

Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 38 ינואר 2013

**תזונה ודלקת - האם השלם
גדול מסכום חלקיו?
ד"ר גל דובנוב-רז**

**מחלות IBD - תזונה,
דלקת ומה שביניהן
רוני ברוך**

**טרשת העורקים,
דלקת ותזונה
ד"ר רפי ביצור**

**מרכיבי מזון ותוספי תזונה
במניעה ובטיפול של מחלות
דלקתיות כרוניות נפוצות
ד"ר צחי הרץ**

**חלב והשפעתו על
התהליך הדלקתי
ד"ר רמית מעוז-סגל
ופרופ' יהודה שיינפלד**



3	תזונה ודלקת - האם השלם גדול מסכום חלקיו?
	ד"ר גל דובנוב-רז
6	מחלות IBD - תזונה, דלקת ומה שביניהן
	רוני ברוך
10	טרשת העורקים, דלקת ותזונה
	ד"ר רפי ביצור
16	מרכיבי מזון ותוספי תזונה במניעה ובטיפול של מחלות דלקתיות כרוניות נפוצות
	ד"ר צחי הרץ
20	חלב והשפעתו על התהליך הדלקתי
	ד"ר רמית מעוז-סגל ופרופ' יהודה שיינפלד
23	תיאור מקרה

כולנו אוכלים כדי להתקיים. הזנת הגוף מהווה אחד מהצרכים הפיזיולוגיים הראשוניים לצד הצורך לנשום ולישון. עוד משחר ההיסטוריה האמינו שהמזון בנוסף לתפקידו כמקור אנרגטי יכול לשמש מזוור למכאובים רבים. התזונה כדרך ריפוי אינה עניין של העת החדשה. היפוקרטס, שנחשב לאבי הרפואה, עסק בתזונה ובאורח חיים. הרמב"ם הלך בעקבותיו והטיף לתזונה מאוזנת במידה: "ורוב החולאים הבאים על האדם אינם אלא מפני מאכלים רעים, או מפני שהוא ממלא בטנו ואוכל אכילה גסה אפילו ממאכלים טובים". לפני כמעט אלפיים שנה גם הגדירו הרומאים את הדלקת, ואפינו את חמשת מרכיביה הקלאסיים - אודם, נפיחות, כאב, חום ואבדן תפקוד.

במקור, התהליך הדלקתי עוזר להלחם בזיהומים ובתאי גוף בלתי תקינים, ובכך מציל חיים. עם זאת, התהליך הדלקתי הינו חרב פיפיות: מחד, עוזר ומגן כנגד פתוגנים שונים, אך מאידך, עלול בפני עצמו לגרום לתחלואה אם הוא פועל ביתר, או ללא צורך.

החיבור בין התהליך הדלקתי ובין משתנים ומאפיינים תזונתיים נחקר ומתפתח. גליון זה כולל סקירות מגוונות על הקשר בין תזונה למצבים דלקתיים שונים, הן במניעה והן בטיפול. מעניין שלמרות זוויות החקירה השונות והנסיון להביא היבטים שונים של הנושא, רב המשותף בין המאמרים, מה שנותן מישנה חוזק לעובדות המדעיות.

חורף נעים וקריאה מהנה

טליה לביא
עורכת ראשית

פרופ' זמיר הלפרן
יו"ר הועדה המדעית
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

Review
מגזין מכון תנובה למחקר



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



תזונה ודלקת - האם השלם גדול מסכום חלקיו?

ד"ר גל דובנוב-רז

מרפאת ספורט, תזונה ואורח חיים בריא, בית החולים אדמונד וילי ספרא לילדים, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

לפני כמעט אלפיים שנה הגדירו הרומאים את הדלקת, ואפיינו את חמשת מרכיביה הקלאסיים - אודם, נפיחות, כאב, חום ואבדן תפקוד. במקור, התהליך הדלקתי עוזר להלחם בזיהומים ובתאי גוף בלתי תקינים, ובכך מציל חיים. עם זאת, התהליך הדלקתי הינו חרב פיפיות: מחד, עוזר ומגן כנגד פתוגנים שונים, אך מאידך, עלול בפני עצמו לגרום לתחלואה אם הוא פועל ביתר, או ללא צורך. התהליך הדלקתי כולל תהליכים מולקולריים רבים, אשר מוכרים בחלקם, ואף מושפע מנטייה גנטית, שגם היא הולכת ומתבררת במרוצת השנים. ידע רב הצטבר לגבי התהליך הדלקתי מאז תובנות הרומאים, אך עם זאת, עדיין רב הנסתר על הגלוי. מרכיבי מזון רבים קשורים לתהליך הדלקתי. חלק ממרכיבי המזון מסייעים לפעילות מערכת החיסון וללחימה במחוללים, בעוד חלק אחר עוזר בריסון הדלקת כאשר מתרחשת ביתר.

ביתר שאת כנגד גורם זה, אשר לרוב אינו מסוכן כלל. לדוגמא, מקרי אלרגיה למזון או לתרופות, או התקף אסתמה כתגובה לנגיף נשימתי פשוט.

לעתים התהליך הדלקתי הינו תת-קליני, מלווה מצבים פתולוגיים אחרים ומחמיר אותם - כגון הדלקת הנלווית לשקיעת השומן בטרשת העורקים (1), או זו הנלווית לשקיעת חלבוני העמילואיד במחלת אלצהיימר (2).

התהליך הדלקתי כולל תהליכים מולקולריים רבים, אשר מוכרים בחלקם (3), ואף מושפע מנטייה גנטית, שגם היא הולכת ומתבררת במרוצת השנים. ידע רב הצטבר לגבי התהליך הדלקתי מאז תובנות הרומאים, אך עם זאת, עדיין רב הנסתר על הגלוי.

מרכיבי מזון רבים קשורים לתהליך הדלקתי, ומשני היבטיו אשר תוארו מעלה. חלק ממרכיבי המזון מסייעים לפעילות מערכת החיסון וללחימה במחוללים, בעוד חלק אחר עוזר בריסון הדלקת כאשר מתרחשת ביתר. אסקור מספר דוגמאות לתרומת מרכיבי מזון שונים בכל אחד מהמצבים.

לקת' הוא שם כללי לביטוי הקליני של תהליך בו מערכת החיסון מופעלת ביתר, כתגובה לטריגר מסוים. סביר, כי במקור נועדה היא לעזור בלחימה במחוללי מחלה מסוגים שונים, ולצורך כך צוידנו במגוון רחב של תאים ועשרות חלבונים שונים. הביטוי הבולט לעין של הדלקת הוא זה אשר תואר לפני כמעט אלפיים שנה ע"י הרומאים, ומוכר כחמשת מרכיביה הקלאסיים - אודם, נפיחות, כאב, חום ואבדן תפקוד.

במקור, התהליך הדלקתי עוזר להלחם בזיהומים ובתאי גוף בלתי תקינים, ובכך מציל חיים. עם זאת, התהליך הדלקתי הינו חרב פיפיות: מחד, עוזר ומגן כנגד פתוגנים שונים, אך מאידך, עלול בפני עצמו לגרום לתחלואה אם הוא פועל ביתר, או ללא צורך. לדוגמא, ישנם מקרים בהם המערכת "נדלקת" ללא מחולל מזוהה ותוקפת את אברי הגוף עצמו, כמו במגוון הרחב של המחלות האוטואימוניות. סוג נוסף של פעילות בלתי-תקינה היא אלרגיה. במקרים אלו, זרוע ספציפית של מערכת החיסון, הכוללת את התאים האאוזינופילים, תאי המאסט, נוגדנים מסוג IgE, וכן חלבונים מתווכים שונים, פועלת





אנטיאוקסידנטים

התהליך הדלקתי כולל הפרשת חומרים שונים מתוך תאי הדלקת אל הסביבה, ביניהם רדיקלים חמצניים. אנטיאוקסידנטים יכולים לצמצם את הנזק של תרכובות אלו, ובכך צפויים לצמצם את הנזק הרקמתי שנגרם עקב הדלקת. עם זאת, תיאוריה לחוד ומציאות לחוד. לדוגמה, בדלקת מפרקים כרונית, אכן נמצא כי רמות אנטיאוקסידנטים בדם נמוכות, וסמני הנזק החמצוני מוגברים (17). מתן תוסף ויטמיני A, C, E אכן שיפר את הסטטוס בדם, אך לא נבדקה השפעה קלינית. בסקירה אשר סיכמה מספר מחקרים, בהם נתנו תוספי סלניום או ויטמיני A, C, E לדלקות מפרקים, לא נמצאה הוכחה ליעילותם, אלא ממצאים סותרים (18). במחקר מאוחר יותר, של תוסף ויטמין C עם קוורצטין או תוסף חומצה ליפואית, לא נמצאה השפעה על מדדי דלקת או מדדי דלק המפרקים (19). גם במחלת מעי דלקתית, אשר כוללת גם היא פעילות דלקתית רבה, נמצאו רמות נמוכות של אנטיאוקסידנטים בדם (20). טרם פורסמו מחקרים איכותיים בהם בחנו את השפעת מתן אנטיאוקסידנטים על פעילות המחלה. מצב מחלה נוסף בו תלו תקוות רבות באנטיאוקסידנטים, הוא טרשת העורקים ואירועים לבביים. עדויות תצפיתיות רבות בשנות ה-90 זיהו קשר בין רמות אנטיאוקסידנטים בדם או צריכתם לבין סיכון מופחת למחלות לב וכלי דם. בהמשך פורסמו תוצאות מחקרים התערבותיים רבים, וכמעט בכולם לא נמצא כי מתן אנטיאוקסידנטים מפחית את הסיכון לתחלואה מסוג זה (22,21). לפיכך, מהידוע כעת לגבי מחלות דלקתיות קשות או תת-קליניות כגון טרשת העורקים, אין תימוכין למתן אנטיאוקסידנטים כאמצעי טיפולי. עם זאת, יש מקום רב למחקר קליני נוסף בתחום המחלות האוטואימוניות.

פוליפנולים

פוליפנולים הינם תרכובות צמחיות מסוגים רבים, כולל גניסטאין, קוורצטין, רסברטרול, כורכומין ועוד. תרכובות אלו נמצאו כמשפיעות על אתרים רבים בתהליך הדלקתי, כגון השפעה על פעילות כל סוגי תאי הדלקת, על חלבונים שונים, פעילות דמוית אסטרופן ועוד (23). המחלות הנחקרות כוללות דלקת מפרקים, מחלת מעי דלקתית, אסתמה, טרשת העורקים, התסמונת המטבולית, סרטן, דלקות עור או כבד ועוד. עקב המגוון הרחב של החומרים וההשפעות השונות ביניהם, קשה להתייחס אליהם כקבוצה אחידה מבחינה קלינית, ויש לבחון את ההשפעה של כל חומר בנפרד, ועל כל מחלה באופן ספציפי. אחד החומרים הבולטים הוא רסברטרול - פוליפנול הנמצא בעיקר בענבים ויין אדום, מספר סוגי פטל, בוטנים, וצמחים נוספים (24). הוא מפחית את התהליך הדלקתי במספר מנגנונים, והינו אנטיאוקסידנט פוטנטי. למרות מחקרים רבים במעבדה, ולמרות מחקרים תצפיתיים לגבי הקשר בין צריכת ענבים ויין עם תחלואה, מפתיע כי כמעט ולא פורסמו מחקרים קליניים עם חומר זה. פוליפנול בולט נוסף הוא הכורכום, אשר גם הוא בעל תכונות אנטי-דלקתיות, ובעל פוטנציאל בטיפול בסרטן, אלצהיימר, טרשת נפוצה ועוד. במחקר איכותי אחד נמצא כי הוא מסייע ברמיסה במחלת מעי דלקתית (25). גם כאן יש עדיין צורך במחקרים קליניים נוספים, לשם חידוד הפוטנציאל הטיפולי באדם.

חומצות שומן רב-בלתי רוויות

בשונה ממרכיבי תזונה אנטי-דלקתיים אחרים, חומצות השומן הרב-בלתי רוויות מסוג אומגה-6 ואומגה-3 משמשות בין היתר כאבני בניין ליצירת חומרים דלקתיים מרכזיים - פרוסטגלנדינים וליקוטריאנים. חומצות השומן מסוג אומגה-6 נחשבות כפרו-דלקתיות, שכן הפרוסטגלנדינים והליקוטריאנים הנוצרים מהן מעודדים יצירת חלבונים דלקתיים מרכזיים כגון CRP, TNF ומספר ציטוקינים. מאידך, חומצות שומן מסוג אומגה-3 הינן אנטי-דלקתיות, ובשני מנגנונים עיקריים: האחד, הן מתחרות על אותם

מרכיבי מזון המסייעים לתהליך הדלקתי

חלבון

תהליכי דלקת כרוניים, בין אם על רקע זיהומי (כגון שחפת ואיידס), דלקתי (מחלות אוטואימוניות כגון דלקת מפרקים כרונית ומחלת מעי דלקתית) או גידולי (כגון סוגי סרטן כרוניים), גורמים לרוב לירידה במסת הגוף הרזה (4). הסיבה העיקרית לכך היא, שחלבונים הדלקת הרבים עשירים בחומצות אמינו מסועפות שרשרת, בניגוד לחלבונים האגורים בגוף (אלבומין, חלבוני השריר). לכן, לשם ייצור כמויות מוגברות של חלבוני הדלקת, יש צורך בפירוק כמות גדולה יותר של מאגר החלבון בגוף. לשם צמצום השימוש במאגרי הגוף ליצירת חלבוני הדלקת, יש לוודא צריכת חלבון מספקת בתזונה בכמות רבה יותר לעומת הדרישות של האדם הבריא. באופן כללי, יש לוודא צריכה של לפחות 1.2-1.4 גרם חלבון/ק"ג משקל גוף במצבי דלקת כרוניים (4). בחולים המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ, דרושים לפחות 1.5 גרם חלבון לק"ג משקל גוף (5) אך כמובן שיש להתאים את הכמויות אישית לכל חולה. חשיבות רבה נמצאה למספר חומצות אמינו נוספות, בעיקר גלוטמין, אשר משפרת את פעילות מערכת החיסון, ולאוצין וחומצות אמינו מסועפות נוספות, אשר מעודדות בניית רקמת שריר ומצמצמות את הפגיעה בה בעת סטרס.

ויטמין D

אחד הנושאים ה"חמים" ביותר בתחום התזונה כיום הינו ויטמין D. בעשורים האחרונים עלתה שכיחות המחסור בויטמין D ברחבי העולם המערבי, ורמות בלתי תקינות נמצאות בקרב עשרות אחוזים מהאוכלוסייה הכללית, גם בישראל (6). במספר מחקרים תצפיתיים זוהה קשר בין מחסור בויטמין D לבין הסיכון לפתח זיהומים נשימתיים בגילאים שונים - החל מילודים ועד לאוכלוסיה הבוגרת (7-9), בשני מחקרים התערבותיים הודגמה הפחתה של זיהומים אלו בעקבות תיסוף של הויטמין (10,11), אך המחקרים נערכו בקרב ילדים בעלי רמות בסיסיות נמוכות מאוד. במחקרים אשר בוצעו במבוגרים ובאוכלוסיות מערביות, לא הודגמה הגנה שכו. זיהום נשימתי משמעותי נוסף בו ויטמין D הינו בעל משמעות רבה הינה מחלת השחפת (12), ומספר מחקרים התערבותיים מלמדים כי בעקבות תיסוף בויטמין אכן ישנה הטבה במדדי מחלה שונים. במקרים רבים, לחימה במחוללי מחלה מצריכה פעילות של מספר מרכיבי מערכת החיסון, ואכן לויטמין D ישנו תפקיד כמעט בכל מרכיב - החל מסוגי התאים השונים, ועד למרכיבים החלבוניים והנוגדנים (13). עם זאת, אין די נתונים התומכים בביצוע בדיקות סקירה לאיתור רמות נמוכות של ויטמין D, או המלצה לתיסוף לשם חיזוק פעילות מערכת החיסון או הפחתת זיהומים.

תזונה להפחתת דלקת

ברפואה אנו לרוב נדרשים לדכא את התגובה הדלקתית, ולא להגבירה. הדבר נמדד על ידי סמנים שונים בדם, כגון החלבון CRP או שקיעת דם, המשמשים רבות בקליניקה, וכן על ידי ציטוקינים שונים הנמדדים בעיקר בתנאי מחקר. מבין החומרים השונים, קיימים מספר ציטוקינים אשר זוהו כמקודים מרכזיים בתהליך הדלקתי, כגון IL-1 (14), IL-6 (15) ועוד, וכן מולקולות חדשות יותר (16). רכיבי תזונה רבים ומסוגים שונים נמצאו כמפחיתים את התגובה הדלקתית, ובכל אחד המנגנון מוכר במלואו או בחלקו. בנוסף, תזונה דלה בשומן או בעלת אופי ים-תיכוני, נמצאה גם כמפחיתה סמני דלקת שונים.

חלבוני הדלקת

הרבים עשירים

בחומצות אמינו

מסועפות שרשרת,

בניגוד לחלבונים

האגורים בגוף

(אלבומין, חלבוני

השריר). לכן, לשם

ייצור כמויות

מוגברות של חלבוני

הדלקת, יש צורך

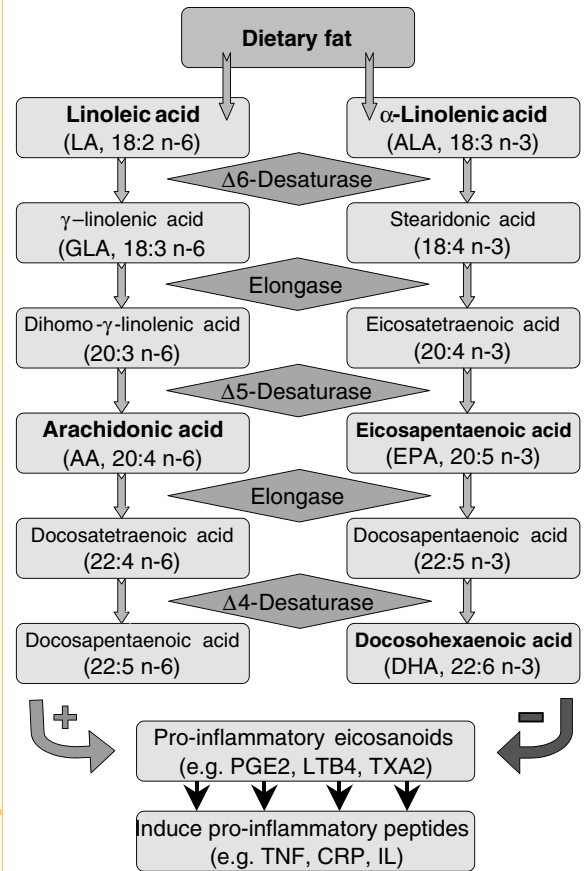
בפירוק כמות גדולה

יותר של מאגר

החלבון בגוף



איור 1: תהליך הארכת חומצות שומן רב-בלתי רוויות ממשפחות אומגה-3 ואומגה-6



חומצות השומן הראשוניות - חומצה לינולאית (אומגה-6) וחומצה אלפא-לינולנית (אומגה-3) משתמשות באותם אנזימים לשם ייצור החומצות הארוכות יותר, וכך מתחרות זו בזו.

