תהליך אוטואימוני בסיסי. זה לא שולל שעודף משקל עשוי גם להוביל לסיכון מוגבר של פגיעה אוטואימונית של בלוטת התריס.

לסיכום

מאמצים רבים מתקיימים כדי לנסות להסביר את ההתפרצות האחרונה של מחלות אוטואימוניות, וזה נושא מרתק ומעניין. השילוב של מגוון רחב של גורמים סביבתיים חשוב בקידום תופעה זאת.

עבודות שונות הראו את השפעתה השלילית של השמנת יתר על כמה מנגנונים במערכת החיסון, העלולים לגרום או להשרות מחלות אוטואימוניות (several immune-mediated conditions). לפיכך, השמנת יתר מגבירה את הסיכון לפתח דלקת מפרקים שגרנית RA, טרשת נפוצה MS, פסוריאזיס ו-PsA, וגם יכולה לקדם את ההופעה של T1D, IBD ו-TAI. יתר על כן, חולים עם משקל יתר נוטים לחוות מהלך יותר חמור של דלקת מפרקים שגרנית RA, זאבת IBD, SLE, פסוריאזיס ו-PsA, והפחתה בתגובה הטיפולית בדלקת מפרקים שגרנית, מחלת מעי דלקתית IBD, פסוריאזיס ו-PsA.

בסקירה זו, הודגם התפקיד המרכזי של אדיפוקינים והשפעתם על מערכת החיסון. מספר עבודות קליניות הוכיחו את פעולתם הפתוגנית במחלות שונות, בעיקר באמצעות התכונות הפרו-דלקתיות שלהם. מנגנונים אלה עלולים להוביל להתמוטטות של סובלנות עצמית, ולקדם התפתחות של אוטואימוניות ושל מחלות אוטואימוניות הבאות בעקבות זאת. מנגד, השמנת יתר מוכרת כגורם לסביבה פרו-דלקתית חזקה. לכן, אם מחלה אוטואימונית התרחשה, השמנה עלולה להחמיר את התקדמותה ולהקשות על הטיפול בה.

למרות שפע הספרות, סקירה זו גם מדגישה כמה מגבלות ופערים בנושא זה. כך, מחקרים לעתים קרובות בעלי תוצאות הטרוגניות, והפרשנות שלהם עשויה להיות מוגבלת על ידי הטיות רבות, הקשורות למספר לא מספיק של חולים, מתודולוגיה רטרוספקטיבית (Retrospective methodology) וגורמים אחרים. לסיכום לאור ההתפתחויות האחרונות, כנראה השמנת יתר היא המרכיב החדש של הפסיפס המורכב של אוטואימוניות. יש צורך במחקרים נוספים כדי לאשר תצפיות אלה, ולציין את האפקטים והמנגנונים הפתוגניים המעורבים. יתר על כן, צריך לחקור את ההשפעה של השמנת יתר במגוון רחב של מחלות אוטואימוניות אחרות (84-87).

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



רינת בת ה-16 הגיעה אלי עם הוריה. רינת אובחנה כחולת צליאק לפני כשנה, ועדיין רמת הנוגדנים לצליאק בדמה, גבוהה מהנורמה. רינת נערה חברתית מאוד, אוהבת לבלות, לצאת למסיבות ולשבת בבתי קפה עם חברות. לרינת אחות בכיתה י"ב ושני אחים צעירים.

ההקפדה בבית מלאה, ורק לאחר בדיקת הדם האחרונה גילו ההורים שמחוץ לבית רינת לא מקפידה על הדיאטה. לטענתה, מאז גילוי הצליאק "נהרסו לה החיים" והיא מסרבת לקבל את המגבלה התזונתית שנכפתה עליה. רינת מאמינה שהצליאק פוגע בה חברתית ומתעלמת מהנוזקים הבריאותיים.