אנזימים שמאריכים את חומצות האומגה-6, ובכך מפחיתים את ייצור החומרים הדלקתיים. המנגנון השני כולל יצירת פרוסטגלנדינים ולויקוטריאנים שונים מעט, אשר פעילותם היא אנטי-דלקתית (איור 1). ישנן עדויות רבות ממחקרי מדע בסיסי וממחקרים תצפיתיים, כי צריכת גבוהה של חומצה לינולאית (אומגה-6, אבן היסוד ליצירת חומצה אראכידונית) מעודדת תהליכי דלקת (26). עם זאת, מעיון במחקרים קליניים התערבותיים כפולי סמיות, לא נמצאה בהכרח השפעה כזו (27), וברור כי גם כאן יש צורך במחקר רב נוסף. מעבר למנגנון עיקרי זה, חומצות שומן מסוג אומגה-3 מפחיתות דלקת בשתי דרכים נוספות לפחות: הן מפחיתות את ייצור המתווך התוך-תאי החשוב NFκB, הקשור עם תגובת עקה, והן משפיעות על נוזליות ממברנות התאים, אשר בתורה משפיעה על פעילות רצפטורים למתווכים דלקתיים שונים (28).

למרות ההשפעה האנטי-דלקתית של משפחת אומגה-3 (ובעיקר החומצות הארוכות השרשרת EPA, DHA), לא נמצאה השפעה של חומרים אלו על חומרת מחלת מעי דלקתית (29), אך כן בדלקת

מפרקים (30). עם זאת יש לזכור כי קיימות תרופות פוטנטיות ביותר, המדכאות את מערכת החיסון והתהליך הדלקתי הפתולוגי ביעילות רבה, ויתכן ותוספי התזונה יתאימו למקרים קלים יותר או כתוספת לטיפול התרופתי המקובל.

תזונה ים תיכונית

בנוסף למחקר בנושא מרכיבי מזון ספציפיים ודלקת, נערך מחקר רב גם לגבי מבנה התזונה הכללי. מחקרים תצפיתיים והתערבותיים רבים, ובמגוון של אוכלוסיות, הציגו שוב ושוב כיצד התזונה הים תיכונית, העשירה בירקות, פירות, קטניות ודגים מפחיתה מגוון רחב של סמני דלקת, בעוד תזונה מערבית העשירה בשומן, דברי מתיקה ובשר מעובד, קשורה עם רמת גבוהה יותר של דלקת (31-34). במחקר התערבותי אשר בוצע בישראל, בו 322 משתתפים בעלי השמנה חולקו אקראית לקבוצות תזונה דלת שומן, דלת פחמימות או ים-תיכונית למשך שנתיים, נמצאה ירידה משמעותית בסמן הדלקת CRP בעקבות התזונה הים-תיכונית, אם כי גם בקבוצה שניזונה מתזונה דלת פחמימות (35). במחקר התערבותי אחר, אשר נערך באיטליה, גם נמצא כי תזונה ים תיכונית הפחיתה את רמותיהם של מספר סמני דלקת (36), וכן הודגמה הפחתה של סמני דלקת בגברים עם התסמונות המטבוליות (37). עם זאת, ראוי לציין כי לא בכל המחקרים מוצגות תוצאות דומות (38), וסביר כי הבדלים בסוגי האוכלוסייה, הרכב התזונה וההצמדות להנחיות הם הסיבה העיקרית להבדל. כך או כך, נראה כי תזונה ים-תיכונית, אשר כוללת חלק ניכר ממרכיבי המזון הספציפיים המוכרים כמפחיתי דלקת, יעילה למטרה זו - בנוסף לשאר יתרונותיה.

כפי שהוזכר בפתיח, סוג נוסף של דלקת הינה התגובה האלרגית, אשר מתבטאת בגיל הצעיר בעיקר כצפופים חוזרים בדרכי הנשימה או בפריחה עורית (אטופיק דרמטיטיס). נמצא כי תזונה ים-תיכונית הן במהלך ההריון (39) והן בגיל הילדות (40) מפחיתה את הסיכון לכך. גם בנושא זה ישנם הטוענים אחרת, ושוב, יש צורך במחקר נוסף לשם זיהוי אות הרכב תזונה מיטבי.

לסיכום

התהליך הדלקתי מאפשר חיים ולחימה במחוללים, אך לעתים עלול להוות מחלה בפני עצמו. לשם תמיכה בתהליך הדלקתי בעת לחימה בזיהומים שונים או תאי סרטן, יש צורך באספקה נאותה של אנרגיה, חלבון, ויתכן שאף שמירה על רמות נאותות של ויטמין D. מהפך השני, וזהו מספר רב של מרכיבי מזון, אשר יתכן ומסוגלים לצמצם את התהליך הדלקתי, בין אם כחלק ממחלה אוטואימונית ובין אם כשמתרחש "על אש קטנה" כפי שקורה בטרשת העורקים, אך עד אשר יוגדרו המינונים והאינדיקציות הברורים לטיפול הדרך עוד רבה. קיימות קבוצות מזונות נוספות בעלות פוטנציאל אנטי-דלקתי, שלא הוזכרו בהרחבה, כגון דגנים מלאים (41), מגנזיום (42), חומצה לינולאית מצומדת (CLA) (43) וגם מוצרי חלב (44). גם במקרים אלו יש צורך במחקר רב נוסף לשם הכרת המינון המתאים של כל חומר, מנגנוני ספיגה ופירוק, והתאמה למצבי המחלה הספציפיים. עד אשר יזוהו אותם פרמטרים "פרמקולוגיים" אלו, נותר להמשיך ולצרוך תזונה מאוזנת וים-תיכונית, הכוללת את כל הרכיבים אשר תוארו לעיל גם יחד, וזאת לשם מגוון יתרונות בריאותיים, כולל הפחתת מדדי דלקת.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

חומצות שומן

מסוג אומגה-3

מפחיתות דלקת

בשתי דרכים

נוספות לפחות: הן

מפחיתות את ייצור

המתווך התוך-תאי

החשוב NFκB

הקשור עם תגובת

עקה, והן משפיעות

על נוזליות

ממברנות התאים,

אשר בתורה

משפיעה על

פעילות רצפטורים

למתווכים

דלקתיים שונים



מחלות IBD - תזונה, דלקת ומה שביניהן

רוני ברוך

דיאטנית קלינית, M.Sc היחידה לתזונה, היחידה למחלות תפקודיות של מערכת העיכול, המכון למחלות העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

מחלות מעי דלקתיות הינן מחלות כרוניות אימונואינפלמטוריות מתישות עם אטיולוגיה לא ברורה, כאשר הטיפול העדכניים הינם בעלי הצלחה חלקית ועם תופעות לוואי משמעותיות לטווח הארוך. שכיחות הפנייה לרפואה משלימה בקרב חולי IBD עומדת על 49.5%, לפיכך עולה החשיבות בקידום מעורבות תזונתית לצד, וכחלק מהטיפול הכולל במחלות אלה. ניתן להתרשם בשנים האחרונות ממגוון רחב של עבודות בנושא, אך עדיין רב הנסתר על הגלוי, ונדרשות עוד עבודות קליניות מבוקרות על מנת להגיע לתובנות ומסקנות באשר לפוטנציאל הטיפול במעורבותם של רכיבים ומרכיבים בתזונה ובמערך החיסוני האנושי, אך זה ללא ספק פותח חלון הזדמנויות נוסף.

הפרדיגמה הקיימת היא שפרה-דיספוזיציה גנטית עם הפרעה בוויסות האינטראקציה בין המיקרוביוטה במעי ומערכת החיסון המוקדלית הן הבסיס להופעת המחלות הנ"ל הנגרמות ע"י גורמים סביבתיים (1). תזונה הינה אחד המרכיבים הסביבתיים המשמעותיים שעולה במחקרים רבים בנושא.

הניסיון לזהות גורמים תזונתיים, המהווים גורם סיכון להתפתחות מחלות IBD, במחקרים אפידמיולוגיים ותצפיתיים לא הניב הוכחות ברורות עד כה. מטה אנליזה שבוצעה לאחרונה הצליחה להוכיח קשר חיובי בין צריכה גבוהה של שומן PUFA, חומצות שומן אומגה-6 ובשר עם סיכון לפתח מחלות IBD (2). אספקט נוסף הוא דרך השפעתה של התזונה על המיקרוביוטה במעי, אשר מהווה גם כן מרכיב המשפיע על היארעות המחלות (3). מחקרים רבים הראו כי קיים שוני במיקרוביוטה במעי בין אנשים בריאים לבין חולי IBD, ותזונה הוכרה ככלי אפשרי למניפולציה על הרכב המיקרוביוטה (4,5).

מ ערכת החיסון של המעי היא אחת מהמערכות המוכרות והנחקרות ביותר העומדת בעומס אנטיגני גדול הקיים בתוך המעי - חיידקים, הפרשות מערכת העיכול, אנטיגנים מהמזון ועוד.

מערכת זו מתווכמת ופועלים בה מנגנונים ותאים ייחודיים, המשלבים בתוכם מאפיינים של מערכת החיסון המיידית (innate) - לה שייכים שכבת המוצין המצפה את תאי האפיתל, הקשרים ביניהם (tight junction) והרצפטורים הייחודיים ממשפחת ה-Toll-like receptors והמערכת המאוחרת-האדפטיבית (Adaptive), לה שייך ייצור נוגדנים ספציפים לאנטיגן ושיפעול לימפוציטים מסוג T-B. כל הנ"ל יחד משתלבים במטרה לאפשר למערכת החיסון להגיב באופן בררני, ולאתר ולסלק אנטיגנים ופתוגנים מזיקים. אולם כאשר יש הפרעה בתפקוד אחד או חלק מהמרכיבים עשויה להיגרם פתולוגיה משמעותית ובין המוכרות הן מחלות מעי דלקתיות (IBD) (Inflammatory Bowel Diseases) - קרוהן (CD) ומחלת מעי כיבית (UC).





במחקר cohort
פרוספקטיבי הוצע,
שלאנשים להם ריכוז
גבוה יותר של חומצה
אראכידונית ברקמת
שומן (המשקף את
הצריכה התזונתית)
יש סיכון גבוה
משמעותית לחלות
ב-UC. עבודות
מסיקות שלמעלה
מ-30% ממקרי UC
ניתן לייחס לצריכה
גבוהה של ח. לינולאית
ומודיפיקציות בצריכה
התזונתית עשויות
למנוע UC או להפחית
סימפטומים

חומצות שומן

רכיבי מזון אופייניים שנצפו כבעלי השפעה על IBD בבני אדם ובמודלים של בע"ח, ומונה ביסודם מכנים מולקולרי מתקבל על הדעת הן חומצות שומן. ח. שומן אומגה-6 כדוגמת ח. לינולאית שיכולה להפוך לח. אראכידונית, המהווה פרהקורסור ל"משפחת" רכיבים וסיגנלים פרו-דלקתיים הקרואים איקונואידים.

מאידך ח. שומן אומגה-3 ובמיוחד Eicosapentaenoic acid EPA ו-Docosahexaenoic acid DHA בעלות יכולת ליצור תהליך הפוך המדכא ציטוקינים דלקתיים, ויכולות להפחית את ביטויים של גנים פרו-דלקתיים. PUFA כמרכיבי ממברנה יכולים לשנות מבנה ותפקוד תוך יצירת ליפוסקינים ורזולבינים, המהווים מולקולות סיגנל המעורבות בעוצמת הדלקת וכמו כן מהוות קו-פקטור ברגולציה המפחיתה את ביטוי של NFκB ("שחקן" מרכזי בתהליך הדלקתי) (11-12).

בעבודות בעכברים IL-10 deficient גנטית וכאלה שהושרו כימית בקוליטיס, הצליחה דיאטה עשירה ב-EPA לשפר תמונה היסטולוגית של המחלה ע"י downregulating של ביטוי ציטוקינים (13). במחקר נוסף בבע"ח ראו שדיאטה עשירה בשומן רווי וחד בלתי רווי העלתה את חדירות המעי ע"י ירידה בביטוי חלבוני ה-tight junction באופן בלתי תלוי להיותם בעלי פנוטיפ של השמנה (14).

עכברים בעלי יכולת גנטית ליצור אומגה-3 מאומגה-6 חלו בקוליטיס בעוצמה מתונה יותר בהשראת DSS (dextran sodium sulfate) משרה קוליטיס בעכברים (15).

במחקר cohort פרוספקטיבי הוצע שלאנשים להם ריכוז גבוה יותר של חומצה ארכידונית ברקמת שומן (המשקף את הצריכה התזונתית) יש סיכון גבוה משמעותית לחלות ב-UC (16).

לסיכום - עבודות אלה הסיקו שלמעלה מ-30% ממקרי UC ניתן לייחס לצריכה גבוהה של ח. לינולאית ומודיפיקציות בצריכה התזונתית עשויות למנוע UC או להפחית סימפטומים (10).

תזונה כגורם סביבתי

ניתן לייחד 3 אספקטים חשובים בתפקיד התזונה במחלות IBD:

1. **מניעת מצבי תת-תזונה בחולים, בפרט בילדים**
תת תזונה ומחסורים תזונתיים בעיקר ביסודות קורט וויטמינים נצפים לעיתים קרובות בחולי IBD, בעיקר בתקופות של שלשולים והקאות. מניעה והכרה של המצב תוך טיפול תזונתי בחסרים הינו במוקד טיפול תומך.

2. **הטיפול התזונתי - בהשראה ושמידה על רמיסה**
האפקטיביות של טיפול תזונתי ראשוני בהשראה ובשמירה על רמיסה אינו ברור.

מחשבות על אי סבילות למזונות בעיקר גלוטן, מוצרי חלב ושמרים עליהם מדווח בדרך כלל, גישות הכוללות דיאטות הימנעות או דיאטות אלמנטליות, נותרו מפוקפקות (6).

3. **זיהוי רכיבים תזונתיים התורמים לסיכון לתחלואה ב-IBD**
עבודות אפידמיולוגיות המנסות להסביר את תפקיד הדיאטה באטיולוגיה של IBD אינן חד -משמעיות. מאידך במטה-אנליזה מ-2004 נמצא שהנקה מהווה גורם מגן מפני התפתחות של UC ו-CD (7). חלב אם, בנוסף לרכיבים אנטימיקרוביאליים, אנטי-דלקתיים ואימונומודולטוריים מכיל גם אוליגוסכרידים - פרהבייטיקה המוגנה מפני IBD מאוחר יותר בחיים. יותר מכך, הנקה משפיעה על דפוסי הקולוניזציה במעי, והקשר בין קולוניזציה עם פתוגנים ספציפיים ומחלות דלקתיות עשוי להתבטא אף כבמצבים הקשורים לתופעות אלרגיות (8-10).

למרות שעדיין יש צורך לבסס את התשובה האם נוגדנים כנגד אנטיגנים מהמזון הינם גורם ראשוני ב-IBD או משני להיווצרות דלקת במעי, מספר מחקרים תומכים בקשר בין רכיבי מזון ודלקת על בסיס מולקולרי.





המיקרוביוטה

המיקרוביוטה במעי הינה בעלת תפקיד חיוני בפתוגנזה של מחלות IBD. הוכח בתצפיות שעכברים מהונדסים גנטית לפתח קוליטיס אינם חולים כאשר הם מוחזקים בסביבה germ-free; גם יצירת אילאוסטומי בחולי CD של מעי גס מונעת דלקת פעילה בקולון, וזו חוזרת כאשר מחזירים את פעילות הסגמנטים שנוטרלו תוך מעבר של צואה דרכם.

מניפולציה על ההרכב של המיקרוביוטה או שינוי בהרכב התזונתי לשינוי המטבוליזם שלה, עשויה להיות מטרה מבטיחה בטיפול ב-IBD.

תצפיות בעכברים הראו שדיאטה עשירה בשומן משפיעה על הרכב המיקרוביוטה ללא תלות בפנוטיפ להשמנה; סיבים תזונתיים או פרהביוטיקה משמשים קרקע מזון לחיידקים, אך גם מסוגלים לשנות את הרכב המיקרוביוטה, לדוגמה: שילוב של אינולין ואוליגופרוקטוז העלה את ההרכב היחסי של ביפידובקטריה אאובקטריה ולקטובצילי שמעניקים יתרונות בריאותיים (10).

במעיי בריא, לחיידקים טווח נרחב של תפקידים הכולל מעורבות בספיגה, אחסון של רכיבי מזון והגנה מפני פתוגנים ע"י תחרות על קרקע מזון; הפרשה של רכיבים אנטי-בקטריאליים, עידוד אנגיוגנזיס שהינו חשוב בהתפתחות האפיתל של המעי וחשוב להתפתחות ותפקוד אופטימלי של מערכת החיסון של המעי.