הקושי העיקרי של רינת הינו ביציאה לבילויים ואכילה מחוץ לבית. היא מתביישת לצאת לחברות כשהיא לוקחת אוכל מהבית, ובבתי קפה מתביישת לשאול לגבי מנות נטולות גלוטן. רינת נבוכה כשחברותיה מציעות לה לבחור בית קפה שמתאים לה, ואם הן מעירות לה שהיא לא מקפידה על הדיאטה, היא מתפרצת עליהן שהן לא מבינות מה זה ושלא יתערבו.

ההורים מוטרדים מאוד מאחר והם מבינים לעומק את ההשלכות של אי שמירה על הדיאטה. ההורים מתקשים להתמודד עם רינת ועם התקפי הזעם שלה, ותוהים אם מקורם בגיל ההתבגרות או במחלת הצליאק. בנוסף זקוקים לעצות בנוגע לניהול מטבח משולב-גלוטן ונטול גלוטן ולכן הגיעו אלי להתייעצות.

שאלה לפסיכולוגית:

כיצד ניתן לעזור לרינת שנמצאת בגיל ההתבגרות ולהוריה להתמודד עם ההגבלות התזונתיות החלות עליה?

בת דודה, מדריכה בתנועת הנוער, רופאת המשפחה וכו'. לעתים, כשמאמצי ההורים להסבירים עולים בתוהו, כדאי לרתום את אחת הדמויות המשמעותיות, ולפנות אליה בבקשה לעזור. יתכן שרינת תדחה את הסברי הוריה, אך כשאלו יגיעו מפיו של אדם קרוב לליבה, המטרות יושגו.

באותן שיחות הסבר צריך לזכור שמתבגרים לעיתים רואים לטווח הקרוב, ושנושאים שנראים רלוונטיים עבורנו, בשלב זה של חייהם, לא נמצאים במרכז הבמה. את מקומם תופסים נושאים אחרים, כגון גיוס לצבא, יחסי חברות עם בני המין השני, מראה חיצוני, הצלחה בבחינות הבגרות, או קבלה לתיכון וכו'. בהקשר למחלת הצליאק - לא בטוח שהסברים שאכילת גלוטן מזיקה לבריאות הם אלו שירתיעו את רינת. מומלץ להסביר כי מחלת צליאק שאינה מטופלת כראוי עלולה לגרום לחוסרים תזונתיים, ואלו עלולים להתבטא בקשיי ריכוז שיפגעו בלמידה, בפגיעה אפשרית במראה העור, השיניים והשיער, בחיזיון ובחוסר חיוניות, בתוצאות בדיקות רפואיות לא תקינות (כגון אנמיה) שישפיעו על שיבוצה ותפקודה בצבא, ובנוסף היא עלולה לסבול מכאבים, נטייה לדיכאון ומצבי חולי אחרים.

כדאי לבחון האם היכרות עם בני נוער המתמודדים עם צליאק תסייע לרינת בהתמודדותה האישית, או תשיג את התוצאה ההפוכה. יש אנשים שתמיכה והזדהות חברתית תעצים אותם, ויש כאלו שיעדיפו לתת למחלת הצליאק ביטוי קטן יותר בחייהם. שתי הבחירות הן מקובלות.

התקפי זעם, עצבות ואף אי הקפדה מלאה על דיאטה נטולת גלוטן, שכיחים בגיל ההתבגרות ומתרחשים גם אצל חולי צליאק שאובחנו בגיל הילדות ושעד כה לקחו אחריות מלאה בשמירתם על בריאות תקינה. למרות שסיטואציות אלו מערערות את בטחון ההורים וגורמות לקשיים ולבלבול רב, באמצעות תגובות מותאמות מצידם ומצד הסביבה, רוב רובם של המתבגרים יצלחו את המשבר, ובמהרה ישמרו על דיאטה ללא גלוטן במקביל להתמודדות יומיומית עם תנודות במצב הרוח ובמוטיבציה להתמודדות עם האתגרים התזונתיים שמחלת הצליאק מציבה עבורם. זו תקופה לא פשוטה, אך זמנית, ומחזקת הן את המתבגר והן את הוריה.