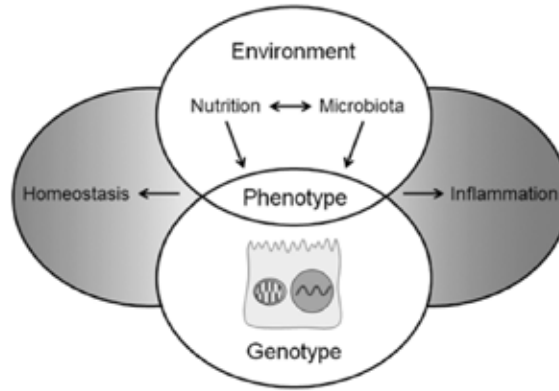
בעבודה שעסקה בהרכב המיקרוביוטה נמצאו הבדלים בין חולי CD לעומת בריאים, כאשר בחולים נמצא יותר סטרפטוקוקוס ברקמה דלקתית בהשוואה לרקמה לא דלקתית. בשתי קבוצות החולים UC ו-CD נמצאו רמות נמוכות יותר של ביפידובקטריה ברקמה דלקתית בהשוואה לרקמה לא דלקתית; ב-UC נמצאה קורלציה בין כמות החיידקים בתרבית רקמה דלקתית ובין חומרת המחלה. עוד נצפה שחולים סובלים מאובדן מגוון של חיידקים עם עליה יחסית בכמות הפטריות; ירידה זו ביציבות מגוון רחב של חיידקים בזמן מחלה אקטיבית תומך בהיפותזה שהתדרדרות המחלה, המתחוללת עקב פעילות יתר של מערכת החיסון, נובעת מתגובות תגובתיות זו של מגוון המיקרוביוטה במעי (24).

מספר תכשירים פרוביוטיים הראו השפעה מועילה בטיפול ב-IBD במיוחד התערובות VSL#3, Nissle 1917 E.coli ומספר זני לקטובצילוס (25); אלה נמצאו יעילים בשמירה על רמיסיה בסימפטומים של IBD ובפרט בחולי UC. בעבודה In vitro -ה Nissle 1917 E.coli מנע פלישה של מס' חיידקים פתוגנים ביניהם Salmonella Dublin, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Listeria monocytogenes שלהם השפעה המחלישה את מחסום המעי ופרוביוטיקה זו מצמצמת את השפעתם. לתאי אפיתל המעי (IEC) תפקוד כפול, מחסום וויסות של התגובה האמונית המיידית והמאחרת. פרוביוטיקה סותרת את יכולת השריית האפופטוזיס של IEC, אותה יוצרות בקטריות פתוגניות ע"י הפרשת מרכיב מסיס במנגנון תלי חלבוני הפאזה האקוטית.

ציטוקינים פרו-דלקתיים $TNF-\alpha$ ו- $IFN-\gamma$ ידועים כמעלים את חדירות התאים ומעכבים את ביטוי חלבוני הפאזה האקוטית hsp70 ו-hsp25 בעלי השפעה מגינה על התא, וכך מגבירים את הסיכון של תא אפיתל המעי לעבור בעתיד פגיעה ואפופטוזיס.

נמצא ש-Lactobacillus rhamnosus GG מפרש 2 חלבונים p75 ו-p40 המעכבים את המסלול הפרופאפופטוטי, המתווך ע"י $TNF-\alpha$. פרוביוטיקה מעורבת בעליה בוויסות הפרשת של דפנסין, מוצין, קלאודין ואוקלודין (מרכיבים המעורבים במחסום המוקולי וקשורים ל-tight junction) וברגולציה של בטא-דפנסין-2 (26).

איור 1: יחסי גומלין בין תזונה והמיקרוביוטה עם גנים שונים המעורבים בוויסות תפקודים פיזיולוגיים, היוצרים שיווי משקל במעי בין הומאוסטזיס לדלקת (10)



עבודות נוספות בבעלי-חיים מצביעות על כך שתוסף של Conjugated linoleic acid (CLA) מדכא תהליך דלקתי במעי דרך אינדוקציה של γ -PPAR בעלת אפקט אנטי-דלקתי. CLA מצויה במוצרי חלב ומיוצרת ע"י בקטריות מחומצה לינולאית במערכת העיכול האנושית, דוגמה לקשר נוסף בין דיאטה, מיקרוביוטה ומכניזם של דלקת הקשור לפתוגנזה של IBD (21-23).

סיבים תזונתיים

לסיבים תזונתיים מיוחסת השפעה חיובית, זאת ע"י מכניזם בו פרמנטציה שלהם ע"י המיקרוביוטה של המעי יוצרת ח.שומן קצרות שרשרת (SCFA) מסוג אצטט, פרופיונאט ובוטיראט, שהינן בעלות השפעה אנטי-דלקתית.

בוטיראט מהווה מקור אנרגיה עיקרי לקולונוציטים, בנוסף, מונעת שעתוק של ציטוקינים פרו-דלקתיים ע"י עיכוב NF κ B, הפחתה בחדירות המעי והגברת פעילות של γ -PPAR (17).

השפעות אלה של SCFA מתווכות ע"י רצפטורים GPR41, GPR43, GPR109A שבאים לידי ביטוי באפיתל המעי (IEC) ובתאי מערכת החיסון דוגמת נאטרופילים ואאוזינופילים.

ישנן עדויות ליעילות הטיפול ב-SCFA או בסיבים תזונתיים ממקור של נבטי שעורה שניתנו לחולי UC למשך 4 שבועות; טיפול זה העלה ריכוז ביפידובקטריה ואאובקטריה בצואה והוריד מדדים קליניים של המחלה (18).

בעבודת שפורסמה לאחרונה מובאת סקירה שעסקה בפעילות מווסתת דלקת של SCFA ובה מגוון עבודות באשר להשפעת SCFA ומחלות מעי דלקתיות (19).

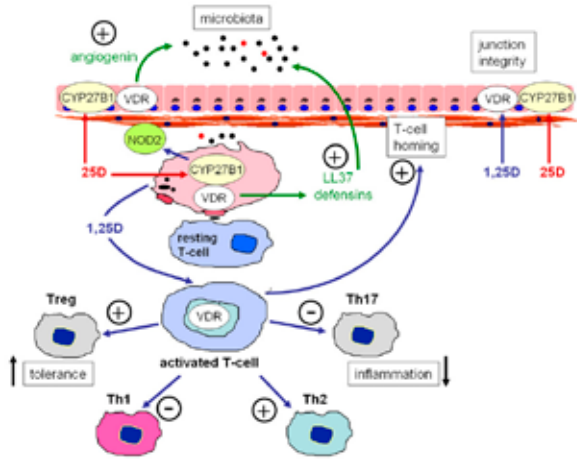
כמו כן IBD קשורות לשינויים במיקרוביוטה ולירידה בו זמנית ב-SCFA, ושינויים אלה הינם בעלי חשיבות בהקשר שבין דלקת במעי המאופיינת בעליה בדרישה האנרגטית וקטבוליות.

יש לציין שעדיין דרושות עבודות נוספות in vivo בבני אדם על מנת לבסס את הפוטנציאל הטיפולי ב-SCFA.

בעבודה שעסקה בהרכב המיקרוביוטה נמצאו הבדלים בין חולי CD לעומת בריאים, כאשר בחולים נמצא יותר סטרפטוקוקוס ברקמה דלקתית בהשוואה לרקמה לא דלקתית. בשתי קבוצות החולים UC ו-CD נמצאו רמות נמוכות יותר של ביפידובקטריה ברקמה דלקתית בהשוואה לרקמה לא דלקתית; ב-UC נמצאה קורלציה בין כמות החיידקים בתרבית רקמה דלקתית ובין חומרת המחלה. עוד נצפה שחולים סובלים מאובדן מגוון של חיידקים עם עליה יחסית בכמות הפטריות



איור 2: ויטמין D במערכת החיסון במעי (37)



בעבודה שסקרה מחקרים שפורסמו עד סוף 2010 סיכמו הכותבים, שבחולי UC עם מחלה mild to moderately שכשלו בטיפול סטנדרטי, נמצאה יעילות טובה במתן תוספת של פרוביוטיקה מסוג VSL#3 לפני הצורך במעבר לטיפול בסטרואידים ו/או טיפול אימונוסופרסיבי; תוצאות דומות נצפו בילדים. פרוביוטיקה Nissle 1917 E.coli נמצאה כיעילה בשמירה על רמיסה בחולי UC (תוקף B). VSL#3 נמצאה כיעילה בשמירה מפני פאוצ'יטיס בחולי UC מנותחי פאוצ' (תוקף A), מאידך הנ"ל לא נמצאו יעילות בטיפול ובמניעה בחולי CD. ממצאים אלה מאשרים את ההנחה שהפתוגנזה של UC ו-CD שונה, במיוחד לגבי המעורבות שבין המיקרוביוטה והמאחסן (27).

בשנים האחרונות ניתנה תשומת לב למינרלים כמו ברזל ואלומיניום, רכיבים שמוספים ו/או מצויים בדיאטה. בעבודות מודל בבע"ח עם קוליטיס נמצאו ברזל ואלומיניום כמעודדי דלקת. במודל בבע"ח לאילאיטיס ירידה לומינאלית ולא סיסטמית בברזל הייתה קשורה למניעת המחלה ולשינוי במיקרוביוטה של המעי (28-30).

לסיכום - השפעתה של הדיאטה אינה ישירה, אלא מתווכת ע"י רכיבים ומשתנים שונים בפעילותה המטבולית של המיקרוביוטה. בהתחשב בכך שכל פרט מכיל פרוביוטה ייחודית, עובדה זו עשויה להקשות בזיהוי רכיבי מזון שתורמים לאטיולוגיה של IBD (איור 1).

ויטמין D

גורמי שעתוק המשופעלים ע"י רכיבי תזונה מייצגים את הממשק הקרוב ביותר של השפעה תזונתית על וויסות בטי של גנים. אחת הדוגמאות הטובות לכך הוא ויטמין D (10). מכניזם אפשרי למחסור בויטמין D במחלות IBD (31):

1. ירידה בחשיפה לשמש
2. ירידה בצריכה פומית של ויטמין D בחולי IBD בהשוואה לבריאים
3. ניתוחי כריתה של אילאום - ירידה בספיגת ויטמינים מסיסי שומן
4. ירידה בספיגת ויטמין D במעי
5. הפרעה במחזוריות הכבדית של מטבוליטים של ויטמין D
6. עליה באובדן ויטמין D במערכת העיכול כתוצאה מ-Protein losing enteropathy

גילוי של הרצפטור לויטמין D (VDR) בתאי רקמות רבות ושונות הגבירה את התובנה לגבי תפקידו של ויטמין D ומקומו במחלות כרוניות, כולל מחלות אוטואימוניות, וביניהן מחלות מעי דלקתיות. הצורה הפעילה של ויטמין D פעילה במכניזם של מערכת החיסון המיידית (innate) ע"י השראה של ייצור athelicidin והוא מעורב בתפקוד מערכת החיסון המאוחרת (adaptive) (איור 2).

נמצא בבע"ח שפולימורפיזם ברצפטורים של ויטמין D קשור לרגישות יתר לפתח IBD, וטיפול בויטמין D שיפר פתוגנזה לקוליטיס בעכברים (31-33).

הימצאות רצפטורים רגולטורים של הויטמין D במגוון רחב של רכיבים במערכת החיסון (כמתואר באיור) שופכים אור על מידת השפעתו האוטואימונית (33).

תצפיות אלה מעלות את השאלה האם בקרב החולים במחלות מעי דלקתיות, להם שכיחות גבוהה יחסית במחסור בויטמין D, מחסור זה מעורב/תורם למחלה או הינו תוצאה שלה.

כורכומין

דוגמה נוספת לקשר גן-תזונה נמצא במחקר עם תרכובות פוליפנוליות, שהנחקרת ביותר ביניהן - כורכומין, נמצאה מפחיתה משמעותית סימנים היסטולוגיים לדלקת בקולון, באמצעות עליה בויסות מטבוליים של קסנובוטיק ואקטיבציה של PPAR-γ (34). כורכומין הינה תרכובת ביואקטיבית מעכבת פעילות של ציקלואוקסיגנאז (COX-1, COX-2) ו-NF-kappaB שמעלה רגולציה של ציטוקינים פרו-דלקתיים, מכאן שהכורכום הינו בעל פוטנציאל טיפולי חדשני בטיפול בחולי IBD. נמצא שמתן כורכומין במינון של 360 מ"ג 3-4 פעמים ביום שיפר ממדי דלקת והישנות תסמינים קליניים של המחלה, מכאן שהשימוש הבטוח בתוסף ויכולתו האנטי-דלקתית מבססת את מעמדו כבעל פוטנציאל טיפולי חדשני בטיפול בחולי IBD (35).

לסיכום

מחלות מעי דלקתיות הינן מחלות כרוניות אימונואינפלמטוריות מתמשות עם אטיולוגיה לא ברורה, כאשר הטיפול העדכניים הינם בעלי הצלחה חלקית ועם תופעות לוואי משמעותיות לטווח הארוך.

שכיחות הפנייה לרפואה משלימה בקרב חולי IBD עומדת על 49.5%, לפיכך עולה החשיבות בקידום מעורבות תזונתית לצד וכחלק מהטיפול הכולל במחלות אלה (36).

ניתן להתרשם בשנים האחרונות ממגוון רחב של עבודות בנושא, אך עדיין רב הנסתר על הגלוי ונדרשות עוד עבודות קליניות מבוקרות על מנת להגיע לתובנות ומסקנות באשר לפוטנציאל הטיפולי, במעורבותם של רכיבים ומרכיבים בתזונה, במערך החיסוני האנושי, אך זה ללא ספק פותח חלון הזדמנויות נוסף.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

בעבודה שסקרה

מחקרים שפורסמו

עד סוף 2010 סיכמו

הכותבים, שבחולי UC

עם מחלה mild to

moderately שכשלו

בטיפול סטנדרטי,

נמצאה יעילות

טובה במתן תוספת

של פרוביוטיקה

מסוג VSL#3 לפני

הצורך במעבר

לטיפול בסטרואידים

ו/או טיפול

אימונוסופרסיבי;

תוצאות דומות נצפו

בילדים.





טרשת העורקים, דלקת ותזונה

ד"ר רפי ביצור

מרכז הליפידים ע"ש שטרסבורגר, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר

לדלקת יש חשיבות רבה בפתוגנזה של התהליך הטרשתי. תזונה יכולה להשפיע על הסיכון ללקות במחלות לב וכלי-דם במנגנונים רבים, בין השאר באמצעות השפעתה על תהליכי דלקת שונים. עם זאת, נראה כי להתערבויות תזונתיות נקודתיות, המתמקדות בהפחתה או תוספת של מרכיב תזונתי אחד בלבד, יש השפעה מוגבלת מאד. לעומת זאת, להתערבות תזונתית כוללת, המתייחסת לכלל מרכיבי המזון, ומהווה חלק מאימוץ אורח חיים בריא (הכולל גם פעילות גופנית, הפסקת עישון וכו'), יכולה להיות השפעה מיטיבה גדולה.

2. קרע ברובד הטרשתי, הגורם להיווצרות פתאומית של קריש דם, החוסם באופן מלא את העורק ומביא לנמק רקמתי (אוטם שריר הלב במקרה של עורקים כליליים, אוטם מוחי במקרה של עורקי התרדמה וכו').

תהליכים דלקתיים נוטלים חלק מהותי בכל אחד משלבים אלה. טרשת העורקים מתחילה עוד בילדות, עם הופעת נגעים בדופן העורק הנקראים Fatty Streaks. נגעים אלה מכילים, בנוסף לכולסטרול, גם תאי דלקת: מקרופאגים ולימפוציטים מטיפוס T (2). עם התפתחות הנגע הטרשתי, נוצר רובד המכיל תוך שומני (Lipid Core) המורכב מתאי קצף, שהנם מקרופאגים מלאי כולסטרול, המוקפים בכיפה פיברוטית (Fibrous Cap), המורכבת מתאי שריר חלק, סיבי רקמת חיבור ותאי דלקת (מקרופאגים, לימפוציטים מטיפוס T ותאי פיטום - Mast Cells) (3). תאי הדלקת מצויים בעיקר באיזור "כתף" הרובד הטרשתי, ורבים מהם מראים סימני שפעול ומפרישים ציטוקינים שונים. תאי הדלקת מגיעים לאזור הנגע הטרשתי, ככל הנראה עקב שפעול תאי האנדotel של חלקיקי LDL בדופן העורק, בעיקר חלקיקים שעברו חמצון. תאי האנדotel המשופעלים מבטאים מולקולות צימוד (Adhesion Molecules) הגורמות למונוציטים ולימפוציטים מטיפוס T להיצמד

טרשת העורקים על סיבוכיה (מחלת לב כללית, אירועים מוחיים וכו') הנה גורם התמונה העיקרי בעולם המערבי (1). במשך שנים רבות סברו כי הפתוגנזה של טרשת העורקים כרוכה בשקיעה פסיבית מתמשכת של כולסטרול בדופן העורק. בשלושת העשורים האחרונים הלכה והתבררה חשיבות הדלקת בשלבים השונים של התפתחות טרשת העורקים. מאמר זה יעסוק בחשיבות תהליכי דלקת בפתוגנזה של טרשת העורקים, ובהשפעות אפשריות של התזונה על תהליכים אלה.

חשיבות הדלקת בפתוגנזה של טרשת העורקים

ניתן לחלק את התפתחות טרשת העורקים לשני שלבים: 1. הצטברות הרובד הטרשתי, הגורמת להיצרות העורק. היצרות זו גורמת לירידה באספקת הדם לאיברים השונים, ולתסמינים בהתאם לאיבר הנפגע (תעוקת חזה במאמץ במקרה של עורקים כליליים, צליעה לסירוגין במקרה של עורקי הרגליים וכו').





מחקרים רבים הראו כי ירידה במשקל גורמת לירידה בעצמת הדלקת, כפי שהיא נמדדת באמצעות ריכוזי סמנים סרולוגיים. כך, במחקרים רבים נצפה כי דיאטה היפוקלורית, שהביאה לירידה במשקל, גרמה לירידה בריכוזי מדיאטורים דלקתיים שונים, ביניהם CRP, IL-6 ו-TNF- α

סוכרת: עליית ריכוז הגלוקוז בגם גורמת לסכרוך (Glycation) של מולקולות שונות. מולקולות אלה, קרויות בשם הקיבוץ AGE) Advance Glycation End products), מולקולות מסוכרות אלה, בהיקשרן לרצפטורים ייעודיים (RAGE) משפעות את הייצור והשחרור של ציטוקינים שונים ומדיאטורים דלקתיים אחרים.

השמנת יתר: בשנים האחרונות התברר שרקמת השומן אינה מחסן אינרטי, אלא רקמה בעלת פעילות מטבולית רבה וחשובה. רקמת השומן, ובעיקר השומן התוך בטני (Visceral Fat) תורמת לתהליך הדלקתי במספר דרכים. ראשית, רקמת שומן זו, בייחוד בנוכחות תנגודת לאינסולין, משחררת כמויות רבה של חומצות שומן חופשיות לזרם הדם. חומצות שומן אלה מגיעות לכבד, האורז אותן בחלקיקי VLDL המופרשים שוב לזרם הדם, שם הם תורמים להתקדמות הדלקת במנגנונים שתוארו. בנוסף, רקמת שומן זו מייצרת מדיאטורים דלקתיים שונים, ביניהם TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) ואינטרלוקין 6 (IL-6). חומרים נוספים המופרשים ע"י רקמת השומן נקראים אדיפוקינים, וכוללים, בין השאר, לפטין, אדיפונקטין וריזסטיין, וגם לחומרים אלה השפעה גדולה על התהליך הדלקתי.

- לאזור הרובד הטרשתי המתפתח ולחדור אל תוך דופן העורק. בתוך הדופן, הופכים המונוציטים למקרופאגים, הבולעים את חלקיקי ה-LDL המצומצם והופכים לתאי קצף. תאים אלה מפרישים ציטוקינים שונים, הגורמים לתאי דלקת נוספים להגיע לאזור, וחוזר חלילה (3). רבים מגורמי הסיכון לטרשת העורקים תורמים לתהליך הדלקתי (4):
- דיסליפידמיה: עודף ליפופרוטאינים מביא לשקיעה רבה יותר שלהם בדופן כלי הדם. ליפופרוטאינים שונים, בעיקר חלקיקי LDL, אך גם חלקיקי VLDL, בעוברים חימצון, מביאים לביטוי ושחרור של מולקולות צימוד, כמוקינים, ציטוקינים ומדיאטורים נוספים של דלקת בתאי האנדותרל ובמקרופאגים באזור הטרשת. מאידך, חלקיקי HDL, המגנים מפני טרשת העורקים, הנם בעלי תכונות נוגדות חמצון, המנטרלות את השפעת הליפידים המצומצמים.
- יתר לחץ-דם: ליתר לחץ דם יכולות להיות השפעות פרו-אינפלמטוריות שונות. כך, למשל, עליה בלחץ הגזירה (Shear Stress) תורמת לביטוי מולקולות צימוד ומדיאטורים פרו-אינפלמטוריים שונים באזורים של התפצלות העורק, אותם אזורים בהם נוטה טרשת העורקים להתפתח. גם לאנגיוטנסין II, לו חשיבות גדולה בהתפתחות יתר לחץ-דם, יש השפעות פרו-אינפלמטוריות שונות.



העיקריים הנמצאים בשימוש קליני הם C Reactive Protein (CRP) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2). מאחר הנו חלבון המיוצר בכבד בעת שפעול התהליך הדלקתי (3), מאחר והתהליך הדלקתי הגורם לטרשת הנו "על אש קטנה", הבדיקות המקובלות לרמת CRP אינן רגישות מספיק על מנת לאבחן את השינויים הקטנים ברמת ה-CRP בנוכחות טרשת העורקים. לצורך כך פותחה בדיקה רגישה יותר - Highly Sensitive CRP Assay (hs-CRP). מחקרים רבים הראו כי רמה גבוהה של CRP בבדיקה זו מצביעה על סיכון מוגבר לטרשת העורקים וסיבוכיה, באופן שאינו תלוי בגורמי הסיכון הנוספים (8). Lp-PLA2 הנו אנזים המיוצר ע"י המקרופגים ברובד הטרשתי ורמתו בדם עולה ככל שכמות הרבדים הטרשתיים עולה. בדומה ל-CRP, מחקרים רבים הראו שרמה גבוהה של Lp-PLA2 מסייעת בניבוי הסיכון לאירועים כליליים ומוחיים באופן שאינו תלוי בגורמי הסיכון הנוספים (9).

תזונה, דלקת וטרשת העורקים

אחת הדרכים המבטיחות לשליטה על התהליך הדלקתי ועל ידי כך לגרום להקטנת התהליך הטרשתי, הנה שימוש באמצעים תזונתיים שונים. ניתן לחלק את ההתערבויות התזונתיות לשני סוגים: התערבויות כוללניות (הפחתת משקל ותזונה ים תיכונית לדוגמה) והתערבויות ספציפיות (תוספת או הפחתה של מרכיב תזונתי ספציפי).

הפחתת משקל

עודף משקל והשמנת יתר מלווים בשפעול תהליכים דלקתיים. רקמת השומן נחשבת משך שנים רבות למעין "מחסן" אינרטי של אנרגיה. בשנים האחרונות הסתבר כי רקמה זו הנה בעלת פעילות מטבולית ערה, ויש לה, בין השאר, פעילות דלקתית (10). רקמת השומן אינה מורכבת מתאי שומן בלבד, ויש בה גם תאי דלקת, ובעיקר מקרופאגים. גידול מהיר של רקמת השומן מביא לכך שנוצרים בה אזורים בהם קצב גידול אספקת הדם אינו מדביק את קצב גידול הרקמה, ובהם קיימים תנאים של מחסור בחמצן (היפוקסיה). כתוצאה מההיפוקסיה יש עליה בייצור Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), פקטור שעתוק המביא לשפעול גנים שונים, בין השאר של מדיאטורים דלקתיים, המביאים הן למשיכת מקרופאגים לרקמת השומן והן לשפעול התהליך הדלקתי הסיסטמי (11).

גורם נוסף בעל תפקיד חשוב בתהליך הדלקתי ברקמת השומן הן חומצות השומן החופשיות (Free Fatty Acids). חומצות שומן אלה נקשרות לרצפטורים מסוג TLRs (Toll Like Receptors), וע"י כך יכולות לשפעל את מערכת החיסון המולדת, כמפורט בפסקאות הקודמות. ככל שכמות רקמת השומן גדולה יותר, כך משוחררות לזרם הדם יותר חומצות שומן חופשיות, והמערכת הדלקתית משופעלת יותר.

חומרים נוספים המופרשים מרקמת השומן ושותפים לשפעול התהליך הדלקתי נקראים "אדיפוקינים" (Adipokines). השמנת יתר מביאה לעלייה בהפרשת חומרים אלה, בין השאר לפטין (Leptin), רזיסטין (Resistin), אינטרלאוקין 6 ו-TNF- α (12). רקמת השומן בעלת הפעילות הפרו-אנפלטורית אינה דווקא זו התת-עורית, אלא רקמת השומן התוך בטנית (ויסצרלית). ההשערה המקובלת אומרת כי מאחר והניקוז הוריד של רקמת השומן הויסצרלית מתבצע דרך הכבד באמצעות המערכת הפורטלית, הרי שהכבד נחשף לריכוזים גבוהים של חומצות שומן חופשיות, אדיפוקינים ושאר המדיאטורים הדלקתיים, דבר המגביר הן את התהליך הדלקתי הסיסטמי והן את התנגדות לאינסולין עם הדיסליפידמיה המלווה אותה (12).

המערכת החיסונית העיקרית המשתתפת בתהליכים הגורמים לטרשת העורקים היא המערכת החיסונית המולדת (Innate Immune System). מערכת פרימיטיבית זו, המשותפת לכל האורגניזמים, כולל הקדומים והפרימיטיביים ביותר, נועדה לאפשר תגובה חיסונית לרבים מהמזהמים הקיימים בסביבה (5). המערכת החיסונית המולדת כוללת רצפטורים הקיימים מלידה, שנועדו לזהות תבניות מולקולאריות המשותפות לרבים מן המזהמים הנפוצים, והנקראות Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) (6). רצפטורים אלה, הנקראים Pattern Recognition Receptors (PRRs), כוללים נוגדנים הקיימים מלידה (שיצירתם אינה דורשת חשיפה מוקדמת לאנטיגן), Scavenger Receptors על גבי המקרופאגים, Toll-Like Receptors (TLRs), וחלבונים שונים (CRP), חלבוני מערכת המשלים, Serum Amyloid A (ועוד). קשירה של אנטיגנים לרצפטורים אלה מביאה לתהליך שבסופו מופרשים ציטוקינים ומדיאטורים דלקתיים שונים. אנטיגנים המשותפים לרבים מהמזהמים המשפיעים את מערכת החיסון המולדת הם פוספוליפידים מחומצנים. מולקולות אלה נוצרות גם כתוצאה מחמצון פוספוליפידים בחלקיקי LDL הנמצאים בדופן העורק, וזהו, כנראה, אחד הקשרים שבין דיסליפידמיה, דלקת וטרשת העורקים: רמה גבוהה של LDL גורמת להצטברות חלקיקים אלה בדופן העורק. הפוספוליפידים שבחלקיקים אלה עוברים חמצון ע"י רדיקלים חופשיים, ובעקבות כך משפיעים את מערכת החיסון המולדת.

מערכת החיסון האדפטיבית (Adaptive Immune System) הנה מפותחת יותר אבולוציונית, ודורשת חשיפה לאנטיגן על מנת ליצור תגובה חיסונית. תגובה זו הנה ספציפית לאנטיגן שעורר אותה (5). בשנים האחרונות הסתבר כי גם למערכת זו יש, ככל הנראה, תפקיד בפתוגנזה של טרשת העורקים. חלק מתאי הדלקת הנמצאים ברובד הטרשתי הם תאים דנדריטיים (Dendritic Cells), שתפקידם הוא להציג אנטיגנים שונים ללימפוציטים מסוג T ו-B, על מנת שייצרו נוגדנים ספציפיים לאנטיגנים אלה. ניתן לחלק את הלימפוציטים מסוג T לשני סוגים: Th1 ו-Th2. תת-הסוג Th1 נוטה לשפעל את התגובה החיסונית, בין השאר ע"י הפרשת ציטוקינים כגון אינטרפרון גמא, והוא זה המשתתף, ככל הנראה, בפתוגנזה של טרשת העורקים.

קרע של הרובד הטרשתי קורה, קרוב לודאי, כתוצאה של הפרשת אנזימים פרוטאוליטיים, מתאי הדלקת. אנזימים אלה מחלישים את הכיפה הפיברוטית, עד שזו נקרעת. קרע זה חושף את התוך השומני, שהינו תרומבוגני ביותר, לזרם הדם. כתוצאה מכך נצמדות טסיות הדם לאזור זה, ונוצר קריש דם העלול להביא לחסימה מלאה של העורק. תהליך זה נוטה לקרות לאו דווקא ברבדים טרשתיים גדולים הגורמים להיצרות קשה של העורק, אלא ברבדים קטנים יותר, בעלי כיפה פיברוטית דקה העשירה בתאי דלקת (3). ללימפוציטים מטיפוס Th1, שהוזכרו קודם, יש תפקיד בהיחלשות הכיפה הפיברוטית: הם מפרשים אינטרלאוקין 1 (IL-1), הגורם הן להפחתת ייצור סיבי קולגן ע"י תאי השריר החלק ברובד הטרשתי, והן להפרשת אנזימים פרוטאוליטיים (Matrix Metalloproteinases – MMPs) מהמקרופגים ברובד הטרשתי, המפרקים את סיבי הקולגן הקיימים (7). לימפוציטים מסוג T מגבירים גם את התרומבוגניות של התוך השומני של הרובד הטרשתי: הם מבטאים CD40 ligand, שהיא הגורם למקרופגים ברובד הטרשתי ליצור Tissue Factor, שהיא המולקולה המשפעת את מערכת הקרישה בצורה היעילה ביותר (7).

זיהוי הפעילות הדלקתית

אם כך, לדלקת יש חשיבות הן בשלבים הראשונים של התפתחות הרובד הטרשתי, והן בשלבים המאוחרים, המביאים לקרע ברובד זה ויצירת קריש דם. ניתן לזהות את הפעילות הדלקתית באמצעות סמנים סרולוגיים שונים, האופייניים לתהליכי דלקת. שני הסמנים

התזונה הים

תיכונית הנה גם

בעלת השפעה

אנטי-דלקתית.

כך, למשל, היענות

גבוהה לתזונה זו

הביאה לירידה

בסמני דלקת כגון

CRP, אינטרלאוקין

6 (IL-6) וספירת

התאים הלבנים





כמו גם לירידה במדדי דלקת כגון CRP (17). עם זאת, רוב המחקרים על תזונה דלת-פחמימות היו קצרי-טווח, ולא הוכחה השפעה כל שהיא של תזונה זו על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי-דם (19). כמו כן, הועלה החשש שתזונה עם כמות נמוכה של פחמימות, והקטוויס המלווה אותה, עלולה לגרום לנזק בטווח הארוך.

תזונה דלת שומן

הקשר המובהק בין רמת שומני הדם השונים לבין הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם הביא להמלצות שונות לתזונה דלת-שומן. כאמור, גם תזונה כזו מביאה לירידה במשקל ובשיפור גורמי הסיכון המטבוליים ובמדדי הדלקת, אם כי בחלק מהמחקרים ביעילות פחותה מאשר התזונה הים-תיכונית או דלת הפחמימות (17).

עם זאת, במחקר קטן אחד, הביאה תזונה דלה מאד בשומנים (דיאטת אורניש - תזונה צמחונית עם צריכת שומן של פחות מ-10% מהתצרוכת הקלורית) לשיפור בתעוקה ולנסיגה בטרשת העורקים כפי שנמדדה בצנתור בחולים עם מחלת לב כלילית (21). חשוב לציין כי במחקר זה הייתה התזונה חלק אחד בלבד מהתערבות אינטנסיבית שכללה גם פעילות גופנית והפסקת עישון.

הגבלה בצריכת סוגים מסוימים של שומן עשויה להיות חשובה במיוחד:

- כולסטרול: הורדת צריכת כולסטרול לפחות מ-200 מ"ג ליום, ע"י הפחתה בצריכת מוצרים עתירי כולסטרול מן החי מביאה לירידה של כ-10%-5 ברמת ה-LDL-כולסטרול.
- שומנים רוויים: גם להורדה של צריכת שומנים רוויים לפחות מ-7% מצריכת הקלוריות הכוללת יש חשיבות בשיפור ערכי שומני הדם.
- שומני טראנס: שומני טראנס, שהם שומנים תעשייתיים שאינם קיימים בטבע, הנם מהשומנים המזיקים ביותר לבריאות. בנוסף לעליה ברמת ה-LDL-כולסטרול, גורמים שומנים אלה גם לעליה ברמת סמני דלקת שונים, כגון CRP ואינטרלאוקין-6 (22). מאחר ואין סף שמתחתיו צריכת שומני טראנס אינה מזיקה, מומלץ להפחית את כמותם בתזונה ככל האפשר, ולא לצרוך אותם מעבר ל-1% מהצריכה הקלורית היומית.

תוספת מרכיבים תזונתיים - חומצות שומן מסוג אומגה 3

לחומצות שומן מסוג אומגה 3 השפעות מרובות בעלות פוטנציאל להגנה מפני מחלות לב וכלי דם: הורדת רמת טריגליצרידים, ייצוב ממברנות תאים ומניעת הפרעות קצב, השפעות נוגדות חמצון, נוגדות קרישה ונוגדות דלקת (23). כמה מנגנונים יכולים להסביר השפעה נוגדת דלקת של חומצות שומן מסוג אומגה 3:

- חומצות שומן נקשרות למס' רצפטורים גרעיניים וגורמי שעתוק המשתתפים ברגולציה של תהליכי דלקת. למשל, באמצעות שפעול רצפטורים גרעיניים מסוג PPAR-גמא, יכולות חומצות שומן מסוג אומגה 3 להפחית ייצור של ציטוקינים שונים (23).
- חומצות שומן מסוג אומגה 3 מפחיתות את ייצור איקונואידים (Eicosanoids) שונים, כגון פרוסטגלנדינים, לויקוטריאנים ותרומבוקסנים, שלהם השפעה דלקתית, ולהגביר ייצור איקונואידים בעלי פעילות נוגדת דלקת (23).

מחקרים שבדקו את השפעת חומצות שומן מסוג אומגה 3 על

שפעול הדלקת ע"י השמנת-יתר מתבטא ברמות גבוהות יותר של סמנים סרולוגיים, כגון hs-CRP, שהוזכר למעלה. מחקרים רבים הראו כי ירידה במשקל גורמת לירידה בעצמת הדלקת, כפי שהיא נמדדת באמצעות ריכוזי סמנים סרולוגיים אלה. כך, במחקרים רבים נצפה כי דיאטה היפוקלורית שהביאה לירידה במשקל גרמה לירידה בריכוזי מדיאטורים דלקתיים שונים, ביניהם CRP, IL-6 ו-TNF- α (13).

ירידה במשקל מביאה לשיפור במדדים שונים של סיכון למחלות לב וכלי דם, כגון ירידה בסיכון לפתח סוכרת, ירידה בלחץ הדם, ירידה ברמת הטריגליצרידים ועליה ברמת ה-HDL-כולסטרול (14).

למרות השפעות מיטיבות אלה של ירידה במשקל, קיים קושי להוכיח כי הפחתה במשקל מסייעת לירידה בתמותה, וזאת בשל "פרדוקס ההשמנה": בקרב חולים שכבר לקו במחלות לב וכלי דם, הרי שדווקא אלה הסובלים מעודף משקל נהנים מפרוגנוזה טובה יותר (14). עם זאת, כאשר בדקו את מרכיבי הירידה במשקל, נמצא כי בקרב אלה שירדו במשקל עקב איבוד מסת שומן (ולא Lean Body Mass) נצפתה ירידה בתמותה (14). בשנים האחרונות נבדקה גם השפעת ירידה במשקל המושגת באמצעות ניתוחים בריאטריים על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. נמצא, כי במעקב של כ-15 שנה, ניתוחים אלה הביאו לירידה של 43% בתחלואה ושל 53% בתמותה ממחלות לב וכלי דם (15).