במקרים מסוימים בהם הקשיים יהיו ממושכים ויתבטאו בהיבטים נוספים בחיי המתבגר (פגיעה בלימודים, חרדה, הרחקת חברים וכו') על ההורים לגלות עירנות ולא להסס להיעזר באיש מקצוע בתחום הטיפולי שסייע לו ולהם.

דנה הראל, פסיכולוגית בהתמחות התפתחותית (פסיכולוגית ילדים) ומאבחנת פסיכו-דידקטית מוסמכת:

רינת נמצאת בעיצומו של גיל ההתבגרות. תקופה שמאופיינת בתנודות רגשיות, רגישות רבה לתגובות הסביבה, רצון לייחודיות, אך גם לדמיון לקבוצת השווים, לכן לא מן הנמנע שהפן התזונתי וההגבלות התזונתיות החלות עליה, יוצרות קונפליקט: מצד אחד היא רוצה להידמות לחבריה, לא להתבלט בחריגותה וליהנות מבילויים חברתיים משותפים עמם (וכיום מרבית הבילויים כוללים אכילה מחוץ לבית), מצד שני רינת מודעת להיותה חולת צליאק ולחשיבות השמירה על דיאטה נטולת גלוטן.

הוריה של רינת, במקביל אליה, גם עוברים תהליך של "התבגרות" - רינת גדלה וחלים בה שינויים ואלו דורשים מענה מותאם. בניגוד לילדים שלרוב מושפעים רבות מהוריהם ומעוניינים לרצותם, מתבגרים עלולים להפגין תגובות התנגדות והתרסה כלפי ההורים, מרד ודרישה לאוטונומיה. טוב יעשו ההורים אם יכירו בשינויים החלים על ידם המתבגר, יכבדו את רצונותיו ויבינו שמדובר בתהליך נורמטיבי ואוניברסלי. עם זאת, ההורים והבית הם המקום המוגן, הבטחון שיש למתבגר: חשובה עבורו הידיעה שלאורך תקופת ההתבגרות יש זוג הורים אחראיים שדואגים לו, גם אם כלפי חוץ הוא לא מפגין זאת.

אי לכך, בהתייחס למקרה הספציפי של רינת, תגובה מותאמת מצד הוריה צריכה לכלול מספר היבטים: הכלה והכרה בקושי של רינת - לעודד שיח פתוח כולל על הקשיים המלווים אותה מבלי לגרוע מעוצמתם. כנגד זאת, נקיטת גישה אסרטיבית וחד משמעית - אין לסטות מן הדיאטה נטולת גלוטן. כדאי להציע פתרונות הולמים, לשתף את רינת בהכנת הארוחות, לשאול לחוות דעתה, לרתום אותה לקניות המצרכים, לשאול: מה לדעתך יעזור לך להקפיד על הדיאטה? כיצד אנחנו יכולים להיות לך לעזר? לכבד את העדפותיה התזונתיות הלגיטימיות, לסייע לה לחוש שליטה על חייה ואחריות על בריאותה. חשוב כמובן, כמו בכל גיל, לחזק אותה ולהחמיא לרינת על מאמציה, לחשוף אותה לכוחות הקיימים בה, להיות לצידה ברגעי השבר, ולקוף ליכותה דבקות בדיאטה המאתגרת, על אף הקשיים. בגיל ההתבגרות לא אחת השפעות ההורים על המתבגר מצטמצמות, והזרקור עובר לדמויות משמעותיות אחרות - חברים, מורה קרובה,

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





תכנית **המצפן התזונתי** מייצגת את המחויבות שלנו לשיפור מתמיד של סל מוצרים בסיסי ויומיומי לתזונה טעימה ובריאה יותר לכל בית וילד בישראל.
במסגרת התכנית אנו פועלים להפחתת סוכר ומלח המוכחים כגורמים התורמים לתזונה לקויה המובילה להשמנה ותחלואה.
מאז השקת התכנית הפחתנו ממוצרינו למעלה מ-

52
טון מלח



766
טון סוכר



המסתכמים בלמעלה מ-3 מיליארד קלוריות!