תזונה ים-תיכונית

התזונה הים תיכונית מתאפיינת בצריכה גבוהה של פירות וירקות, שומנים חד-בלתי רוויים (בעיקר שמן זית) כמקור השומן העיקרי, צריכה מתונה של דגים, עוף ומוצרי חלב דלי שומן, צריכה נמוכה של בשר בקר וביצים, ושתית כמות מתונה של יין. בתזונה זו השומן מהווה כ-35%-25 מסך הצריכה הקלורית, אך השומן הרווי מהווה כ-8% בלבד מהצריכה הקלורית (16).

במחקר גדול שבוצע בארץ ע"י פרופ' איריס שי וחבריה, נמצא כי בהשוואה לתזונה דלת שומן, בעלת תכולה קלורית דומה, התזונה הים-תיכונית הביאה לירידה גדולה יותר במשקל וברמת הטריגליצרידים וה-LDL-כולסטרול, לירידה דומה בלחץ הדם ולעליה דומה ברמת ה-HDL-כולסטרול. בהשוואה לתזונה דלת פחמימות, התזונה הים-תיכונית הביאה לירידה דומה במשקל וברמת הטריגליצרידים וה-LDL-כולסטרול, לירידה דומה בלחץ הדם ולעליה דומה ברמת ה-HDL-כולסטרול (17).

התזונה הים תיכונית הנה גם בעלת השפעה אנטי-דלקתית. כך, למשל, היענות גבוהה לתזונה זו הביאה לירידה בסמני דלקת כגון CRP, אינטרלאוקין-6 (IL-6) וספירת התאים הלבנים (17,18). מחקרים רבים הראו את התועלת שבתזונה ים-תיכונית במניעת מחלות לב וכלי דם (19). במטא-אנליזה של 18 מחקרים שכללו למעלה משני מיליון נבדקים (זמן מעקב 4-20 שנים), נמצא כי תזונה ים תיכונית היתה קשורה בירידה של 10% בתחלואה ובתמותה ממחלות לב וכלי-דם, ושל 8% בתמותה הכוללת (20).

תזונה דלת פחמימות

תזונה דלת פחמימות, ובמיוחד בפחמימות פשוטות בעלות ערך גליקמי גבוה, מתאימה במיוחד לאנשים עם סוכרת, מצבים קדם-סוכרתיים ורמה גבוהה של טריגליצרידים.

כאמור, תזונה דלת פחמימות מביאה לירידה במשקל, בלחץ הדם, ברמת הסוכר והטריגליצרידים ולעליה ברמת ה-HDL-כולסטרול,

במטא-אנליזה

שפורסמה

לאחרונה, שכללה

נתונים על

כ-70,000 נבדקים

ב-20 מחקרים, לא

נמצאה השפעה

כלשהי של מתן

חומצות שומן

מסוג אומגה 3

על שכיחות אוטם

שריר הלב, שבץ

מוחי ותמותה



לויטמינים שונים
(ויטמין A, ויטמין B12, חומצה פולית, ויטמין B, ויטמין D, ויטמין E ועוד) יש השפעות נוגדות חמצון ודלקת. כמה מחקרים אף מצאו ירידה במדדים סרולוגיים של דלקת (כגון CRP ו- $TNF-\alpha$) בעקבות מתן ויטמינים שונים. מסיבה זו, רבים לתת תוספים של ויטמינים אלה בתקווה להקטין תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם, אלא שבכל המחקרים המבוקרים עד כה, לא נצפתה השפעה מיטיבה כלשהי של מתן תוספי ויטמינים על תוצאים קליניים

תוספת מרכיבים תזונתיים - פיטוסטרולים

פיטוסטרולים הנם אנלוגים של כולסטרול ממקור צמחי. מתן תוספי פיטוסטרולים מביא לירידה בספיגת הכולסטרול מהמעיים, ובעקבות זאת לירידה של כ-10% ברמת ה-LDL-כולסטרול בדם. מודלים בבעלי חיים הראו השפעה של פיטוסטרולים על התהליך הדלקתי, אך מחקרים בבני אדם הראו תוצאות סותרות: חלקם הראו ירידה ברמת סמני דלקת (CRP, אינטרלאוקין-6) וחלקם לא הראו ירידה כזו (32). לא בוצעו מחקרים שבדקו את השפעת מתן פיטוסטרולים על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם.

אלכוהול

במחקרים אפידמיולוגיים נמצא קשר בין צריכה מתונה של אלכוהול, לבין שכיחות נמוכה של תחלואה ותמותה ממחלות לב. במטא-אנליזה של 84 מחקרים נמצא כי צריכה של 1-2 מנות אלכוהול ליום הייתה כרוכה בירידה של 29% בסיכון ללקות במחלת לב, ושל 25% בסיכון לתמותה ממחלות לב (33). מטא-אנליזה נוספת הראתה כי צריכת אלכוהול לא הייתה קשורה לירידה בריכוזם של סמני הדלקת CRP, אינטרלאוקין-6 ו- $TNF-\alpha$ (34).

עם זאת, כמה מחקרים הראו כי מבין המשקאות האלכוהוליים, יתכן וליין אדום יש השפעה מיטיבה במיוחד, אולי עקב תכונות נוגדות דלקת וחמצון של פוליפנולים הנמצאים בו (35). טרם בוצעו מחקרים פרוספקטיביים התערבותיים שבדקו את השפעת צריכת אלכוהול בכלל, ויין אדום בפרט, על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם.

שוקולד

שוקולד, ובמיוחד שוקולד כהה, הנו עשיר בפלבנואידים, להם יש תכונות נוגדות דלקת. במטא-אנליזה של מחקרים אפידמיולוגיים, נמצא כי צריכת שוקולד קשורה בסיכון מופחת למחלות לב של כ-37%, ולשבץ מוחי של כ-29% (36). טרם בוצעו מחקרים פרוספקטיביים התערבותיים שבדקו את השפעת צריכת שוקולד על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם.

לסיכום

לדלקת יש חשיבות רבה בפתוגנזה של התהליך הטרשתי. תזונה יכולה להשפיע על הסיכון ללקות במחלות לב וכלי-דם במנגנונים רבים, בין השאר באמצעות השפעתה על תהליכי דלקת שונים. עם זאת, נראה כי להתערבויות תזונתיות נקודתיות, המתמקדות בהפחתה או תוספת של מרכיב תזונתי אחד בלבד, יש השפעה מוגבלת מאוד. לעומת זאת, להתערבות תזונתית כוללת, המתייחסת לכלל מרכיבי המזון ומהווה חלק מאימוץ אורח חיים בריא (הכולל גם פעילות גופנית, הפסקת עישון וכו') יכולה להיות השפעה מיטיבה גדולה.

רמתם בדם של סמני דלקת שונים ($TNF-\alpha$, CRP, אינטרלאוקין-1 ביטא ועוד) הראו תוצאות לא חד משמעיות: בחלק מהמחקרים נצפתה ירידה ברמתם, ובחלק לא נצפתה ירידה כזו. יש המשערים כי לחומצות שומן מסוג אומגה 3 יש השפעה נוגדת דלקת ברמה המקומית (למשל ברובד הטרשתי עצמו), שלא ניתן לגלותה באמצעות סמנים סרולוגיים (23).

למרות ממצאים מביטים אלה, הרי שכמה מחקרים גדולים בהם נבדקה השפעת טיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 על הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם הראו תוצאות מאכזבות. כך, במטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה, ושכללה נתונים על כ-70,000 נבדקים ב-20 מחקרים, לא נמצאה השפעה כלשהי של מתן חומצות שומן מסוג אומגה 3 על שכיחות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה (24).

תוספת מרכיבים תזונתיים - ויטמינים

לויטמינים שונים (ויטמין A, ויטמין B12, חומצה פולית, ויטמין B, ויטמין D, ויטמין E ועוד) יש השפעות נוגדות חמצון ודלקת. כמה מחקרים אף מצאו ירידה במדדים סרולוגיים של דלקת (כגון CRP ו- $TNF-\alpha$) בעקבות מתן ויטמינים שונים. מסיבה זו, נעשו ניסיונות רבים לתת תוספים של ויטמינים אלה בתקווה להקטין תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. אלא שבכל המחקרים המבוקרים עד כה, לא נצפתה השפעה מיטיבה כלשהי של מתן תוספי ויטמינים על תוצאים קליניים. להלן רשימה חלקית של כמה ממחקרים אלה:

- במחקר ה-Physicians' Health Study נבדקה השפעת מתן מולטי ויטמין (בהשוואה לפלצבו) על תחלואה ותמותה ממחלות לב בקרב למעלה מ-14,000 נבדקים. במעקב של למעלה מ-11 שנים, לא נמצאה השפעה על שכיחות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה (25). באותו מחקר לא נמצאה השפעה של מתן תוספים של ויטמין E ו-C על תוצאים אלה (26).
- במטא-אנליזה שכללה נתונים על כ-37,000 נבדקים ב-8 מחקרים, לא נמצאה השפעה כלשהי של מתן חומצה פולית או ויטמינים מקבוצה B על שכיחות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה (27).
- במטא-אנליזה שכללה נתונים על 51 מחקרים, לא נמצאה השפעה כלשהי של מתן ויטמין D על שכיחות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה (28).
- במחקר ה-Heart Protection Study לא נמצאה השפעה כלשהי של מתן שילוב של ויטמין C, ויטמין E וביתא-קרוטן על שכיחות אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה בקרב למעלה מ-20,000 מטופלים בסיכון גבוה ללקות במחלות לב (29).

תוספת מרכיבים תזונתיים - קואנזים Q10

לקואנזים Q10 יש תפקיד חשוב בתהליך הנשימה המיטוכונדרילית ויש לו השפעות נוגדות חמצון. עדויות אפידמיולוגיות קושרות רמה נמוכה בסרום של קואנזים Q10 לסיכון לתמותה. בנוסף, יש הטוענים כי ירידה ברמת קואנזים Q10 היא הגורמת לכאבי שרירים כתוצאה מטיפול בסטטינים.

במספר מחקרים קטנים נמצא כי מתן קואנזים Q10 הביא לירידה ברמתם בסרום של סמני דלקת שונים, כגון CRP ואינטרלאוקין-6 (30). עם זאת, לא בוצעו מחקרים שבדקו את השפעת מתן תוסף קואנזים Q10 על תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם, והמידע בדבר השפעת טיפול זה על כאבי שרירים כתוצאה מטיפול בסטטינים דל וברובו לא הראה תועלת (31).

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



מרכיבי מזון ותוספי תזונה במניעה ובטיפול של מחלות דלקתיות כרוניות נפוצות

ד"ר צחי הרץ B.Pharm. Ph.D.
יועץ בנושאי תרופות ותוספי תזונה

דלקת היא תגובה פיזיולוגית אופיינית לזיהומים ולפגיעה ברקמות. תהליכים דלקתיים שנכשלים בבקרתם העצמית עלולים להפוך למחלה כרונית.

הדיאטה המערבית וסגנון החיים המערבי, הכולל חשיפה לזיהומים סביבתיים וסטריס, עלולים לקדם את התהליך הדלקתי הכרוני. צריכה של פירות וירקות, עתירי נוגדי-חימצון, בתוספת מרכיבים ייחודיים כמו חומצות שומניות מסוימות ופרוביוטיקה או תוספי תזונה המכילים רכיבים אלו, עשויים לסייע במניעת חלק מהמצבים הדלקתיים הכרוניים, ואף לתרום לריפויים.

עם הזמן, דלקת כרונית עלולה להוביל להגדלת העומס בזני חמצן פעילים (ROS), שאינם מנוטרלים על ידי מנגנוני נוגדי החמצון הטבעיים. חוסר האיזון הנוצר במאזן הרדוקס, עלול להביא לייצור בלתי מבוקר של גורמים פרו-דלקתיים ולהמשך התהליך הדלקתי. מחלות או מצבים דלקתיים, בעלי מרכיבים דלקתיים מוכרים, ניתנים לטיפול עם תרופות נוגדות-דלקת. קיימים אף מרכיבים תזונתיים רבים, העשויים להשפיע על אלמנטים שונים של תהליך הדלקת, ולכן שינויים תזונתיים או שימוש בתוספי תזונה, עשויים לסייע במצבים אלו (2).

מעבר לכך, העניין ההולך וגובר בשימוש במרכיבי תוספי תזונה עשוי לשקף אי-שביעות רצון מסוימת מטיפול תרופתי קונבנציונלי ומתופעות לוואי של תרופות. במקביל, קיימת נטייה גוברת לשימוש במוצרים "טבעיים" ו"בטוחים" יותר, גישה הזוכה לעידוד מתעשיית מרכיבי תוספי התזונה (3).

דלקות כרוניות נפוצות

מצבי דלקת כרוניים מעורבים במיגוון רחב של מחלות. הסקירה מתמקדת בפעילות של קבוצות מסוימות של מרכיבי תזונה ותוספי תזונה, אשר נחקרו במודלים של חיות ניסוי ובניסויים קליניים בבני אדם, לגבי פעילותם על ההתבטאות התסמינית והקלינית, בשלוש קבוצות של מחלות דלקתיות כרוניות נפוצות: מחלות ארטריטיות (אוסטיאוארטריטיס ודלקת מיפרקים שיגרונית), מחלות מעיים דלקתיות (קוליטיס כיבית ומחלת קרוהן) ומחלות נשימה (אסתמה).

לקת היא מנגנון הגנה נורמלי, המגן על האדם מזיהומים ומפגעים אחרים. במצב נורמלי, הגוף סביל לזיהומים או לגורמים סביבתיים שונים, שאינם מהווים עברו איום משמעותי. סבילות זו, מתבטאת בתגובה דלקתית, המוגבלת-מעצמה, נשלטת בצורה הדוקה על ידי הגוף ומסתיימת במהירות.

לעיתים, התגובה הדלקתית, מופעלת על ידי תפקוד לקוי של הריקמה, וזאת, על מנת לסייע בשחזור תפקוד הריקמה וההומיאוסטזיס. חוסר התפקוד הריקמתי, יכול להיגרם כתוצאה ממוטציות או מגורמים סביבתיים. אם היעדר תפקוד הריקמה נמשך לאורך זמן, הדלקת הופכת כרונית, ואז עלול להתרחש נזק בלתי-הפיך ברקמות ויתפתח תהליך של מחלה.

מחלות דלקתיות כרוניות רבות, שאינן נגרמות כתוצאה מזיהום או פציעה, קשורות כנראה עם מצבים מודרניים אשר לא היו קיימים במהלך האבולוציה המוקדמת של בני האדם, כמו זמינות גבוהה של מרכיבי מזון עתירי-קלוריות, רמה נמוכה של פעילות גופנית, חשיפה לתרכובות רעילות והזדקנות (1).

מרבית המחלות הדלקתיות הכרוניות, מאופיינות על ידי ייצור יתר של מדיאטורים, הפועלים להגביר את התהליך הדלקתי, ותורמים לכן, לנזק ריקמתי כבד ולתסמינים הקליניים, הניצפים כתוצאה מכך.

בנקודה מסוימת, הנזק הריקמתי עלול להביא לאיבוד תפקוד המחסומים הפיזיים של הריקמה ולחשיפת האנטיגנים של הריקמה עצמה. חשיפה זו, עלולה להביא לאיבוד הסבילות של הריקמה ולתגובות ספציפיות וממושכות כנגד אנטיגנים עצמיים כמו למשל, פלורת המעיים, במחלות כמו מחלת קרוהן (CD) וקוליטיס כיבית (UC), וסחוס בדלקת מיפרקים שיגרונית (RA).



ארטריטיס

ארטריטיס היא דלקת של המיפרקים, אך מונח זה מתייחס ליותר מ-100 מחלות ראומטיות העלולות לגרום לכאב, אדמומיות, חום, נפיחות קישיון וירידה בתפקוד המיפרקים. מחלות אלה עלולות לפגוע אף בחלקים אחרים של הגוף. סוגים נפוצים של ארטריטיס כוללים, בין היתר, אוסטיאוארטריטיס (OA), מחלת מיפרקים דגרטית של הגיל המבוגר ודלקת מיפרקים שיגרונתית (RA), מחלה אוטואימונית נפוצה, המאופיינת על ידי דלקת כרונית של הסינוביום של המיפרקים (4).

מחלות מעיים דלקתיות (IBD)

מחלות מעיים דלקתיות (IBD) כוללות מצבים עם תגובה אימונולוגית כרונית או נשנית ותהליך דלקתי של צינור העיכול, עם אטיולוגיה לא ידועה. ה-IBD הנפוצות ביותר הן קוליטיס כיבית (UC) ומחלת קרוהן (CD). IBD כרוכות כנראה, במצבים שמעורבים בהם מרכיבים גנטיים וסביבתיים, כאשר התוצאה הסופית נקבעת על ידי תגובה אימונולוגית אבנורמלית למיקרופלורה טבעית במעי, באנשים עם מחסום אפיתליאלי מוחלש. בין הגורמים הסביבתיים: דיאטה בסגנון מערבי וסטרס פיזיולוגי ממושך, עלולים להוות גורמים המשפיעים על התפתחות IBD. סטרס אף תרם להישנות של UC, במודלים של בעלי-חיים (5).

אסתמה

אסתמה היא מצב של דלקת כרונית של דרכי הנשימה, הקשור בדרך כלל לפגיעה בבקרה של מערכת החיסון. באסתמה אלרגית, החשיפה לאלרגנים גורמת להתקפי קוצר נשימה לסירוגין, היפר-ריאקטיביות של דרכי הנשימה, צפצופים ושיעול. המחלה משלבת גורמים גנטיים וסביבתיים. באסתמה אלרגית, מיגוון של תאי דלקת חודרים לאפיתל דרכי הנשימה ומשחררים מדיאטורים שונים, העלולים להביא לתגובות דלקתיות ולאיגון מחדש של דרכי הנשימה (6).

מרכיבי מזון ותוספי תזונה ומצבי דלקת כרונית

חומצות שומניות

חומצות שומניות רב-בלתי רוויות (PUFAs) מהסדרות אומגה-3 (n-3), ואומגה-6 (n-6) מהוות חומרי מוצא למדיאטורים ליפידים פוטנטיים, הנקראים איקוסנואידים, הממלאים תפקיד חשוב בבקרה של דלקת. איקוסנואידים הנגזרים מ-n-6 PUFAs, כמו למשל מחומצה אראכידונית, הם בעלי תפקוד פרו-דלקתי ואימונואקטיבי, בעוד שאיקוסנואידים הנגזרים מ-n-3 PUFAs פרו-דלקתיים חלשים יותר או בעלי תכונות אנטי-דלקתיות (7). EPA ו-DHA (n-3 PUFAs) המצויות בדגים שומניים ובתוספי תזונה המכילים שמן דגים, מסוגלות לעכב באופן חלקי מספר אספקטים של דלקת, כמו גם ייצור של איקוסנואידים פרו-דלקתיים, המיוצרים מחומצה אראכידונית (n-6 PUFA). במקביל, EPA מביאה לייצור של איקוסנואידים בעלי פעילות ביולוגית נמוכה יותר, מאשר אלו המיוצרים מחומצה אראכידונית. EPA ו-DHA מביאות אף לייצור של מדיאטורים אנטי-דלקתיים - רסולינינים ופרוסקטנינים, בהתאמה (8). רמת החומצה האראכידונית עלולה לעלות בתאי דלקת בגוף, כתוצאה מצריכת דיאטה מערבית, העשירה בחומצה זו. בעשורים האחרונים, נצפתה עלייה משמעותית ביחס של נגזרות n-3:n-6 (~1:15) בגוף, מה שנמצא בהתאמה עם העלייה בשכיחות של מחלות דלקתיות כרוניות (9).

עלייה בצריכה של n-3 PUFAs כמו EPA ו-DHA, שניתנו בד"כ כשמן דגים במסגרת הניסויים, הביאה לעלייה בחלקים היחסיים של חומצות שומניות אלו בפוספוליפידים של תאים דלקתיים, באופן תלוי-מינון, ועל חשבון חומצה אראכידונית.

ארטריטיס

תוספת של שמן דגים או של n-3 PUFAs הראתה שיפורים במודלים של דלקת מיפרקים שיגרונתית (RA) בבעלי חיים, כמו דחיית האתחול של ארטריטיס, או הפחתת החומרה ושיפור פתולוגית המיפרקים. ניסויים בחולים עם RA, אשר בחנו השפעות על סמנים דלקתיים, דיווחו על השפעות אנטי-דלקתיות של שמן דגים. מספר ניסויים קליניים כפולי-סמיות, מבוקרי-אינבו ואקראיים בחנו את ההשפעה של שמן דגים על RA. המינון של n-3 PUFAs היה בממוצע 3.5 גר'יום. זוהי רמה גבוהה מידי להשגה באמצעות הדיאטה, אך ניתנת להשגה באמצעות תוספי תזונה.

כמעט כל הניסויים בחולי RA, כמו גם ניסויים בחולים עם כאבי מיפרקים שניוניים (למחלת מעיים דלקתית וכאבי מחזור), הראו תועלת מסוימת של שמן דגים, אשר התבטאה בהפחתת משך קשיות הבוקר של המיפרקים, הפחתה במספר של מיפרקים רגישים או נפוחים, הפחתת כאב במיפרקים, הגדלת עוצמת האחיזה והפחתת השימוש בתרופות אנטי-דלקתיות נון-סטרואידיות (NSAIDs) (11,10,8).

קיימים רק מעט ניסויי In vivo של n-3 PUFAs באוסטיאוארטריטיס (OA), בהשוואה ל-RA. למרות עדויות מדעיות התומכות בחפיפה מולקולרית בין RA ל-OA ובהימצאות גבוהה יותר של OA, יחסית ל-RA.

בחינת ההשפעה של n-3 PUFAs, על מטבוליזם של סחוס אוסטיאוארטריטי, הראתה הפחתת מדיאטורים של דלקת, המעורבים בפתוגנזה של OA, ללא השפעה על התבטאות של גורמים אחרים הקשורים להומיאוסטזיס ריקמתי נורמלי (12). שילוב של EPA ו-DHA עם גלוקוזאמין, בחולים שסבלו מ-OA של הברך או הירך, השיג הפחתה של 80% בניקוד הכאב, בהשוואה לקבוצת הביקורת (13).

IBD

ההוכחה הראשונה לחשיבות הצריכה התזונתית של n-3 PUFAs בשיפור דלקת אינטסטינלית, נתקבלה מהתצפית האפידמיולוגית של היארעות נמוכה של IBD באסקימואים.

n-3 PUFAs עוברות אינקורפורציה בקלות לרירית מודלקת של המעי, ומפחיתות את תכולת החומצה האראכידונית ברירית. במודלים של בעלי חיים הודגם, כי שמן דגים הוא בעל השפעה מגנה מפני דלקת במעי. חסר של n-3 PUFAs בחולי IBD דווח על ידי מספר חוקרים, אך לא אושר על ידי חוקרים אחרים. קיימות תוצאות שליליות, לגבי השימוש ב-n-3 PUFAs לצורך רמיסה ב-UC ובאופן מתון יותר לגבי השימוש ב-CD (14).

אסתמה

קיימת השערה כי עלייה בצריכה של n-6 PUFAs, ובמקביל, צריכה בלתי מספקת של n-3 PUFAs, עלולות להיות קשורות, לעלייה בהיארעות של אסתמה. קיימים אף נתונים אפידמיולוגיים המצביעים על קשר בין צריכת רמות גבוהות של n-6 PUFAs, או רמות נמוכות של n-3 PUFAs, לבין אסתמה בילדות ומצבים אלרגיים.

מספר ניסויים, דיווחו על השפעות אנטי-דלקתיות של שמן דגים בחולים עם אסתמה, כמו למשל, ירידה בייצור מדיאטורים דלקתיים (15). מינון גבוה של EPA ו-DHA הפחית באופן משמעותי את הריכוזים של מדיאטורים דלקתיים בליחה, בקבוצת החולים שנטלה שמן דגים, ושינוי זה לווה בשיפור בתפקוד הריאתי (16).

כמעט כל הניסויים

בחולי RA, כמו גם

ניסויים בחולים

עם כאבי מיפרקים

שניוניים (למחלת

מעיים דלקתית

וכאבי מחזור), הראו

תועלת מסוימת של

שמן דגים, אשר

התבטאה בהפחתת

משך קשיות הבוקר

של המיפרקים,

הפחתה במספר של

מיפרקים רגישים

או נפוחים, הפחתת

כאב במיפרקים,

הגדלת עוצמת

האחיזה והפחתת

השימוש בתרופות

אנטי-דלקתיות

נון-סטרואידיות

(NSAIDs)





טובה בחולים, במהלך הטיפול הפרוביטי (20). בניסוי אחר, שימוש בתוספת של זן אחד בלבד לקטובצילוס (LGG) GG, השפיע על הרכב המיקרופלורה, אך לא הראה שיפור קליני בפאוצ'יטיס (21). במספר ניסויים נמצאה יעילות דומה בין שילובי פרוביטיקה וטיפול תרופתי אנטי דלקתי (נגזרות 5-ASA) במניעת הישנות של CD ובטיפול בקוליטיס אקוטית קלה או בקוליטיס כרונית (2).

ניסויים תזונתיים, שבהם השפעת מוצרי מזון חלב מותססים עם ביפידובקטריה, הראו השפעה חיובית על שמירת רמיסה ומניעת הישנות בחולי UC (22,23).

מתן פרוביטיקה (אוליגופרוקטו) הפחית תסמיני דלקת בילדים בגיל הגן (גזים, שלשול, הקאות וחום). הפחתה זו נמצאה בקורלציה עם שינויים בפלורת המעי - עלייה ברמת הביפידובקטריה וירידה ברמות חיידקי קלוסטרידיום וסטפילוקוקים מזיקים (24).

סינביטיקה, שכללה אינולין (פרוביטיקה) וביפידובקטריה (פרוביטיקה) ניתנה לחולים עם UC פעילה, והביאה לעלייה גדולה במספר של חיידקי הביפידובקטריה ברירת המעי, הפחיתה רמות עולות של מדיאטורים דלקתיים, ושיפרה את הדלקת בריקמת המעי (25).

נוגדי חמצון

קיימת אינטראקציה חזקה בין עקה חימצונית לבין דלקת. יצירה של אלמנטים מחמצנים, או זני חמצן פעילים (ROS) כמו אניונים של סופראוקסיד, רדיקלים הידרוקסילים ומימן-על-חמצני על ידי הגוף, היא חלק ממנגנון ההגנה הטבעי של הגוף והתגובה הדלקתית הנורמלית.

כאשר מתרחש זיהום, נייטרופילים הם בין התאים הראשונים המגיעים לרקמה המודלקת, מייצרים ומשחררים כמויות גדולות של ROS, בצורה מבוקרת, וזאת, כדי לחסל את הפולש. אותם מחמצנים, הנוצרים כחלק מהתגובה הדלקתית, עלולים לפגוע במרכיבים של תאי הגוף, כמו למשל בחומצות השומניות הרב-בלתי רוויות בממברנות התאים ולקדם תהליך דלקתי כרוני (26).

עקה חמצונית מוגדרת כעודף ברמות של מחמצנים על פני נוגדי-חמצון במערכת ביולוגית. מחמצנים ומרכיבי תא מחומצנים פועלים דרך גורמי שעתוק ומביאים ליצור של איקסונואידים וציטוקינים דלקתיים. אחד המנגנונים, באמצעותם ניתן להפחית ייצור של מדיאטורים דלקתיים, עשוי להיות מניעת עקה חימצונית וזאת ניתן להשיג, באמצעות נוגדי-חמצון, כמו ויטמין C, E, מרכיבים צמחיים שונים ואחרים. למרות השפעתם על הפחתת סמנים דלקתיים, שניכרו במינונים גבוהים של ויטמינים C ו-E, בניסויי מבחנה וניסויי בעלי חיים, נערכו רק מעט ניסויים קליניים, ובמתודולוגיות המקשות על הסקת מסקנות.

ויטמין C - ארטריטיס, IBD ואסתמה

ויטמין C (חומצה אסקורבית), הוא נוגד חמצון מסיס מים, המצוי בפירות, ירקות ומיצים בדיאטה. צריכתו חיונית לבני אדם, כיוון שאינם מסוגלים ליצור. לאחר הצריכה, הרמות של ויטמין C ברקמות גבוהות יחסית, שם הוא עשוי להיות פעיל כנגד ROS.

רמות נמוכות של ויטמין C, ירידה בתכולת צורתו המחוזרת, ועלייה משמעותית ביחס בין הצורה המחומצנת והמחוזרת של ויטמין C, נמצאו בנוזל סינוביאלי, של מיפרקים של חולי RA, בביופסיות של המעי הגס מאזורי דלקת, לעומת אזורי שאינם דלקתיים, בחולי CD ובחולי UC ובנוזלי הריאות של ילדים ומבוגרים עם אסתמה, מה שהעיד על עקה חימצונית מחד ועל פעילות נוגדת חמצון של ויטמין C באתרי מחלה אלה, מאידך (27,28,29).

ניסויי התערבות מעטים ומספר ניסויים אפידמיולוגיים הראו, כי תוספת ויטמין C, או צריכה של מזונות עתירי ויטמין C, הדגימו קורלציה הפוכה בין רמות הויטמין לפעילות מחלה בחולי RA, לרמות סמני חמצון שומנים בחולי CD ו-UC ולתדירות התלקחויות המחלה וחומרתן בחולי אסתמה (28,30,31).

פרוביטיקה, פרהביטיקה וסינביטיקה

אפיתל המעי של צינור העיכול והמיקרופלורה הקשורה אליו, חיוניים להגנת הגוף. המיקרופלורה הטבעית של המעי מפרקת אנטיגנים בצינור העיכול ומעכבת הידבקות של חיידקים פתוגניים למעי ואיכלוסו על ידם.

מיקרופלורה בריאה ומאוזנת מכילה מספרים גדולים של ביפידובקטריה ולקטובצילי, שפעילותם גוברת על זו של חיידקים אחרים, העלולים להיות מזיקים. בעת הלידה, צינור העיכול של התינוק הוא סטרילי, אך עובר איכלוס מהיר עם מיקרופלורה מהאם והסביבה. חומצות שומניות קצרות שרשרת (SCFA), המיוצרות באמצעות תסיסה על ידי ביפידובקטריה, מסייעות להגן על התינוק, ואח"כ על האדם הבוגר, מפני זיהומים.

ניסויים עם בעלי חיים נטולי-חיידקים הדגימו את החשיבות של מיקרופלורת המעי עובר התפתחות נורמלית של צינור העיכול וסטימוולציה של מערכת החיסון. שינויים במאזן המיקרוביאלי במעי עלולים לגרום לחוסר-איוון (דיסביוזיס) הקשור עם מצבי מחלה שונים, הנעים מ-IBD נפוצות ועד לאקטיביציה של AIDS והתפתחות של אטופיה (17).

פרוביטיקה מוגדרת כ"מיקרואורגניזמים חיים", שכאשר הם נצרכים בכמויות מספיקות, מעניקים תועלת בריאותית לגוף. חיידקים המייצרים חומצה לקטית, כמו לקטובצילי וביפידובקטריה, ממקור הומני, הם הפרוביטיקה שבה נעשה השימוש הנפוץ ביותר. ניתן למצוא פרוביטיקה במוצרי חלב מותססים, אבקות פרוביטיקות, משקאות או תוספי תזונה. השפעות פרוביטיקה עשויות להיות ישירות או עקיפות, באמצעות שינוי של המיקרופלורה האנדוגנית של המעי או השפעה על מערכת החיסון.

פרהביטיקה מוגדרת כמרכיבי מזון שאינם מעוכלים ואינם נספגים (בד"כ אוליגומרים של הקסוז), המותססים במעי, ומביאים לשינויים ספציפיים בהרכב ו\או בפעילות של המיקרופלורה הגסטרואינטסטינלית, ולכן מעניקים תועלת בריאותית לגוף. התסיסה הסלקטיבית ע"י מיקרופלורת המעי מקדמת גדילה של קבוצות מסוימות של חיידקים (כמו ביפידובקטריה ולקטובצילי), חיידקים אחרים מושפעים לרעה (פתוגנים) וחלקם לא מושפעים כלל (קומנסאליים). סינביטיקה היא שילוב של פרהביטיקה ופרוביטיקה הניתנים יחדיו.

ארטריטיס

הוצע בעבר כי השיפור במצב הקליני בארטריטיס אחרי שינויים תזונתיים, קשור לשינויים במיקרופלורת המעי, העשויים להשפיע על האתגר האנטיגני ומכאן, להשפיע על הדלקת, בחולים עם RA. ניסוי פרוביטיקה ב-RA לא הצליחו להראות שיפורים במצב הקליני או במדדי מעבדה של החולים, למרות שניצפו שיפורים תפקודיים מסוימים בקבוצות הטיפול הפרוביטי, והחולים דיווחו, באופן סובייקטיבי, על הרגשה טובה מהטיפול (18,19).

IBD

נתונים רבים מניסויי בעלי חיים ומתצפיות קליניות רמזו, כי מיקרופלורת המעי עלולה להיות קשורה להנעת התגובה הדלקתית האבנורמלית בפונדקאי בעל רגישות גנטית, מה שעלול להוביל לדלקת כרונית ב-IBD. קשר זה הביא לבחינת השימוש בפרוביטיקה כאמצעי לשיחזור ההומיאוסטזיס המיקרוביאלי והאימונולוגי.

למרות תוצאות מבטיחות לגבי זני פרוביטיקה יחידים, במודלים ניסויים של קוליטיס, הרי בניסויי התערבות באנשים לטיפול ב-IBD, התוצאות היו מגוונות יותר.

שילובי זני פרוביטיקה מסוימים (ביפידובקטריה ולקטובצילי - VLS#3), הראו יעילות בטיפול בדלקת המאגר (Pouchitis), סיבוך של ניתוח לטיפול בקוליטיס כיבית. כמו כן, נשמרה איכות חיים

ניסויי התערבות

מעטים ומספר

ניסויים

אפידמיולוגיים

הראו, כי תוספת

ויטמין C, או צריכה

של מזונות עתירי

ויטמין C, הדגימו

קורלציה הפוכה

בין רמות הויטמין

לפעילות מחלה

בחולי RA, לרמות

סמני חמצון

שומנים בחולי CD

ו-UC ולתדירות

התלקחויות המחלה

וחומרתן בחולי

אסתמה



ויטמין E - ארטריטיס ואסתמה

ויטמין E נפוץ למדי במיני מזונות שונים, ומורכב בעיקר מאלפא וגאמא-טוקופרול. הויטמין פעיל כנוגד חמצון בפאזה השומנית. רמות נמוכות של נוגדי חמצון (אלפא-טוקופרול, בטא-קרופן וסלניום) נמצאו כגורם סיכון ל-RA במהלך תקופת מעקב של 20 שנה, במסגרת ניסוי מקרה-בקורת בפינלנד (2). למרות הפחתה משמעותית בכאב, אשר חוו חולי RA שקיבלו תוספת של ויטמין E, במינונים גבוהים, לא ניצפו שינויים במדדים הקליניים והביוכימיים של הדלקת, באותם חולים, כמו גם בחולי אסתמה שקיבלו תוספת של ויטמין E בניסוי מבוקר אחר (32,29).

קרוטנואידים - מצבים דלקתיים

קרוטנואידים הם חומרי צבע נפוצים, האחראים לצבעם של פירות וירקות מסוימים. רמות של קרוטנואידים בפלסמה הם מדד שימושי לרמת הצריכה של ירקות ופירות. בטא קרופן, הוא הקרוטנואיד עם פעילות פרו-ויטמין A הגבוהה ביותר. קרוטנואידים נחשבים כבעלי פעילות אימונומודולטורית בבני אדם.

בעוד בטא-קרופן נחקר באופן נרחב, קיימים רק נתונים מעטים עבור קרוטנואידים אחרים. הודגם יחס הפוך בין ריכוזי בטא-קרופן בפלסמה ורמות של סמנים ביולוגיים של דלקת, בניסויים בחולים קשים, כמו גם, במהלך הערכה חוזרת של ניסוי הסקר הלאומי III לבחינת הבריאות והתזונה (33).

צריכה גבוהה של פירות וירקות עשירים בקרוטנואידים במשך 4 שבועות, שנבחנו בניסוי קליני מבוקר, באנשים בריאים, לא השפיעה על סמנים של תפקוד אימונולוגי, אך נמצאה כבעלת פוטנציאל להפחית התפתחות של תהליכים דלקתיים (34).

פוליפנולים - ארטריטיס, IBD ואסתמה

פוליפנולים, הם מטבוליטים שניוניים של צמחים המעורבים בפיגמנטציה, רבייה והגנה בפני פתוגנים. פוליפנולים הם נוגדי החמצון הנפוצים ביותר בדיאטה. צריכתם מהדיאטה, בעיקר מפירות וירקות (קוורצטין, רוטין, הספרידין וכו'), אך גם ממיצים, תה, קפה ושוקולד (EGCG וקאטכנים אחרים), יין אדום (רזברטרול), תבלינים (כורכומין) ועוד, גבוהה פי כמה מצריכתם של ויטמין E, C או קרוטנואידים (35).

פלאבונואידים הם הפוליפנולים הנפוצים ביותר בדיאטת בני האדם. פלאבונואידים בדיאטה נחשבים כבעלי תועלות בריאותיות, עקב תכונותיהם נוגדות החימצון ונוגדות הדלקת (36). הפלאבונואיד רוזברטרול הראה פעילות אנטי-דלקתית בחיות ניסוי, במודלים של ארטריטיס, של מחלת המעי, אנטרוקוליטיס ושל אסתמה (35,36). הפוליפנול כורכומין (משורש הכורכום) ונוגדויותו נמצאו יעילים במניעת דלקת של המיפרקים, במודל של חיות ניסוי, כאשר הטיפול החל, לפני, אך לא אחרי, הופעת דלקת המיפרקים. מינונים גבוהים של כורכומין, הראו אף פעילות אנטי-ראומטית ונוגדת כאב בחולים עם אוסטיאוארטריטיס (37,38). כורכומין הראה פעילות מגנה במודלים של IBD, בחיות ניסוי ובניסויי התערבות בני אדם, הפחית את השימוש בתרופות, בחולי פרוקטיטיס, את פעילות המחלה בחולי CD ואת שיעור ההישנות של UC (37).

מיוגון של פוליפנולים ופלאבונואידים אחרים, כמו רוטין, קוורצטין, הספרידין, EGCG ועוד, הראו השפעות אנטי-דלקתיות בחיות ניסוי, במודלים של RA, מחלות מעי דלקתיות או של אסתמה (36). ניסויי אוכלוסיה בפינלנד ובהולנד הראו קורלציה הפוכה בין צריכה של פלאבונואידים מהדיאטה, לבין היארעות של אסתמה ומחלת ראות חסימתית כרונית (39,40).

בחלק מהניסויים שתוארו לא נמדדו רמות הפוליפנולים בנוזלי הגוף, מה שמקשה על הסקת מסקנה לגבי המולקולות האחראיות להשפעה האנטי דלקתית. יש לציין, כי רק 1% מהפוליפנולים שנצרכים, גם נספגים, עם הבדלים גדולים בין הפוליפנולים השונים.

לסיכום

סגנון החיים המערבי, הכולל חשיפה מתמשכת לזיהום וסטריס, צריכה דלה של פירות, ירקות, פוליפנולים ונוגדי חמצון אחרים, עלול להגדיל את הסיכון של תהליכים דלקתיים להפוך לכרוניים. ייתכן אף, שגורמים אלה תורמים לעלייה בשכיחות הדלקת הכרונית, במקביל לעלייה בנטייה לסגנון חיים מערבי. מרכיבים תזונתיים מסוימים, שחלקם חסרים בדיאטה המערבית, הסתמנו כבעלי פוטנציאל להשפיע על מצבים דלקתיים שונים, אך מספר הניסויים הקליניים המבוקרים, שבחנו את השפעת ההתערבות של מרכיבים אלו, הינו מוגבל, ומתודולוגיות הניסויים לא תמיד התאימו למצבים דלקתיים ספציפיים.

קיימת רמה טובה של ביסוס לגבי תועלת של הוספת חומצות שומניות רב-בלתי רוויות מסוג אומגה-3 להפחתת תסמיני דלקת, וייתכן אף להפחתת השימוש בקורטיקוסטרואידים ותרופות נוגדות דלקת נון-סטרואידיות, בחולי RA. קיים ביסוס פחות חזק לגבי היעילות ב-UC ובאסתמה. ייתכן כי המינונים בהם השתמשו בניסויים היו נמוכים מכדי לבטא השפעה תרופוטית, וכי צורת החומצות השומניות החופשיות (EPA ו-DHA) עדיפה על פני הצורות האחרות הקיימות בשמן דגים.

פורסמו רק מעט ניסויים אקראיים, כפולי סמיות, מבוקרי-אינבו של תוספת פרוביוטיקה, כהתערבות תרופוטית ואלה הדגימו, כי מינונים גבוהים של פרוביוטיקה, וכנראה ששילובים של לקטובצילי שונים עם ביפידובקטריה, או עם פרהביוטיקה, עשויים להיות יעילים יותר, בהפחתת הניקוד הדלקתי הקליני או בשימור רמיסה, מאשר זן יחיד של פרוביוטיקה.

נוגדי חמצון בתזונה מייצגים קו-הגנה חשוב כנגד פגיעה חימצונית ודלקתית, השכיחה בהתפתחות של מצבי מחלה רבים. קיים בסיס רחב, התומך בפוטנציאל ההגנה של נוגדי חמצון בתזונה, במניעת מחלות, מכיוון שעקה חימצונית, תורמת להתפתחות של מחלות רבות. עם זאת, במהלך ניסויים קליניים בבני אדם, במחלות דלקתיות כרוניות קיימות, השימוש בנוגדי חמצון, תרם מעט תועלת קלינית. שילוב של מספר נוגדי חמצון, הראה פעילות טובה יותר, מאשר מרכיבים יחידים. יש צורך בבירור עתידי של ההשפעות, של שילובים סינרגיסטיים של נוגדי חמצון על התהליך הדלקתי המתמשך, ועל השלבים השונים בו.

לכל המרכיבים שנסקרו יש פוטנציאל להשפיע על הנטייה למצבים דלקתיים כרוניים. עם זאת, מסתמנת האפשרות של תזונה, תפקיד גדול הרבה יותר במניעה מאשר בטיפול של מצבים דלקתיים כרוניים. ייתכן שתפקיד התזונה ותוספי התזונה הוא בתרומה לשימור הבקרה ההומיאוסטטית ובהכנת תשתית איתנה לפעילות הדלקתית הנורמלית הראשונית של הגוף כנגד זיהום, אלרגן או נזק ריקמתי, מה שעשוי לסייע במניעת ההתדרדרות לתגובות דלקתיות כרוניות.

ניסויים עתידיים לבחינת ההשפעה של מרכיבי תזונה על תסמינים של דלקת כרונית או סמני דלקת, עשויים לסייע בזיהוי המצבים הדלקתיים, אשר יפיקו תועלת משימוש במרכיבי תזונה מסוימים או משילוביהם. נכון לעכשיו, צריכת דיאטה מגוונת, עשירה בפירות וירקות, ונטילת תוספי תזונה מתאימים באופן מתון, על פי הצורך ובהמלצה מקצועית, עשויים לשמור על הבריאות, ולסייע במניעת תהליכים דלקתיים כרוניים.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

הפוליפנול כורכומין

(משורש הכורכום)

ונגזרותיו נמצאו

יעילים במניעת

דלקת של המיפרקים,

במודל של חיות

ניסוי, כאשר הטיפול

החל לפני, אך

לא אחרי, הופעת

דלקת המיפרקים.

מינונים גבוהים

של כורכומין, הראו

אף פעילות אנטי-

ראומטית ונוגדת

כאב בחולים עם

אוסטיאוארטריטיס



חלב והשפעתו על התהליך הדלקתי

ד"ר רמית מעוז-סגל ופרופ' יהודה שיינפלד

המרכז האוטואימוני ע"ש זבלודוביץ, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

במחקרים שפורסמו בשנים האחרונות, נקשרו לחלב סגולות בריאותיות רבות וביניהן צימצום הסיכון לפתח תיסמונת מטבולית, ירידה בתחלואה קרדיוואסקולרית והפחתת הסיכון למחלת הסרטן. התהליך הנמצא בבסיסן של מחלות אלה הוא התהליך הדלקתי (אינפלמטורי).

מאחר ולתזונה יש השפעה משמעותית מאוד על תפקוד מערכת החיסון ועל תהליכים דלקתיים, במאמר זה ברצוננו להתמקד בהשפעות של צריכת החלב על התהליך הדלקתי, שנמצא בבסיסן של המחלות שהוזכרו לעיל, כמו גם במחלות נוספות.

התהליך הדלקתי

מקור המושג 'דלקת' הוא במילה 'דליקה', וכך גם בשפה האנגלית (Inflammation, Flame). דלקת היא התהליך המתרחש בגופנו ע"י מערכת החיסון בתגובה לנוק. התהליך הדלקתי יכול להופיע בכל רקמה בגוף. התהליך הדלקתי מתחיל בד"כ כתוצאה מחשיפה למחולל זיהומי (למשל חיידקים, וירוסים או פטריות) או כתגובה לנוק חיצוני (טראומה). מדובר בתהליך חיוני להישרדות אשר מהווה את השלב הראשון בריפוי הגוף. בתהליך מעורבת מערכת החיסון, אשר מתגייסת לצורך תיקון השפעות הנוק. כתוצאה מהתהליך הדלקתי מופיעים (לא תמיד) סימני הדלקת הקלאסיים שהם נפיחות, כאב, אודם מקומי ותפקוד לקוי של האיבר. יש להבחין בין דלקת אקוטית, שהנה בד"כ על רקע זיהומי והיא קצרת מועד, לבין דלקת כרונית. המושג 'דלקת כרונית' מתייחס למצב בו מערכת החיסון אינה מצליחה להתגבר על הטיגור לדלקת באופן מוחלט, ולכן הדלקת ממשיכה להתקיים זמן רב, גם אשר הגורם לה חלף כבר מזמן.

מחלות אוטואימוניות (Autoimmune) הן קבוצה של מחלות שבהן מערכת החיסון 'תוקפת' תאים ורקמות וגורמת לגוף נזק. הסיבה למחלות הללו אינה ידועה, מקובל לחשוב כי מדובר בשילוב של מספר גורמים גנטיים, זיהומיים וסביבתיים. התהליך הדלקתי קיים בבסיסן של מחלות רבות וביניהן גם מחלות אוטואימוניות ומחלת הסרטן.

מ שחר האנושות, חלב הוא הנוזל המיועד להזנת גורי יונקים, וביניהם תינוקות האדם, עד שהם מסוגלים לעכל מזונות נוספים ואף לאחר מכן.

הסגולות הרפואיות המיוחסות לחלב הן רבות. פרט לחלבונים, שומנים ופחמימות, החלב מכיל גם ויטמינים ומינרלים חשובים, כגון ויטמין A, ויטמין B12 ו-B2 (ריבופלאבין), ניאצין, אשלגן, מגנזיום, זרחן ואבץ. בנוסף לכך, חלב מהווה מקור מצויין גם לסיידן, החיוני בעיקר לצמיחה והתפתחות עצמות השלד והשיניים.

צריכת חלב ומוצריו נחשבת ע"י רוב הרופאים והדיאטנים כחיונית למניעת מחלות, וראייה לכך הנה העובדה כי בשנים האחרונות אירגוני בריאות בעולם המערבי כגון הרשות האירופית לבטיחות המזון (EFSA) ומשרד החקלאות האמריקני (USDA) ממליצים על צריכת לפחות 3 מוצרי חלב ביום כחלק מתזונה מאוזנת ובריאה לכל הגילאים.

במחקרים שפורסמו בשנים האחרונות, נקשרו לחלב סגולות בריאותיות רבות וביניהן צימצום הסיכון לפתח תיסמונת מטבולית, ירידה בתחלואה קרדיוואסקולרית והפחתת הסיכון למחלת הסרטן. התהליך הנמצא בבסיסן של המחלות הללו הוא התהליך הדלקתי (אינפלמטורי). מאחר ולתזונה יש השפעה משמעותית מאוד על תפקוד מערכת החיסון ועל תהליכים דלקתיים, במאמר זה ברצוננו להתמקד בהשפעות של צריכת החלב על התהליך הדלקתי, שנמצא בבסיסן של המחלות שהוזכרו לעיל כמו גם במחלות נוספות.



חלב והתהליך הדלקתי

החלב מכיל קבוצת חלבונים בשם WHEY. קבוצה זו מכילה בעיקר אלפה וביטא לקטאלבומין (alpha & beta-Lactalbumin) וכן לקטופרין (Lactoferrin).

אלפא לקטאלבומין

תוספת של אלפא לקטאלבומין במודל חיה נמצאה כבעלת ערך אנטי-דלקתי וגורמת לעיכוב בפעילותם של האנזימים הפרו-דלקתיים Cyclooxygenase-2 (COX-2) ופוספוליפאזה (Phospholipase A₂). החוקרים הסיקו כי לאור התכונות האנטי-דלקתיות של הלקטאלבומין, יעיל להוסיפו לתזונתם של חולים במחלות דלקתיות שנוטלים טיפול נוגד דלקת. תוספת של החלבון לדיאטה היא בטוחה לאור היותו חלבון המצוי באופן טבעי במוצרי חלב רבים (1).

לקטופרין

חלבון נוסף המצוי בחלב הוא לקטופרין. לקטופרין הוא גליקופורטאין ששייך למשפחת הטרנספרינים (Transferrin) ולו תפקידים רבים, כגון קשירת ברזל. לקטופרין מצוי בעיקר בחלב-אם, אך גם בסוגי חלב נוספים כגון חלב פרה וכבש. הוא נמצא גם בהפרשות גוף כגון הרוק והדמעות. לקטופרין תכונות של חלבון נוגד חיידקים ומווסת את מערכת החיסון. החלבון שייך למערכת החיסון הלא-ספציפית הראשונית (Innate immune system), וזאת בשל יכולתו לדכא שיגשוג של חיידקים ופטריית, להגן מפני תהליך דלקתי, ואף לעודד גדילה ומיון של תאים חיוניים בהגנה מפני התהליך הדלקתי (2). כמו כן, הוא חשוב גם בהגנה מפני התפתחות של גידול סרטני. על פי מחקרים שונים, תוספת של לקטופרין לדיאטה היא בעלת ערך בריאותי וטיפול רב בהגנה מפני זיהומים, דלקת ומחלות סרטן, וכן שמירה על משק הברזל בגוף (3).

לקטופרין תפקיד חשוב במערכת העיכול כחלק מתפקידיו במערכת החיסון הלא ספציפית. הוא מהווה חלבון חשוב בהבשלה של מערכת העיכול בתינוקות. לאחרונה פורסם מחקר שבו הודגם כי בחזירים צעירים (כמודל למערכת העיכול של ילדים צעירים), שזונו מחלב פרה מועשר בלקטופרין ממקור אנושי, אשר יוצר בשיטות רקומביננטיות (Recombinant human lactoferrin), נצפתה ירידה במספר הנויטרופילים בדם ההיקפי ועלייה במספר הלימפוציטים, וכתוצאה מכך ירידה ביחס נייטרופילים-לימפוציטים (NLR) שמהווה מדד לירידה בהפתחה של התהליך הדלקתי. בנוסף לכך, נצפו שינויים "חיוביים" במראה של המעי הדק, לדוגמה סיסים גבוהים יותר בתרסירין ובאילאום. לא נצפה שינוי ברמת הציטוקינים בעקבות הזנת החזירים בחלב מועשר בלקטופרין. החוקרים הסיקו כי תזונה המכילה חלב עשיר בלקטופרין עשויה להיות בעלת ערך בריאותי למערכת העיכול (4).

בעבודה נוספת, צריכה של מוצרי חלב נמצאה כבעלת השפעה נוגדת דלקת בעכברים בריאים ובמודל של עכברים עם דלקת במעי הגס (Dextran sodium sulfate – DSS induced colitis) (5).

אותה השפעה נוגדת דלקת של תוספת לקטופרין לדיאטה נצפתה גם בתאים אנושיים מהמעי הדק. השפעה זו מתרחשת לאור הפרשת ציטוקינים נוגדי דלקת כגון IL-11 (6). גם לקטופרין ממקור בקר נמצא כבעל תכונות נוגדות דלקת. על רקע תכונות אלו של חלבון הלקטופרין, יש סכינות להעשיר את תזונתם של תינוקות שנולדו טרם זמנם (פגים) מתוך מטרה למנוע זיהומים בחיידקים במהלך האישפוז בטיפול נמרץ ילודים (7).

לעומת השפעותיו החיוביות של לקטופרין על מערכת העיכול, במחקרים שונים נמצא כי בילדים חולים בדלקת אוזינופילית של הושט אוזינופילית (Eosinophilic esophagitis), צריכת חלב תורמת להגברת התהליך הדלקתי, וכי מומלץ דווקא להמנע מצריכת חלב ומוצרי (8).

בנוסף לתפקידו בהבשלת מערכת העיכול ובהתמודדות עם מחלות דלקתיות של מערכת העיכול, ללקטופרין תפקיד חשוב גם במערכת הנשימה. תוספת של לקטופרין ממקור בקר לתאים ממקור הסמפונות מחולים בלייפת כיסטית (Cystic Fibrosis-CF) שהודבקו בזיהום בחיידקים (Burkholderia Cenocepacia), גרמה לירידה בהפרשה של ציטוקינים דלקתיים ולעלייה בהפרשה של ציטוקינים אנטידלקתיים. החוקרים הסיקו כי החלבון הוא בעל יכולת ריפוי וניתן יהיה לנצל אותו בעתיד לצורך טיפול בחולי (CF) (9).

שתיית חלב נמצאה כבעלת השפעה אנטידלקתית, בנוסף לתהליך בניית עצם, גם בנשים לאחר הבלות. בעבודה שבה נבדקו מדדים חיסוניים ב-38 נשים לאחר הבלות לאורך תקופה של 6 חודשים נמצא, כי תזונה עשירה בלקטופרין עשיר בריבונוקלאזה R-ELF (Ribonuclease-enriched lactoferrin) בעלת השפעה חיובית ביותר על המצב החיסוני, שהתבטאה בעיקר בשינוי ברמתם של ציטוקינים בדם ההיקפי ועל בריאות העצם. באותה עבודה נצפתה ירידה משמעותית בריכוז ציטוקינים דלקתיים IL-6 ו-TNF-α (Tumor necrosis factor alpha) ועלייה בריכוז של ציטוקינים נוגדי דלקת כגון IL-10. בנוסף לכך, נצפתה גם ירידה ברמה של RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) ו-CRP (C-reactive protein) לעומת אינבו (10). השפעה נוגדת דלקת נבדקה גם בקרב אוכלוסייה מבוגרת הכוללת גם גברים. נמצא שצריכת יוגורט פרוכייטי תורמת להפחתה ברמתם של מדדים דלקתיים בפגוציטים (Phagocytes) בדם היקפי באוכלוסייה מבוגרת, ועשויה לתרום להפחתה בעוצמה של תהליך דלקתי כרוני (11).

חומצה לינולאית מצומדת - CLA

להשפעתו המיטיבה של החלב יש גם אפקט על מחלות סרטן של המעי. מחקרים חדשים מגלים שצריכת מוצרי חלב קשורה בסיכון נמוך לפתח סרטן מסוגים שונים, ובפרט סרטן המעי הגס. מספר מחקרים מצאו שלחומצה לינולאית מצומדת (Conjugated linoleic acid) שנמצאת בחלב ומוצרי, יתרונות מרשימים במניעת מחלות דלקתיות כגון טרשת עורקים, מחלות סרטניות ושיפור תפקודה של מערכת החיסון. השפעה זו ככל הנראה מתרחשת על רקע ההשפעה נוגדת הדלקת של חומרים שונים המצויים בחלב על מערכת החיסון (12,13).

ויטמין D

גם ויטמין D נקשר בספרות הרפואית למערכת הנשימה. נמצא כי חסר ויטמין D נמצא בקשר ישיר לעלייה בשכיחות זיהומים בדרכי האוויר העליונות (14).

לצריכת חלב השפעה גם על המערכת הקרדיואסקולרית. חסר בויטמין D נקשר לסיכון גבוה יותר של מחלות קרדיואסקולריות, ותוספת של ויטמין D בחולים קרדיואסקולריים נמצאה מעלה שיעור השרדות בחולים הללו (15). כמו כן, במחקרים חדשים דווח כי צריכת מוצרי חלב קשורה בסיכון נמוך לפתח תיסמונת מטבולית. כמו כן, נמצא כי מוצרי חלב דל שומן מסייעים לאיזון לחץ הדם. במחקר שבו נבדקו 1514 גברים ו-1528 נשים בריאים (ללא מחלות כרוניות כלל או מחלות לב בפרט) בגילאים 18 עד 89, נמצא כי צריכת מוצרי חלב (חלב, גבינה ומשקאות יוגורט) גרמה לירידה ברמת מדדים דלקתיים שמאפיינים מחלות קרדיואסקולריות C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), and Tumor necrosis factor-α (TNF-α). התוצאות נשארו משמעותיות גם לאחר התאמתן לגורמים שונים כגון גיל, משקל, מגדר, פעילות גופנית, מסת גוף, הרגלי צריכת מזון וגורמים נוספים (16).

תזונה עשירה בויטמין D נמצאה כבעלת קשר ישיר למחלות רבות וביניהן מחלות שלד ועצם, מחלות קרדיואסקולריות, מחלות של בלוטת התריס (17), מחלות סרטן ומחלות אוטואימוניות (18). במחלות אוטואימוניות רבות כגון MS (Multiple Sclerosis), SLE (Systemic Lupus Erytematosus), Anti Phospholipis

לקטופרין שייך

למערכת החיסון

הלא-ספציפית

הראשונית (Innate)

(immune system)

וזאת בשל יכולתו

לדכא שיגשוג של

חיידקים ופטריית

להגן מפני תהליך

דלקתי, ואף לעודד

גדילה ומיון של תאים

חיוניים בהגנה מפני

התהליך הדלקתי





במחקר שבוצע

בעכברים שמנים

Diet-induced

obese mice (DIO)

נמצא כי צריכה של

משקאות חלב רזה

מועשרים בסידן

גרמה להפחתה

במשקל ובעקבותיה

להפחתת התהליך

הדלקתי ברקמת

השומן, שלא נצפתה

בקבוצת הבקרה של

עכברי DIO שהוזנו

בסידן בלבד

השומן הרווי שלו בנוגע לסיכון למחלת לב כלילית. כך שלמרות שמוצרי החלב מכילים שומן רווי, הם מכילים גם חלבונים, סידן ורכיבי תזונה נוספים, ופרופיל ייחודי של חומצות שומן, היכולים לסייע במניעת מחלות לב. בשנים האחרונות נערכו מחקרים רבים בהם נמצא קשר הפוך בין צריכת חלב ומוצרי חלב לבין מחלות לב וגורמי הסיכון להן, ביניהם השמנה בטנית, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית וסוכרת מסוג 2.

במחקר שבוצע בעכברים שמנים (DIO) mice נמצא כי צריכה של משקאות חלב רזה מועשרים בסידן גרמה להפחתה במשקל ובעקבותיה להפחתת התהליך הדלקתי ברקמת השומן, שלא נצפתה בקבוצת הבקרה של עכברי DIO שהוזנו בסידן בלבד (21).

צריכת חלב נקשרת בספרות הרפואית גם למניעה של סוכרת מסוג 2 וסיבוכיה. נמצא כי צריכת כמות מספקת של סידן, ויטמין D ומוצרי חלב עשויה לסייע במניעת סוכרת מסוג 2. מדענים מהפקולטה לבריאות הציבור בהרווארד, זיהו ב-2010 רכיב אשר נמצא במוצרי חלב בשם Trans-palmitoleic acid, אשר עשוי להקטין את הסיכון לחלות בסוכרת מסוג 2. בדגימות דם שנשמרו של אנשים שהיו במעקב של 20 שנה, נמצא שאלו עם רמה גבוהה של Trans-palmitoleic acid היו בעלי סיכון נמוך לפתח סוכרת (22).

מחלת הסוכרת אף היא נמנית על קבוצת המחלות הדלקתיות. בנוסף לתפקידה בתזונה של המחלה, דלקת מערכתית נחשבת היום כבעלת תפקיד חשוב בסיבוכים ארוכי טווח של מחלת הסוכרת. בחולי סוכרת שניזונו בתזונה עשירה בוויטמין D על ידי שתיית 250 מ"ל של משקאות יוגורט, נמצאה ירידה בציטוקינים דלקתיים כגון CRP ומדדי דלקת נוספים כגון IL-1 β , IL-6, Fibrinogen ו-Retinol binding protein-4 (23).

Syndrome ורבות אחרות. בחלק מהמחלות האוטואימוניות אף נמצא מיתאם קליני בין רמת ויטמין D לבין פעילות המחלה כגון RA-Rheumatoid Arthritis.

גם בחלק הפה יש לחלב השפעה מיטיבה. רופאי שיניים ממליצים על חלב כמשקה בטוח לשתיה בין הארוחות. צריכת חלב קשורה גם בשכיחות נמוכה יותר לעששת ודלקות חניכיים. כמו כן, הקזאין, הסיידן והזרחן שבגבינה מגנים על אמיל השן מפגיעה. לפי המלצת משרד הבריאות בישראל שהסתמך על המלצות מומחים, מומלץ לאכול בסיום כל ארוחה קוביית גבינה צהובה במשקל של כחמישה גרם (לאחוז השומן אין חשיבות). לפי ההשערה, השומן שמצוי בגבינות יוצר שכבה מגנה בפני חיידקי העששת. חומרים אחרים המצויים בגבינה כמו סידן, זרחן וחלבון אחראים להשפעותיה המטיבות על בריאות השיניים.

חלב, השמנה ותסמונת מטבולית

השמנת יתר מאופיינת בתהליך דלקתי וקשורה באופן הדוק לגורמי סיכון למחלות שונות כגון סוכרת, יתר לחץ דם, מחלת לב כלילית, רמה גבוהה של כולסטרול בדם, אסתמה ומחלות אוטואימוניות. מחקרים מהשנים האחרונות מראים שצריכת סידן וויטמין D מסייעת להורדה במשקל במהלך דיאטה (19). נצפה בסקרים שונים כי כשליש מהנשים בישראל (וכחמישית מהגברים), נמצאים בדיאטה, ורבים מהם אינם צורכים את הכמות המומלצת של סידן, מאחר ואינם צורכים כמות מספקת של חלב ומוצרי. אחת הסיבות להימנעות מצריכת חלב היא האמונה כי מוצרי חלב "משמנים". במחקרים שונים נצפה כי שילוב של מוצרי חלב דלי שומן בתפריט עוזר לירידה במשקל, ירידה במסת השומן ושמירה על המשקל לאורך זמן. כמו כן נמצא, כי סידן שמקורו במוצרי חלב משפיע יותר על הורדה במשקל, לעומת סידן שמקורו בתוספי מזון. כנראה שהסיבה לכך היא חומרים פעילים נוספים המצויים בחלב אשר משפיעים על חילוף חומרים בתאי השומן. לאור כל זאת, חלב ומוצרי חלב כמו יוגורט, גבינה ומוצרי חלב נוספים, דלי שומן וסוכר, צריכים להיות חלק בלתי נפרד מתכנית מאוזנת להפחתת משקל (20).

תמיכה נוספת לחשיבותה של צריכת חלב הוכרזה בפאנל של 17 מומחים מרחבי העולם שנשאו תזונה ומחלת לב כלילית. רוב המומחים סברו כי ההרכב התזונתי של המזון חשוב יותר מתכולת

לסיכום

כפי שהראנו, התהליך הדלקתי נמצא בבסיסן של מחלות רבות. לחלב על רבים מרכיביו יתרונות תזונתיים רבים הן באנשים בריאים והן באלו החולים במחלות הדלקתיות השונות. צריכת חלב ומוצרי חלב מומלצת ע"י מספר ארגוני בריאות בארץ ובעולם. לגבי אוכלוסיות קטנות עם הגבלות יחודיות בדיאטה כגון אוכלוסיית החולים עם אלרגיה לחלב, דלקת ושת אוטונופילית ומצבים אחרים, הדבר צריך להבדק.



את כניסתו של נדב לחדר הקדים החיוך. הוא הגיע אלי והבהיר "אני לא באמת מאמין אבל נותן פתח לסיכוי. מוכן לשמוע אולי יש משהו שאפילו האיש מהתור לקופה או מהקיוסק בקצה הבניאס עדיין לא הכיר. הרי גם לאמא שלו יש פסוריאזיס והיא ממש נקייה עכשיו. אני כבר מתורגל לזייף סקרנות לגבי השטיפות בקולה או דיקור סיני".

"לפני כמה שנים הגעתי למכון מצוחצח משם הטיסו את הדם שלי למעבדה אמריקאית. הם אבחנו שמוטב לי לא לאכול שמרים או בשר וגם להפחית בירקות שורש. היו עוד לאוים, כבר לא זוכר. ישבתי עם הדיאטנית המכובדת והיא אמרה לי שזה מצליח עם חלק מהאנשים, לא עם כולם. ידעתי על סעיף מילוט והסרת אחריות אבל בזכות כמה הצלחות ניסיתי כמה חודשים, כמעט שנה. זה הועיל אבל לא לפסוריאזיס. הוא אתי תמיד. חברים מהטירונות" אמר ונע באי נוחות בכסא וגם כמובן, צחקק. מתמיד? "לא באמת. רק מהטירונות. אני מודע להשפעת הלחץ. הייתי אז בסיירת. גם לגנטיקה אני מודע. עשיתי הרבה חיפושים ברשת. אני גם אחסוך ממך את השאלות הבאות: יש פסוריאזיס במשפחה וגם היום, בן ארבעים פלוס, כמהנדס ופיסיקאי יש לי לא מעט לחץ וחובות על הראש. כל אלו תורמים וודאי לפסוריאזיס לשגשג"

שאלות ליועץ:

- כיצד לנהוג במצב בו ניהול מחלה כרונית כרוך בניסיונות בלתי וודאים?
- באילו כלים כדאי לצייד את החולה במחלה כרונית?

תשובת היועץ – ד"ר משה משעלי, פסיכולוג

אמנם מחלת הפסוריאזיס הנה מקרה מאוד ייחודי ובאמת לא ברור אם הדיאטנית הנה המקום הטבעי לקבלת ייעוץ בסוגיית הטיפול הזה. אבל, ניתן להפיק ממקרה זה כמה תובנות והארות מגישת טיפול מתאימה להתמודדות עם מחלות כרוניות. וזאת משום שלכל אדם סיפור חיים וביוגרפיה משלו. הגישה הנרטיבית לטיפול שואפת להבנות למטופל סיפור ייחודי וטוענת כי קיים היגיון אמיתי העומד בבסיס התנגדותו לטיפול. במקרה של נדב מתקיימים שני צירים של התנגדות ויש לתת עליהם את הדעת ובעיקר, לא לבטלם.

קו התנגדות ראשון: המטופל מתחבט האם לתת הזדמנות לניסיונות טיפול נוספים מאחר ולטעמו, לו הייתה תרופה מועילה, כבר היה יודע עליה מחבריו לצרה. החשש מכישלון לנסות שוב רק בכדי להיכשל שוב מוכר בהתנהלות מטופלים עם מחלות כרוניות. משום כך יש להבין כי התנגדותו של המטופל אינה "באה להכעיס" אלא מתוך חוסר אונים, אשר נרכש מניסיונות לא מוצלחים המחזקים את ההתנגדות אשר תוארה בפתח.

קו התנגדות שני: בנרטיב של המטופל ניכר כי הוא מבין קוגניטיבית את הזיקה בין הלחץ הפסיכולוגי לבין התקדמות המחלה, אולם אינו מאמין שיוכל לעשות שינוי של ממש בתכונה מרכזית באישיותו במילים אחרות, הוא מקבל את עצמו כמו שהוא...

התבוננות בעבודתה של הדיאטנית עד כה מלמד כי ניסתה, ממניעים נכונים, לכפות עליו את הבנותיה ביחס למחלה והטיפול בה קרי: פחות לחץ= עיכוב התקדמות המחלה. "להתנסות ולא לוותר". לטעמה ייתכן והמטופל עוד לא מיצה את מכלול ההתנסויות בתחום ולו רק מהטעם שציין "יש הצלחות קטנות".

מאחר ונדב וגם הדיאטנית אינם מסופקים מן המצב נדרש חישוב מחודש. על הדיאטנית לומר: "חשוב לי לעשות ניסיון להבין יותר את ההיגיון בבסיס ההתנגדות שלך. מאז שאתה מכיר את המחלה אתה עושה מאמצים מרשימים להתמודד איתה, גם כאשר חווית כישלונות לצד זה אתה מוטרד מהבקשות החוזרות להפחית לחץ אם כי זו מטרה בלתי ריאליסטית לטעמך. בוא ננסה אסטרטגיה שונה אלא שהפעם אתה המוביל ובוחר בשיטות בהן תהיה מוכן להתנסות. אתה המומחה בהבנת המחלה וגם המוביל העיקרי בעיצוב דרך הפעולה".

בבניית הנרטיב החדש עלינו להפוך את המטופל ל"גיבור המרכזי" וגם לכותב בסיפור שאנו מבקשים להפיק, בו ישמשו אתגר ותקווה במקום ייאוש.

נרטיב לדוגמא: בהיסטוריה התעסוקתית שלך ניתן לזהות 2 תקופות מרכזיות העשויות לסייע לנו להכיר אותך וגם את גישתך למחלה. בפרק הראשון, כלוחם ביחידה מובחרת, הנך לומד את האויב לעומק, בוחן היכן הוא מתכוון והיכן מתרחב. כאיש מודיעין רכשת מיומנות מחודדת לבחינת תגובות מתוך תצפיות. איסוף מידע בטבלאות תצפית לגב תגובות הגוף למזונות נחוץ גם הפעם. בפרק השני, כמדען העוסק בפיסיקה, נוכל לבדוק, בתנאים של חיבה, מהם הגורמים המעלים את פעילותה של המערכת הסימפתטית האחראית על רמות הלחץ שלך ומציפים את דמך בהורמונים המחמירים את המחלה וביטוייה. שני המקצועות שרכשת: סייר ופיסיקאי יהיו למפתח בהתמודדות החדשה עם המחלה. האם אתה חש שאתה יכול להתגייס למשימת החקר הזה, בה אתה למעשה המנהיג המוביל ואני היועצת?

כאשר הבעיה של המטופל הופכת למרכז הטיפול ולחידה הדורשת פיצוח מצידו של "המתמודד האמיתי" תירקם ברית בין המטופל למטפלת ויש סיכוי טוב יותר למעורבות ושיתוף פעולה.

אחד מהסרטים המרגשים בנושא הפיכת "הטיפול החיצוני" לחווית טיפול פנימית מתואר להפליא בסרט "השמן של לורנצו". כל עוד הרופאים מתארים את מחלת הילד במושגים ביוכימיים זרים ומנוכרים פושים החידלון, הייאוש ואפילו הדיכאון. כאשר ההורים והילד מוצאים את הדרך להפוך לכותבי הסיפור ונשאבים לחיפוש מוצא אחר למצב, מתעוררת תקווה ובל נשכח בחיים כמו בסרטים יש גם סיכוי לסוף טוב.

הפקת התקווה להצלחה ולעשייה מצד הנועץ אינה אינטואיטיבית, אלא נבנית מאבני בניין המצויים בביוגרפיה האישית והתעסוקתית שלו. היכולת להעמיד אבני בניין מעולות אלו זו על גבי זו ולמשוך אותן בחומר הדבקה משובח משתכללת עם הניסיון בכתיבת סיפורים.

ספרים העשויים לסייע בעד המטפל לכתוב סיפור טיפולי מגייס:

- מעשה הסיפור הטיפולי - ד"ר חיים עומר, נחיל אלון
- אמצעים ספרותיים למטרות טיפוליות - וייט ואפטון

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



Review



מגזין מכון תנובה למחקר

כל גיליונות ה-Review לרשותכם בפורמט
אלקטרוני באתר מכון תנובה למחקר המיוחדש:

www.tnuva-research.co.il

